

**Neue C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-funktionalisierte N-heterozyklische Carbenliganden:  
Synthese von Metallkomplexen; Anwendung in Metathese und  
Aminierungsreaktionen**

Vom Fachbereich Chemie Technische Universität Kaiserslautern  
zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**

genehmigte Dissertation (D386)

vorgelegt von

**Kerstin Weigl**

(Diplom-Chemikerin)

geb. am 15.10.1979 in Bad Salzungen

Angefertigt in der Firma

Merck KGaA Darmstadt

Abteilung NB-C / Med Chem DA 2

September 2003 bis Juni 2006

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. S. Ernst

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Thiel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Sitzmann

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 13.10.2006

## Lebenslauf

Name: Kerstin Weigl

Adresse: Meisenweg 4  
64291 Darmstadt

Geboren: 15. Oktober 1979 in Bad Salzungen

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1986-1991 Wilhelm-Pieck-OS in Bad Salzungen  
1991-1998 Staatl. Gymnasium Bad Salzungen

Schulabschluß: Abitur

Studium: 1998-2003  
Studium der Chemie  
an der Technischen Universität Chemnitz

Studienabschluß: Diplom

Promotionstätigkeit: 2003-2006  
Firma Merck KGaA Darmstadt

Berufstätigkeit: Seit 01.07.2006  
Referentin  
Merck KGaA Darmstadt  
Abteilung: Qualitätssicherung GMP

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich es nicht versäumen all denjenigen zu danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Werner R. Thiel möchte ich danken für die Betreuung dieser Arbeit von universitärer Seite und die stete Hilfsbereitschaft in allen Fragen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Hanns Wurziger, der es mir ermöglichte meine Arbeit bei Merck fertig zu stellen und mich in jeder Hinsicht unterstützt hat.

Herrn Dr. Bertram Cezanne möchte ich besonders danken für die jederzeit hilfreichen Anregungen und Diskussionen für jegliche Fragestellungen. Sie sind eine sehr bemerkenswerte Persönlichkeit.

Meinen Arbeitskollegen Thomas Weitzel, Alexandra Lang, Renate Henkes, Christine Altwein und Phillip Roth möchte ich für das tolle Arbeitsklima während meiner Zeit in A19 danken – ich habe mich bei euch sehr wohl gefühlt und werde euch vermissen.

Ein großer Dank gilt auch der Abteilung ZFA-3 mit Herrn Markus Knoth, Frau Petra Kroy, Herr Andreas Swoboda, Herrn Markus Schwarzkopf und Frau Beate Blumenauer. Es war bestimmt manchmal sehr stressig mit den ganzen eiligen Proben und verwirrenden Spektren, die ich zu euch getragen habe. Danke möchte ich auch Herrn Dr. Jan Hauss sagen für Ratschläge und ausführliche Gespräche in problematischen menschlichen Angelegenheiten.

Weiterhin möchte ich meinen Werksstudenten Matthias Fritsch, Anne Pospiech, Stefan Zimmerling und Eva-Maria Reis für all die netten Pausen (10 auf 10 ab, Eis futtern!!!) und ihre Freundschaft danken. Mein spezieller Dank geht an Herrn Thorsten Gebert für die selbstlose Hilfe in umzugstechnischen Angelegenheiten und die leckeren polnischen Kekse.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Abteilung ZFA für die Aufnahme analytischer Daten sowie deren Diskussion.

Besonders danken möchte an dieser Stelle meinen Eltern und Großeltern für ihre Liebe und Unterstützung.

Einem besonders lieben Menschen möchte ich danke sagen, der während dieser Zeit in mein Leben getreten ist: Markus Klein (mein Doktorchen 🐶). Worte können nicht beschreiben was Du mir bedeutest! ❤️

Mein allergrößter Dank geht jedoch an meine Schwester Andrea. Ich bin mir nicht sicher, ob ich ohne Dich je soweit gekommen wäre. Danke für den Mut und die Kraft, die Du mir über all die Jahre gegeben hast und dass Du nie an mir gezweifelt hast.

Mein aufrichtiger Dank richtet sich auch an alle, die mir hilfreich zur Seite gestanden haben, aber hier nicht namentlich erwähnt sind. Vergessen werde ich keinen von euch.

## Inhaltsverzeichnis

1. Aus aktuellem Anlass	1
2. Einleitung und Zielsetzung	4
2.1. Historische Entwicklung von Carbenen	4
2.2. Metallkomplexe mit <i>N</i> -heterozyklischen Carbenliganden und deren Anwendung	5
2.3. Zielstellung der Arbeit	7
3. Ergebnisse und Diskussion	11
3.1. Ligandensynthese	11
3.1.1. Überblick über Synthesewege zu gesättigten und ungesättigten <i>N</i> -heterozyklischen Ligandenvorstufen	11
3.1.2. Funktionalisierungsmöglichkeiten am NHC-Liganden	12
3.2. Synthese von C <sub>4</sub> ,C <sub>5</sub> -funktionalisierten Imidazoliumsalzen	14
3.2.1. Aufbau der Grundstruktur	14
3.2.2. Einführung von <i>R</i> -Si(OAlk) <sub>3</sub> in <i>cis</i> -4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium tetrafluoroborat	19
3.2.3. Einführung funktioneller Gruppen in 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahydro-3 <i>H</i> -benzimidazol-1-ium tetrafluoroborat	24
3.2.4. Einführung einer Si(OAlk) <sub>3</sub> -Gruppe in (3 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dihydroxy-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-3 <i>a</i> ,4,5,6,7,7 <i>a</i> -hexahydro-3 <i>H</i> -benzoimidazol-1-ium tetrafluoroborat oder (3 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5,6-Dibromo-1-(2,6-dimethylphenyl)-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-3 <i>a</i> ,4,5,6,7,7 <i>a</i> -hexahydro-3 <i>H</i> -benzoimidazol-1-ium tetrafluoroborat	27
3.3. Überlegungen zum Molekülaufbau: Neuplanung des Syntheseweges	29
3.3.1. Funktionalisierung an <i>meso</i> - <i>N,N'</i> -Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-octa-1,7-dien-4,5-diamin	30
3.3.2. Ringschluss zum Imidazoliumsalz	32
3.3.3. Einführung der Si(OAlk) <sub>3</sub> -Gruppe in (3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(2,6-dimethylphenyl)-6-hydroxy-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-3 <i>a</i> ,4,5,6,7,7 <i>a</i> -hexahydro-3 <i>H</i> -benzoimidazol-1-ium chlorid	32
3.4. Syntheseweg zur Darstellung von 4-Vinylbenzo[1,2,5]thiadiazol	34
3.4.1. Synthese von 1-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-ethan	34
3.4.2. Synthese von 4-Vinyl-benzo[1,2,5]thiadiazol	35

4. N-heterozyklische Carbene	37
4.1. Synthesemethoden, Vergleich von gesättigten und ungesättigten Imidazoliumsalzen	37
4.2. <sup>t</sup> BuOH-Additionsprodukte von <i>cis</i> -4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium tetrafluoroborat und 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-3 <i>H</i> -benzimidazol-1-ium tetrafluoroborat	39
4.3. Silberkomplexe	40
4.4. Umsetzung von <i>cis</i> -4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium tetrafluoroborat mit Ag <sub>2</sub> O	41
4.5. Umsetzung von <i>cis</i> -4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium chlorid mit Ag <sub>2</sub> O	43
4.6. Synthese eines Rhodiumkomplexes	46
4.6.1. Einleitung	46
4.6.2. Umsetzung von <i>cis</i> -4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium chlorid mit [RhCl(cod)] <sub>2</sub>	47
4.7. Palladiumkomplexe	49
4.7.1. Einleitung	49
4.7.2. Komplexe vom Typ (NHC)Pd(η <sup>3</sup> -Allyl)Cl	50
4.7.3. Umsetzung von <i>cis</i> -4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium chlorid und 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-3 <i>H</i> -benzimidazol-1-ium tetrafluoroborat mit [(η <sup>3</sup> -Allyl)PdCl] <sub>2</sub>	51
4.7.4. Umsetzung von (3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-6-(3-Triethoxysilyl)propylcarbamoxy)-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3 <i>H</i> -benzoimidazol-1-ium chlorid mit [(η <sup>3</sup> -Allyl)PdCl] <sub>2</sub>	53
4.8. Rutheniumkomplexe	54
4.8.1. Übersicht der Entwicklung von Rutheniumkatalysatoren Grubbs- und Hoveyda Typ	54
4.8.2. Ursache der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen	56
4.8.3. Umsetzung von Hoveyda I mit 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-3 <i>H</i> -benzimidazol-1-ium tetrafluoroborat	56
4.8.4. Umsetzung von <i>cis</i> -4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium chlorid und 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-3 <i>H</i> -benzimidazol-1-ium tetrafluoroborat mit Grubbs I	58
4.8.5. Umsetzung von 4-Vinyl-benzo[1,2,5]thiadiazol mit Grubbs I	59

4.8.6. Umsetzung von 4-Vinyl-benzo[1,2,5]thiadiazol mit Grubbs 2.....	61
4.8.7. Rutheniumkatalysatoren mit stickstoffhaltigen Chelatliganden.....	62
5. Die Olefinmetathese	64
5.1. Typen von Olefinmetathesereaktionen.....	64
5.2. Der Chauvin-Mechanismus.....	65
5.3. Ursache der hohen Aktivität von Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation.....	66
5.4. Die katalytisch aktive Spezies bei Katalysatoren des Grubbs-Typs Synthesenachweis.....	70
5.5. Die Ringschlussmetathese (RCM).....	71
5.6. RCM mit (1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-3H- benzimidazolin-2-yliden)dichloro(2-isopropanolatobenzyliden)ruthenium(II) und Hoveyda II.....	72
5.6.1. Abhängigkeit des Umsatzes von der Katalysatorkonzentration.....	73
5.6.2. Ermittlung der Reaktionszeit zum maximalen Umsatz.....	74
6. Aminierung: Standardreaktionen und Anwendung zur Synthese von Wirkstoffkandidaten	76
6.1. Pionierarbeiten von Buchwald und Hartwig.....	76
6.2. NHC-Liganden ersetzen Phosphanliganden.....	79
6.3. Katalysezyklus für die Systeme Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /BINAP/NaO <sup>t</sup> Bu und Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /NHC/NaO <sup>t</sup> Bu.....	80
6.4. Palladium(II)komplexe mit bereits gebundenen NHC-Liganden.....	81
6.5. Testung verschiedener Pd-Katalysatorsysteme in Standardaminierungsreaktionen.....	82
6.5.1. Synthese von N-p-Tolylmorpholin.....	82
6.5.2. Synthese von 4-(5-Benzoyloxy-2-[1,3]dioxolan-2-yl-phenyl)morpholin.....	87
6.6. Aminierungsreaktionen in der Synthese von Wirkstoffkandidaten.....	89
6.6.1. Synthese der Ausgangsmaterialien.....	90
6.6.2. Aminierungsreaktionen.....	91
6.6.3. Folgereaktionen zu Wirkstoffkandidaten.....	100
7. Der gezielte Weg zum Arzneimittel	106
7.1. Einleitung.....	106
7.2. Molekulare Ziele für Wirkstoffe.....	107
7.3. Charakterisierung der Bindungsstelle.....	107
7.4. Hilfestellungen zur Strukturfindung.....	107

7.5. Kinasen im Zuckerstoffwechsel .....	108
7.6. Proteinkinasen .....	109
7.7. Assays.....	109
7.8. Mikrobiologische Testung der neuen Wirkstoffkandidaten.....	110
8. Zusammenfassung und Ausblick .....	113
8.1. Ligandsynthese.....	113
8.2. Metallkomplexe.....	115
8.3. Anwendung .....	117
8.3.1. <i>Metathese</i> .....	117
8.3.2. <i>Aminierung</i> .....	118
8.4. Ausblick .....	119
9. Experimenteller Teil      121	
9.1. Allgemeine Arbeitstechnik.....	121
9.2. Charakterisierung der Verbindungen .....	121
9.3. Arbeitsvorschriften.....	124
9.3.1. <i>Funktionalisierte Bismesityldiamine</i> .....	124
9.3.2. <i>Funktionalisierte Imidazoliumsalze</i> .....	127
9.3.3. <i>Benzo[1,2,5]thiadiazole</i> .....	132
9.3.4. <i>Additionsprodukte von cis-4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium tetrafluoroborat und 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-3H-benzimidazol-1-ium tetrafluoroborat mit KO<sup>t</sup>Bu</i> .....	134
9.4. Metallkomplexe mit C <sub>4</sub> ,C <sub>5</sub> -funktionalisierten <i>N</i> -heterozyklischen Carbenen .....	135
9.4.1. <i>NHC-Komplexe mit Silber</i> .....	135
9.4.2. <i>NHC-Komplexe mit Rhodium</i> .....	136
9.4.3. <i>NHC-Komplexe mit Palladium</i> .....	137
9.4.4. <i>NHC-Komplexe mit Ruthenium</i> .....	140
9.5. Metathese .....	141
9.5.1. <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 1-(Toluol-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol</i> .....	141
9.6. Aminierungen.....	141
9.6.1. <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von N-p-Tolylmorpholin</i> .....	141
9.6.2. <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 4-(5-Benzoyloxy-2-[1,3]dioxolan-2-yl-phenyl)morpholin</i> .....	142

---

9.6.3. <i>Synthese von Wirkstoffkandidaten</i> .....	142
9.7. Röntgenstrukturanalysen.....	156
9.7.1. <i>Kristalldaten und Strukturverfeinerung für meso-N,N'-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-octa-1,7-dien-4,5-diamin</i> .....	156
9.7.2. <i>Kristalldaten und Strukturverfeinerung für cis-4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium tetrafluoroborat</i> .....	157
9.7.3. <i>Kristalldaten und Strukturverfeinerung für cis-4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium chlorid</i> .....	159
9.7.4. <i>Kristalldaten und Strukturverfeinerung für Bis[4,5-diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolidin]silber(I) tetrafluoroborat</i> .....	160
9.7.5. <i>Kristalldaten und Strukturverfeinerung 4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolidinsilber(I) chlorid</i> .....	161
9.7.6. <i>Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-3H-benzimidazolin-2-yliden)dichloro(2-isopropanolatobenzyliden)ruthenium(II)</i> .....	162
10. Literaturverzeichnis	164

## Abkürzungsverzeichnis

Thf	Tetrahydrofuran
PE	Petrolether
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Ethylacetat
BACH-EI	<i>N</i> -Ethyl- <i>N</i> -isopropylanilin-Boran-Komplex
<i>p</i> -TSS	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Grubbs 1	Benzyldenbis(tricyclohexylphosphan)dichlororuthenium(II)
Grubbs 2	(1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden)dichloro(phenylmethyl)(tricyclohexylphosphan)ruthenium(II)
Hoveyda I	Dichloro( <i>o</i> -isopropoxyphenylmethyl)(tricyclohexylphosphan)ruthenium(II)
Hoveyda II	(1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden)dichloro( <i>o</i> -isopropoxyphenylmethyl)ruthenium(II)
NHC	<i>N</i> -heterozyklisches Carben
SIMes	1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolidin
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-2-imidazolylden
ITol	1,3-Di-( <i>p</i> -tolyl)-2-imidazolylden
IXy	1,3-Bis-(2,6-dimethylphenyl)-2-imidazolylden
IMes	1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2,3-dihydroimidazolyldin
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Palladium(II)acetat
[(η <sup>3</sup> -Allyl)PdCl] <sub>2</sub>	η <sup>3</sup> -Allylpalladium(II)chlorid-Dimer
BINAP	( <i>S</i> )-(-)-(1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphan)
P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	Tri( <i>o</i> -tolyl)phosphan
Xantphos	9,9-Dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen

---

DPEphos	Bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether
NaO <sup>t</sup> Bu	Natrium- <i>tert</i> -butanolat
KO <sup>t</sup> Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
[RhCl(cod)] <sub>2</sub>	1,5-Cyclooctadienrhodium(I)chlorid-Dimer
Speier-Katalysator	Hexachloroplatin(IV)säure-Hexahydrat
Karstedt-Katalysator	Tris(1,3)divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxandiplatin(0)

## 1. Aus aktuellem Anlass

Die schwedisch königliche Akademie der Wissenschaft hat den Nobelpreis 2005 für Chemie an Yves Chauvin, Richard R. Schrock und Robert H. Grubbs vergeben (Abb. 1). Sie wurden für die Entwicklung der Olefinmetathese als nützliche Methode in der organischen Synthese ausgezeichnet.<sup>1,2</sup>



Yves Chauvin



Richard R. Schrock



Robert H. Grubbs

Abb. 1: Nobelpreisträger für Chemie 2005

*„Olefin metathesis: a powerful reaction begins to reach it's potential“*

Robert H. Grubbs

*“No end in sight for further uses of metathesis chemistry, or further development”*

Richard R. Schrock

In der organischen Synthese kommt der Knüpfung von C-C-Bindungen eine große Bedeutung zu. Bei der Olefinmetathese (Metathese, griech.: Positionswechsel) werden gleichzeitig zwei Doppelbindungen gespalten und zwei neue gebildet. Kaum eine metallkatalysierte Reaktion hat ein vergleichbar breites Anwendungspotential. Dies wird durch die zahlreichen Formen der Metathese, z.B. ringöffnende Metathesepolymerisation (ROMP), Ringöffnungs- (ROM), Ringschluss- (RCM), Ringumlagerungs- (RRM), und Kreuzmetathese (CM) verdeutlicht.

Die katalytische Olefinmetathesereaktion wurde bereits in den fünfziger und sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts beschrieben.<sup>3,4</sup> Sie kam im Zuge von Polymerisationsverfahren industriell zur Anwendung. Obwohl erkannt worden war, dass es sich um einen Alkylidenaustausch handelte, blieb der genaue Mechanismus lange Zeit ein Rätsel. 1971 schlug Yves Chauvin einen plausiblen Reaktionsmechanismus vor und untermauerte ihn

experimentell.<sup>5</sup> Der Chauvin-Mechanismus ist heute allgemein akzeptiert und stellt eine Grundlage für ein gezieltes Katalysatordesign da.

Ein entscheidender Durchbruch gelang 1990 Richard Schrock mit der Synthese des in Abb. 2 gezeigten, ersten definierten, stabilen und löslichen Molybdäncarbenkatalysator,<sup>6</sup> der bis heute zu den aktivsten Metathesekatalysatoren zählt.

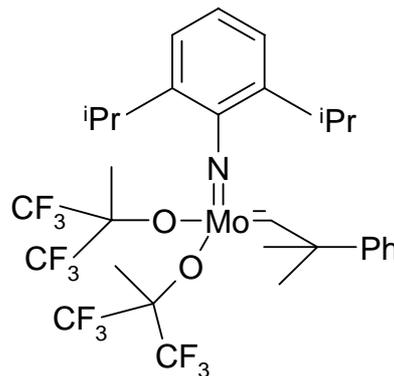


Abb. 2: Definierter und stabiler Molybdäncarbenkatalysator von Schrock.

Dieser Katalysator ermöglicht lebende metathetische Polymerisationen und kommt in der Synthese komplexer Natur- und Wirkstoffe zum Einsatz. Darüber hinaus entwickelte Schrock in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Hoveyda auch chirale Varianten dieses Katalysators, die enantioselektive Olefinmetathesen ermöglichen.<sup>7</sup>

Auch Robert H. Grubbs beschäftigte sich bereits früh mit der katalytischen Olefinmetathese, vor allem mit der Metathesepolymerisation. 1992 beschrieb er einen molekularen Metathesekatalysator auf Basis von Ruthenium, welcher in Gegenwart protischer Lösungsmittel und Reagentien stabil ist (Abb.3).<sup>8</sup> Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber den Schrock'schen Molybdän und Wolfram-Komplexen, besonders im Hinblick auf Anwendungen in der organischen Synthese (Stichwort: „functional group tolerance“).

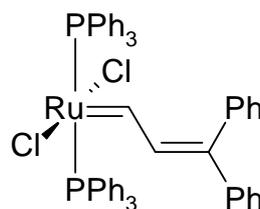


Abb. 3: Ursprüngliche Molekülstruktur des Grubbs-Katalysators.

Weiterentwicklungen führten zu den Katalysatoren der ersten und der zweiten Generation. Sie zeichneten sich durch eine besonders hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aus und eröffneten damit neue Perspektiven in der Synthese hochfunktionalisierter Moleküle. Hatte der Grubbs-Katalysator der ersten Generation noch eine geringere Aktivität als die Molybdänkomplexe, so stand der Grubbskatalysator der zweiten Generation dem Schrock-Katalysator an Reaktivität kaum nach. Diese Rutheniumkomplexe sind die derzeit wohl am häufigsten angewandten Metathesekatalysatoren.

## 2. Einleitung und Zielsetzung

### 2.1. Historische Entwicklung von Carbenen

Unter dem Begriff Carben versteht man ein ungeladenes zweifach substituiertes Kohlenstoffzentrum mit Elektronensextett (formal:  $|\text{CR}_2$ ). Seit ihrer Entdeckung nehmen Carbene eine bedeutende Stellung in der Organischen Chemie ein. Die ersten Arbeiten auf dem Gebiet der Carbenchemie wurden in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts von Skell durchgeführt.<sup>9</sup> Danach waren es Fischer und seine Mitarbeiter, die 1964 Carbene als Liganden in die anorganische und organische Chemie einführten.<sup>10</sup> Carbene haben seither eine große Bedeutung in der organischen Synthese, Katalyse und makromolekularen Chemie erlangt.<sup>11,12,13,14</sup>

1968 erschienen zwei damals wenig beachtete Veröffentlichungen von Wanzlick et al.<sup>15</sup> und Öfele<sup>16</sup>, welche über Metallkomplexe mit *N*-heterozyklischen Carbenen (NHC) als Liganden berichteten (Abb.4).

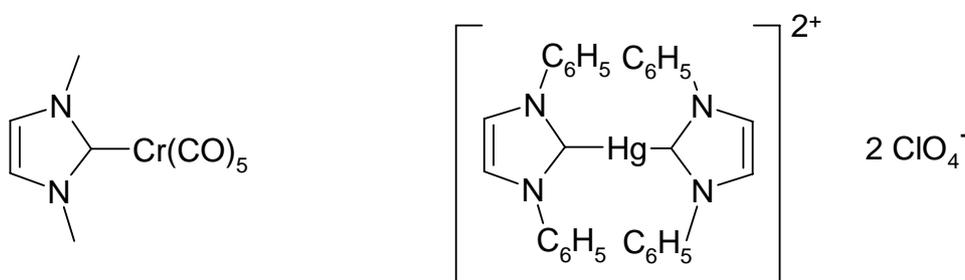


Abb. 4: Die ersten NHC-Metallkomplexe wurden 1968 von Wanzlick und Öfele synthetisiert.

Diese zur damaligen Zeit ungewöhnlichen Komplexverbindungen wurden aus Imidazoliumsalzen und basischen metallhaltigen Komplexvorstufen, die eine Deprotonierung ermöglichen, erhalten. Im Fall der Öfele'schen Chromverbindung wurde ein Carbonylmetallat verwendet, während der Quecksilberkomplex von Wanzlick aus  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  hergestellt wurde. Öfele und seine Mitarbeiter erforschten wichtige Grundlagen der *N*-heterozyklischen Carbenchemie, jedoch gelang es erst 1991 der Arbeitsgruppe um Arduengo, einen Zugang zu freien, isolierbaren *N*-heterozyklischen Carbenen zu finden.<sup>17</sup> Zur gleichen Zeit synthetisierte

die Arbeitsgruppe um Herrmann ein kristallines divalentes *N*-heterozyklisches Germylen aus  ${}^t\text{BuN}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}{}^t\text{Bu}$ , Lithium und Germanium(II)chlorid.<sup>18</sup> Aufbauend auf diese Entdeckung gelang es Denk et al. und Lappert et al. stabile Silylene durch Reduktion von Silizium(IV)cyclodiamiden mit Kalium zu synthetisieren (Abb.5).<sup>19,20</sup>

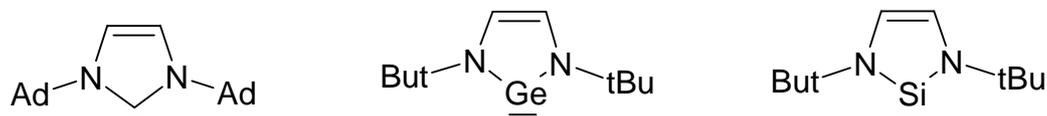


Abb. 5: Das erste stabile isolierbare *N*-heterozyklischen Carben und seine höheren Homologen

Im Verlauf weiterer Untersuchungen wurde erkannt, dass sich NHC-Liganden wie typische  $\sigma$ -Donorliganden verhalten und somit klassische Elektronenpaar-Donoren wie Amine, Ether oder Phosphane ersetzen können. Auf dieser Erkenntnis beruhend konnte die Entwicklung einer reichhaltigen und variablen Koordinations- und Katalysechemie mit NHC-Liganden erwartet werden. Innerhalb der letzten 15 Jahre wurde eine große Anzahl von Carbenmetallkomplexen synthetisiert, in denen NHC-Liganden als alternative Elektronenpaar-Donorliganden verwendet wurden.

### 2.1.1. Metallkomplexe mit *N*-heterozyklischen Carbenliganden und deren Anwendung

Als Metalle wurden Nickel, Rhodium, Ruthenium, Palladium, Silber oder Kupfer verwendet, um nur einige Beispiele zu nennen (Abb. 6).

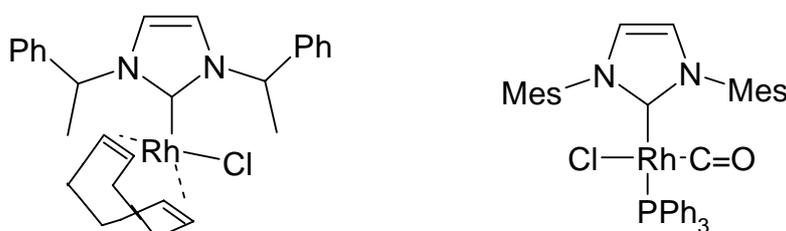


Abb. 6: NHC-Rhodiumkatalysatoren für Hydrosilylierung und Hydrierung.

Die NHC-Komplexe dieser Metalle haben sich in einem breiten Spektrum katalytischer Anwendungsreaktionen bewährt. Hier sollen nur einige Beispiele genannt werden: so werden NHC-Rhodiumkomplexe für Hydrosilylierungen<sup>21</sup> und Hydrierungen<sup>22</sup> eingesetzt.

NHC-Rutheniumkomplexe erreichten in den letzten Jahren einen enormen Erfolg auf dem Gebiet der Olefinmetathese, insbesondere, die von Grubbs<sup>23</sup> und Hoveyda<sup>24</sup> synthetisierten Systeme (Abb. 7).

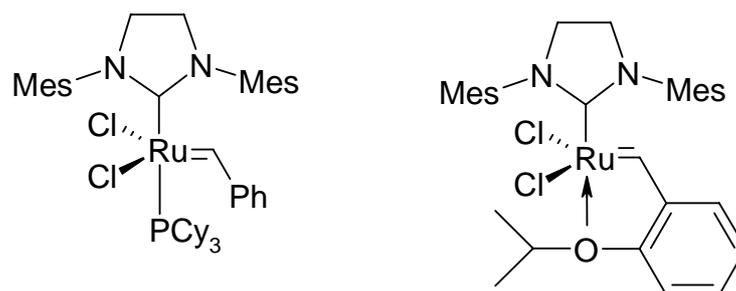


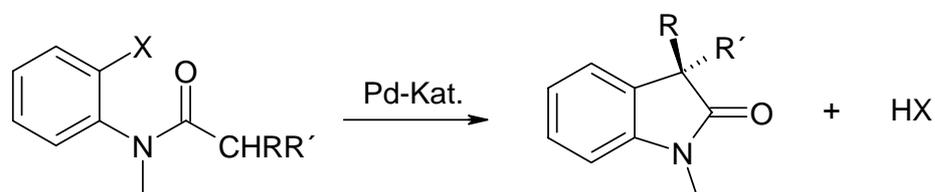
Abb. 7: Metathesekatalysatoren mit NHC-Liganden vom Typ Grubbs und Hoveyda.

Palladium-NHC-Komplexe finden Anwendung in C-C, N-C und O-C Kupplungsreaktionen wie Heck-<sup>25</sup> und Suzuki-Kupplung<sup>26</sup>, Arylaminierung,<sup>27</sup> Arylierung von Amiden,<sup>28</sup> Sonogashira<sup>29</sup> und Stille Kupplung (Abb. 8).

Arylaminierung



Arylierung



Stille Kupplung

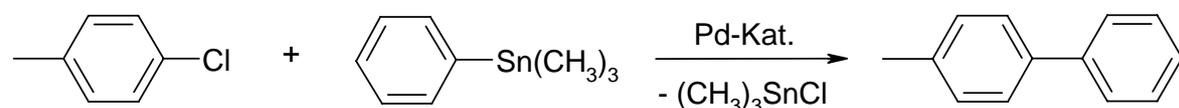


Abb. 8: Kupplungsreaktionen, die von Pd-NHC-Komplexen katalysiert werden.

Ein interessantes Synthesepotential bieten auch Silber-NHC-Komplexe, welche als NHC-Transferreagenzien verwendet werden können. Auf diese Weise ist eine große Anzahl an Metall-NHC-Komplexen schnell zugänglich, die über andere Synthesewege nur sehr aufwendig oder gar nicht herzustellen sind (Abb. 9).<sup>30</sup>

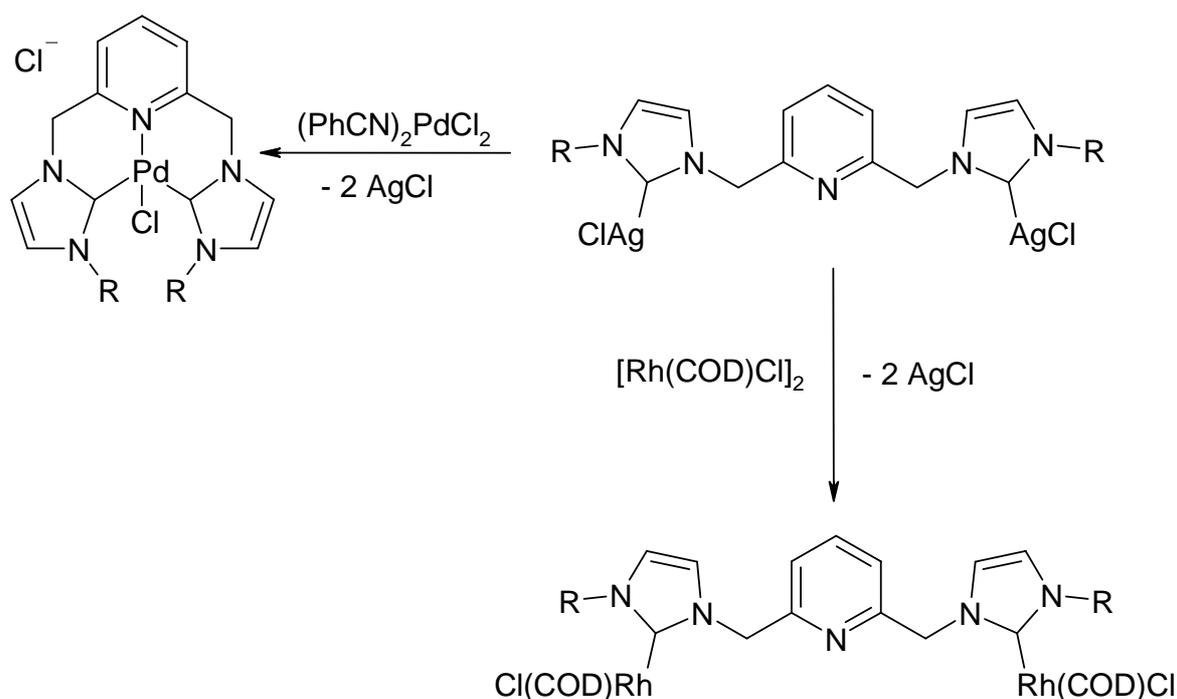


Abb. 9: NHC-Silber-Komplexe können als Transferreagenzien verwendet werden.

## 2.2. Zielstellung der Arbeit

*N*-Heterozyklische Carbenkomplexe haben sich in den letzten Jahren als effiziente Katalysatoren in den verschiedensten organischen Transformationen etabliert. Dabei werden sie in der Regel als homogene Katalysatoren eingesetzt. Die Abtrennung dieser homogenen Katalysatoren von den Reaktionsprodukten ist jedoch ein kostenintensiver und aufwändiger Vorgang. Daher besteht großes Interesse, die homogenen Katalysatoren auf geeigneten Trägern zu immobilisieren. Die immobilisierten Katalysatoren lassen sich einfach und kostengünstig durch Filtration von den Reaktionsprodukten abtrennen. Dies ist insbesondere dann von Vorteil, wenn der Katalysator sehr teuer ist und auf diese Weise recycelt und im nächsten katalytischen Prozess erneut eingesetzt werden kann. Zudem werden in vielen Anwendungsfeldern hohe Reinheitsanforderungen an die mittels Katalysatoren erzeugten

Produkte gestellt: die Produkte dürfen nicht mit den Übergangsmetallen und Liganden der Katalysatoren verunreinigt sein, insbesondere, wenn die Komponenten toxische Eigenschaften aufweisen. Dies trifft besonders auf Produkte für pharmazeutische Anwendungen zu. Häufig sind die eingesetzten Katalysatoren farbig, Restmengen an Katalysator im Produkt würden somit zu gefärbten Produkten führen. Auch dies lässt sich durch eine Immobilisierung des Katalysators vermeiden.

Ziel der Arbeit war es NHC-haltige Metathesekatalysatoren vom Grubbs-Typ an Kieselgel zu immobilisieren. Dies ist am besten durch Kondensationsreaktion der oberflächengebundenen OH-Gruppen des Kieselgels mit  $\text{Si}(\text{OR})_3$ -funktionalisierten Liganden/Komplexen möglich.

Bei NHC-Liganden ist eine  $\text{Si}(\text{OR})_3$ -Funktionalisierung an zwei verschiedenen Positionen möglich:

- durch eine funktionelle Gruppe, die über einen Linker an ein Stickstoffatom oder
- durch eine funktionelle Gruppe, die an das Rückrat, also an  $\text{C}_4$  und/oder  $\text{C}_5$  gebunden ist.

In eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet standen NHC-Liganden mit funktioneller Gruppe am Stickstoffatom im Mittelpunkt (Abb. 10).<sup>31,32,33,34,35</sup>

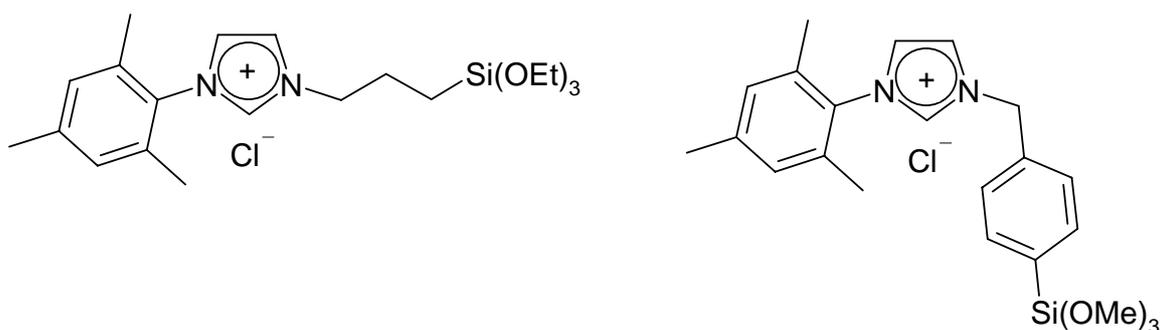


Abb. 10: Über das Stickstoffatom auf Kieselgel immobilisierbare Imidazoliumsalze.

Die daraus entwickelten Ru-Katalysatoren zeigten jedoch nur eine mittelmäßige Aktivität in der Olefinmetathese. Eine mögliche Erklärung liegt im störenden Einfluss durch die Anbindung am Stickstoffzentrum auf das aktive Metallzentrum. Es ist bekannt, dass sperrige Arylsubstituenten an den NHC-N-Atomen (z.B. Mesityl) die Standzeit der Metathesekatalysatoren und damit die katalytische Effizienz erhöhen. Darüber hinaus wird die richtige Position der funktionellen Gruppe im Molekül ausschlaggebend für die Effizienz des

Katalysators in der Anwendungsreaktion sein. Die  $\text{Si}(\text{OR})_3$ -Gruppe darf nicht in unmittelbarer Nähe zum katalytisch aktiven Metallzentrum gebunden sein, sie sollte generell einen gewissen Abstand zum Metallzentrum haben. Dies ist notwendig, damit das Molekül auch nach der Immobilisierung auf einem Träger noch eine gewisse Flexibilität in der Translations- und Rotationsbewegungen hat. Der Abstand kann über einen Linker mit einer ausreichenden Länge sichergestellt werden.

Deshalb war es Ziel dieser Arbeit, eine *N*-heterozyklische Ligandenvorstufe zu synthetisieren, die eine funktionelle immobilisierbare Gruppe in  $\text{C}_4$  und/oder  $\text{C}_5$ -Position trägt (Abb. 11). In dieser Position ist die Gruppe am weitesten vom aktiven Metallzentrum entfernt, so dass ein störender Einfluss nicht zu erwarten ist. Die Immobilisierung von homogenen Katalysatoren kann auf organischen Polymeren wie Polystyrol oder auf anorganischen Oxiden wie Kieselgel erfolgen. Organische Trägermaterialien haben jedoch im Vergleich zu den sehr robusten anorganischen Trägermaterialien Nachteile: mechanische Instabilität und starkes Quellen in Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel, was zu Diffusionsproblemen und damit zu verringerten Aktivitäten in katalytischen Reaktionen führen kann. Anorganische Oxide wie z.B. Kieselgel besitzen im Vergleich zu den organischen Trägern eine hohe thermische Stabilität und sind in einer breiten Produktpalette bezüglich Porositäten und spezifischer Oberflächen kommerziell erhältlich. Sie können in einfachen chemischen Reaktionen über die Silanol-Gruppen funktionalisiert werden.

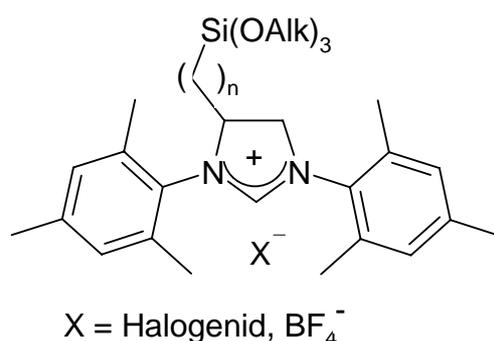


Abb. 11: Zielstruktur des  $\text{C}_4/\text{C}_5$ -funktionalisierten *N*-heterozyklischen Carben-Precursors.

Weiterhin war es Ziel dieser Arbeit, aus den neu synthetisierten  $\text{C}_4/\text{C}_5$ -funktionalisierten NHC-Ligandenvorstufen Metallkomplexe herzustellen und diese in katalytischen Reaktionen zu testen. Der Schwerpunkt fiel dabei auf die Synthese von Ruthenium-Komplexen vom Typ Grubbs und Palladiumkomplexe. Die Rutheniumkomplexe wurden in einer Ringschlussmeta-

these getestet und mit bekannten Rutheniumkomplexen in ihrer Aktivität verglichen. Die neu synthetisierten Palladiumkomplexe wurden zum einen in einer Standardaminierung getestet und mit bekannten Pd/Phosphan Systemen verglichen. Als zweites Anwendungsgebiet wurden die Palladium-NHC-Komplexe in der Synthese von Wirkstoffkandidaten innerhalb der präklinischen Forschung eingesetzt. Die erhaltenen neuen Wirkstoffe wurden anschließend in biologischen Untersuchungen auf ihre Wirksamkeit überprüft.

Neben dem eben dargestellten Thema beschäftigt sich die Arbeit auch mit der Synthese von 4-Vinylbenzo[1,2,5]thiadiazol. Als Styrolerivat bietet dieser Ligand die Möglichkeit, durch Metathese einen Austausch mit dem in Grubbs 1 enthaltenen Benzylidenliganden einzugehen. Über eine Koordination des Stickstoffatoms an das Rutheniumzentrum in Form eines Chelatliganden ist so die Darstellung einer Katalysatorspezies mit nur einem Phosphanliganden möglich (Abb. 12). Der Katalysator sollte erwartungsgemäß eine sehr hohe Aktivität besitzen, da durch Dekoordination des *N*-Atoms vom Metallzentrum eine freie Koordinationsstelle für das Metathesesubstrat entsteht.

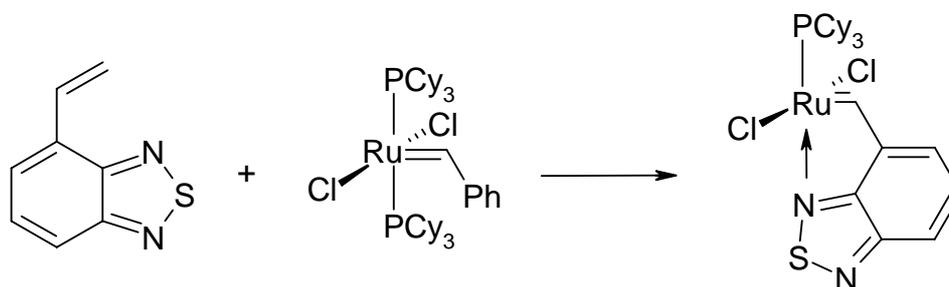


Abb. 12: Einführung von 4-Vinylbenzo[1,2,5]thiadiazol in Grubbs 1.

Die folgenden Stichpunkte veranschaulichen die Schwerpunkte dieser Arbeit im kurzen Überblick:

- Synthese neuer  $C_4/C_5$ -funktionalisierter *N*-heterozyklischer Carbenliganden
- Darstellung von Metallkomplexen aus den neu hergestellten NHC-Ligandenvorstufen
- Anwendung der Metallkomplexe in Metathese und Aminierungsreaktionen
- Biologische Auswertung der mit den neuen Palladiumkomplexen hergestellten Wirkstoffkandidaten
- Synthese von 4-Vinylbenzo[1,2,5]thiadiazol
- Einführung von 4-Vinylbenzo[1,2,5]thiadiazol in Grubbs 1 und Testung in einer Standardmetathesereaktion

### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1. Ligandensynthese

##### 3.1.1. Syntheseüberblick zu gesättigten und ungesättigten *N*-heterozyklischen Ligandenvorstufen

Für die Synthese von Imidazoliumsalzen haben sich in den letzten Jahren verschiedene Wege etabliert. Diese unterscheiden sich je nachdem ob das Zielprodukt ein ungesättigter oder gesättigter *N*-heterozyklischer Ligand ist. Bei den ungesättigten Systemen liegt formal eine Doppelbindung zwischen dem C<sub>4</sub> und C<sub>5</sub>-Kohlenstoff vor, während bei den gesättigten Verbindungen diese Verknüpfung über eine Einfachbindung erfolgt.

Der Aufbau von ungesättigten Imidazoliumsalzen erfolgt ausgehend von Glyoxal, einem primären Amin, Formaldehyd und Salzsäure in einer Eintopfsynthese (Abb. 13).<sup>36</sup>

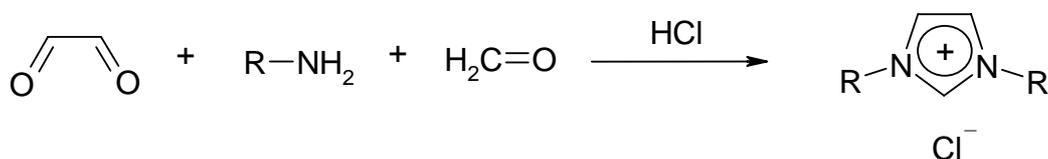


Abb. 13: Allgemeines Syntheschema zur Darstellung ungesättigter NHC-Liganden.

Gesättigte Imidazoliumsalze sind auf diesem Weg nicht zugänglich. Es haben sich drei verschiedene Wege zum Aufbau gesättigter Imidazoliumsalze etabliert.

Der erste Syntheseweg besteht aus der Reaktion eines 1,2-Dibromalkans mit einem primären Amin unter Bildung eines 1,2-Diamins. Anschließend erfolgt der Ringschluss mit Triethylorthoformiat und NH<sub>4</sub>X (X = Halogenid) oder NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (Abb. 14).<sup>37</sup>

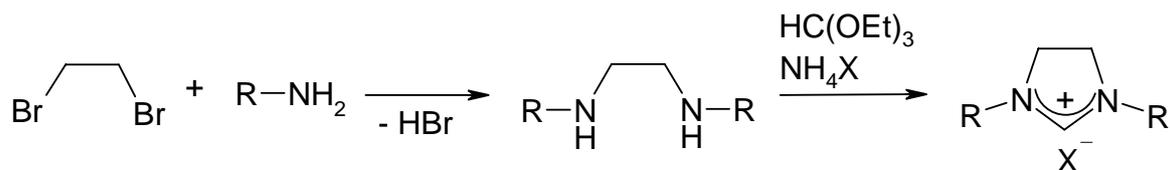


Abb. 14: Synthese gesättigter NHC-Liganden aus Dibromalkanen und primären Aminen.

Die zweite Variante startet mit einem Diamin und einem Arylbromid. Der Ringschluss erfolgt identisch zum ersten Syntheseweg (Abb. 15).<sup>38</sup>

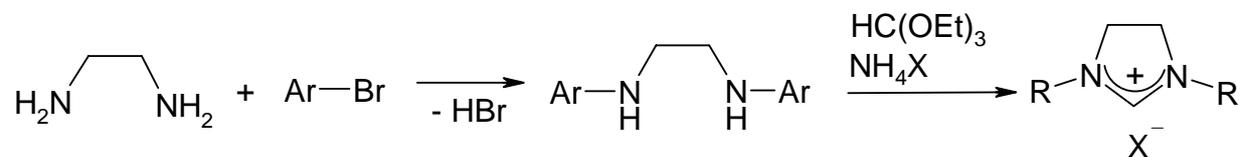


Abb. 15: Synthese gesättigter NHC-Liganden aus Diaminen und Arylhalogeniden.

Die dritte Route verläuft dreistufig beginnend mit Glyoxal und einem primären Amin unter Bildung eines Diimins. Dieses wird mit NaBH<sub>4</sub> und HCl zum Hydrochloramin umgesetzt. Der Ringschluss erfolgt schließlich mit Triethylorthoformiat und Ammoniumhalogenid bzw. NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (Abb. 16).<sup>39</sup>

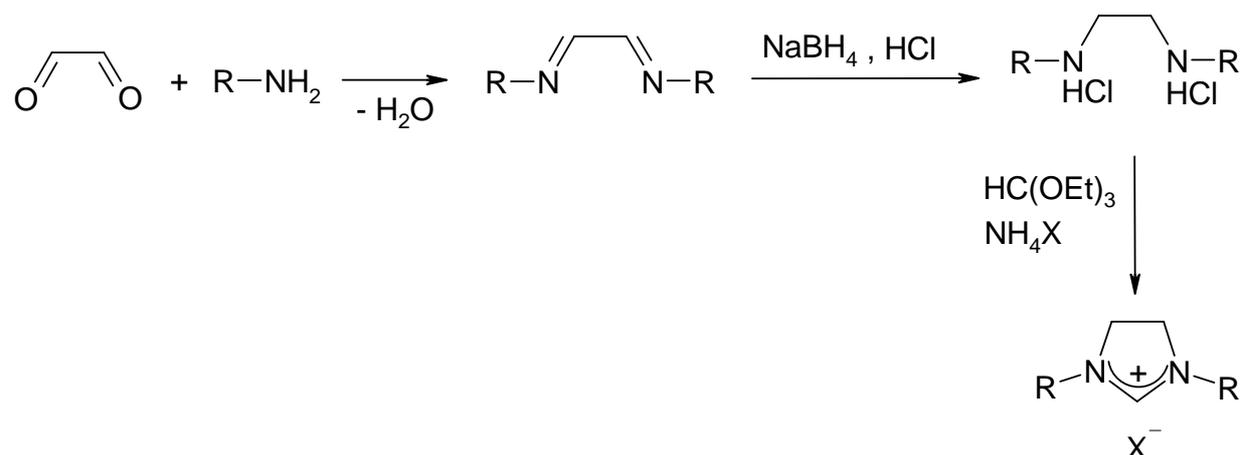


Abb. 16: Synthese gesättigter NHC-Liganden aus Glyoxal und primären Aminen.

### 3.1.2. Funktionalisierungsmöglichkeiten am NHC-Liganden

Funktionalisierungen an NHC-Liganden wurden in der Vergangenheit überwiegend durch Anbindung von Ether-, Amino- oder Phosphingruppen an das *N*-Atom erreicht.<sup>40</sup> Eine sehr einfache und elegante Methode zur Einführung einer Si(OAlk)<sub>3</sub>-Funktion (Alk = Me, Et) am Stickstoffatom stellt die Reaktion von 1-Mesitylimidazol mit Trialkoxysilylalkylchloriden dar (Abb. 17).<sup>31,41</sup> Die auf diese Weise in einem Syntheseschritt erhaltenen funktionalisierten NHC-Liganden ermöglichen eine direkte Anbindung an Kieselgel. Durch diese Reaktion können nur ungesättigte NHC-Liganden erhalten werden.

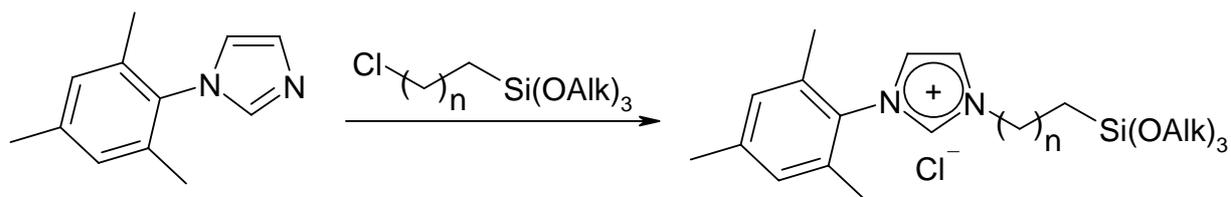


Abb. 17: Allgemeines Syntheschema für Si(OR)<sub>3</sub>-funktionalisierte ungesättigte Imidazoliumverbindungen.

Bei der Untersuchung von Grubbs-Katalysatoren mit NHC-Liganden dieses Typs konnte nur eine mittelmäßige Aktivität in der RCM festgestellt werden.<sup>31</sup> Dies kann zum einen auf einen störenden Einfluss der Substituenten am *N*-Atom auf das aktive Metallzentrum im Katalysezyklus zurückgeführt werden. Zum anderen sind Metallkomplexe mit ungesättigten Imidazoliumliganden weniger stabil als ihre gesättigten Analoga. Dies beruht auf den besseren  $\sigma$ -Donoreigenschaften von gesättigten NHC-Verbindungen im Vergleich zu ungesättigten Systemen. Während bei ungesättigten NHC die  $\pi$ -Elektronendichte über fünf Atome delokalisiert ist, erfolgt in den gesättigten Analogen eine Delokalisierung über nur drei Atome (N-C-N) (Abb. 18).<sup>42,43</sup>

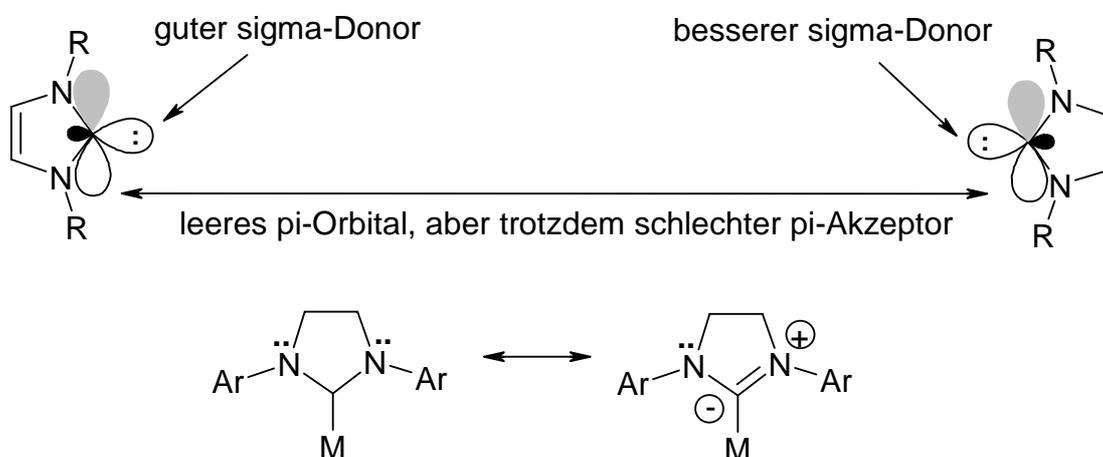


Abb. 18: Bindungsmodelle ungesättigter und gesättigter NHC-Liganden.

Untersuchungen der letzten Jahre auf diesem Gebiet zeigten, dass die Position der Anknüpfung der funktionellen Gruppe an den Heterozyklus von größter Bedeutung ist, da sie u.a. die Stabilität der Carbene und Carben-Metall-Komplexe bestimmt. Durch Deprotonierung der Imidazoliumsalze werden *N*-heterozyklische Carben-Liganden mit einem Carbenkohlenstoffatom in 2-Position des Heterozyklus gebildet. *N*-Heterozyklische Carbene sind im Vergleich zu heteroatomfreien Carbenen stabiler, jedoch sind auch sie hoch reaktiv: Sie

können in Abhängigkeit von ihrer Struktur dimerisieren<sup>44</sup> und sich bei tiefer Temperatur zersetzen. Eine Dimerisierung und Zersetzung kann vermieden werden, wenn das Carben-Kohlenstoff-Atom ausreichend elektronisch und sterisch stabilisiert wird. Die sterische Abschirmung müssen hierbei die benachbarten Substituenten an den *N*-Atomen des Heterozyklus übernehmen. Es hat sich gezeigt, dass insbesondere bei den *N*-heterozyklischen Carbenen mit einem gesättigten Heterozyklus große, sperrige Substituenten wie Mesityl, 2,6-Diisopropylphenyl, Cyclohexyl oder *t*-Butyl Voraussetzung für eine ausreichende Stabilität und damit Isolierbarkeit sind.

Der Einfluss einer funktionellen Gruppe auf das aktive Metallzentrum sollte sich am C<sub>4</sub>- oder C<sub>5</sub>-Atom des NHC-Liganden durch die maximale Entfernung am geringsten auswirken. Als ideale Substituenten an den beiden Stickstoffatomen wurden Mesityl-Gruppen angenommen, da diese das Reaktionszentrum aus sterischen Gründen vor störenden Einflüssen sehr gut abschirmen. Deshalb lag der Fokus dieser Arbeit auf der Synthese eines gesättigten NHC-Liganden mit einer funktionellen, an Kieselgel immobilisierbaren Gruppe in C<sub>4</sub> oder C<sub>5</sub>-Position. Bisher waren nur wenige Beispiele von funktionellen Gruppen (Cl, CH<sub>2</sub>OH u.a.) an gesättigten Imidazoliumsalzen am C<sub>4</sub> oder C<sub>5</sub>-Atom bekannt.<sup>45,37</sup> Diese erforderten lange und komplizierte Reaktionswege.

## 3.2. Synthese von C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>-funktionalisierten Imidazoliumsalzen

Das folgende Kapitel beschreibt den Aufbau von neuen C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>-funktionalisierten NHC-Liganden. Es werden unterschiedliche Ansätze zum Molekülaufbau vorgeschlagen, die Problematiken in den einzelnen Syntheserouten dargelegt und die weiteren Vorgehensweisen darauf begründet.

### 3.2.1. Aufbau der Grundstruktur

Die erste Stufe zum Aufbau der Imidazoliumsalze erfolgte ausgehend von Glyoxal und Trimethylanilin in einer Kondensationsreaktion nach einem literaturbeschriebenen Syntheseverfahren (Abb. 19).<sup>39</sup> Als Produkt wurde das Diimin in 96%-iger Ausbeute erhalten.

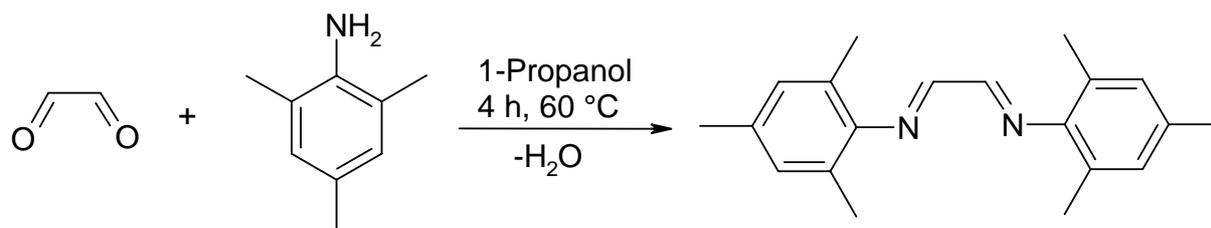


Abb. 19: Erster Syntheseschritt zur Einführung der Mesitylsubstituenten.

Im nächsten Reaktionsschritt erfolgte die Einführung einer funktionellen Gruppe und Reduktion des Imins zum Diamin durch eine Grignardaddition (Abb. 20).<sup>46</sup> Für diese Reaktion wurde Allylgrignard ausgewählt, da Olefine als Edukt für eine Vielzahl von Reaktionen verwendet werden können (Abb. 20).

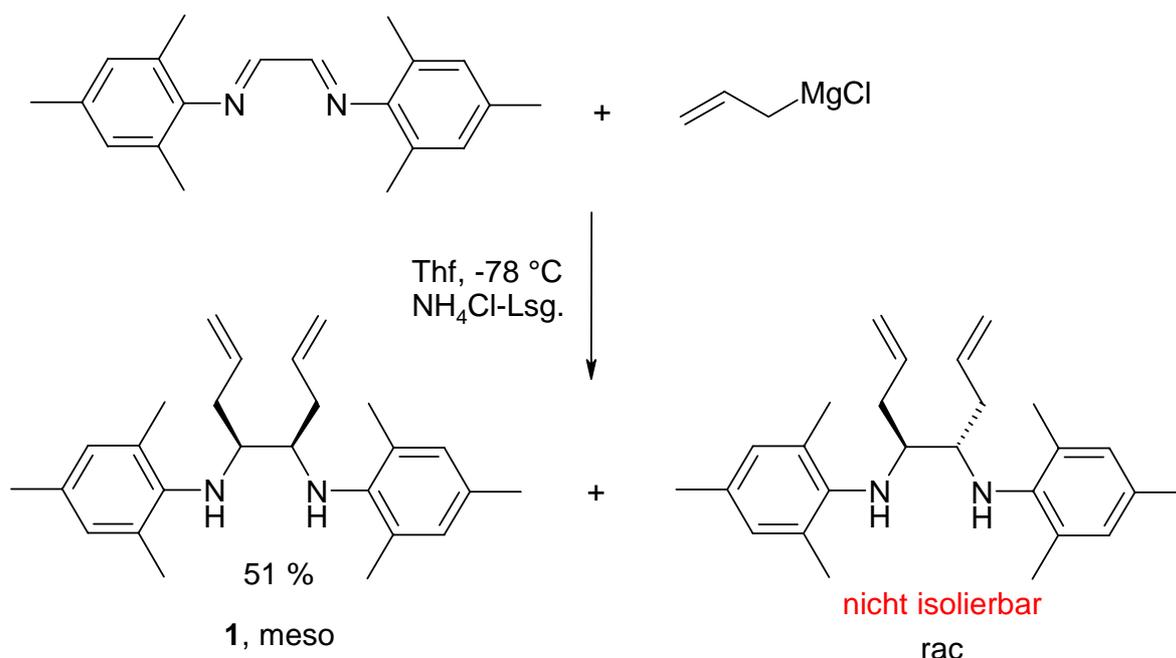


Abb. 20: Die Addition des Allylgrignard an das Diimin liefert ein Diastereomerengemisch.

Die Reaktion wurde in Thf bei -78 °C durchgeführt. Wurden Imin und Grignard im äquimolaren Verhältnis eingesetzt, wurde ein Gemisch aus einfach und zweifach substituiertem Produkt erhalten. Eine Trennung durch chromatographische Methoden führte nicht zum Erfolg, das gewünschte Produkt der Einfachaddition konnte nicht isoliert werden. Die Reaktion wurde daraufhin mit 2,5 Äquivalenten Grignardreagenz durchgeführt. Es erfolgte eine vollständige Umsetzung zum Zweifachadditionsprodukt. In diesem Fall wurde

ein Gemisch aus *rac*- und *meso*- Diastereomeren im Verhältnis 1:2 erhalten. Das Diastereomerengemisch lag zunächst als braunes Öl vor. Nach 4 Tagen begann die *meso*-Form aus dem Öl auszukristallisieren. Durch Waschen der Kristalle mit Methanol konnte die *meso*-Form sauber in 51%-iger Ausbeute als farbloser Feststoff isoliert werden. Eine saubere Isolierung der *rac*-Form war nicht erfolgreich. Nach Abtrennung der *meso*-Form war der Rückstand, der hauptsächlich aus *rac*-Form bestand, noch immer mit 3% der *meso*-Form verunreinigt, so dass eine Kristallisation der *rac*-Form nicht gelang. Alle weiteren Reaktionsschritte wurden aus diesem Grund mit der *meso*-Form durchgeführt.

Geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse konnten aus einer gesättigten Lösung von **1** in Toluol erhalten werden (Abb. 21).

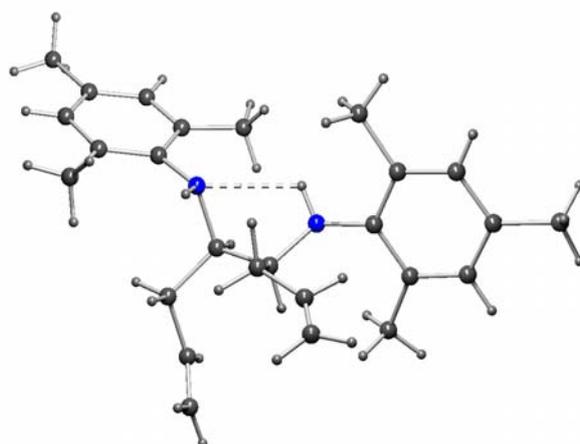


Abb. 21: Kristallstruktur von **1**.

Substanz **1** kristallisierte als *meso*-Diastereomer (*R,S* und *S,R*) in der zentrosymmetrischen Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Aufgrund der Abschirmung der Aminogruppen durch die sterisch anspruchsvollen Mesitylsubstituenten und die damit verbundene Einschränkung möglicher Wechselwirkungen der Wasserstoffatome wurde in der Festkörperstruktur von **1** nur eine intramolekulare Wasserstoffbrücken gefunden (N1...H2). Von den bisher veröffentlichten sechs Kristallstrukturen symmetrischer sekundärer Amine mit geöffneter Kettenstruktur,<sup>47,48,49,50,51,52</sup> zeigte nur eine Substanz, die einen sterisch anspruchsvollen (2.2)Paracyclophansubstituenten trägt<sup>49</sup>, ein vergleichbares Wasserstoffbrückenbindungsmuster. Weiterhin sind die Moleküle von **1** durch  $\pi$  und van-der-Waals Wechselwirkungen in einer säulenförmigen Anordnung gepackt (Abb. 22).

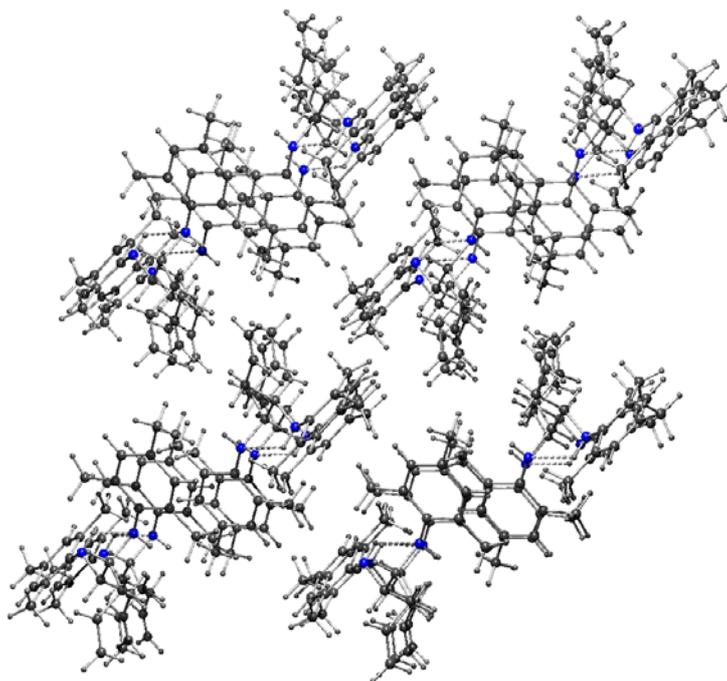


Abb. 22: Anordnung der Moleküle im Festkörper von **1**.

Im dritten Reaktionsschritt wurde der Imidazoliumring mit Orthoformiat geschlossen (Abb. 23). Das Diimin **1** wurde mit Triethylorthoformiat und einem Ammoniumsalz bei 140 °C 16 Stunden gerührt. Dabei bildet das Anion des Ammoniumsalzes das entsprechende Gegenion im resultierenden Imidazoliumsalz. Es wurden Ammoniumtetrafluoroborat, -chlorid und -iodid verwendet.

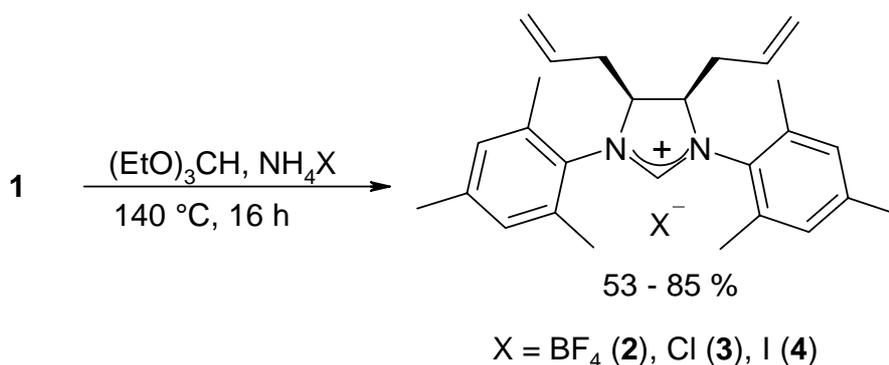


Abb. 23: Ringschluss des Diamins zur NHC-Liganden-Vorstufe.

Die Ausbeuten lagen zwischen 53 und 85%. Die beste Ausbeute konnte mit Ammoniumtetrafluoroborat (85%) erhalten werden. Alle auf diese Weise erhaltenen Imidazoliumsalze liegen als farblose Feststoffe vor. Sie sind langzeitbeständig gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff. Die Schmelzpunkte liegen mit 253-280 °C sehr hoch, so dass

diese Verbindungen nicht mehr unter die Definition ionischer Flüssigkeiten fallen. Alle Verbindungen konnten vollständig charakterisiert werden. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum werden die  $\text{NCHN}$ -Protonen stark tieffeldverschoben gefunden, ein charakteristisches Merkmal für diese Substanzklasse. Die Verschiebungen lagen zwischen 8.21 ppm und 10.40 ppm. Die Imidazoliumsalze mit Chlorid und Iodid als Anion zeigten die höchsten  $\delta$ -Werte.

Geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse konnten durch Überschichtung einer gesättigten Lösung von **3** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit Petrolether erhalten werden. **3** kristallisiert in farblosen Blöcken in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/c$ . Die Kristallstruktur beinhaltet ein Molekül  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pro Formeleinheit (Abb. 24).

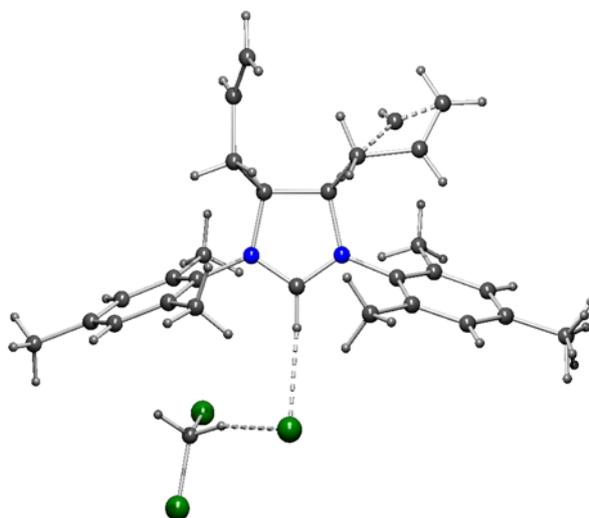


Abb. 24: Kristallstruktur von **3**.

Eine Allylgruppe und eine Methylgruppe eines Mesitylsubstituenten sind fehlgeordnet. Bisher wurden nur wenige 4,5-Dihydroimidazoliumsalze röntgenkristallographisch charakterisiert.<sup>53,54</sup> Sie zeigten alle vergleichbare Bindungsparameter. Wasserstoffbrückenbindungen zwischen H1 und Cl1 (stark), Cl1 und einem Lösungsmittelproton (H29B) (schwach) und zwischen einem Chloratom des Lösungsmittels und einem Proton der fehlgeordneten Allylkette (schwach) verursachen die Bildung eines Wasserstoffbindungspolymers in der Festkörperstruktur (Abb. 25).

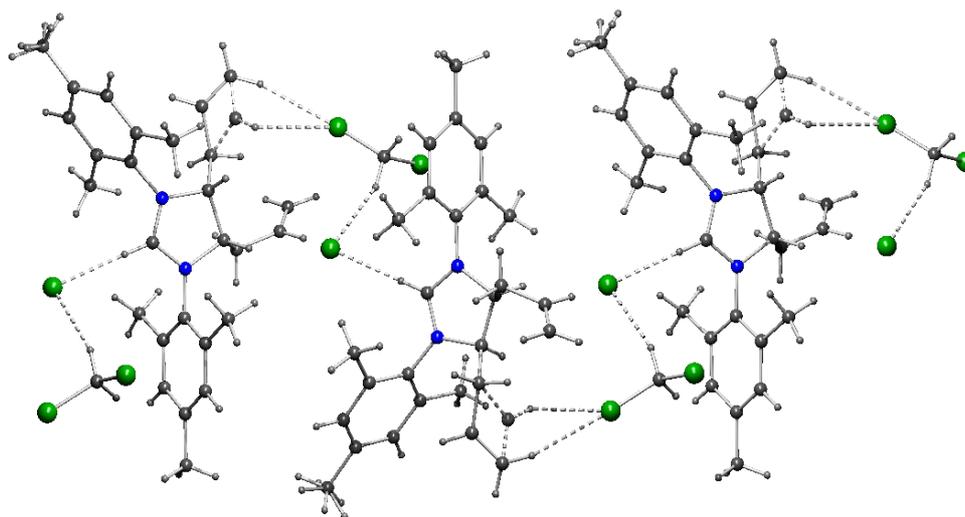


Abb. 25: Festkörperstruktur von **3**.

### 3.2.2. Einführung von R-Si(OAlk)<sub>3</sub> in **2**

Wie bereits erwähnt stellen Olefine eine interessante funktionelle Einheit für eine Vielzahl von Folgesynthesen dar. Ausgehend von den neu synthetisierten Bisallylimidazoliumsalzen **2–4** wurden verschiedene Ansätze zur Einführung einer Alkoxy-silylgruppe unternommen.

#### 3.2.2.1. Durch Hydrosilylierung

Zunächst sollte eine Hydrosilylierungsreaktion eingesetzt werden. Als Katalysator wurden  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Speiers-Katalysator)<sup>55,56</sup>,  $\text{Pt}_2[(\text{CH}_2\text{CHSiMe}_2)_2\text{O}]_3$  (Karstedt-Katalysator)<sup>57,58</sup> und  $\text{PtO}_2$ <sup>17</sup> verwendet.  $\text{HSi}(\text{OMe})_3$ ,  $\text{HSiCl}_2\text{Me}$ ,  $\text{HSiMe}(\text{OEt})_2$ , und  $\text{HSiMe}_2\text{OEt}$  wurden als Silane eingesetzt. Als Modellreaktion zur Ermittlung der Reaktionsbedingungen wurde zunächst die Hydrosilylierung von Dimethylallylamin mit Trimethoxysilan<sup>59</sup> unter Verwendung der angegebenen Katalysatoren durchgeführt (Abb. 26). Die Reaktionen wurden bei 85 °C mit Thf bzw. ohne Lösungsmittel durchgeführt. Der Silananteil wurde bis auf 10 Äquivalente erhöht. Vollständiger Umsatz konnte ab 2 Äquivalenten Silan erzielt werden, dabei hatte die Zugabe von Thf keinen Einfluss auf die Produktbildung. Bei hohem Silananteil (10 Äquivalente) konnten die resultierenden <sup>1</sup>H-NMR-Spektren nicht mehr aussagefähig interpretiert werden.

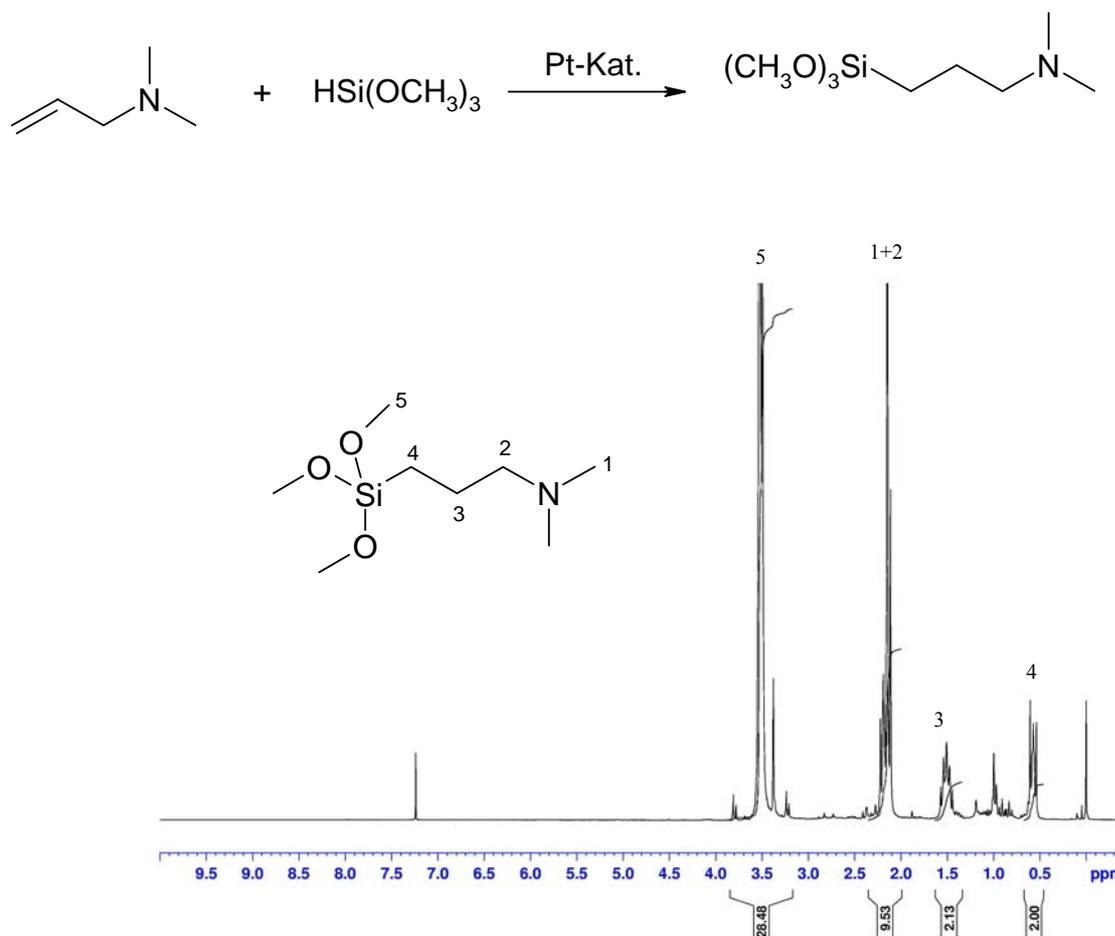


Abb. 26: Modellsynthese zur Hydrosilylierung.

Die Hydrosilylierung wurde mit **2** zunächst unter analogen Bedingungen wie die Modellreaktion in Thf durchgeführt. Das gewünschte Produkt konnte auf diesem Weg nicht erhalten werden. Die oben angegebenen Silane wurden analog getestet, doch in keinem Fall wurde das entsprechende Produkt erhalten. Daraufhin wurde ein Reihenversuch durchgeführt. Die Temperatur wurde von 20 °C bis 85 °C stufenweise erhöht. Der Silananteil wurde von 1 bis 2.5 Äquivalente variiert. Als Lösungsmittel wurden Thf und Toluol verwendet. Produktbildung konnte nicht beobachtet werden. Stattdessen wurden hauptsächlich zwei Spezies gefunden (Abb. 27). Im Fall **a** handelt es sich um das Hydrierungsprodukt unter Aufrechterhaltung der ionischen Struktur des Moleküls. Dieses Produkt wurde ausschließlich mit Toluol als Lösungsmittel erhalten. Im Fall **b** blieben die Allylfunktionen erhalten, dafür erfolgte eine Hydridaddition am NCN-Kohlenstoffatom, so dass mit der Bildung einer CH<sub>2</sub>-Gruppe anstelle der CH-Gruppe der ionische Charakter des Moleküls verloren ging. Dieses Produkt wurde ausschließlich mit Thf als Lösungsmittel erhalten.

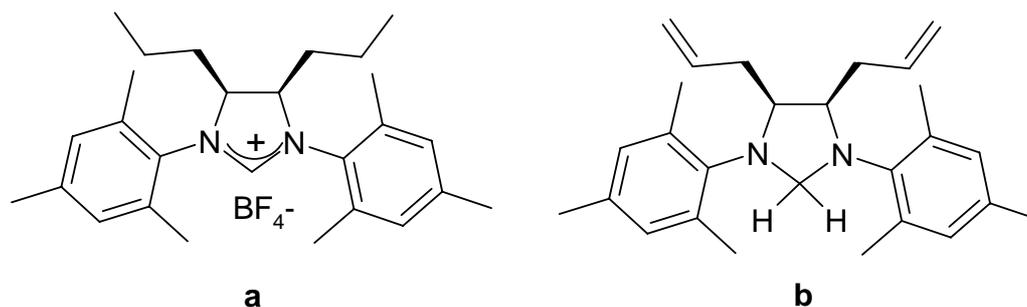


Abb. 27: Beobachtete lösungsmittelabhängige Produkte in der Hydrosilylierung: Produkt **a** wurde in Reaktionen mit Toluol erhalten, Produkt **b** in Reaktionen mit Thf.

Verbindung **a** zeigte im NMR den  $NCHN$ -Protonenpeak bei 8.21 ppm. Die Peaks für die  $CH_2=CH$ -Protonen im Bereich von 4.96-5.48 ppm fehlten vollständig. Dafür wurden zwei neue Multipletts von 1.49-1.98 ppm gefunden, die den  $CH_2$ -Protonen der hydrierten Allylkette entsprechen. Ebenfalls neu ist ein Singulett für die endständigen  $CH_3$ -Gruppen an den gebildeten Propylketten. Dieses ließ sich nicht eindeutig zuordnen, da es mit den Mestiy- $CH_3$ -Protonen überlagerte.

Für **b** werden alle Signale, die auch im Edukt beobachtet wurden, gefunden, mit Ausnahme des  $NCHN$ -Protons. Das Signal bei 8.21 ppm fehlt. Dafür treten zwei neue Dubletts bei 4.41 und 4.11 ppm auf, welche den  $NCH_2N$ -Protonen der Verbindung **b** zuzuordnen sind. Die Protonen sind diastereotop, was durch die *cis*-Stellung der Allylgruppen zu erwarten ist. Die Dubletts koppeln mit  $^1J = 1.8$  Hz typisch für eine *geminale* Kopplung.

Zum Beweis der gefundenen Lösemittelabhängigkeit wurde das  $C_4, C_5$ -unsubstituierte Imidazoliumsalz  $SIMes^*HCl$  einer Hydrosilylierung unterworfen (Abb. 28).

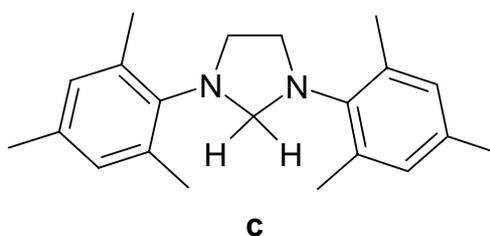


Abb. 28: Das unsubstituierte Imidazoliumsalz  $SIMes^*HCl$  bildete unter gleichen Hydrosilylierungsbedingungen in Thf das analoge neutrale Produkt wie **b**.

Als Produkt wurde analog zu **b** Verbindung **c** als neutrale Form bei Reaktion in Thf gefunden. Die gleiche Reaktion in Toluol durchgeführt, führte zu keiner Veränderung des Eduktes.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **c** fehlte der  $\text{NCHN}$ -Protonenpeak bei 9.06 ppm. Dafür war ein neues Signal bei 4.35 ppm in Form eines Singulets zu beobachten, welches der neu gebildeten  $\text{NCH}_2\text{N}$ -Gruppe entspricht. Da das Molekül **c** im Gegensatz zu **b** keine Substituenten am Rückrat trägt, sind die  $\text{NCH}_2\text{N}$ -Protonen in **c** nicht wie in **b** diastereotop, so dass beide Protonen die gleiche chemische Verschiebung aufweisen.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Temperatur und Anteil Silan an der Produktbildung von **a** und **b** konnte nicht ermittelt werden. Die Anteile dieser Strukturen waren in den einzelnen Experimenten sehr unterschiedlich, so dass kein Trend aufgestellt werden konnte.

### 3.2.2.2. Durch Addition von (3-Mercaptopropyl)trimethoxysilan

Als zweiter Versuch zur Einführung einer Alkoxysilylfunktion wurde eine Addition von (3-Mercaptopropyl)trimethoxysilan an **2** durchgeführt (Abb. 29).<sup>60</sup> Dazu wurde **2** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit einem Äquivalent Mercaptosilan und einer katalytischen Menge AIBN versetzt. Die Bestimmung der Molekülmasse des Reaktionsproduktes ergab, dass die Addition nur an einer Allylgruppe stattgefunden hatte. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit von 16 h auf 48 h und die Erhöhung des Silananteils auf drei Äquivalente führte zu keiner Veränderung des Produktes. Nach Isolierung des Produktes wurde im Massenspektrum die Masse des Kations mit  $m/e=583$  (100%) gefunden, Nebenprodukte wurden im Massenspektrum und im HPLC-Chromatogramm nicht beobachtet. Im resultierenden  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum wurden alle Signale für die neu eingeführte Alkoxysilylalkylgruppe und die Signale der Mesitylsubstituenten gefunden. Nicht vorhanden aber waren die Signale für die erhalten gebliebene Allylkette. Die  $\text{CH}_2=\text{CH}$ -Gruppe zeigt normalerweise ein markantes Kopplungsmuster im Bereich zwischen 5 und 6 ppm auf. In dem erhaltenen Spektrum wurde in und um diesen Verschiebungsbereich keinerlei Signale beobachtet. Ein dem Massenspektrum korrelierender Strukturvorschlag konnte ausgehend von diesem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum nicht aufgestellt werden.

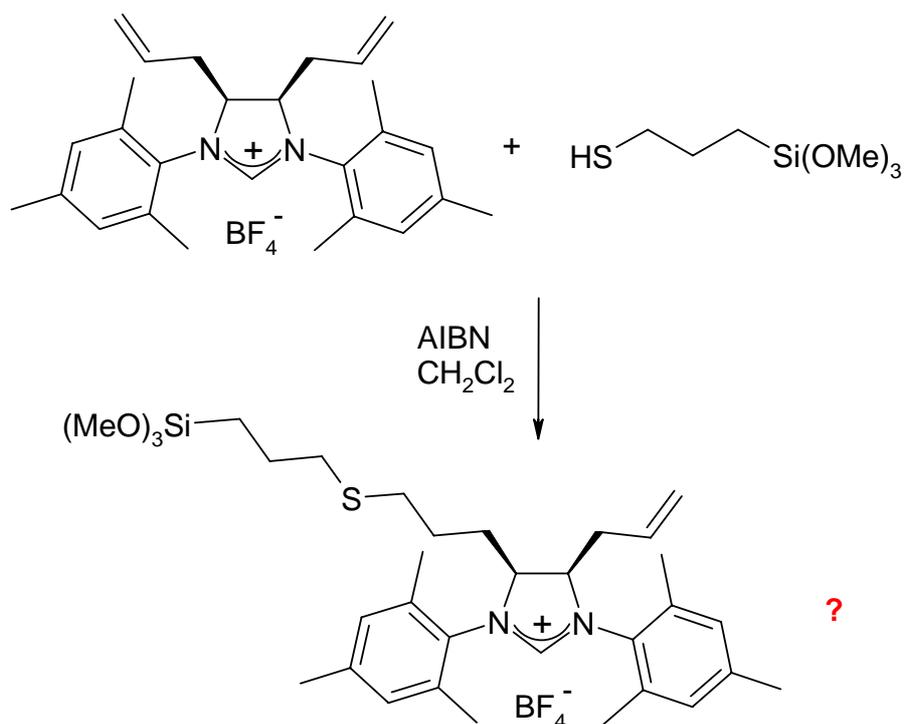


Abb. 29: Addition eines Mercaptosilans an **2**.

### 3.2.2.3. Durch Kreuzmetathese

Als dritter und letzter Versuch wurde mit **2** eine Kreuzmetathese durchgeführt. Als Silan wurde Allyltrimethoxysilan verwendet.<sup>61,62</sup> Die Reaktion wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 40 °C durchgeführt. Als Katalysatoren wurden  $(\text{PCy}_3)_2\text{RuCHPhCl}_2$  (Grubbs 1) und  $(\text{SiMe}_3)\text{PCy}_3\text{RuCHPhCl}_2$  (Grubbs 2) verwendet. Das gewünschte Reaktionsprodukt wurde nicht gebildet. Anstelle einer Kreuzmetathese zur intermolekularen C-C-Knüpfung fand die intramolekulare Ringschlussmetathese zwischen den Allylketten statt, wobei Ethen als Nebenprodukt gebildet wurde (Abb. 30). Bei Aufsatz eines Blasenzählers auf die Reaktionsapparatur konnte die Ethenbildung beobachtet und das Reaktionsende genau bestimmt werden. Die RCM ist gegenüber der CM kinetisch stark bevorzugt, da sich **5** mit quantitativem Umsatz bildete.

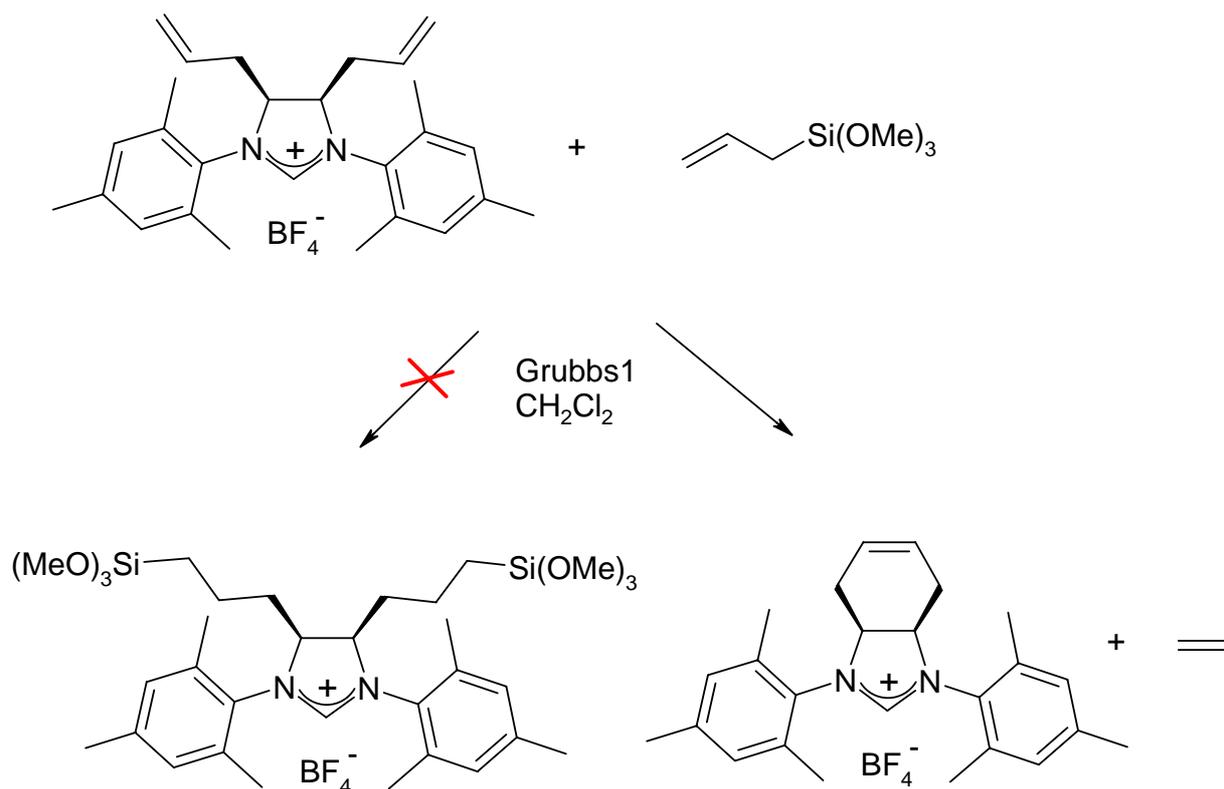


Abb. 30: Kreuzmetathese vs intramolekularer RCM.

Versuche bei Raumtemperatur führten zum selben Ergebnis. Als Synthese für **5** wurde daraufhin eine Umsetzung von **2** bei Raumtemperatur mit 1 mol%  $(\text{PCy}_3)_2\text{RuCHPhCl}_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  entwickelt. Das neue Produkt **5** wurde nach Waschen mit Toluol und Pentan in guter Ausbeute (76%) als farbloser Feststoff erhalten. Es ist analog zu den Substanzen **2-4** langzeitbeständig gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff. Der Schmelzpunkt liegt mit  $225\text{ }^\circ\text{C}$  erwartungsgemäß etwas niedriger als bei **2-4**. Auch hier findet sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Resonanz des  $\text{NCHN}$ -Proton charakteristisch tieffeldverschoben bei 9.00 ppm. Geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturuntersuchung konnten nicht erhalten werden. Die Substanz kristallisierte in sehr feinen Nadeln aus. Verbindung **5** zeigte sich in ihrem Löseverhalten polarer als **2-4**. Während **2-4** in Thf sehr gut löslich waren, ließ sich **5** erst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in Lösung bringen.

### 3.2.3. Einführung funktioneller Gruppen in **5**

Ausgehend von **5** konnten nun neue Ansatzpunkte für die Einführung einer Alkoxysilylgruppe gefunden werden.

### 3.2.3.1. Oxidation

Als erstes wurde eine Oxidation zum *trans*-Diol mit HCOOH und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durchgeführt (Abb. 31).<sup>63</sup> HCOOH und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wurden im Verhältnis 1:10 zusammengegeben. **5** wurde unter kräftigem Rühren portionsweise zugegeben. Es wurde 16 Stunden bei 60 °C gerührt, wobei ein vollständiger Umsatz zu **6** stattfand.

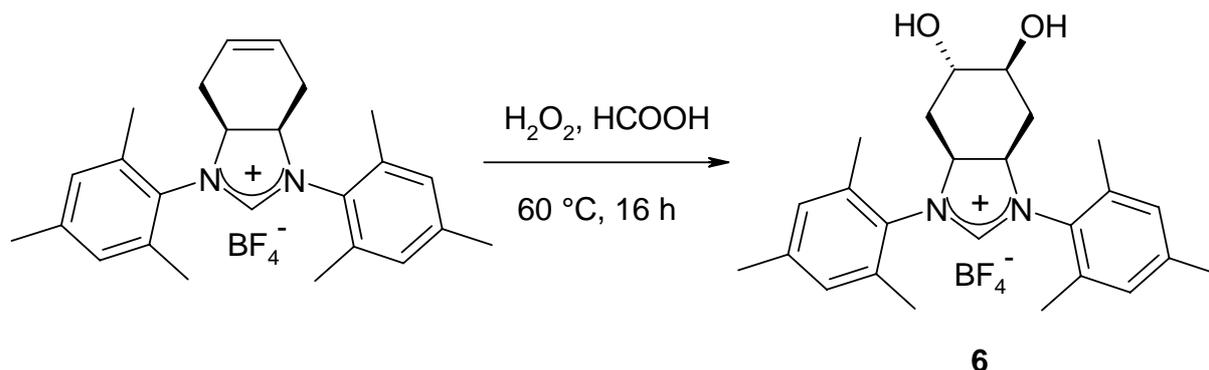


Abb. 31: Oxidation des Cyclohexenringes zum *trans*-Diol.

**6** wurde als farbloser Feststoff erhalten. Mit 9.10 ppm weist das NCHN-Proton im <sup>1</sup>H-NMR eine zum Edukt (9.00 ppm) nahezu identische chemische Verschiebung auf. Eine deutliche Veränderung hingegen wurde im Schmelzpunkt beobachtet. Mit 125 °C liegt er genau 100°C unter dem Schmelzpunkt des Eduktes. Stark verändert wurden durch die Einführung der Hydroxygruppen auch die Lösungseigenschaften: Im Gegensatz zu **2-5**, die sich in mittelpolaren organischen Lösungsmitteln lösen, ist Substanz **6** nur in stark polaren organischen Lösungsmitteln und Wasser löslich.

### 3.2.3.2 Bromierung

Eine zweite sehr einfache Methode zur Funktionalisierung von **5** besteht in der Addition von Brom an die Doppelbindung des Hexenringes.<sup>64,65,66</sup> **5** wurde dazu in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, es folgte die schrittweise Zugabe von einem Äquivalent Brom bei Raumtemperatur, bis die Reaktionslösung sich nicht mehr vollständig entfärbte (Abb. 32). Die Umsetzung war innerhalb weniger Minuten beendet, die Ausbeute war quantitativ. Nach Abdestillation des Lösungsmittels und Trocknen im Vakuum konnte Substanz **7** als hellgelber Feststoff erhalten

werden. Die eingesetzte Substanz **5** liegt in der *meso*-Form vor, daher werden bei der Umsetzung zu **6** und **7** keine Diastereomere sondern zwei Enantiomere erhalten.

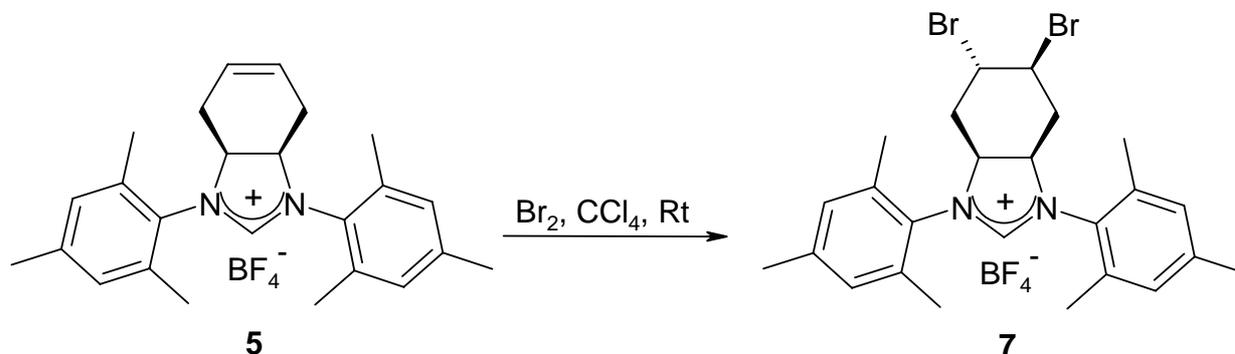


Abb. 32: Bromierung des Cyclohexenringes.

Durch die Bromaddition verschieben sich die Resonanzen der  $\text{CH}_2$ -Gruppen im  $^1\text{H-NMR}$  zu tiefem Feld (2.12 nach 2.53 ppm). Das Signal des  $\text{NCHN}$ -Protons wird um 0.6 ppm von 9.00 nach 8.40 ppm verschoben. Der Schmelzpunkt erniedrigt sich auf  $148\text{ }^\circ\text{C}$  (**5**:  $225\text{ }^\circ\text{C}$ ).

Analog zur Synthese von **7** wurde auch eine Bromierung von **3** durchgeführt (Abb. 33). Die Umsetzung erfolgte auch hier in quantitativer Ausbeute. Im MS-Spektrum wurden der Molpeak 707 (64) [ $\text{M}^+$ ] und schlüssige Bruchstücke 1449 (7) [ $2\text{M}^+ + \text{Cl}^-$ ], 547 (58) [ $\text{M}^+ - 2\text{Br}$ ], 387 (48) [ $\text{M}^+ - 2\text{Br} - 2\text{Br}$ ], 305 (92) [ $\text{M}^+ - 2\text{Br} - \text{C}_6\text{H}_{10}$ ] gefunden. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte ein Gemisch aus mindestens drei verschiedenen Stereoisomeren dieses Moleküls, die eine schlüssige Interpretation des Spektrums verhinderten.

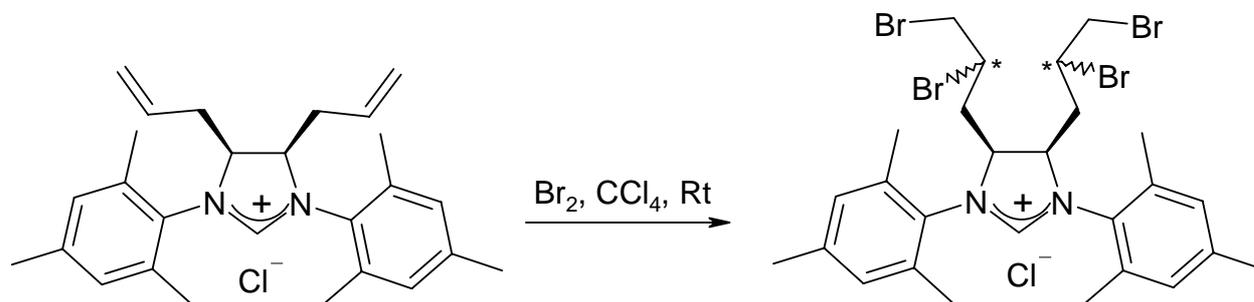


Abb. 33: Die Bromierung von **3** bildet ein Produktgemisch verschiedener Stereoisomere.

Dies war auch zu erwarten, da durch die Bromierung nun zwei weitere Stereozentren im Molekül vorhanden waren. Auf weitere Umsetzungen dieser Verbindung wurde verzichtet, da

alle Folgeprodukte Gemische von Stereoisomeren sein würden, deren analytische Bestimmung und Zuordnung sehr kompliziert wären.

### 3.2.4. Einführung einer Si(OAlk)<sub>3</sub>-Gruppe in 6 oder 7

Mit **6** und **7** als Grundstrukturen bieten sich verschiedene Möglichkeiten chemischer Folgereaktionen, die eine Einführung einer Si(OAlk)<sub>3</sub>-Funktion ermöglichen. Ausgehend von Substanz **6** wurden zwei Ansätze zur Einführung einer Alkoxysilylgruppe verfolgt.

#### 3.2.4.1. Umsetzung von **6** mit Triethoxychlorsilan

Zunächst wurde Substanz **6** mit Triethoxychlorsilan umgesetzt (Abb. 34).<sup>67,68</sup> Die Reaktion wurde mit Triethylamin als Base in Thf bzw. ohne Lösungsmittel durchgeführt. Die Reaktionszeiten lagen bei 16-72 Stunden. Es wurde im Temperaturbereich von 60-80 °C gearbeitet. Die Menge an Silan wurde bis auf fünf Äquivalente erhöht. Dabei konnte ein maximaler Umsatz von 50 % erreicht werden. Eine Isolierung des Produktes vom Edukt **6** konnte nicht erreicht werden, so dass dieser Reaktionsweg nicht weiter verfolgt wurde.

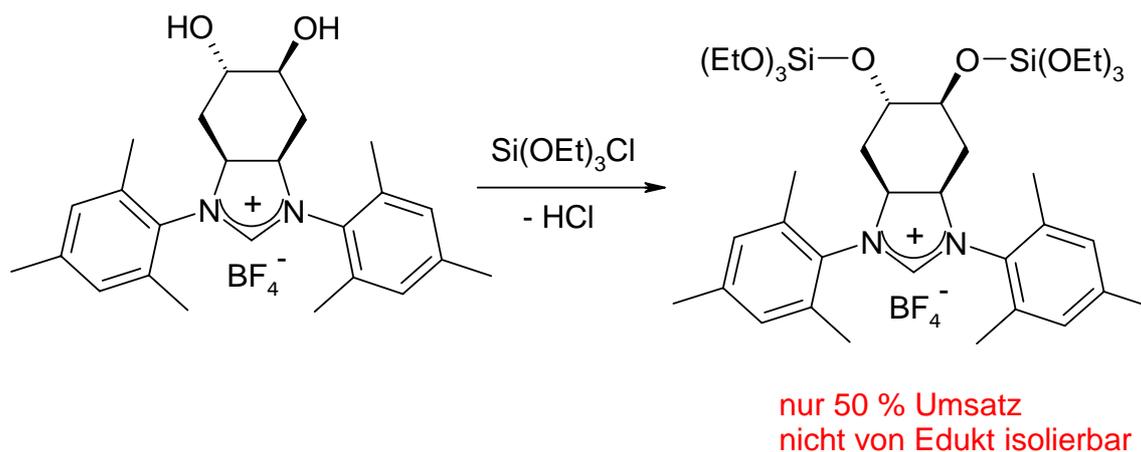


Abb. 34: Umsetzung des Diols mit Triethoxychlorsilan.

### 3.2.4.2. Umsetzung von **6** mit 3-(Triethoxysilyl)propylisocyanat

Der zweite Reaktionsansatz bestand in der Umsetzung von **6** mit 3-(Triethoxysilyl)propylisocyanat (Abb. 35).<sup>69,71</sup>

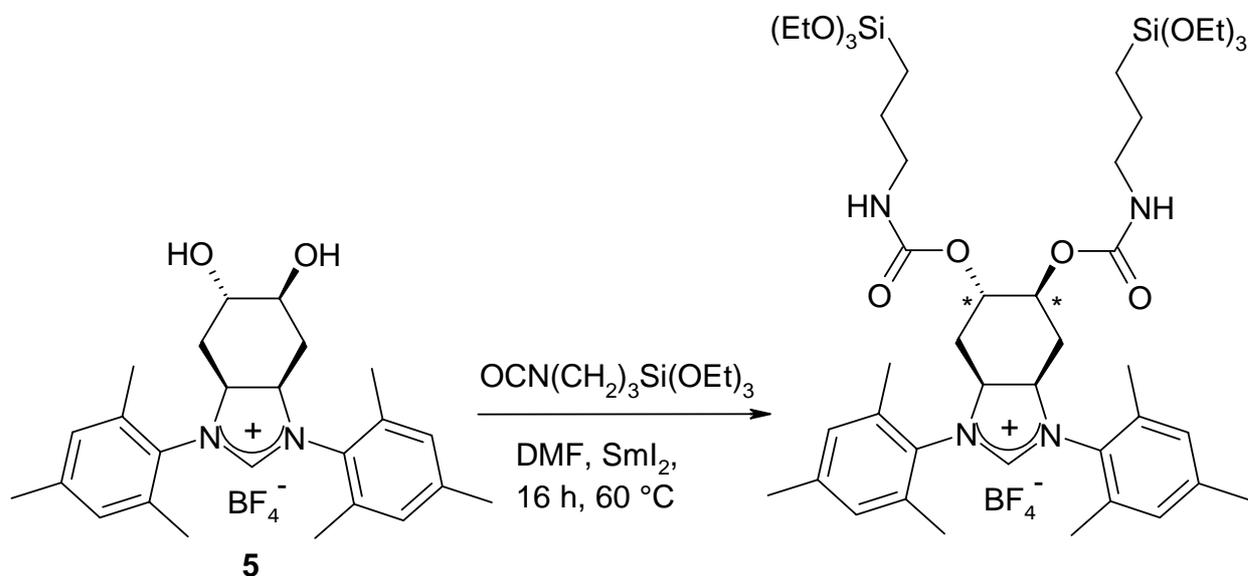


Abb. 35: Umsetzung des Diols mit 3-(Triethoxysilyl)propylisocyanat.

**6** wurde in DMF gelöst, dazu wurden das Isocyanat,  $\text{Sml}_2$  und 1,3-Dimethyltetrahydro-2-(1H)-pyrimidon gegeben und über Nacht gerührt. Es fand ein vollständiger Umsatz zum gewünschten Produkt statt, was zunächst durch ESI-MS-Untersuchung ermittelt wurde. Sowohl der Molpeak bei 887 (87)  $[\text{M}^+ - \text{BF}_4^-]$  als auch schlüssige Molekülbruchstücke 640 (100)  $[\text{M}^+ - \text{BF}_4^- - \text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3(\text{CH}_2)_3\text{NCO}]$ , 393 (14)  $[\text{M}^+ - \text{BF}_4^- - \text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3(\text{CH}_2)_3\text{NCO} - \text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3(\text{CH}_2)_3\text{NCO}]$  wurden im Spektrum gefunden. Nach Einengen am Hochvakuum und Waschen mit  $\text{Et}_2\text{O}$  wurde ein hellbrauner Feststoff erhalten. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum waren alle Signale sehr breit. Es wurden Spektren in  $\text{Thf-d}_8$ ,  $\text{DMSO-d}_6$  und  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen, die aber in keinem Fall schlüssig zu interpretieren waren.

Als Ursache für die Schwierigkeiten bei der Spektrenauswertung kann man zum einen die Bildung zweier Chiralitätszentren im Produkt in Betracht ziehen. Die Problematik der Stereozentren wurde bereits in diesem Kapitel bei der Bromierung von **2** besprochen. Weiterhin ist es denkbar, dass durch die Verwendung von DMF als Lösungsmittel eine Kondensation der  $\text{Si}(\text{OEt})_3$ -Gruppen erfolgt ist. Das DMF wurde in kommerziell erhältlicher,

getrockneter Form ohne weitere Trocknung eingesetzt. Die Restmenge Wasser im Lösungsmittel könnte eine partielle Kondensation der  $\text{Si}(\text{OEt})_3$ -Gruppen verursacht haben. Eine dritte Möglichkeit ist Verunreinigung des Produkts durch Spuren von  $\text{SmI}_2$ .  $\text{SmI}_2$  ist paramagnetisch, was eine Signalverbreiterung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zur Folge haben kann.

### 3.3. Überlegungen zum Molekülaufbau: Neuplanung des Syntheseweges

Aufgrund der oben genannten Ergebnisse führten weitere Überlegungen zum Schluss, dass ausgehend von **5** eine Reaktion gefunden werden muss, die nur eine neue funktionelle Gruppe in das Molekül einführt. Nur so kann die Diastereomerenproblematik umgangen werden. Damit die Syntheseerfahrungen der Folgereaktionen mit Diol **6** genutzt werden konnten, fiel die Auswahl auf eine Hydroborierung. Hydroborierungen mit anschließender  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Oxidation und Hydrolyse können formal als eine anti-Markownikow-Addition von Wasser betrachtet werden. Diese Methode zur Darstellung von Alkoholen verläuft unter *syn*-Addition eines Bor-Derivates an ein Alken. Das Additionsprodukt wird dann mit  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$  zum Alkohol oxidiert. Auf diesem Weg lassen sich stereoselektiv Alkohole erzeugen.

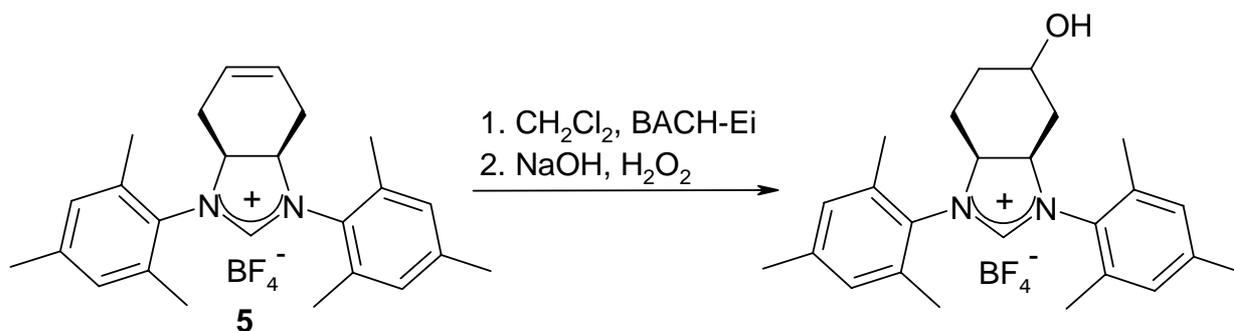


Abb. 36: Hydroborierung von **6**.

**5** wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit dem Hydroborierungsreagenz BACH-EI<sup>70</sup> (*N*-Ethyl-*N*-isopropylanilin-boran-Komplex) versetzt (Abb. 36). Die Mischung wurde 2h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  ein Äquivalent  $\text{NaOH}$  und fünf Äquivalente  $\text{H}_2\text{O}_2$  zugegeben und weitere 2 Stunden gerührt. Nach DC war die Umsetzung vollständig. Das Reaktionsgemisch wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum abdestilliert. Das Produkt wurde mit nur 7%-iger Ausbeute erhalten.

Daraufhin wurden keine weiteren Versuche mehr unternommen, eine Funktionalisierung des Moleküls auf der Stufe der ionischen NHC-Verbindung zu erreichen. Die bisher beschriebenen Synthesansätze zeigen, dass der Erfolg der hinreichend definierten und gewünschten Produktbildung zum einen vermutlich an der ionischen Struktur des Moleküls scheiterte, zum anderen erhält man nach einigen Syntheseschritten Produktmischungen aus Stereoisomeren, welche analytisch nicht vollständig charakterisierbar und auf keinem chemischen oder physikalischen Weg trennbar sind.

Aus diesem Grund wurde der Molekülaufbau neu begonnen, und die Einführung der funktionellen Gruppe in einer neutralen Form des Moleküls vorgenommen.

### 3.3.1. Funktionalisierung am Diamin **1**

#### 3.3.1.1. Synthese des Cyclohexenringes

Der Syntheseweg wurde mit dem Diamin **1** neu gestartet. Als erster Schritt wurde eine RCM mit analogen Bedingungen, wie sie zur Herstellung von Verbindung **5** entwickelt wurden, durchgeführt (Abb. 37).

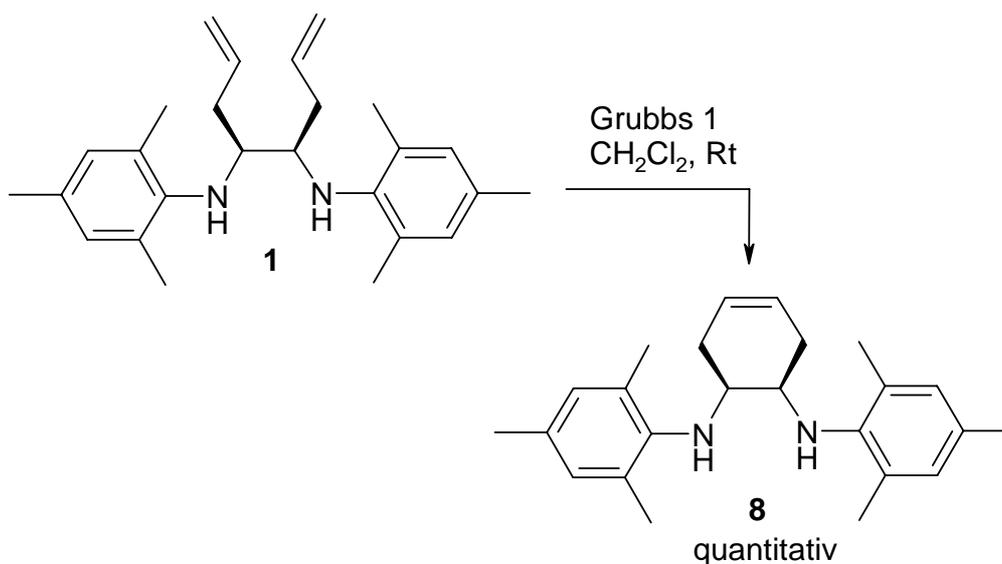


Abb. 37: RCM mit **1** zur Synthese des Cyclohexenringes.

Substanz **8** wurde nach Aufreinigung (Katalysatorabtrennung) durch Chromatographie über KG60 PE:EE 5:1 in quantitativer Ausbeute erhalten. Auffällig war, dass Verbindung **8** das gleiche Kristallisationsverhalten zeigte, wie es bereits in Substanz **5** beobachtet wurde. Auch hier wurden stets feine Nadeln erhalten, die für eine Röntgenstrukturanalyse nicht geeignet waren.

### 3.3.1.2. Hydroborierung von **8**

Als zweiter Schritt folgte die Hydroborierung. Es wurden die gleichen Reaktionsbedingungen gewählt, unter denen auch **5** hydroboriert wurde. Anstelle von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde Thf als Lösungsmittel verwendet (Abb. 38).

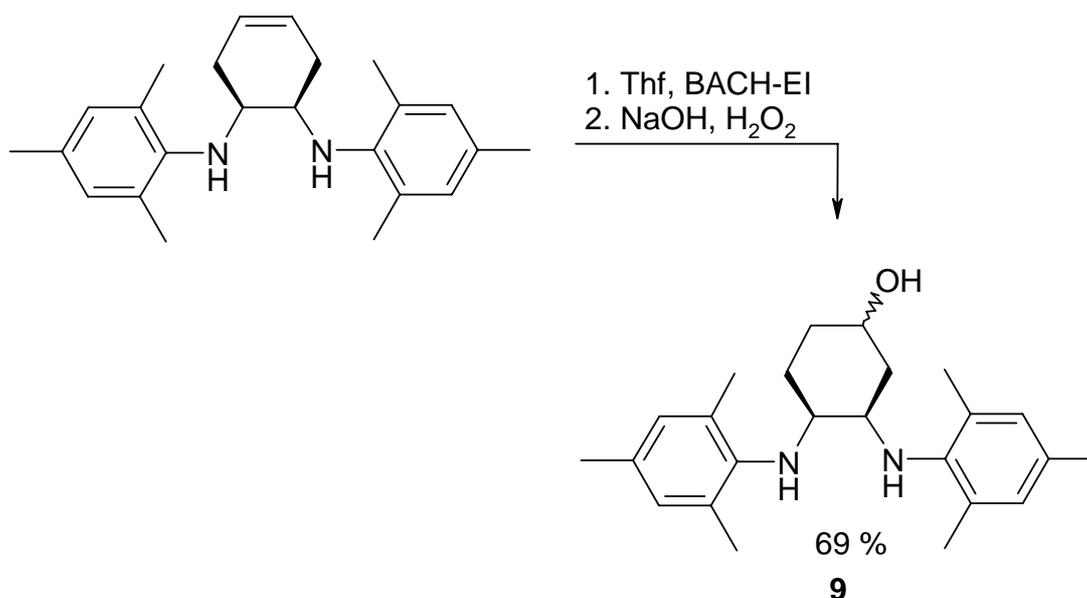


Abb. 38: Hydroborierung von **8**.

Der Alkohol **9** wurde als farbloser Feststoff erhalten. Die Ausbeute konnte gegenüber der Hydroborierung am Imidazoliumsalz von 7% auf 69% gesteigert werden. Durch die Einführung nur einer Hydroxygruppe wurde die Symmetrie des Moleküls aufgehoben. Die  $\text{CH}_2$ -Protonen sind somit alle diastereotop und liefern für jedes Proton ein Multipllett im Bereich von 1.37-1.92 ppm. Verschwunden ist das Singulett bei 5.66 ppm für die Protonen an der Doppelbindung in **8**. Dafür ist ein Multipllett bei 3.86 ppm für das *CHOH*-Proton hinzugekommen. Das *CHOH*-Proton wurde bei 1.13 ppm gefunden.

### 3.3.2. Ringschluss zum Imidazoliumsalz

Nun erfolgte der Ringschluss mit Triethylorthoformiat und Ammoniumchlorid (Abb. 39). Dazu wurde **9** mit 2.5 Äquivalenten  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und acht Äquivalenten  $(\text{EtO})_3\text{CH}$  bei  $130\text{ }^\circ\text{C}$  ohne Lösungsmittel 16h lang gerührt. Das Produkt schied sich zum Teil an der Kolbenwand ab. Das Reaktionsgemisch wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Durch die ionische Struktur und die Hydroxyfunktion ist **10** stark polar, so dass es bei der Extraktion in die wässrige Phase überging. Alle farbigen Verunreinigungen blieben in der organischen Phase zurück. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{HCl}$  angesäuert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  reextrahiert. Nachdem alle flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt wurden, wurde **10** als farbloser Feststoff erhalten.

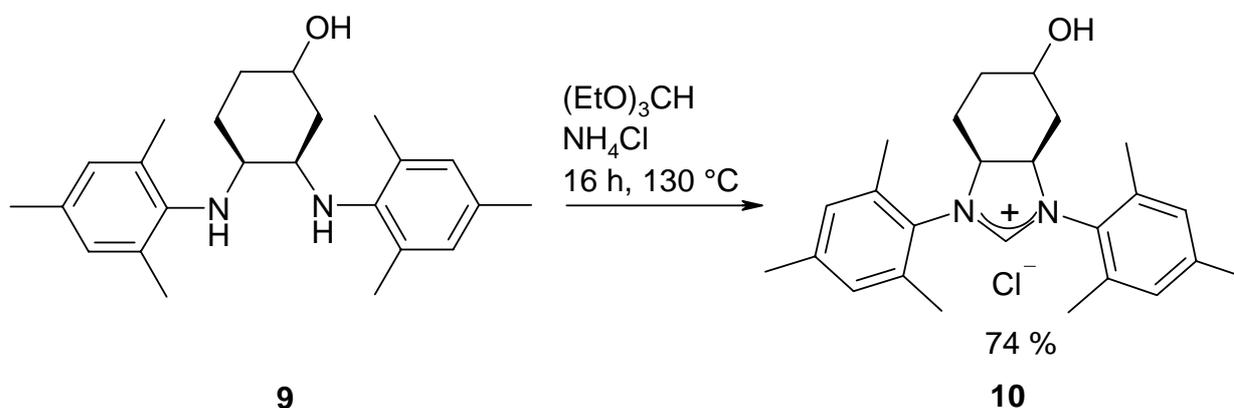


Abb. 39: Synthese des NHC-Liganden **10** aus dem funktionalisierten Diamin.

**10** ist beständig gegenüber Luftsauerstoff und -feuchtigkeit und kann bei Raumtemperatur über mehrere Wochen gelagert werden. Mit  $322\text{ }^\circ\text{C}$  besitzt **10** den höchsten Schmelzpunkt aller in dieser Arbeit beschriebenen Imidazoliumsalze. Mit Chlorid als Anion und einer Hydroxyfunktion im Kation ist das Molekül in der Lage, inter- und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden, was zu einer sehr stabilen Festkörperstruktur führt.

### 3.3.3. Einführung der $\text{Si}(\text{OAlk})_3$ -Gruppe in **10**

Als letzter Schritt erfolgte die Umsetzung von **10** mit 3-(Triethoxysilyl)propylisocyanat zum Carbamat **11** (Abb. 40). Die Reaktion wurde bei  $60\text{ }^\circ\text{C}$  in DMF in Gegenwart katalytischer Mengen  $\text{SnI}_2$  und 1,3-Dimethyltetrahydro-2-(1H)-pyrimidon durchgeführt. Die zunächst

rotbraun gefärbte Reaktionslösung nimmt nach 30 min einen hellgelben Farbton an (Bildung des katalytisch aktiven Komplexes). Die Reaktion war nach 16h bei 60°C beendet. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Hochvakuum bei 60 °C entfernt. Der Rückstand wurde so lange mit Diethylether gewaschen, bis **11** in Form eines hellgelben feinen Pulvers vorlag. **11** war bei Lagerung in Inertgasatmosphäre über mehrere Wochen stabil. Ein Schmelzpunkt konnte nicht bestimmt werden, die Verbindung begann sich ab 310 °C zu zersetzen. Das aufgenommene EI-MS zeigt den Molpeak bei 624 (100)  $[M^+ - Cl^-]$ .

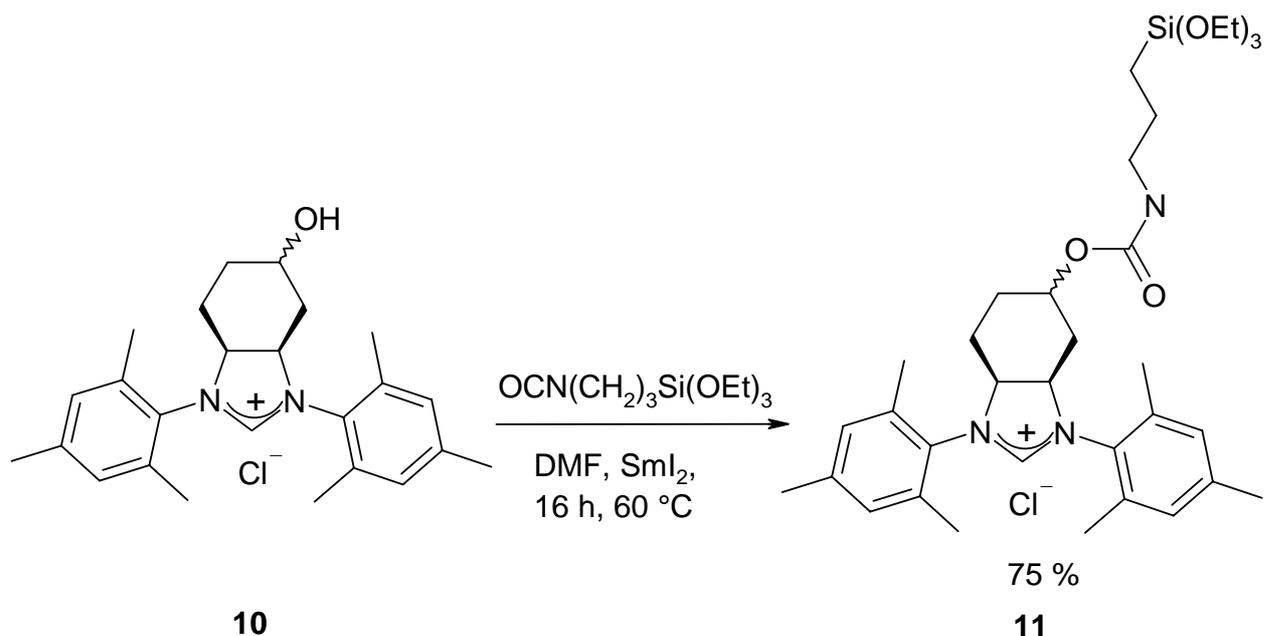


Abb. 40: Einführung der immobilisierbaren  $\text{Si(OEt)}_3$ -Gruppe in **10**.

Der Reaktionsmechanismus ist bisher noch nicht vollständig bekannt.<sup>71</sup> Es wird angenommen, dass die katalytisch aktive Spezies ein Komplex aus Alkohol und  $\text{SmI}_2$  ist (Komplex I). Durch Zugabe des Isocyanats bildet sich Komplex II aus Alkohol,  $\text{SmI}_2$  und Isocyanat, welcher mit einem zweiten Molekül zum Carbamat unter Rückbildung von Komplex I reagiert (Abb. 41).

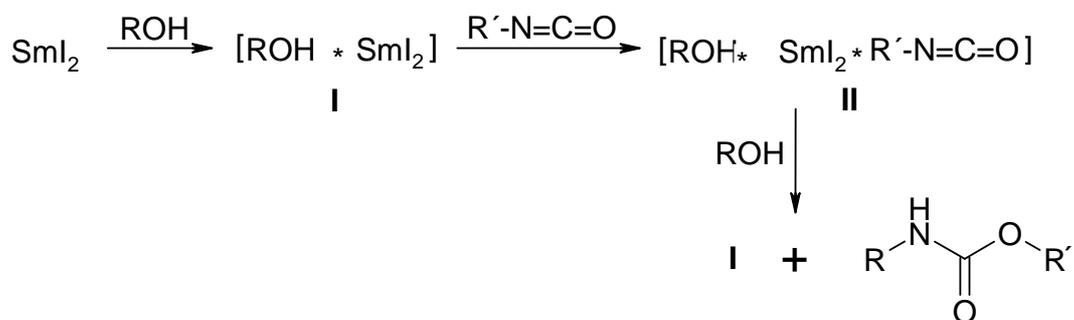


Abb. 41: Postulierter Mechanismus der Carbamatbildung über einen  $\text{SmI}_2$ -Komplex.

Somit konnte ein neuer Reaktionsweg gefunden werden, um einen C<sub>4</sub>-funktionalisierten immobilisierbaren neuen NHC-Liganden zu synthetisieren. Mit der Kettenlänge des Linkers von sieben Atomen ist zu erwarten, dass eine geträgerte Katalysatorspezies mit diesem Liganden eine hohe Aktivität aufweist. Durch die Anbindung über nur einen Linker bildet sich ein sehr flexibles System das nicht starr an die Oberfläche gebunden sein sollte, was ebenfalls für einen hohen Umsatz in einer katalytischen Reaktion sorgen sollte.

### 3.4. Syntheseweg zur Darstellung von 4-Vinylbenzo[1,2,5]thiadiazol

C<sub>4</sub>-funktionalisierte Benzothiadiazole wurden in der Literatur bisher wenig beschrieben.<sup>72,73,74</sup> Der Aufbau dieses Liganden erfolgte über einen vierstufigen Reaktionsweg. Die ersten beiden Synthesestufen wurden der Literatur entnommen.<sup>72,75</sup> Die Synthese beginnt mit der Zyklisierung von 2,3-Diaminotoluol und Thionylchlorid. Anschließend erfolgt die radikalische Oxidation der Methylgruppe zum Aldehyd (Abb.42).

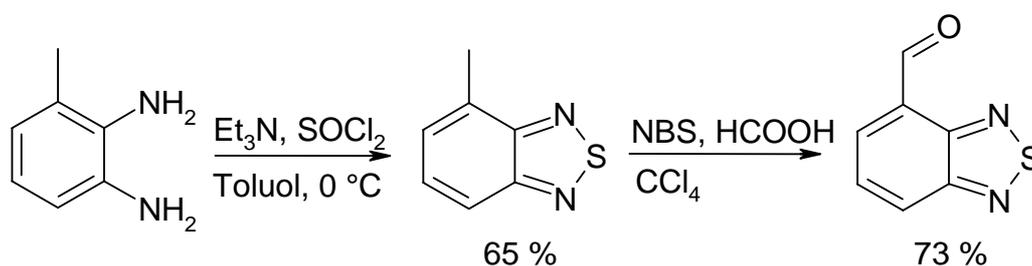


Abb. 42: Synthese des Ausgangsmaterials Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-carbaldehyd.

#### 3.4.1. Synthese von 1-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-ylethan

Ausgehend vom Aldehyd erfolgte die Umsetzung zum Alkohol durch eine nukleophile Addition von Methylmagnesiumiodid (Abb. 43). Der Aldehyd wurde in Ether vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde eine 3 molare etherische Grignardlösung im äquimolaren Verhältnis unter kräftigem Rühren langsam zugetropft. Anschließend wurde zwei Stunden unter Rückfluss gerührt und das Reaktionsgemisch mit Eis hydrolisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 39 %iger NaHSO<sub>3</sub>-Lösung, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und

Wasser gewaschen. Anschließend wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt **12** wurde als rotes Öl erhalten.

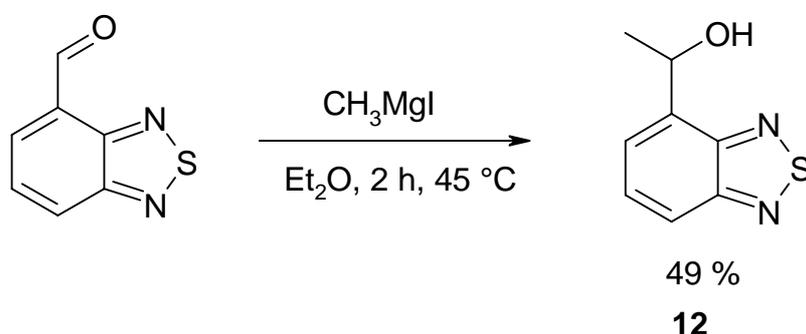


Abb. 43: Reduktion des Aldehyds zum sekundären Alkohol **12**.

Die Bildung des Alkohols kann IR-spektroskopisch belegt werden. Die Carbonylbande des Eduktes bei  $1685\text{ cm}^{-1}$  ist verschwunden, dafür ist die OH-Schwingung (breite Bande) bei  $3388\text{ cm}^{-1}$  hinzugekommen. Das EI-Massenspektrum von **12** zeigt den Molpeak bei 180 (35)  $[\text{M}^+]$  und signifikante Bruchstücke bei 165 (100)  $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ , 136 (18)  $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CHOH}]$ , und 78 (20)  $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{NSN}]$ . Das  $^1\text{H-NMR}$  zeigt alle charakteristischen Signale von **12**. Gut zu sehen ist die Kopplung der  $\text{CH}_3$  mit der benachbarten CH-Gruppe, welche ein Dublett bei 1.52 ppm und ein Quartett bei 5.46 ppm mit einer Kopplungskonstante von 6.5 Hz liefern.

### 3.4.2. Synthese von 4-Vinyl-benzo[1,2,5]thiadiazol

Die Synthese des Alkens **13** erfolgte durch Eliminierung von Wasser aus **12** (Abb. 44).

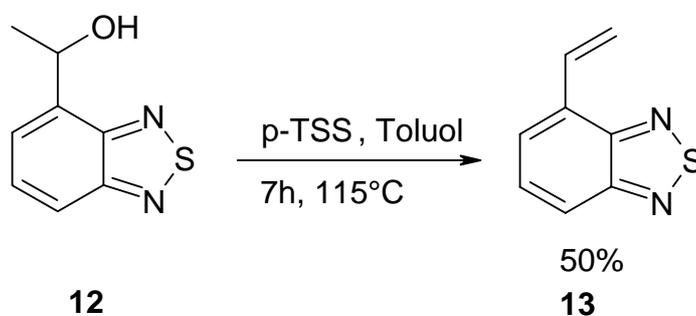


Abb. 44: Eliminierung von  $\text{H}_2\text{O}$  aus **12**.

Dazu wurde **12** in Toluol gelöst und mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TSS) versetzt. Nach 7 h Rühren bei 115 °C war **12** vollständig umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Kieselgel 60 mit 100 % Petrolether gereinigt. **13** wurde als farbloses Öl erhalten, das unter UV-Licht fluoresziert.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **13** fehlen im Vergleich zu **12** die Resonanzen der CH<sub>3</sub>-Gruppe bei 1.55 ppm und der CH-Gruppe bei 5.50 ppm. Stattdessen wurde das charakteristische Muster einer entständigen Olefinbindung beobachtet mit Signalen bei 5.63, 6.53 und 7.23 ppm in Form von Dubletts von Dubletts und den typischen Kopplungskonstanten von 17.7, 11.3 und 1.3 Hz einer *trans*, *cis* und *geminalen* Kopplung.

In der Literatur wurde **13** bisher nur einmal beschrieben.<sup>76</sup> Hier wird ein Schmelzpunkt von 109-110 °C angegeben, was bedeutet, dass in diesem Fall **13** als Feststoff vorlag. Im Gegensatz dazu wurde bei allen im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Syntheseversuchen **13** als Öl erhalten. Wurde **13** bei Raumtemperatur einer Sauerstoffatmosphäre ausgesetzt, bildete sich innerhalb von fünf Tagen eine farblose, gummiartige Masse. Diese war im Gegensatz zu dem direkt nach Syntheseende erhaltenen Öl sowohl in unpolaren als auch polaren Lösungsmitteln unlöslich, was zu dem Schluss führt, dass eine Polymerisation stattgefunden hat. Da **13** ein Styrolderivat ist, war dieses Verhalten zu erwarten. Bereits Styrol kann nicht für längere Zeit ohne Stabilisator aufbewahrt werden. Es ist also anzunehmen, dass sich der in der Literatur beschriebene Schmelzpunkt auf das entstandene Polymer bezieht. Für alle Folgereaktionen, die mit **13** durchgeführt wurden, wurde deshalb **13** frisch hergestellt.

## 4. N-Heterozyklische Carbene

### 4.1. Synthesemethoden, Vergleich von gesättigten und ungesättigten Imidazoliumsalzen

Für die Synthese von NHCs haben sich in den letzten Jahren verschiedene Wege etabliert:

- Ein freies stabiles kristallisierbares Carben konnte erstmals 1991 erfolgreich von der Arbeitsgruppe um Arduengo isoliert werden.<sup>17</sup> Dabei war es notwendig sterisch anspruchsvolle Substituenten wie Adamantyl einzuführen. Zur Deprotonierung von 1,3-Diadamantylimidazoliumiodids wurde NaH in Thf in Gegenwart katalytischer Mengen DMSO verwendet.
- Die Arbeitsgruppe um Herrmann entwickelte ein Verfahren zur Carbensynthese in flüssigem Ammoniak. Als Deprotonierungsreagenzien kommen Metallhydride, amide, -alkoxide, oder -carboxylate zum Einsatz. Die Synthesen werden bei Temperaturen zwischen -75 °C und 0 °C durchgeführt.<sup>77</sup>
- Einen Zugriff auf thermisch stabile alkylsubstituierte NHCs ermöglicht die Methode von Kuhn et al.<sup>78</sup> Ausgehend von zyklischen Thioharnstoffen erfolgt die Reduktion zum Carben mit Kalium in Thf.

Eine der elegantesten Methoden zur Synthese von Carbenen stellt die Reaktion von NHC-Vorstufen mit Alkalialkoxiden in Thf dar. Die Vorteile dieser Methode zeichnen sich dadurch aus, dass die Reaktion bei Rt durchgeführt werden kann, die gebildeten Nebenprodukte durch Filtration abgetrennt werden können und das gebildete Carben in situ zur Umsetzung zu den gewünschten Metallkomplexen verwendet werden kann. Dabei wird besonders der chemische Unterschied zwischen ungesättigten und gesättigten Imidazoliumsalzen deutlich: Während in der Reaktion mit ungesättigten Imidazoliumverbindungen das freie Carben entsteht<sup>79</sup>, bilden die gesättigten Analoga ein Alkoholadditionsprodukt.<sup>80</sup> Die freien ungesättigten N-heterozyklischen Carbene können bei Umsetzung mit einem geeigneten Metallkomplex direkt an das Metallzentrum koordinieren (Abb. 45).

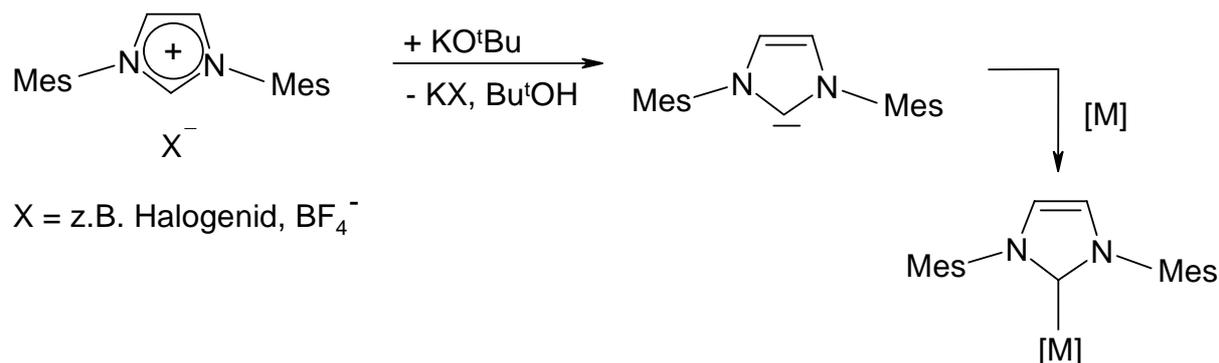


Abb. 45: Carben- und Metallkomplexsynthese mit ungesättigten Imidazoliumsalzen.

Die Reaktion von Metallkomplexen mit Alkoholaddukten an gesättigten NHC-Derivaten erfordert zunächst die Bildung des freien Carbens durch Eliminierung des Alkohols (Abb. 46). Für die Synthese einiger Metallkomplexe mit gesättigten NHC-Liganden ist daher in einigen Fällen eine höhere Reaktionstemperatur erforderlich, um den Alkohol abzuspalten.

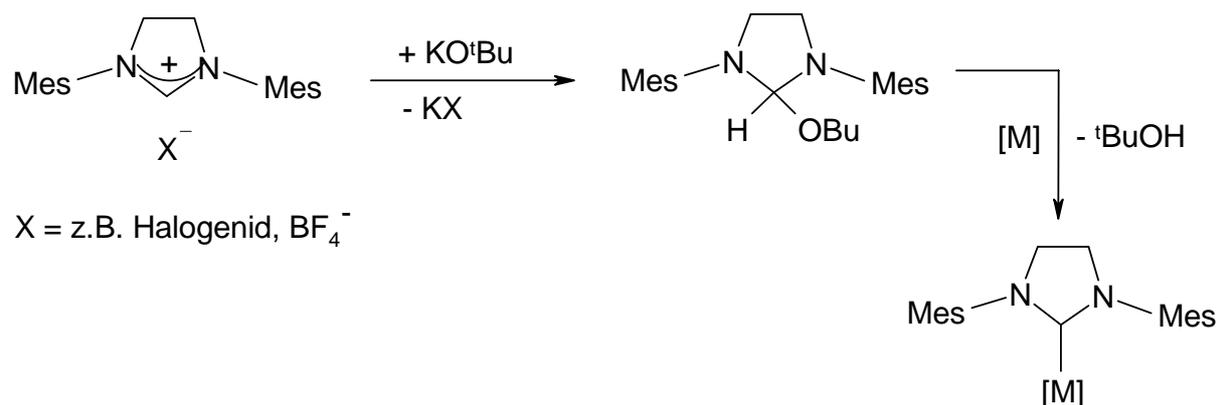


Abb. 46: Carben- und Metallkomplexsynthese mit gesättigten Imidazoliumsalzen.

Weitere Additionsprodukte von gesättigten Imidazoliumverbindungen lassen sich durch Reaktion mit Chloroform<sup>80</sup>, Acetylen, Acetonitril,  $\text{MeSO}_2\text{Ph}$ <sup>81</sup> oder Aminen<sup>82</sup> erhalten.

Die Herstellung der NHC-Metallkomplexe in der vorliegenden Arbeit erfolgte durch eine Eintopfsynthese ausgehend vom entsprechenden Imidazoliumsalz, einer Katalysatorvorstufe und Kalium-*tert*-butanolat als Base. Die Reaktion beginnt wie oben beschrieben mit der Addition von  $\text{KO}^t\text{Bu}$  an den NCHN-Kohlenstoff. Dabei bildet sich, abhängig vom Anion des eingesetzten Imidazoliumsalzes, Kaliumtetrafluoroborat oder das entsprechende Kaliumhalogenid als Nebenprodukt. Im weiteren Reaktionsverlauf wird *tert*-Butanol unter Bildung des freien Carbens eliminiert. Dieses kann nun an das Metallzentrum koordinieren.

## 4.2. <sup>t</sup>BuOH-Additionsprodukte von **2** und **5**

Um den postulierten Reaktionsmechanismus zu belegen, wurde versucht, die Alkoholaddition separat durchzuführen und das gebildete Additionsprodukt mit spektroskopischen Methoden nachzuweisen. Die Experimente wurden ohne Abtrennung der gebildeten Nebenprodukte in NMR-Röhrchen mit deuteriertem Lösemittel durchgeführt. Die Substanzen **5** und **2** wurden mit 1.1 Äquivalent KO<sup>t</sup>Bu in ein NMR-Röhrchen gefüllt und mit Thf-d<sub>8</sub> versetzt (Abb. 47). Die verschlossenen und mit Parafilm abgedichteten Röhrchen wurden 10 min lang Ultraschall ausgesetzt. Die Produkte **14** und **15** wurden mit quantitativen Ausbeuten erhalten.

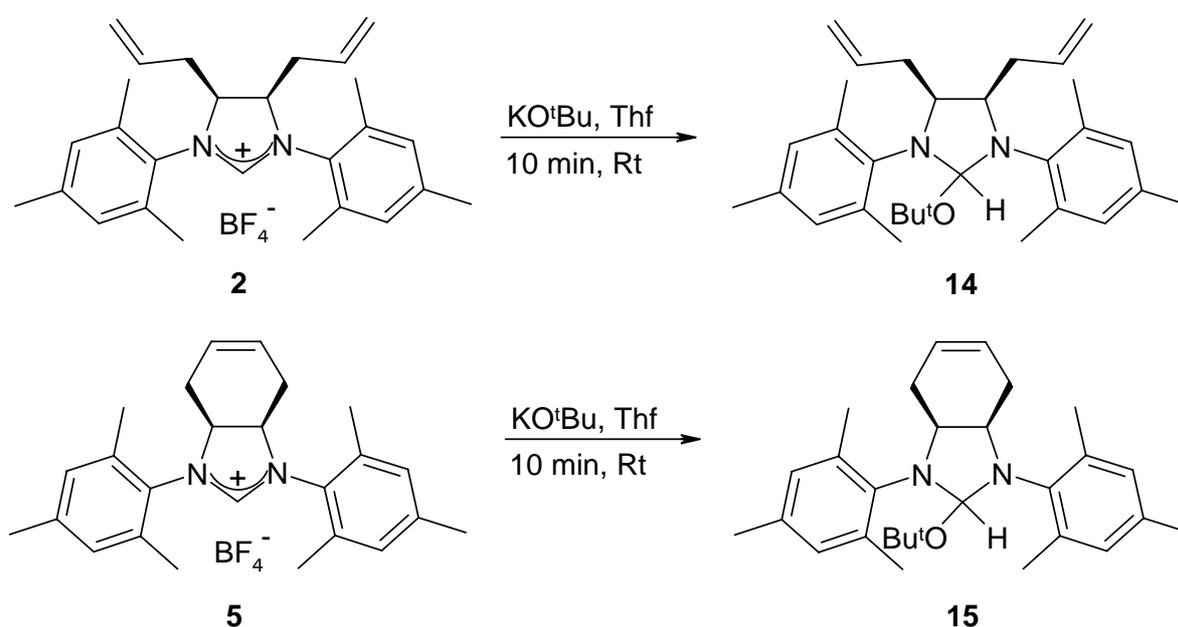


Abb. 47: Synthese der <sup>t</sup>BuOH-Additionsprodukte aus den Imidazoliumsalzen **2** und **5**.

Das Reaktionsgemisch aus **14**/KBF<sub>4</sub> bzw. **15**/KBF<sub>4</sub> wurde anschließend sofort mittels <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie untersucht. Für die Aufnahme der Massen- und Infrarotspektren wurden die Reaktionen in undeuteriertem getrocknetem Thf durchgeführt. Nach 10 min Reaktionszeit wurde das entstandene KBF<sub>4</sub> abfiltriert und die Lösung am Hochvakuum eingengt. Der Rückstand wurde sofort vermessen. In Lösung sind beide Additionsprodukte über 48 h stabil, dann wurde eine beginnende Abspaltung von <sup>t</sup>BuOH beobachtet (NMR-Kontrolle). In lösemittelfreier Form zerfällt das Produkt bei Raumtemperatur unter Abspaltung von <sup>t</sup>BuOH innerhalb weniger Stunden. Das gleiche Verhalten wurde für den C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-unsubstituierten Komplex (SIMes)(<sup>t</sup>BuOH) beobachtet.<sup>83</sup> Für die Reaktionsgeschwindigkeit der Alkoholaddition konnte eine Anionenabhängigkeit festgestellt

werden: Während mit den Imidazoliumverbindungen mit  $\text{BF}_4^-$  als Anion innerhalb von 10 min ein vollständiger Umsatz erreicht wurde, benötigten die Verbindungen mit Chlorid als Anion 45 min Reaktionszeit für einen vollständigen Umsatz.

Im  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{Thf-d}_8$ ) von **14** beobachtet man durch die Bildung des Additionsproduktes ein neues Singulett bei 0.39 ppm, welches den Protonen der *tert*-Butylgruppe entspricht. Für **15** wurde dieses Singulett bei 0.41 ppm gefunden. Bei der analogen  $\text{C}_4,\text{C}_5$ -unsubstituierten Additionsverbindung  $(\text{SIMes})(^t\text{BuOH})$  wurde dieses Signal bei 1.11 ppm beobachtet.<sup>83</sup> Verschwunden waren die Signale bei 8.21 ppm (**14**) und 9.00 ppm (**15**), die in der ionischen Struktur den *NCHN*-Protonen zugeordnet werden. Ein Singulett für das  $\text{C}_2$ -Proton im Additionsprodukt wurde für **14** bei 5.52 ppm, für **15** bei 5.56 ppm und für  $(\text{SIMes})(^t\text{BuOH})$  bei 5.61 ppm gefunden. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum waren für die *tert*-Butylgruppe zwei neue Signale bei 29.0 und 74.4 ppm für Verbindung **14**, bei 29.1 und 72.0 ppm für Verbindung **15** und bei 28.03 und 70.8 ppm für  $(\text{SIMes})(^t\text{BuOH})$  zu beobachten. Durch die Addition wurde in beiden Fällen eine starke Verschiebung der *NCHN*-Kohlenstoffsignale beobachtet: für **2** lag dieses Signal bei 158.2 ppm und für **14** bei 95.5 ppm. Analog dazu wurde die *NCHN*-Resonanz von 158.7 ppm für **5** nach 96.2 ppm für **15** verschoben. In Verbindung  $(\text{SIMes})(^t\text{BuOH})$  trat dieses Signal bei 95.4 ppm auf.

### 4.3. Silberkomplexe

Silberkomplexe werden bevorzugt als NHC-Transferreagenzien verwendet.<sup>84</sup> Sie ermöglichen einen einfachen Zugang zu einer breiten Variation an NHC-Metallkomplexen, z.B. von Pd, Rh, Ir, Cu oder Au.

Der Vorteil ihrer Verwendung besteht darin, dass sowohl Edukte als auch die gebildeten Silberkomplexe im Gegensatz zu den freien Carbenen luftstabil sind, so dass unter aeroben Bedingungen gearbeitet werden kann.<sup>85,86</sup> Die Synthese der Silberkomplexe erfolgt direkt aus den Imidazoliumsalzen ohne Verwendung einer Base. Es ist bekannt, dass NHC-Silberkomplexe in unterschiedlichen Strukturen auftreten, welche u.a. von den Reaktionsbedingungen beeinflusst werden. Die überwiegende Anzahl der bisher synthetisierten NHC-Ag-Komplexe sind homoleptischer Natur indem zwei Carbene in linearer Koordination an das Silber gebunden sind.<sup>87,88,89,90</sup> Im Fall von argentophilen

Wechselwirkungen wurden polymere oder verbrückte Strukturen gefunden.<sup>91,92</sup> Selten hingegen sind Silbermonocarbenkomplexe.<sup>93,94</sup>

Bei den Synthesen der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Silberkomplexe wurde stets das gleiche Kation verwendet aber das Anion variiert. Das Anion hat einen Einfluss sowohl auf den Syntheseweg als auch auf die Struktur des resultierenden Silberkomplexes.

#### 4.4. Umsetzung von **2** mit Ag<sub>2</sub>O

Ausgehend von **2** mit BF<sub>4</sub><sup>-</sup> als Anion konnte ein Ag-Komplex mit Wasser als Reaktionsmedium synthetisiert werden (Abb. 48).

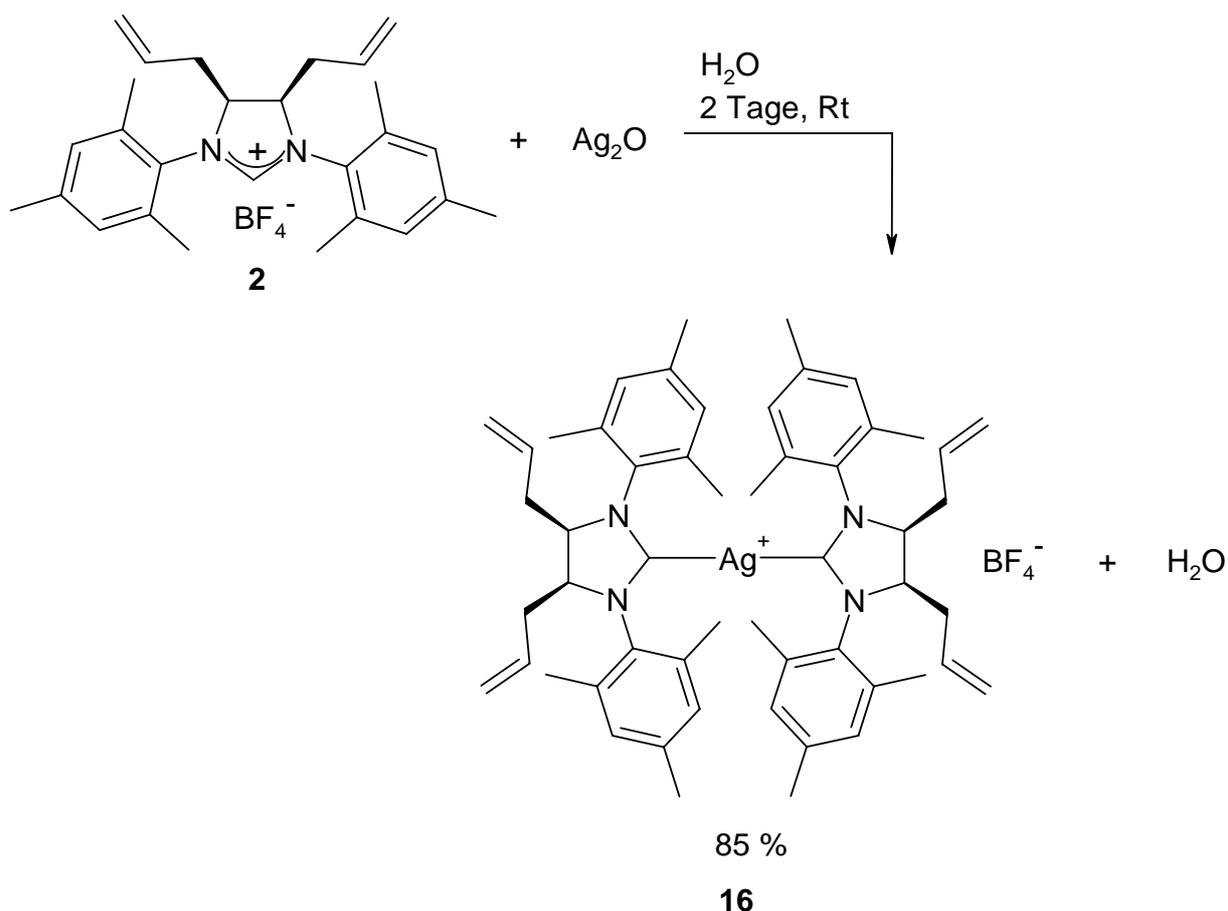


Abb. 48: Mit BF<sub>4</sub><sup>-</sup> als Anion wird ein ionischer Bis-NHC-Ag-Komplex gebildet.

**2** und 0.5 Äquivalente Ag<sub>2</sub>O wurden in einer Suspension 2 Tage bei Raumtemperatur in Wasser gerührt. Zunächst schwimmt **2** an der Oberfläche des Lösungsmittels. Die Reaktion

musste daher unter kräftigem Rühren erfolgen. Der entstandene Bisimidazolkomplex **16** hingegen lagerte sich als Bodenkörper im Kolben ab. Nach Beendigung der Reaktion wurde dieser abgesaugt und unter Hochvakuum getrocknet. Die Reaktion wurde mit gleichen molaren Verhältnissen in Thf und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Lösemittel durchgeführt, dabei konnte kein Silberkomplex erhalten werden. Geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse konnten aus einer gesättigten Lösung von **16** in Thf erhalten werden (Abb. 49).

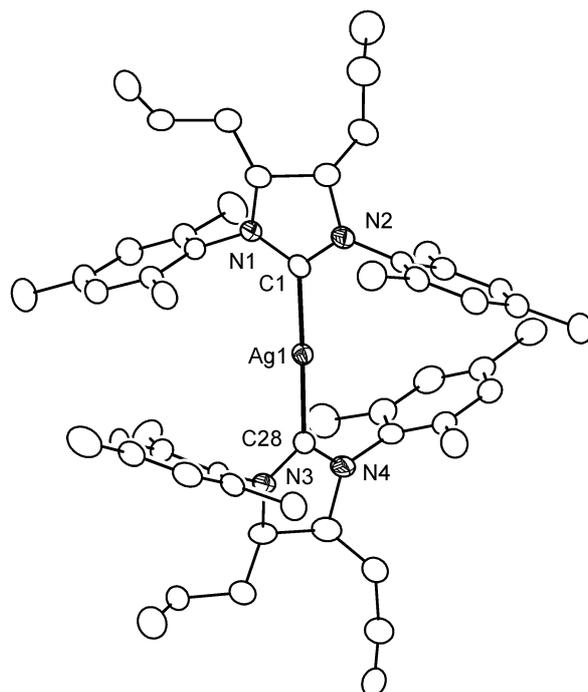


Abb. 49: Kristallstruktur von **16** (ORTEP-Darstellung). Zur besseren Übersicht wurden das  $\text{BF}_4^-$ -Anion und alle Wasserstoffatome weggelassen.

Die Struktur von **16** ist die erste Struktur eines Silber(I)biscarbenkomplexes mit gesättigtem NHC-Liganden. Das Silberatom in **16** zeigt eine nahezu lineare Koordination der beiden NHC-Liganden (C-Ag-C  $178.4(2)^\circ$ ) mit Ag-C-Abständen von  $2.082(4)$  und  $2.087(4)$  Å. Die Molekülstruktur ist vergleichbar mit analogen NHC-Ag-Komplexen wie z.B. Bis(1,3-dimesitylimidazol-2-ylidin)silber(I)triflat<sup>88</sup> (C-Ag-C  $176.3(2)^\circ$ ;  $d(\text{Ag-C})$   $2.067(4)$  und  $2.078(4)$  Å) oder anderen Silber(I)-Komplexen mit zwei ungesättigten NHC-Liganden.<sup>95,86</sup>

Bemerkenswert in **16** und **17** (nachfolgend noch beschrieben) sind die N-C-N Winkel (**16**:  $109.0(4)$  und  $109.8(4)^\circ$ ; **17**:  $109.3(6)^\circ$ ), welche deutlich größer sind als in analogen ungesättigten NHC-Komplexen wie z.B. Bis(1,3-dimesitylimidazol-2-ylidin)silber(I)triflat<sup>96</sup> ( $103.6(4)^\circ$  und  $104.8(4)^\circ$ ) oder 1,3-Dimesitylimidazol-2-ylidensilber(I)chlorid<sup>96</sup> ( $104.4(5)^\circ$ ).

Dies kann auf die unterschiedliche Ringgeometrie gesättigter und ungesättigter NHC-Liganden zurückgeführt werden.

#### 4.5. Umsetzung von **3** mit $\text{Ag}_2\text{O}$

Der Diallylligand **3** konnte erfolgreich in Thf mit 0.5 Äquivalenten  $\text{Ag}_2\text{O}$  umgesetzt werden (Abb. 50). Nach 16 h ist die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Filtrat eingengt, der Rückstand in Thf aufgenommen und das Produkt mit Petrolether ausgefällt. Im Gegensatz zu **16** konnte **17** nicht mit Wasser als Reaktionsmedium synthetisiert werden.

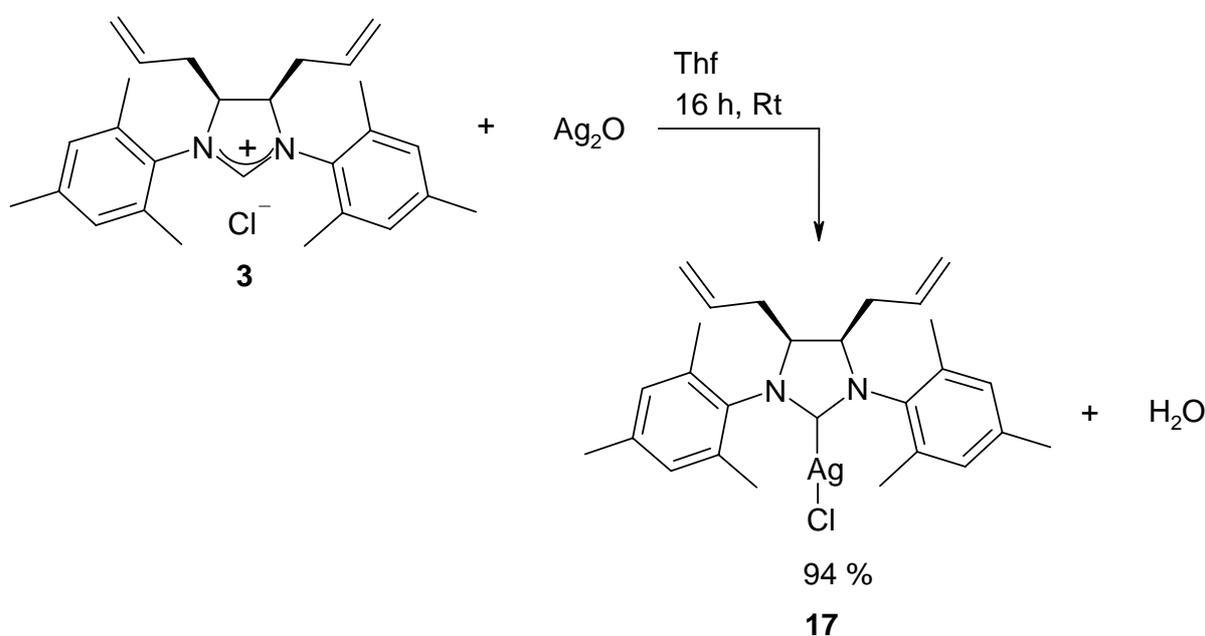


Abb. 50: Mit Chlorid als Anion entsteht ein neutraler Mono-NHC-Ag-Komplex.

Geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse konnten aus einer gesättigten Lösung von **17** in Thf erhalten werden (Abb. 51). Der  $C_s$  symmetrische Chlorokomplex **17** hat einen etwas kürzeren Ag-C Bindungsabstand (2.057(7) Å) als **16** und ein linear koordiniertes Silberatom (Cl-Ag-C 180°). Chlor-, Silber- und Kohlenstoffatom liegen auf einer kristallographischen zweizähligen Drehachse. Der Ag-Cl Abstand liegt mit 2.305(2) Å im Bereich der gewöhnlich für (NHC)Ag-Cl Komplexe gefunden wird (2.3-2.4 Å).<sup>95,96,97</sup>

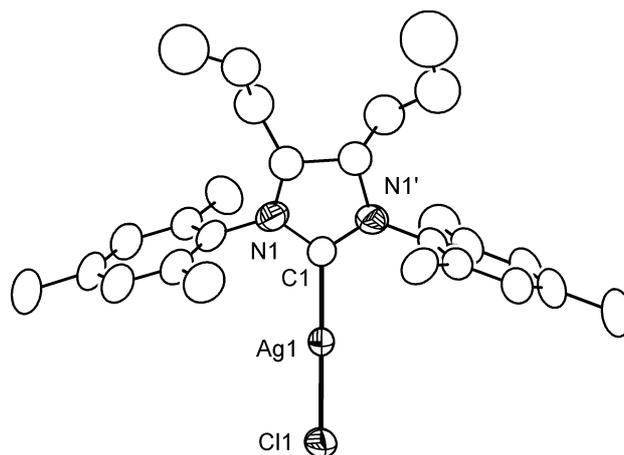


Abb. 51: Kristallstruktur von **17** (ORTEP-Darstellung). Zur besseren Übersicht wurden alle Wasserstoffatome weggelassen.

Die Produkte **16** und **17** konnten mit hohen Ausbeuten erhalten werden. Der strukturelle Aufbau ist bei beiden Verbindungen sehr verschieden. Während **16** zwei NHC-Liganden am Silber trägt und mit  $\text{BF}_4^-$  als Anion in einer ionischen Struktur vorliegt, koordiniert in **17** nur ein NHC-Ligand an das Metallzentrum. Mit einem gebundenen Chloratom liegt **17** in neutraler Form vor. Beide Substanzen sind als Feststoffe bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss über mehrere Wochen stabil. In Lösung dagegen trat bei Raumtemperatur innerhalb weniger Stunden Zersetzung unter Abscheidung von elementarem Silber ein. Substanz **16** und **17** sind in mittelpolaren Lösungsmitteln wie Thf und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sehr gut löslich. Von beiden Verbindungen konnten geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse aus einer gesättigten Thf-Lösung erhalten werden.

Die Carbenbildung im Metallkomplex konnte anhand NMR-spektroskopischer Untersuchungen belegt werden. Signifikant ist der Verlust der Resonanzen der NCHN-Protonen bei 8.21 ppm bei Bildung von **16** aus **2** und 10.4 ppm bei Bildung von **17** aus **3**. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR äußerte sich die Carbenbildung in einer starken Verschiebung des NCN-Kohlenstoffsignals zu höherer Frequenz (158.2 nach 206.5 ppm für **16** und 160.4 nach 207.1 ppm für **17**). Durch die Kopplung des Kohlenstoffs mit Silber traten die Signale in Form zweier Dubletts auf. Silber liegt in den Isotopen  $\text{Ag}^{107}$  und  $\text{Ag}^{109}$  im Verhältnis nahezu 1:1 vor, wobei sich die Kopplungskonstanten beider Kerne unterscheiden. Hier wird der unterschiedliche strukturelle Aufbau von **16** und **17** wiederum deutlich: Während für die ionische Verbindung **16** Kopplungskonstanten von 170.4 und 196.3 Hz gefunden wurden, sind in der neutralen Verbindung **17** die Kopplungskonstanten mit 224.4 und 259.1 Hz

deutlich größer, was für eine stärkere Bindung des NHC-Liganden spricht. Die gefundenen Werte korrelieren mit Literaturangaben für ionische Silberkomplexe der allgemeinen Formel  $[\text{NHC-Ag-NHC}]^+\text{X}$ ,<sup>88,98</sup> welche Kopplungskonstanten im Bereich von 180-210 Hz aufweisen und neutralen Silberkomplexen der allgemeinen Formel  $(\text{NHC})\text{AgX}$ ,<sup>96</sup> bei denen Kopplungskonstanten im Bereich von 230 bis 270 Hz gefunden wurden.

Interessanterweise zeigten beide Silberkomplexe **16** und **17** die gleichen ESI-MS-Spektren aufgenommen in einer Lösung aus  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN} = 70:30$  mit dem  $[(\text{NHC})_2\text{Ag}^+]$ -Ion als Hauptpeak und  $[(\text{NHC})\text{Ag}(\text{N}=\text{CMe})^+]$ ,  $[(\text{NHC})\text{Ag}(\text{H}_2\text{O})^+]$ ,  $[(\text{NHC})\text{Ag}^+]$ -Ionen als Nebenpeaks. Dieses Peakmuster ist für den Biscarbenkomplex zu erwarten gewesen, nicht aber für den Monocarbenkomplex. Offensichtlich fördern starke Donor-Lösemittel die Dissoziation von  $(\text{NHC})\text{AgX}$ -Komplexen unter Bildung von  $(\text{NHC})_2\text{Ag}^+$ - und  $\text{AgX}_2^-$ -Ionen, was auch für andere Silberkomplexe mit NHC-Liganden gefunden wurde.<sup>95</sup>

Als Vergleichskomplex für **17** lässt sich der  $\text{C}_4,\text{C}_5$ -unsubstituierte NHC-Silberkomplex  $(\text{SIMes})\text{AgCl}$ <sup>93</sup> heranziehen. Das Carbenkohlenstoffsignal im  $^{13}\text{C}$ -NMR und die berechneten Kopplungskonstanten für die Ag-Carben-Kopplung korrelieren gut mit den Daten für den Silberkomplex **17**. Nachfolgende Tabelle (Tab. 1) gibt eine vergleichende Übersicht.

Tab. 1: Vergleich von NMR-Signalen von **17** und  $(\text{SIMes})\text{AgCl}$ .

Komplex	Lösemittel	$\delta$ (C-Ag) ppm	$J^1(^{107/109}\text{Ag}-^{13}\text{C})$ Hz
<b>17</b>	$\text{CDCl}_3$	207.1	224/259
$(\text{SIMes})\text{AgCl}$	$\text{CDCl}_3$	207.5	222/256

Über einen der Struktur von **16** entsprechenden Silbercarbenkomplex mit  $(\text{SIMes})$  als Ligand wurde bisher nicht berichtet.

In Abb. 52 sind einige Beispiele für NHC-Transferreaktionen mittels NHC-Silberkomplexen dargestellt.<sup>85,99</sup> Transferreaktionen stellen einen leichten Zugang zu verschiedenen NHC-Metallkomplexen dar, die ansonsten nur über langwierige und komplizierte Reaktionswege oder gar nicht zugänglich sind.

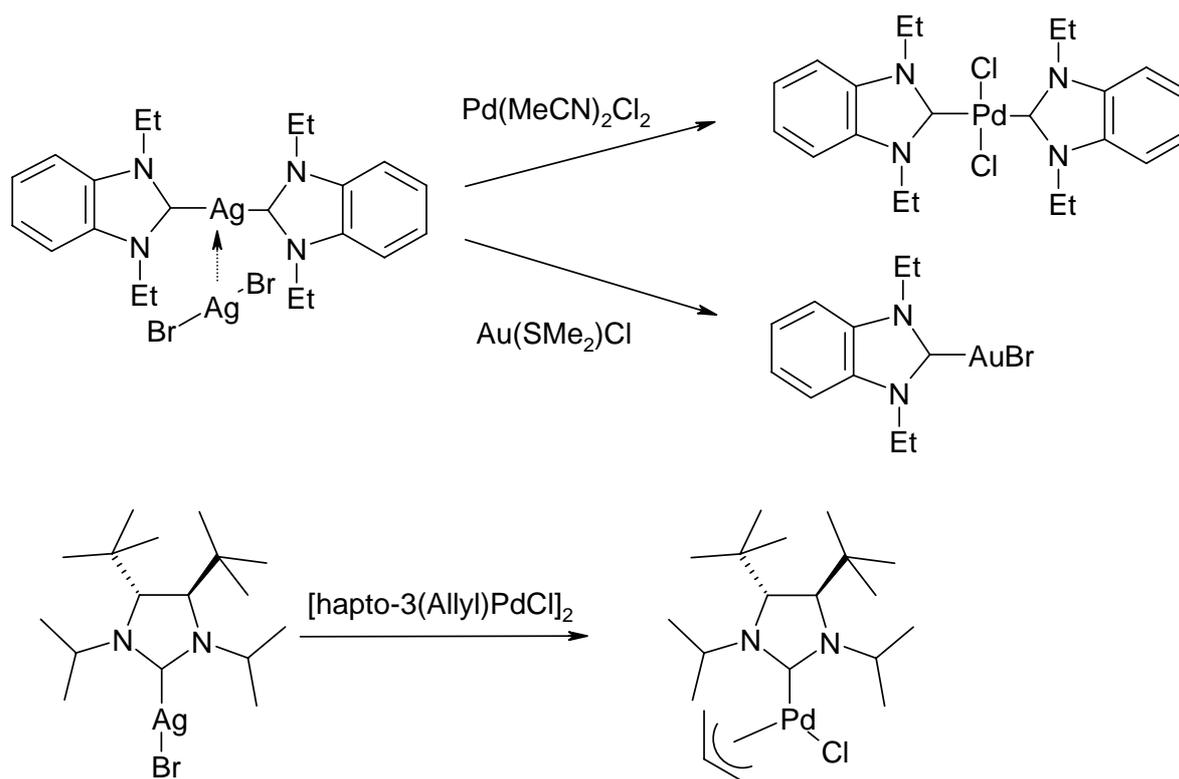


Abb. 52: NHC-Transferreaktionen einiger Silberkomplexe.

## 4.6. Synthese eines Rhodiumkomplexes

### 4.6.1. Einleitung

Das Interesse an Rhodium-NHC-Komplexen hat aufgrund ihrer Fähigkeit, Reaktionen wie Hydrosilylierungen, Hydroaminomethylierung von Olefinen oder diastereoselektive Carbozyklisierung zu katalysieren, in den letzten Jahren stark zugenommen.<sup>100,101,102,103</sup> NHC-Rhodiumkomplexe sind u.a. durch Transferreaktionen mit den korrespondierenden NHC-Silberkomplexen nach der Methode von Wang und Lin zugänglich.<sup>85</sup> Dies erfordert einen mehrstufigen Reaktionsweg und ist somit zeit- und kostenintensiv. Ein direkter Zugriff in einer Eintopfreaktion gelingt hingegen durch Umsetzung von Imidazoliumsalzen mit  $\text{KO}^t\text{Bu}$  insitu und einer geeigneten Rhodiumkomplexvorstufe. Die auf diesem Wege sehr einfach erhaltenen stabilen NHC-Rh-Komplexe sind luft- und feuchtigkeitsstabil und können durch Säulenchromatographie gereinigt werden. Ein Beispiel für diese Synthesemethode wird nachfolgend anhand der Umsetzung von **3** mit  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  beschrieben.

#### 4.6.2. Umsetzung von **3** mit $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$

Die Synthese des Rhodiumkomplexes **18** erfolgte ausgehend von **3** (Abb. 53).

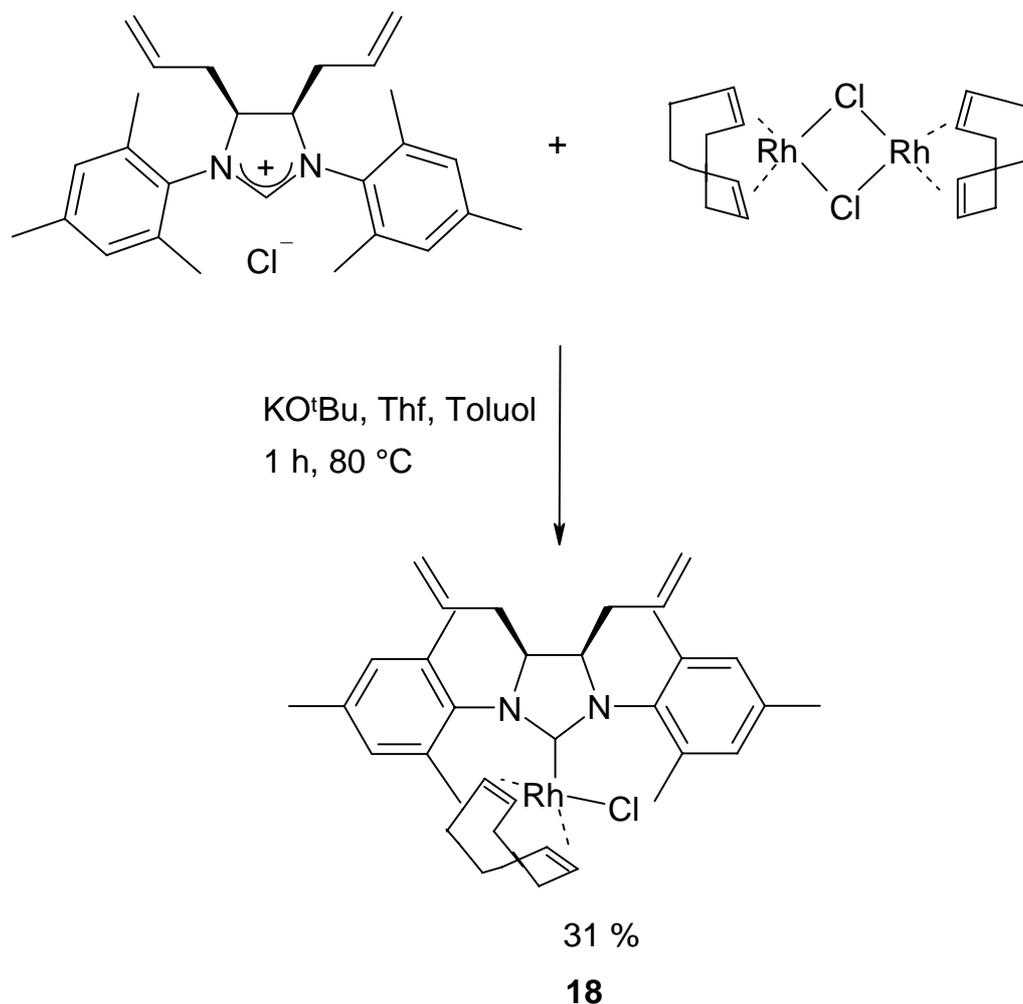


Abb. 53: Synthese des Rh-NHC-Komplexes aus **3**.

Eine Suspension aus **3** und einem Äquivalent  $\text{KO}^t\text{Bu}$  wurde 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 0.5 Äquivalenten  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  gelöst in Toluol. Nach 1 h Rührzeit bei 80°C wurde die orangefarbene trübe Reaktionslösung filtriert und das Filtrat am Hochvakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie über KG60 mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$  gereinigt. **18** wurde als gelber Feststoff erhalten.

Im Gegensatz zu den Silberkomplexen **16** und **17** ist der Rhodiumkomplex **18** sowohl als Feststoff als auch in Lösung über mehrere Tage stabil, was durch NMR Experimente

kontrolliert wurde. Im Löseverhalten ist **18** mit guter Löslichkeit in aprotischen polaren Lösemitteln wie Thf und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vergleichbar mit **16** und **17**.

Im <sup>1</sup>H- und im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **18** wurden die Signale von zwei Verbindungen im Intensitätsverhältnis 4:1 gefunden. Da der NHC-Ligand **3** als reine *meso*-Verbindung eingesetzt wurde, sind Diastereomere auszuschließen. Ebenso ist ein Einbau eines *tert*-Butanolatoliganden anstelle des Chloroliganden auszuschließen, da weder im <sup>1</sup>H- noch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum Signale für die <sup>t</sup>Bu-Gruppe beobachtet wurden.

Auffällig ist im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einzig der relativ ausgeprägte Unterschied in der chemischen Verschiebung einer der beiden olefinischen Einheiten des COD-Liganden. Dieses Signal erscheint beim Nebenprodukt um etwa 0.4 ppm weiter zu tiefem Feld verschoben als beim Hauptprodukt, während die Resonanzen der anderen CH=CH-Einheit bei beiden Verbindungen nahezu die gleiche chemische Verschiebung aufweisen. Dies könnte man als Hinweis darauf werten, dass sich der *trans*-Einfluß eines Liganden ändert. Da die Signale für den NHC-Liganden sowohl für das Haupt- als auch für das Nebenprodukt beobachtbar sind, liegt eine Erklärung für das Auftreten zweier Produkte darin, dass die beiden Verbindungen sich in der Bindung des Chloroliganden unterscheiden, d. h. dass dieser Ligand einmal an Rh gebunden und einmal dissoziiert vorliegt (solvenssepariertes Ionenpaar ggf. mit am Rh gebundenen Lösungsmittel). Dies ist zwar ungewöhnlich für das verwendete Solvens CDCl<sub>3</sub>, kann aber ggf. durch die sterische Überfrachtung des Rh-Zentrums erklärt werden. Allerdings ändert ein Wechsel des Lösungsmittels (d<sub>8</sub>-Toluol) nichts am Aussehen des Spektrums).

Die zweite Möglichkeit besteht in der gehinderten Rotation um die NHC-Rh-Bindung.<sup>103,104</sup> **18** ist ein quadratisch-planarer Komplex. Steht der NHC-Ligand senkrecht zur Koordinationsebene, so sind zwei Orientierungen der Allyl-Gruppen möglich: hin zu COD oder zu Cl. In der Literatur wurde über gehinderte Rotationen um Carben-Rhodium-Achsen bei chiralen Chloro(η<sup>4</sup>-cyclooctadien)(triazolinylyden)rhodium-Komplexen berichtet.<sup>100</sup> Durch dynamische NMR-Spektroskopie bei verschiedenen Temperaturen wurde versucht die Rotationsbarriere um die Carben-Rh-Achse aufzuheben. Dazu wurde **18** in deuteriertem CH<sub>3</sub>CN gelöst und die Probe von Raumtemperatur auf 70 °C geheizt. Nach jeweils 10 K Temperaturerhöhung wurde ein Spektrum aufgenommen. Innerhalb des o.a. Temperaturbereiches änderte sich das Aussehen der Spektren nicht. Dasselbe gilt für eine Reihe von Experimenten in deuteriertem Toluol, bei denen bis zu einer Maximaltemperatur

von 110 °C geheizt wurde (ab 90 °C beginnende Zersetzung). Die Rotation um die Carben-Rh-Achse müsste also stark gehindert sein.

Bei Raumtemperatur wurde im  $^{13}\text{C}$ -NMR das charakteristische Dublett für das Carbenkohlenstoffatom ( $^1J_{\text{RhC}}$ : 48.2 Hz) bei 214.7 ppm für das Hauptprodukt und bei 214.3 ppm für das Nebenprodukt gefunden. Verschiebungen und Kopplungskonstanten stimmen gut mit den Daten des  $\text{C}_4, \text{C}_5$ -unsubstituierten Rhodiumkomplexes (SIMes)RhCl(rod)<sup>105</sup> (212.0 ppm, 48.2 Hz) überein. Der COD-Ligand zeigte zwei Sätze an Dubletts (Hauptprodukt: 67.2 ppm (14.2 Hz), 97.3 ppm (6.9 Hz); Nebenprodukt: 68.4 ppm (14.7 Hz), 97.0 ppm (7.2 Hz)).

## 4.7. Palladiumkomplexe

### 4.7.1. Einleitung

Forschungen auf dem Gebiet der Palladiumkatalyse und ihre Verwendung sowohl im industriellen als auch Laboratoriumsmaßstab haben innerhalb der letzten 10 Jahre stark zugenommen.<sup>106</sup> Obwohl auch ligandfreie Systeme bekannt sind<sup>107</sup>, weiß man, dass die unterstützende Koordination der Liganden am Metallzentrum entscheidend für die Effizienz eines Katalysators ist.<sup>108,109</sup> Sterisch anspruchsvolle elektronenreiche Liganden wie  $\text{P}(\text{tBu})_3$  werden heute beispielsweise eingesetzt, um aktive Pd(0)-Intermediate zu stabilisieren und eine Koagulation des Metalls in der homogenen Katalyse zu vermeiden.<sup>110,111</sup> Die meisten der verwendeten Phosphanliganden haben jedoch Nachteile:

- die Oxidationsempfindlichkeit erfordert sauerstofffreie Handhabung,
- die Temperaturinstabilität der Pd-P-Bindung erfordert einen Ligandenüberschuß
- Phosphane reduzieren Pd(II)-Komplexvorstufen unter Bildung von Phosphanoxiden.<sup>112</sup>

*N*-Heterozyklische Carbene haben sich in den letzten Jahren als attraktive Alternative zu tertiären Phosphanliganden in der homogenen Katalyse, insbesondere bei Kupplungsreaktionen, erwiesen. Sie zeigen gegenüber Phosphanen ein verbessertes Reaktionsverhalten wie z.B. hohe thermische Stabilität und Toleranz gegenüber sauerstoffhaltigen Reaktionsbedingungen. Speziell monomere Pd(II)-NHC-Komplexe haben den Vorteil von kürzeren Reaktionszeiten, da in diesem Fall der NHC-Ligand bereits an das

Metallzentrum koordiniert ist. Im Gegensatz dazu ist beispielsweise bei der Verwendung von Pd(II)acetat/BINAP zunächst ein Austausch der Acetatoliganden gegen den Chelatphosphanliganden notwendig, um die aktive Katalysatorspezies herzustellen.<sup>113,114</sup>

#### 4.7.2. Komplexe vom Typ (NHC)Pd( $\eta^3$ -Allyl)Cl

In der vorliegenden Arbeit erfolgten alle Umsetzungen zu NHC-Palladiumkomplexen mit der dimeren Pd-Verbindung [Pd( $\eta^3$ -Allyl)Cl]<sub>2</sub>. Eine Reihe analoger Verbindungen wurden in der Arbeitsgruppe um Nolan in jüngster Vergangenheit synthetisiert.<sup>113,114</sup> Dabei wurden ausschließlich C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-unsubstituierte *N*-heterozyklische Ligandenvorstufen verwendet. Anhand dieser Derivate konnten interessante Untersuchungen zum strukturellen Einfluss auf die Reaktivität in Kupplungsreaktionen vorgenommen werden.

Die innerhalb dieser Arbeit neu synthetisierten Palladiumkomplexe **19**, **20**, **21**, die aus den neuen C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-substituierten Imidazoliumsalzen **3**, **5**, **11** hergestellt wurden, konnten nicht röntgenkristallographisch untersucht werden. Es ist jedoch zu vermuten, dass sie strukturell analog zu den Nolan'schen Komplexen aufgebaut sind. Dabei handelte es sich in allen Fällen um eine verzerrt quadratisch planare Koordination des Pd-Zentrums. Das Chlorid-Anion steht dabei in *cis*-Stellung zum Carbenligand, während die am Palladium  $\eta^3$ -koordinierte Allylgruppe mit einem terminalen Kohlenstoff in *trans*-Stellung zum Carbenliganden steht und mit dem zweiten terminalen Kohlenstoff in *trans*-Stellung zum Chloridion. Der Pd-NHC-Abstand ist typisch für eine Pd-C-Einfachbindung, was in gutem Einklang mit den guten  $\sigma$ -Donor- und den schlechten  $\pi$ -Akzeptorfähigkeiten von NHCs steht.

Der Vergleich gesättigter und ungesättigter NHC-Liganden bei Aminierungsreaktionen ergab, dass gesättigte NHC-Liganden die besseren Umsätze lieferten. Dies wird damit begründet, dass die zwei sp<sup>3</sup> hybridisierten Kohlenstoffatome im Rückrat des NHC-Liganden eine Deformation des Imidazoliumringes induzieren. Der verdrehte Ring hat Einfluss auf die Orientierung der Arylsubstituenten am Stickstoffatom, was zu einer leichten Rotation der Aryleinheit um die *N*-C<sub>Aryl</sub> Bindung führt. Daraus resultiert ein kürzerer Abstand zwischen Metallzentrum und den Arylgruppen des Liganden, was zu einer erhöhten sterischen Hinderung am Palladium im Vergleich zu den ungesättigten Verbindungen führt. Durch den erhöhten sterischen Anspruch wird die reduktive Eliminierung des Produktes im letzten

Schritt des Katalysezyklus erleichtert, was zu höheren Reaktionsraten führt.<sup>115</sup> Der Einfluss der Arylsubstituenten an den Stickstoffatomen auf die Stabilität und Reaktivität eines NHC-Metallkomplexes wurde bereits in der Einleitung zu dieser Arbeit kurz erläutert. Die eben vorgestellten Ergebnisse untermauern noch einmal, dass mit der Wahl der Synthese C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-funktionalisierter gesättigter dimesitylsubstituierter NHC-Liganden hohe Aktivitäten der daraus resultierenden Metallkomplexe erwartet werden können.

#### 4.7.3. Umsetzung von **3** und **5** mit $[(\eta^3\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$

Die Synthese der Palladiumkomplexe erfolgte ausgehend von **3** und **5** (Abb. 54 und 55).

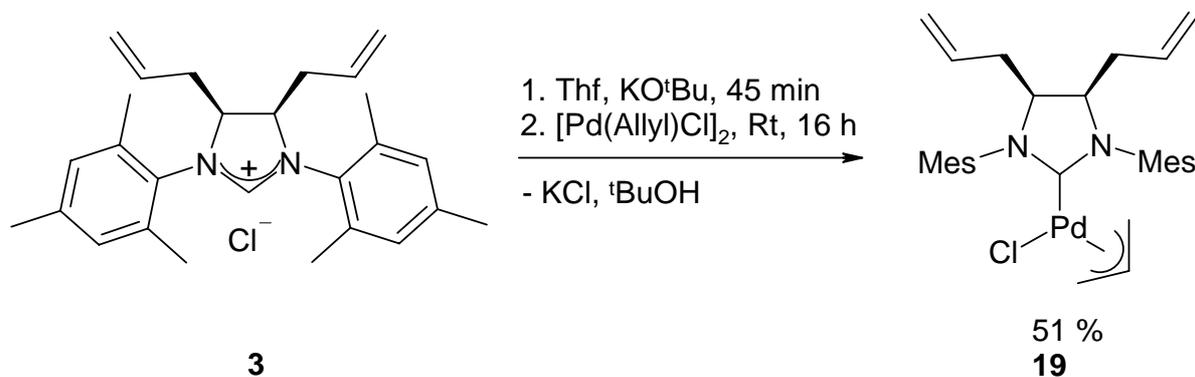


Abb. 54: Synthese des Palladiumkomplexes **19** ausgehend von **3**.

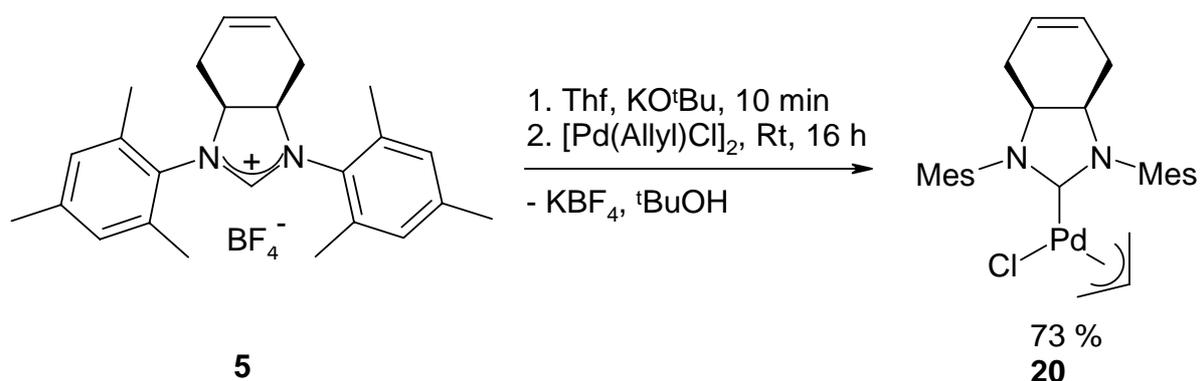


Abb. 55: Synthese des Palladiumkomplexes **20** ausgehend von **5**.

Die Ligandenvorstufen wurden in Thf gelöst, mit einem Äquivalent KO<sup>t</sup>Bu versetzt und 45 min (**3**) bzw. 10 min (**5**) bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene trübe Lösung wurde in

ein Schlenkgefäß mit 0.5 Äquivalenten  $[(\eta^3\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$  gelöst in Thf überführt. Es wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat am Hochvakuum eingeengt.

**19** war zunächst leicht verunreinigt. Es erfolgte eine Aufreinigung durch Flashchromatographie an KG60  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$ . Nach Einengen unter Hochvakuum und Waschen mit Hexan wurde **19** als farbloser Feststoff erhalten.

Die Reaktionslösung der Synthese von **20** wurde ebenfalls am Hochvakuum eingeengt. Das Rohprodukt lag bereits in reiner Form vor, so dass ein zusätzlicher Reinigungsschritt durch Chromatographie nicht notwendig war. Das Rohprodukt wurde mit Hexan verrieben, abgesaugt und unter Hochvakuum getrocknet. **20** wurde als beiger Feststoff erhalten.

Beide Palladiumcarbenkomplexe **19** und **20** sind als Feststoffe und in Lösung mehrere Tage stabil gegenüber Luftsauerstoff und -feuchtigkeit (NMR-Kontrolle). Sie sind gut löslich in polaren organischen Lösemitteln wie Thf und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die Carbenbildung konnte im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum mit dem Verlust des Signals des NCHN-Protons von **3** (10.40 ppm) und **5** (9.00 ppm) beobachtet werden. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum wurde die Carbenbildung durch eine Tieffeldverschiebung des NCHN-Kohlenstoffatoms von 160.4 (**3**) nach 212.1 ppm in (**19**) und von 158.7 (**5**) nach 213.1 ppm in (**20**) bestätigt. Durch die Einführung des Carbenliganden wurde die Symmetrie des eingesetzten  $[(\eta^3\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$  aufgehoben. Während in  $[(\eta^3\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$  die  $\eta^3$ -koordinierte Allylgruppe im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum drei Signale zeigte, wurde in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Komplexe **19** und **20** fünf Resonanzen gefunden. Die beobachteten Signale sind in ihren Verschiebungen sehr ähnlich zu denen des  $\text{C}_4,\text{C}_5$ -unsubstituierten Komplexes  $(\text{SiMe}_3)\text{Pd}(\eta^3\text{-Allyl})\text{Cl}^{14}$ . Nachfolgende Tabelle (Tab. 2) gibt eine vergleichende Übersicht der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen der Allylgruppe in **19**, **20**,  $(\text{SiMe}_3)\text{Pd}(\eta^3\text{-Allyl})\text{Cl}$  und  $[(\eta^3\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$ . Die Spektren wurden in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen.

Tab. 2: Vergleich signifikanter  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Resonanzen von **19**, **20**,  $(\text{SIMes})\text{Pd}(\eta^3\text{-Allyl})\text{Cl}$  und  $[(\eta^3\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$ .

	$\delta$ [ppm] $^1\text{H}$ - NMR	$\delta$ [ppm] $^{13}\text{C}$ - NMR
<b>19</b>	$\text{CH}_2$ : 1.62 (d), 2.69 (d), 3.16 (d), 3.79 (dd) $\text{CH}$ : 4.73 (tt)	$\text{CH}_2$ : 49.8, 72.8 $\text{CH}$ : 114.4
<b>20</b>	$\text{CH}_2$ : 1.79 (d), 2.68 (d), 3.31 (d), 3.74 (dd) $\text{CH}$ : 4.73 (tt)	$\text{CH}_2$ : 49.7, 72.9 $\text{CH}$ : 114.4
$(\text{SIMes})\text{Pd}(\eta^3\text{-Allyl})\text{Cl}$	2.72, 3.23, 3.82, 4.76	$\text{CH}_2$ : 49.5, 73.2 $\text{CH}$ : 114.8
$[(\eta^3\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$	3.01 (d), 4.08 (d), 5.43 (tt)	keine Angaben

ESI-MS-Spektren wurden mit Lösungen von **19** bzw. **20** in  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (70:30) aufgenommen. Die Spektren zeigten ähnliche Peaksätze mit dem  $[\text{M}^+ - \text{Cl}]$ -Ion als Hauptpeak und  $[\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{Allyl}]$ -,  $[\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{Allyl} - \text{Pd}]$ -Ionen als Nebenpeaks. In beiden Spektren wurde ein starker Peak für das  $[2\text{M}^+ - \text{Cl}]$ -Ion gefunden, was auf eine mögliche Aggregatbildung des Moleküls in Lösung hindeutet.

#### 4.7.4. Umsetzung von **11** mit $[(\eta^3\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$

Zur Synthese eines immobilisierbaren Katalysators wurde Ligandvorstufe **11** in Thf gelöst und mit einem Äquivalent  $\text{KO}^t\text{Bu}$  45 min bei Raumtemperatur gerührt (Abb. 56). Die erhaltene trübe Reaktionslösung wurde filtriert. Anschließend wurden 0.5 Äquivalente  $[(\eta^3\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$  in Thf gelöst zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde am Hochvakuum eingengt und der Rückstand mit Heptan gewaschen. Es wurde ein grünelber Feststoff erhalten.

Die Substanz wurde mit  $^1\text{H}$ -NMR untersucht. Das resultierende Spektrum zeigte sehr breite Signale, die Verbindung **21** zugeordnet werden konnten. Im EI-MS-Spektrum konnte der Molpeak nicht gefunden werden. Dafür entsprechen die gefundenen Massen schlüssigen Molekülbruchstücken: 729 (3)  $[\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}]$ , 623 (12)  $[\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{Cl} - \text{Pd}]$ , 375 (54)  $[\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{Cl} - \text{Pd} - \text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Si}]$ . Ein vollständig interpretierbares  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum konnte nicht aufgenommen werden. Trotz langer Messzeiten wurden nicht alle Signale gefunden.

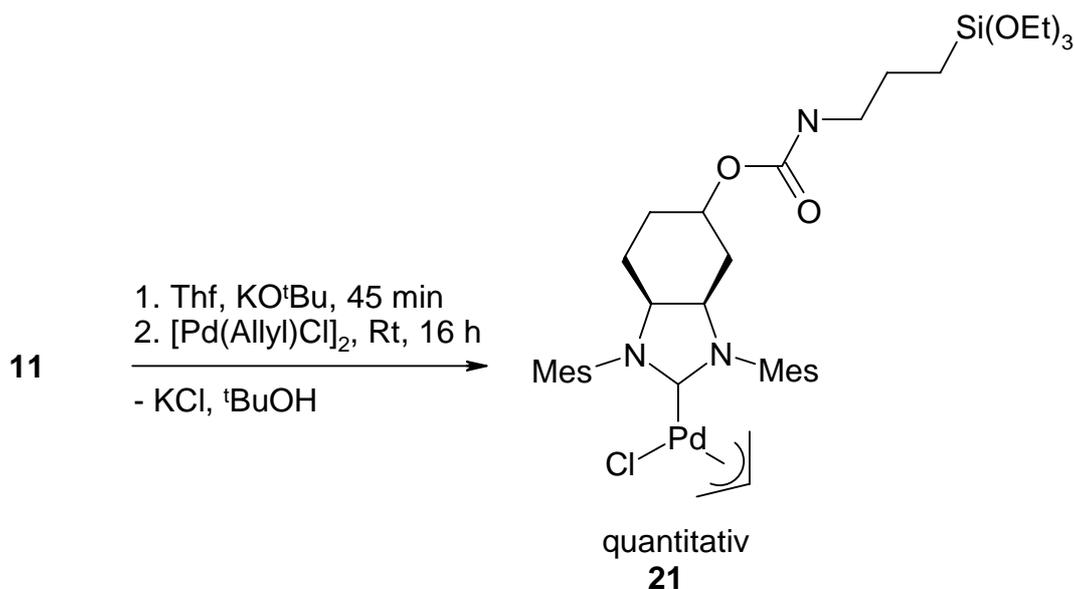


Abb. 56: Synthese eines immobilisierbaren Palladium-NHC-Komplexes.

## 4.8. Rutheniumkomplexe

### 4.8.1. Übersicht der Entwicklung von Rutheniumkatalysatoren des Typ Grubbs und Hoveyda

Die Entwicklung der hochaktiven Rutheniumkatalysatoren vom Typ Grubbs begann 1992 mit der Umsetzung von Diphenylcyclopropen und Dichlorotris(triphenylphosphan)-ruthenium(II)<sup>116</sup>. Der so erhaltene 16-VE-Rutheniumcarbenkomplex zeigte eine gute Aktivität in der ringöffnenden Polymerisation (ROMP) von Norbornen. Bemerkenswert war seine Stabilität in Gegenwart protischer Lösungsmitteln. Die Grundstruktur dieser Verbindung ist bis heute in allen hochaktiven Rutheniumkatalysatoren für die Olefinmetathese erhalten geblieben. Allerdings war die Metatheseaktivität dieses Katalysators auf elektronenreiche Olefine beschränkt. Eine Erhöhung der Katalysatoraktivität konnte durch einen Austausch der PPh<sub>3</sub>-Liganden gegen das basischere PCy<sub>3</sub> erreicht werden.<sup>117</sup>

Eine enorme Verbesserung bezüglich Aktivität und Stabilität konnte durch die Einführung ungesättigter *N*-heterozyklischer Carbenliganden anstelle eines Phosphanliganden erreicht werden.<sup>118,119,120</sup> In diesem System agiert der NHC-Ligand als starker Elektronendonator zur Stabilisierung der Intermediate im Katalysezyklus, während der labile Phosphanligand verantwortlich für die Bildung der aktiven 14-VE-Spezies ist. Durch Einführung eines

gesättigten NHC-Liganden konnte die Aktivität gegenüber der ungesättigten Verbindung noch einmal angehoben werden.<sup>121</sup>

Die Arbeitsgruppe um Hoveyda führte anstelle des Benzylidenliganden einen als Chelatliganden agierenden Isopropoxybenzylidenliganden ein.<sup>122</sup> Schließlich wurde 2000 durch Austausch des Phosphanliganden gegen einen NHC-Liganden die erste phosphanfreie Rutheniumverbindung dieser Typklasse synthetisiert.<sup>123</sup> Die Klasse der Hoveydakatalysatoren zeichnet sich neben der hohen Aktivität durch eine hohe Stabilität gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit aus. Dies erlaubt eine Säulenchromatographie der Katalysatoren, die zum einen zur Aufreinigung und zum anderen zur Rückgewinnung der Katalysatoren aus dem Reaktionsgemisch verwendet werden kann. Abbildung 57 gibt einen Überblick zur Entwicklung der Rutheniumkatalysatoren vom Typ Grubbs von 1992 bis 2000.

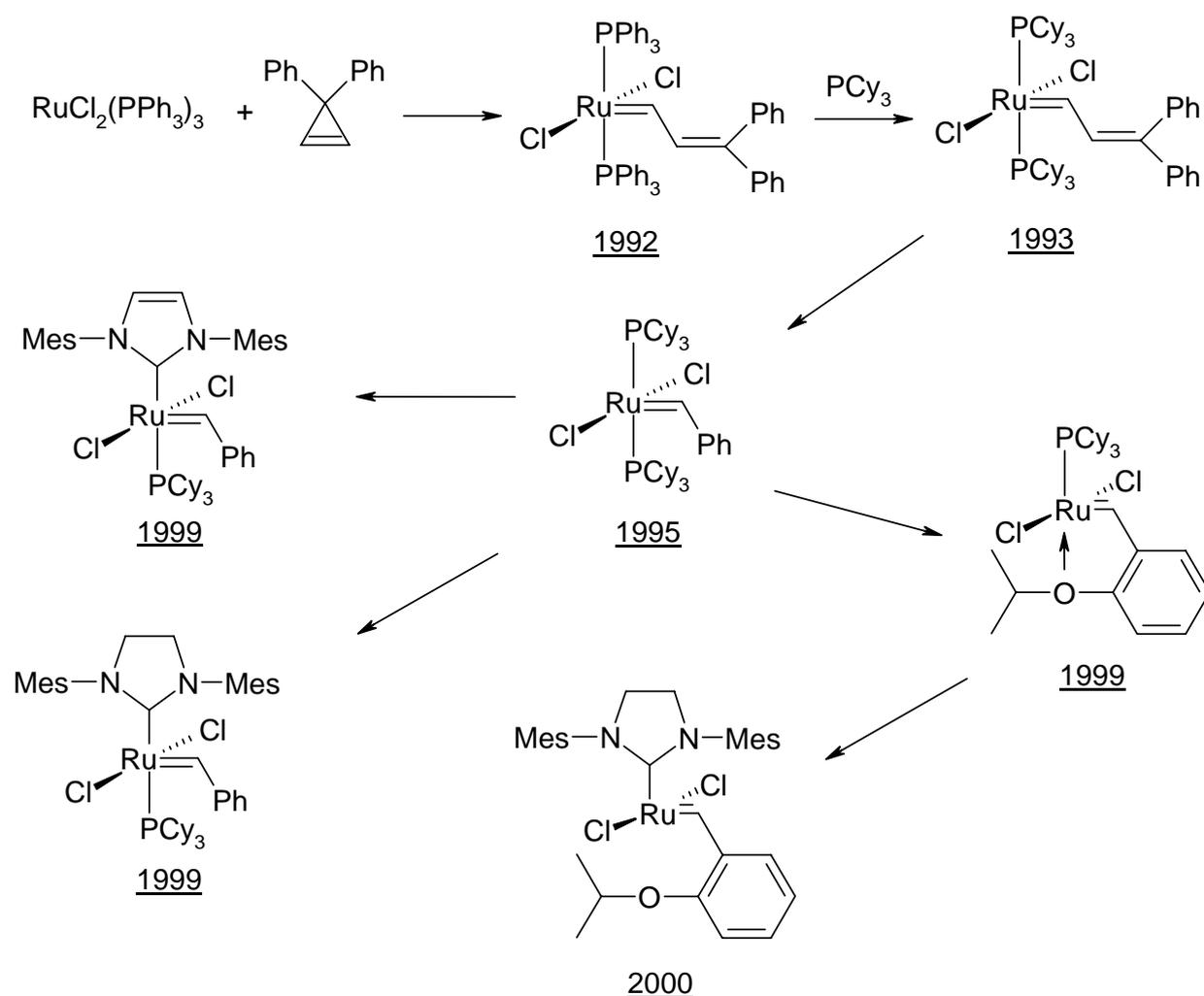


Abb. 57: Entwicklung der Rutheniumkatalysatoren vom Typ Grubbs von 1992 bis 2000.

### 4.8.2. Ursache der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen

Die Besonderheit dieser neuen Generation an Metathesekatalysatoren liegt neben ihrer hohen Stabilität und Aktivität in ihrer enormen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Während Molybdänkatalysatoren von Schrock sich durch eine herausragende Metatheseaktivität auszeichnen, haben sie die Nachteile hoher Luftempfindlichkeit und schlechter Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Die Ursache der unterschiedlichen Gruppentoleranz der einzelnen Metallkatalysatoren kann anhand von Tabelle 3 zusammengefasst werden.

Tab. 3: Reaktivität von Ti-, W-, Mo-, und Ru-Katalysatoren gegenüber funktionellen Gruppen; die Reaktivität nimmt von unten nach oben zu.

<b>Titan</b>	<b>Wolfram</b>	<b>Molybdän</b>	<b>Ruthenium</b>
Säure	Säure	Säure	<u><b>Olefin</b></u>
Alkohol, Wasser	Alkohol, Wasser	Alkohol, Wasser	Säure
Aldehyd	Aldehyd	Aldehyd	Alkohol, Wasser
Keton	Keton	<u><b>Olefin</b></u>	Aldehyd
Ester, Amide	<u><b>Olefin</b></u>	Keton	Keton
<u><b>Olefin</b></u>	Ester, Amide	Ester, Amide	Ester, Amide

Während Ruthenium seine höchste Reaktivität gegenüber Olefinen zeigt, sind Ti, W und Mo gegenüber Säuren, Alkoholen, Wasser und Aldehyden reaktiver. Bei Ruthenium hingegen stehen alle anderen funktionellen Gruppen hinter der Reaktivität gegenüber Olefinen. Deshalb toleriert Ruthenium Olefine mit funktionellen Gruppen in Metathesereaktionen.

### 4.8.3. Umsetzung von Hoveyda I mit 5

Die Herstellung des NHC-Rutheniumkomplexes erfolgte durch Reaktion von **5** mit KO<sup>t</sup>Bu und Hoveyda I ((PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru=C(H)(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O*i*Pr-2)) (Abb. 58). Eine Suspension aus **5** und einem Äquivalent KO<sup>t</sup>Bu in Thf wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Diese Suspension wurde zu einer Lösung von 0.9 Äquivalenten Hoveyda I in Toluol gegeben und 1h bei 80 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter Hochvakuum entfernt und der Rückstand mit Chloroform versetzt. Die Lösung wurde weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie

(KG60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt. Es wurden alle grünen Fraktionen isoliert und eingengt. **22** wurde als grüner Feststoff erhalten.

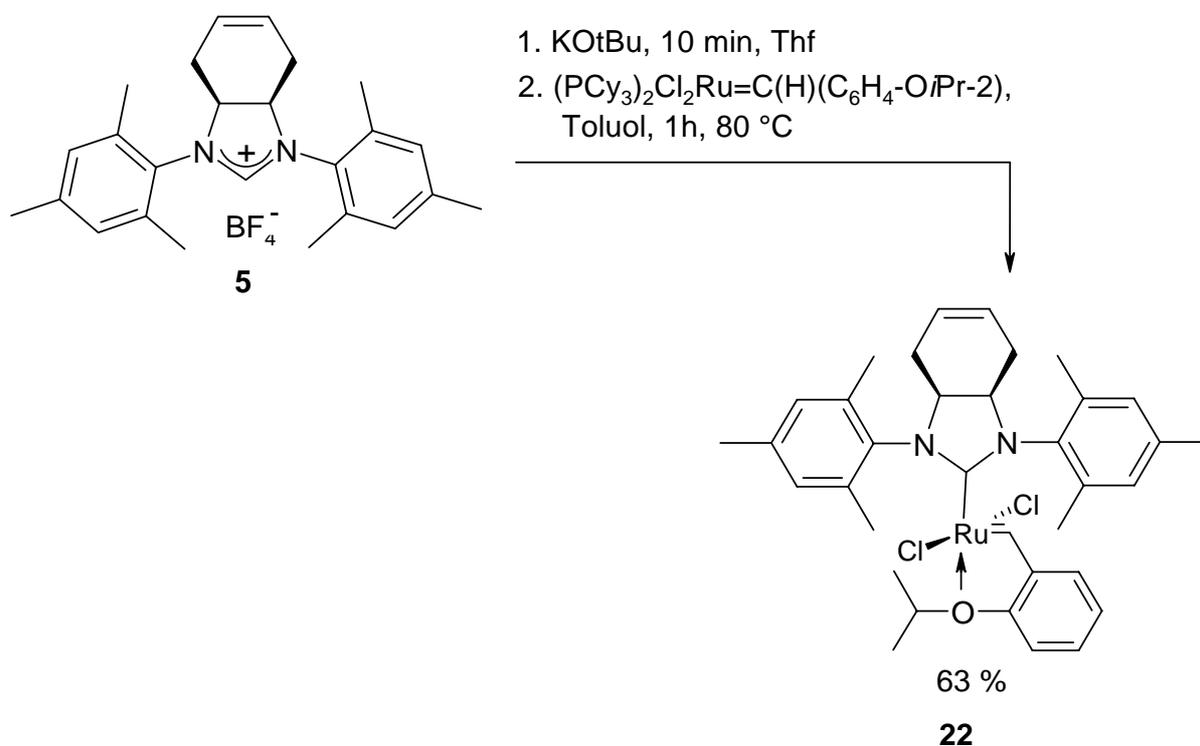


Abb. 58: Synthese eines RCM fähigen NHC-Hoveyda-Typ Katalysators mit intramolekularer Olefinfunktion.

Der Katalysator ist über mehrere Wochen stabil gegenüber Luftsauerstoff und -feuchtigkeit. Er ist in allen gebräuchlichen unpolaren und polaren organischen Lösemitteln löslich. In den erhaltenen <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden alle Signale des NHC-Liganden und der Benzylideneinheit gefunden und zugeordnet. Die Signale der Ru=CH-Einheit in **22** liegen vergleichbar zu denen des C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-unsubstituierten Rutheniumkomplexes (SIMes)(PCy<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>Ru=C(H)(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O*i*Pr-2) (Hoveyda II); 16.46 ppm für **22**; 16.56 ppm für Hoveyda II bzw. 213.2 ppm für **22**; 211.1 ppm für Hoveyda II. Mit **22** wurde der erste Rutheniumkomplex vom Typ Hoveyda erhalten, der eine intramolekulare Olefinfunktion trägt. Über die Aktivität dieses Katalysators in der Olefinmetathese wird in Kapitel 5.6 berichtet.

Geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse konnten aus einer mit Hexan überschichteten Lösung von **22** in Chloroform erhalten werden (Abb. 59).

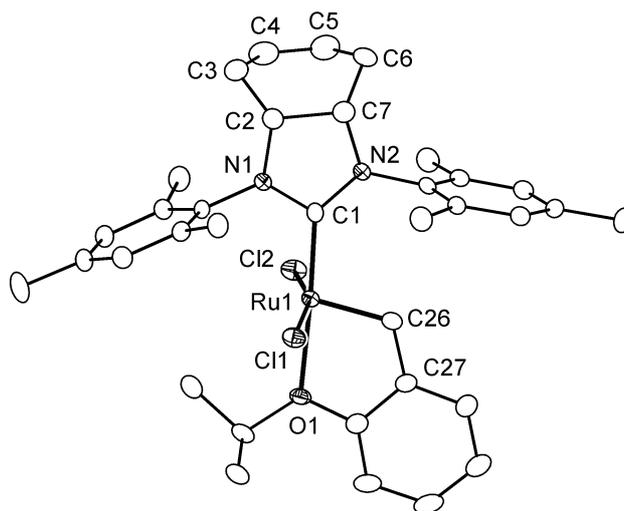


Abb. 59: Kristallstruktur von **22** (ORTEP-Darstellung). Zur besseren Übersicht wurden alle Wasserstoffatome weggelassen.

Die Struktur von **22** entspricht erwartungsgemäß der Grundstruktur des unsubstituierten Komplexes  $(\text{SIMes})\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}^i\text{Pr}-2)^{123}$  mit dem Ether-O-Atom *trans* zum NHC-Ligand in einer fast linearen Anordnung von C1-Ru-O1 ( $177.0(1)^\circ$ ). Der Abstand Ru-C26 liegt im erwarteten Bereich für Rutheniumbenzylidenkomplexe. Die Kombination eines schwachen O-Donors mit dem starken *trans*-Einfluß des NHC-Liganden verursacht eine lange Ru1-O1-Bindung ( $2.250(3)\text{Å}$ ) und eine kurze Ru-C1-Bindung ( $1.967(4)\text{Å}$ ), verglichen mit Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation mit einem Phosphanliganden *trans* zum NHC, welche gewöhnlich einen Ru-C<sub>NHC</sub>-Bindungsabstand von  $2.05\text{-}2.09\text{ Å}$  aufweisen.<sup>124,125,126,127,128,129</sup> Alle Daten von **22** stehen in gutem Einklang mit den bisher gefundenen röntgenkristallographischen Daten für Komplexe vom Typ Hoveyda.<sup>123,130,131</sup>

#### 4.8.4. Umsetzung von **3** und **5** mit Grubbs 1

Die Ligandenvorstufen **3** und **5** wurden entsprechend der oben beschriebenen Vorschrift mit Grubbs 1 umgesetzt. Im Falle von **3** wurde bei Zugabe des Rutheniumkomplexes Gasbildung beobachtet, die auf das bei der RCM entstehende Ethen zurückzuführen ist (siehe Synthese von **5**). Bei der Umsetzung von **5** mit Grubbs 1 konnte kein sauberes, stabiles Produkt erhalten werden. Der bei Aufarbeitung erhaltene Rückstand lag in öliger Form vor. Da diese Substanzklasse sowohl in unpolaren als auch in polaren Lösemitteln gut löslich ist, konnte das Reaktionsprodukt weder gewaschen noch umgefällt werden. Eine Reinigung über

Säulenchromatographie war ebenfalls nicht möglich, da das Reaktionsprodukt in Lösung instabil war und sich während der Chromatographie zersetzte.

#### 4.8.5. Umsetzung von **13** mit Grubbs 1

Um ein neuartiges Derivat der so genannten ersten Generation von Grubbskatalysatoren zu erhalten, wurde versucht über eine Metathesereaktion den Benzylidenligand durch das Thiadiazol **13** auszutauschen (Abb. 60).<sup>126,132,133,134</sup> Zu einer Lösung aus Grubbs 1 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde frisch hergestelltes **13** gegeben und die Reaktionsmischung auf 45 °C erhitzt. Nach wenigen Minuten fand ein Farbumschlag von dunkelrot nach violett statt. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde das Lösemittel im Hochvakuum entfernt und der Rückstand mit wenig kaltem Heptan gewaschen. Nach Trocknen am Hochvakuum wurde ein violetter Feststoff erhalten.

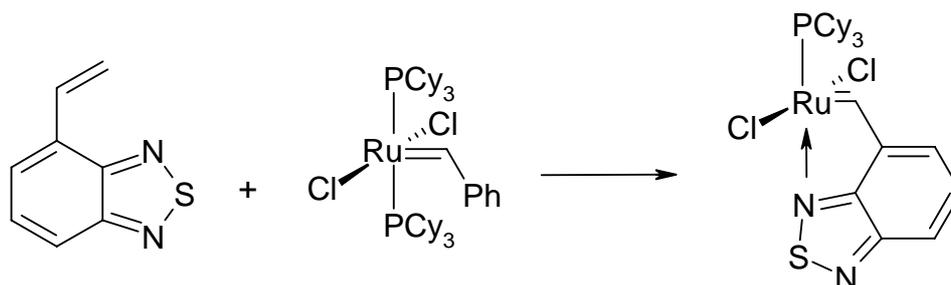


Abb. 60: Umsetzung des Thiadiazols **13** mit Grubbs 1.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes konnte keinen Aufschluss über die Struktur der entstandenen Substanz geben. Auch aus dem erhaltenen EI-Spektrum konnte kein Strukturvorschlag abgeleitet werden. Im <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum wurde das Signal der eingesetzten Startverbindung (36.1 ppm) nicht mehr beobachtet, dafür ein neues Signal bei 29.5 ppm. Außerdem konnte PCy<sub>3</sub>=O (50.4 ppm) nachgewiesen werden. Das würde dafür sprechen, dass die Reaktion stattgefunden hat, da nach Abspaltung von PCy<sub>3</sub> das Thiadiazol über ein Stickstoffatom an das Rutheniumzentrum koordinieren könnte. Mit dem erhaltenen Reaktionsprodukt wurde eine Ringschlussmetathese mit *N,N*-Diallyl-4-methylbenzen-sulfonamid als Substrat durchgeführt. Nach 16h Reaktionszeit in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 45 °C wurde keine Umsetzung beobachtet. Falls der gewünschte Katalysator entstanden wäre, zeigte er keine Aktivität.

Die Synthese wurde wie oben beschrieben ein zweites Mal mit CuCl als Phosphanfänger durchgeführt. Es wurde derselbe Reaktionsverlauf beobachtet. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum wurde ein Signal bei 52.6 ppm für  $(\text{PCy}_3)\text{CuCl}$  gefunden. Der isolierte violette Feststoff zeigte ebenfalls keine Metatheseaktivität.

Die Synthese wurde mit Toluol als Lösemittel und CuCl bei Raumtemperatur wiederholt, dabei fand keine Reaktion statt. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum findet sich nur das Signal für Grubbs 1 bei 36.1 ppm.

Um zu überprüfen, ob andere Benzothiazole mit Grubbs 1 unter Farbwechsel reagieren, wurden die Vorstufen zu **13** 4-Methyl-benzo[1,2,5]thiazol und Benzo[1,2,5]thiazol-4-carbaldehyd unter gleichen Bedingungen wie oben beschrieben mit Grubbs 1 umgesetzt. Es wurde keine Farbveränderung beobachtet.

Die Instabilität der Zielverbindung und die damit verbundene Inaktivität in der Olefinmetathese kann durch die schwache Koordination des Thiadiazols über ein elektronenarmes *N*-Atom des Thiadiazolrings erklärt werden. Schon  $\text{PCy}_3$  ist eine gute Abgangsgruppe für die Schaffung einer freien Koordinationsstelle für das Metathesesubstrat am Ru-Zentrum. Dies gilt vermutlich ebenso für **13**. Phosphanligand und Vinyllygand stehen somit in Konkurrenz, was insgesamt zu einem instabilen Katalysator führt (Abb. 61).

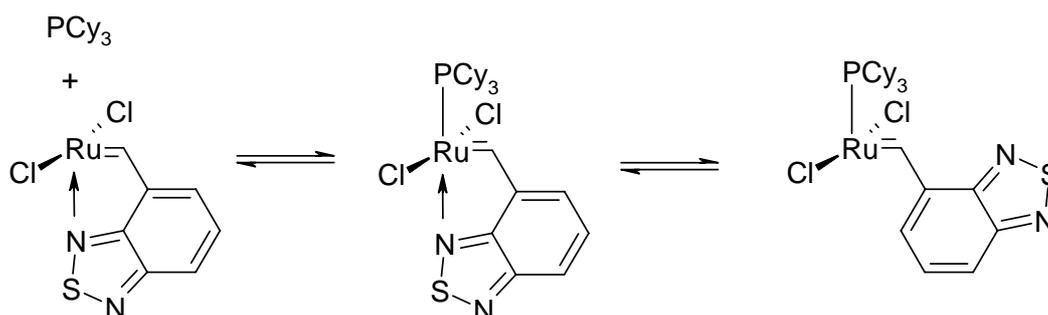


Abb. 61: Ligandendissoziation als erster Reaktionsschritt im Metathesezyklus.

Dieses Problem sollte durch Verwendung eines Grubbs 2-Systems umgangen werden. Mit einem NHC-Liganden anstelle eines Phosphanliganden besitzt Grubbs 2 einen sehr starken  $\sigma$ -Donor, der als Abgangsgruppe deutlich schlechter geeignet ist als  $\text{PCy}_3$ . Somit sollte gesichert sein, dass die Koordinationsstelle für das Metathesesubstrat durch Dekoordination des *N*-Atoms freigemacht wird.

#### 4.8.6. Umsetzung von **13** mit Grubbs 2

Die Umsetzung von **13** mit Grubbs 2 erfolgte in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Zusatz von  $\text{CuCl}$  (Abb. 62). Nach wenigen Minuten Reaktionszeit bei Raumtemperatur fand ein Farbumschlag von rotbraun nach violett statt. Die Reaktion wurde nach einer Stunde abgebrochen. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt und der Rückstand mit kaltem Heptan gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde ein violetter Feststoff erhalten.

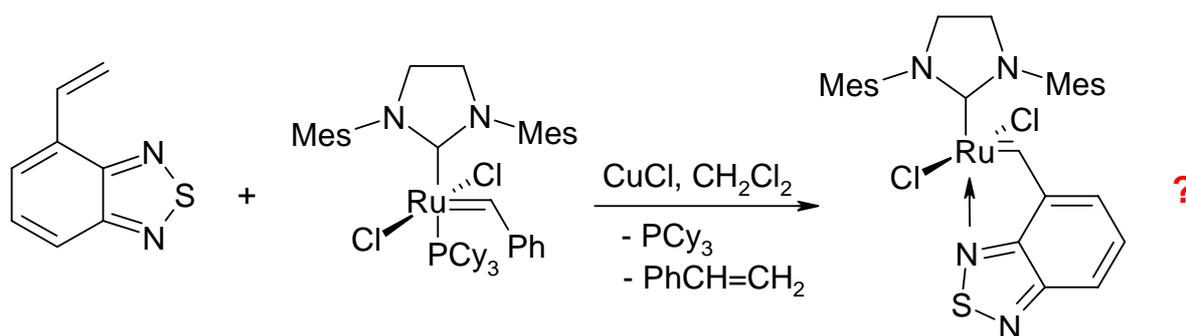


Abb. 62: Umsetzung von **13** mit Grubbs 2.

Mit dem Reaktionsprodukt wurde eine Ringschlussmetathese durchgeführt. Nach 16 h Reaktionszeit konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Zur Strukturaufklärung wurden ein  $^1\text{H}$ - und ein  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum aufgenommen. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum war das Signal von Grubbs 2 nicht mehr vorhanden. Es wurde nur das Signal  $\text{PCy}_3(\text{CuCl})$  (52.6 ppm) beobachtet. Somit wurde der Phosphanligand aus Grubbs 2 abgespalten. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnten aber keine Signale für Carbenprotonen beobachtet werden, weder das des eingesetzten Benzylidens noch das des durch Metathese neu eingeführten Liganden **13**. Dagegen wurden im Protonenspektrum Signale von **13** beobachtet, was nicht zu erwarten gewesen war, da sich **13** gut in unpolaren Lösemitteln löst und daher durch Waschen mit Heptan hätte entfernt werden sollen. Es ist denkbar, dass **13** koordinativ über Stickstoff oder Schwefel an das Ru-Zentrum gebunden ist. Allerdings erklärt das nicht den Verlust des Benzylidenliganden, da dieser nur durch eine Metathese aus dem Molekül entfernt werden kann. Die Struktur des erhaltenen Reaktionsproduktes konnte somit nicht bestimmt werden.

#### 4.8.7. Rutheniumkatalysatoren mit stickstoffhaltigen Chelatliganden

Bisher wurden nur wenige Rutheniumkatalysatoren vom Typ Grubbs mit Liganden, die über ein Stickstoffatom an das Rutheniumzentrum koordinieren beschrieben.<sup>135</sup> Grubbs beschrieb 1998 als erster ein Ru-Katalysator-System, bei dem eine Schiff'sche Base als Chelatligand eingesetzt wurde.<sup>136</sup> Ein zweites System, das ein Pyridinylalkoholat enthält, wurde 1999 von Hafner beschrieben.<sup>137</sup> 2005 wurden dazu analoge Systeme von Herrmann beschrieben, die anstelle eines Phosphanliganden einen NHC-Liganden enthielten (Abb. 63).<sup>138</sup>

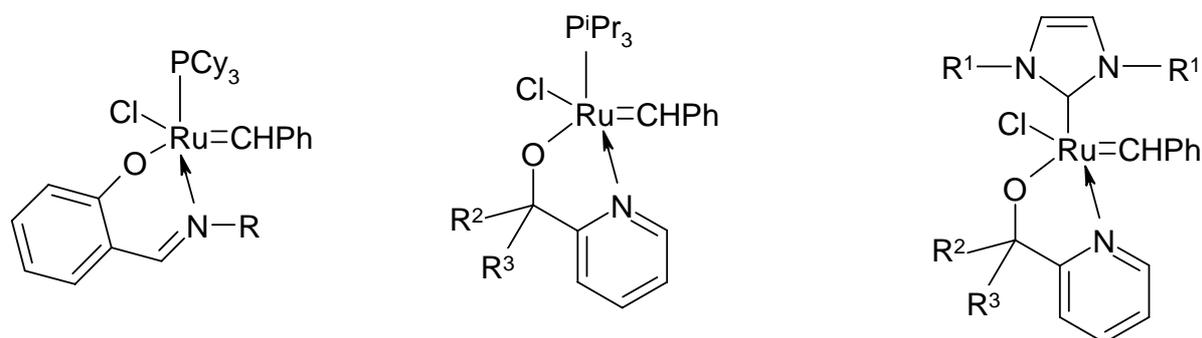


Abb. 63: Rutheniumkomplexe mit Stickstoffkoordinierten Liganden.

In allen Fällen erfolgte die Synthese durch Austausch eines Chloroliganden. Die so hergestellten Systeme enthalten koordinativ flexible Stickstoffdonorliganden. Ein Austausch des Benzylidenliganden gegen einen stickstoffhaltigen Liganden, wie in der oben beschriebenen Herangehensweise versucht, wurde 2004 von Grubbs beschrieben.<sup>139</sup> Durch Umsetzung eines Grubbs 2 Katalysators mit 2-(3-Butenyl)pyridin gelangte er zu den in Abb.64 dargestellten Komplexen.

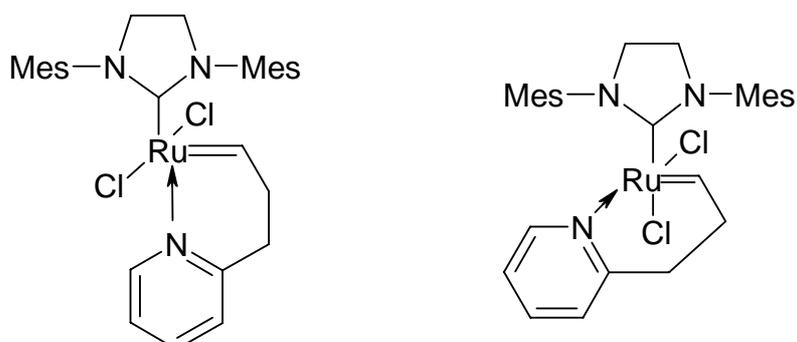


Abb. 64: Modifizierter Grubbs 2 Katalysator mit Pyridinalkylidenliganden.

Die Struktur der Verbindungen ist in Einklang mit Grubbs-Komplexen der ersten und zweiten Generation: das Rutheniumzentrum ist quadratisch planar koordiniert, wobei die beiden Chloroliganden, der NHC Ligand und das Pyridin die äquatorialen Positionen einnehmen und die Alkylideneinheit axial dazu steht. Über einen längeren Zeitraum bildet sich in Lösung ein zweites Isomer, indem die ursprünglich *trans* angeordneten Chloroliganden in eine *cis*-Anordnung wechseln.

Hier wird der Einfluß der Flexibilität des Liganden deutlich, was der langen Propenylideneinheit zu verdanken ist. In **13** ist dagegen nur ein Vinylsubstituent zur Anbindung vorhanden. Mit dem dazugehörigen planaren Benzothiadiazol bildet der Ligand insgesamt ein sehr starres System. Weiterhin bildet im von Grubbs beschriebenen Komplex der Ligand mit dem Metall einen Sechsring während mit **13** nur ein Fünfring erzeugt werden kann. Es wäre daher von Interesse, anstelle der Vinylkette eine Allyl- oder Butenylgruppe in **13** einzuführen. Dadurch würde ein flexibleres Ligandensystem entstehen, was vermutlich besser mit Vorstufen vom Typ Grubbs 1 oder 2 reagieren sollte.

## 5. Die Olefinmetathese

### 5.1. Typen von Olefinmetathesereaktionen

Die Olefinmetathese bietet ein vielfältiges Spektrum an Möglichkeiten zur Knüpfung einer C=C-Bindung. Man unterscheidet zwischen ringöffnender Metathesepolymerisation (ROMP), Ringschlussmetathese (RCM), ringöffnender Metathese (ROM) und Kreuzmetathese (CM) (Abb. 65).<sup>140</sup>

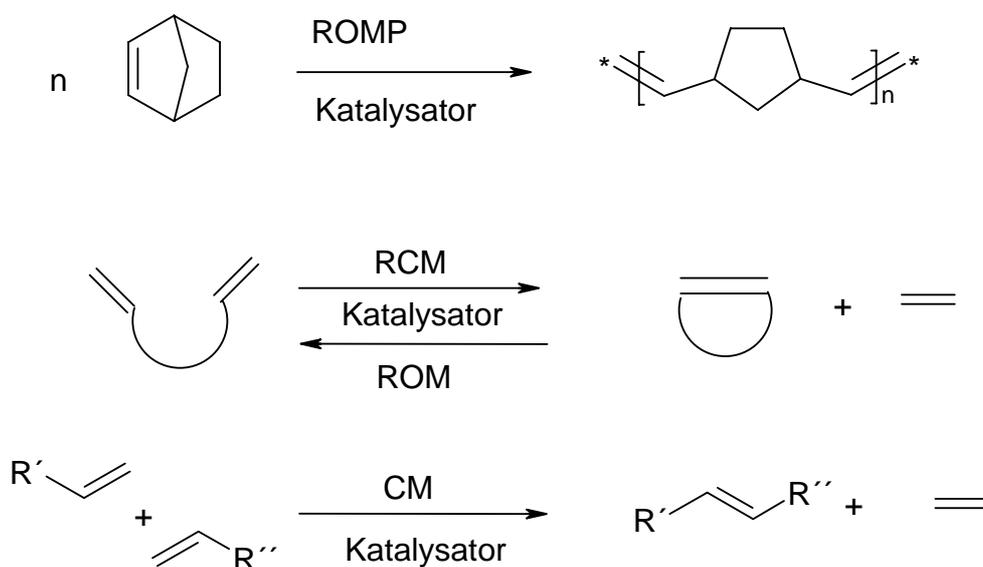


Abb. 65: Übersicht über Metathesearten.

Dadurch ergibt sich eine große Zahl an Synthesevarianten, die auch für die Industrie elegante Möglichkeiten zur Herstellung von Substanzen im Tonnenmaßstab bietet. Ihre klassische Anwendung findet die Kreuzmetathese im Phillips-Triolefin-Prozeß, in welchem Propen zu Ethan und 2-Buten umgesetzt wird (Abb. 66).<sup>141</sup>

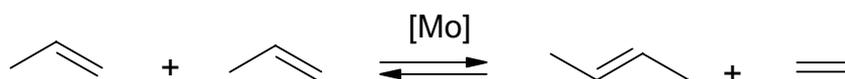


Abb. 66: Phillips-Triolefin-Prozess.

Eine weitere wichtige Rolle spielt die Metathese als Teilreaktion im so genannten Shell-Higher-Olefin-Prozess (SHOP), ein Kombinationsprozess ausgehend von Ethan zur Herstellung von  $C_{10}$ - $C_{18}$  kettigen Olefinen (Abb. 67).<sup>142</sup> Seit der Entwicklung von SHOP 1979 wurden Anlagen mit einer Kapazität von 100000 Tonnen pro Jahr/Anlage errichtet.



Abb. 67: Das SHOP-Verfahren

Ein anderes Anwendungsgebiet ist die Olefinpolymerisation. Als Vertreter für die Vielzahl solcher Prozesse seien hier der Norsorex-Prozess<sup>143</sup> (analog Abb 65, Gleichung 1), der CDF-Chimie und der Hüls-Vestenamer Prozess<sup>144,145</sup> genannt. Diese Prozesse basieren auf der ringöffnenden Metathesepolymerisation von Norbornen (Norsorex: 45000 Tonnen jährlich) bzw. Cycloocten (Vestenamer).

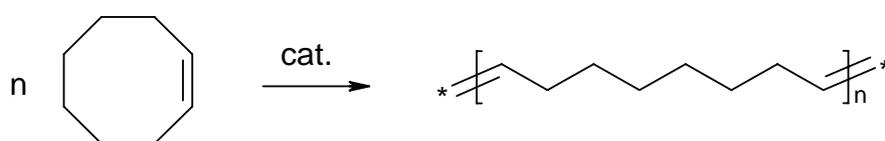


Abb. 68: Hüls-Vestenamer-Prozess.

Weitere Anwendungen finden sich in der Herstellung von *neo*-Hexen durch Reaktion von Ethan mit 2,4,4-Trimethylpenten,<sup>146</sup> in der Ringöffnung zyklischer Olefine zu  $\alpha,\omega$ -Diolefinen<sup>147</sup> die als Crosslinker in der klassischen Olefinpolymerisation eingesetzt werden und der Ringerweiterung von zyklischen Olefinen zu zyklischen Diolefinen mit der doppelten Anzahl an Kohlenstoffatomen. Ein interessantes Anwendungsgebiet ist auch die Möglichkeit zur Umwandlung von ungesättigten Fettsäuren<sup>148</sup> in kettenverkürzte Fettsäuren<sup>149</sup>, langkettige Dicarbonsäuren<sup>150</sup> und synthetische Triglyceride<sup>151</sup>.

## 5.2. Der Chauvin - Mechanismus

Ein plausibler, experimentell untermauerter Mechanismus für den Ablauf der Olefinmetathese wurde 1971 von Yves Chauvin vorgeschlagen (Abb. 69).<sup>5</sup> Demnach geht ein Metallcarbenkomplex A mit einem Alken eine [2+2]-Cycloaddition zu einem Metallacyclobutan B ein. B zerfällt anschließend unter [2+2]-Cycloreversion zu einem neuen Metallcarben C und Ethylen. Das Carben C reagiert mit dem zweiten Alken zu einem Metallacyclus D. Zerfällt dieser, entsteht das Produkt unter Ausbildung einer neuen Doppelbindung und Regenerierung der katalytisch aktiven Spezies.

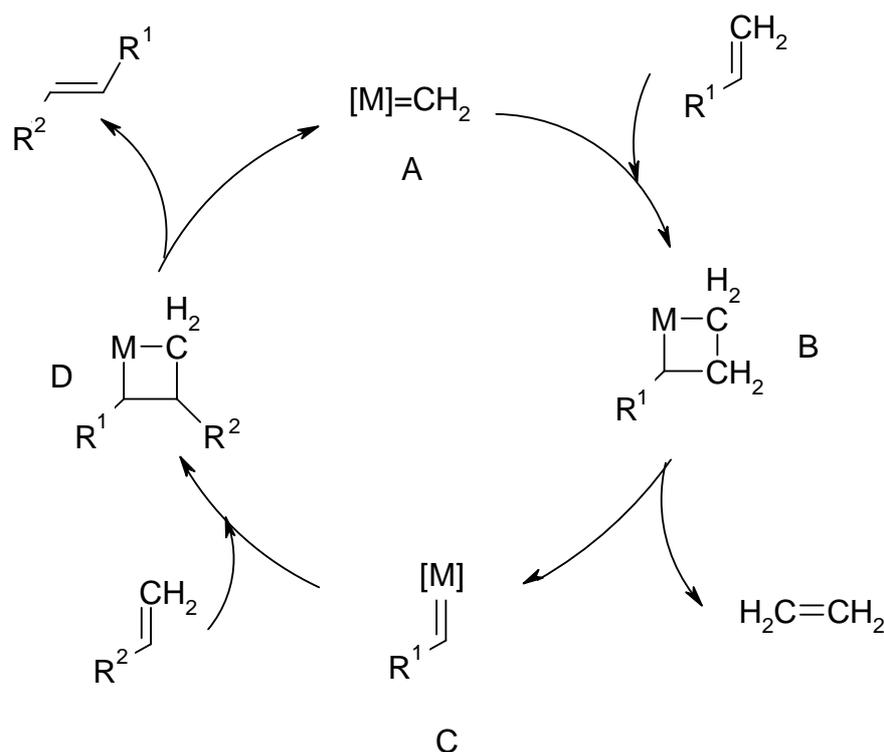


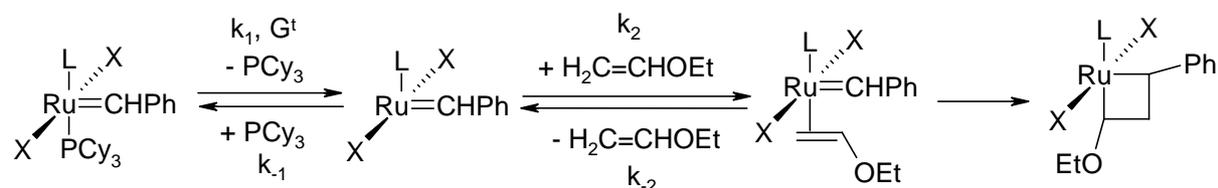
Abb. 69: Metathesezyklus nach Chauvin.

### 5.3. Ursache der hohen Aktivität von Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation

Im letzten Jahrzehnt verzeichnete die Alkenmetathese einen atemberaubenden Erfolg. Ihre Anwendung in organischen Synthesen profitierte dabei hauptsächlich von der Entwicklung hochaktiver Rutheniumcarben-Katalysatoren.<sup>23,152,153,154</sup> Ein zusätzlicher Schub kam durch die Weiterentwicklung der Katalysatoren der ersten Generation zu den aktiveren Katalysatoren der zweiten Generation.

Den Einfluß der Liganden fasste Grubbs wie folgt zusammen: Größere und elektronenreichere Phosphane, sowie kleinere und elektronennegativere Halogene führen zu aktiveren Katalysatoren.<sup>155</sup> Da *N*-heterozyklische Carbene sich wie sehr elektronenreiche Phosphane verhalten, wurde die Grubbs-Regel durch die Entwicklung der Katalysatoren der zweiten Generation bestätigt. Erste Vermutungen über die Ursache ihrer hohen Reaktivität stützten sich auf den im Vergleich zu Phosphanliganden stärkeren elektronischen *trans*-Effekt von NHC-Liganden. Der Erwartung nach sollten die am leichtesten dissoziierenden Phosphankomplexe die höchsten Konzentrationen der aktiven 14-VE-Komplexe ergeben, die

in der Lage sind, mit dem Alken eine [2+2]-Cycloaddition nach dem Chauvin-Mechanismus einzugehen.<sup>5</sup> NMR-Studien von Sanford und Grubbs belegen jedoch das Gegenteil: Der am wenigsten aktive Iodidkomplex der ersten Generation zeigt die niedrigste Aktivierungsbarriere für die Phosphandissoziation, der aktivste Komplex der zweiten Generation dagegen die höchste (Abb. 70).<sup>156,157</sup>



L	X	$\Delta G^\ddagger$ [kJmol <sup>-1</sup> ]	$k_{-1}/k_2$
PCy <sub>3</sub>	I	67.4	$2.6 \times 10^6$
PCy <sub>3</sub>	Cl	83.2	$1.3 \times 10^4$
NHC	Cl	96.2	1.25

Abb. 70: Freie Aktivierungsenthalpien der Phosphandissoziation und Effizienz der Alkenmetathese nach Grubbs et al..<sup>156,157</sup>

Ein wichtiger Aspekt, für die Erklärung der hohen Aktivität der Grubbs-Komplexe der zweiten Generation, ist die unterschiedliche lokale Symmetrie von NHC- und Phosphanzuschauerliganden bei fast entarteten Metathesereaktionen.<sup>158</sup> Der Schlüssel liegt in der Existenz von aktiven und inaktiven Konformeren in intermediären Alken-Carben-Komplexen (Abb. 71). Drei Konformere sind inaktiv, und nur ein Konformer ist aktiv für die Umlagerung zu einem Ruthena(IV)cyclobutan.<sup>159</sup>

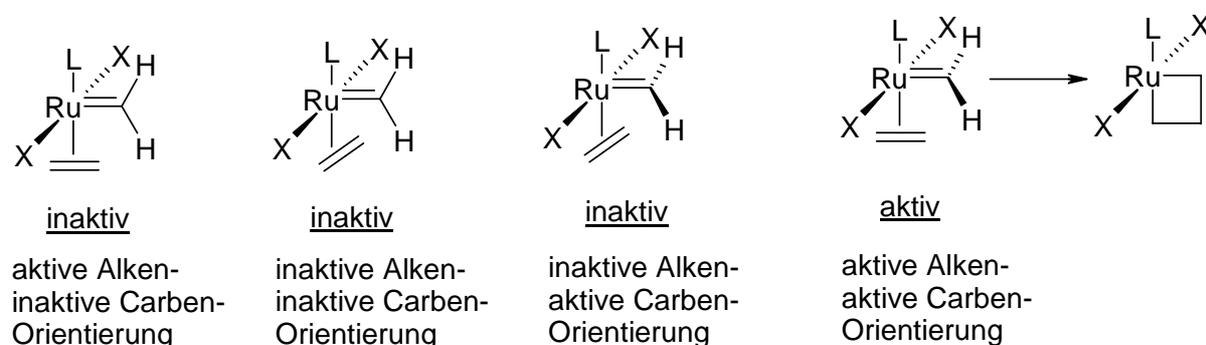


Abb. 71: Inaktive und aktive Konformere von Alken-Carben-Komplexen.

Basierend auf dieser Grundlage sind zwei Befunde von Hansen und Hofmann entscheidend für das tiefere Verständnis:

- 1) Die Orientierung der Carbeneinheit ermöglicht eine optimale Rückbindung vom Metallfragment zum Akzeptororbital des Carbens sowohl bei Grubbs-Komplexen als auch bei Hofmanns *cis*-Diphosphanrutheniumkomplexen.
- 2) Die Rutheniumligandeneinheit (P-Ru-P, C-Ru-P, Cl-Ru-Cl, oder Cl-Ru-P), die mit dem  $\pi$ -Akzeptororbital des Methylenkohlenstoff wechselwirkt, ist stärker abgewinkelt als die Einheit mit orthogonaler Orientierung zum Carben- $\pi$ -Orbital.<sup>160,161</sup>

Die formalen idealen Bindungswinkel am Rutheniumzentrum können von der Klassifizierung der Grubbs-Carben-Komplexe als 16-Valenzelektronen- $d_6$ - $ML_5$ -Spezies abgeleitet werden. Bei  $180^\circ$  beginnend, wird mit kleiner werdenden Cl-Ru-Cl-Winkeln die nichtbindende Wechselwirkung zwischen besetzten Chloridorbitalen und einem besetzten Ruthenium-d-Orbital zunehmend antibindend. Intrafragment-Polarisierung (Mischen von 5p- und 4d-Orbitalen) des Rutheniumfragments minimiert diese antibindende Orbitalwechselwirkung und ergibt eine verstärkte Rückbindung zum leeren p-Orbital des Carbenliganden. Insgesamt führt das Abwinkeln der Chloroliganden zu einer stärkeren Ruthenium-Carben-Doppelbindung und somit zu einer Stabilisierung der inaktiven Carbenkonformation.<sup>162</sup>

Der Alkyldenligand ist ein schwächerer  $\sigma$ -Donor als ein Chloroligand, während der NHC-Ligand ein stärkerer  $\sigma$ -Donor ist und zu einer verstärkten antibindenden Orbitalwechselwirkung führt. Mit zunehmender antibindender Wechselwirkung zwischen dem NHC- $sp^2$ -Orbital und einem Ruthenium-d-Orbital nimmt die Rückbindung des Rutheniumfragmentes zum Carbenakzeptororbital zu und die aktive Carbenkonformation wird stabilisiert.

Die Rotation des Carbenliganden in seine aktive Konformation (Abb. 72) ist für die Iodidmodellkomplexe der ersten Generation sehr ungünstig ( $\Delta G = 23.3 \text{ kJmol}^{-1}$ ), ebenso für die Chloridkomplexe der ersten Generation ( $\Delta G = 21.0 \text{ kJmol}^{-1}$ ). Im Gegensatz dazu ist die Carbenrotation im Chloridkomplex der zweiten Generation nahezu thermoneutral ( $\Delta G = -1.6 \text{ kJmol}^{-1}$ ).

Die hohe Aktivität der Grubbs-Katalysatoren ist somit hauptsächlich auf die elektronische Stabilisierung der aktiven Carbenkonformation durch *N*-heterozyklische Carbenliganden

zurückzuführen. Die berechneten elektronischen Gesamtenergien der Phosphandissoziation der Modellsysteme a und b zu den 14-VE-Komplexen c und d korrelieren sehr gut mit den experimentell bestimmten freien Aktivierungsenthalpien der  $\text{PCy}_3$ -Abspaltung.

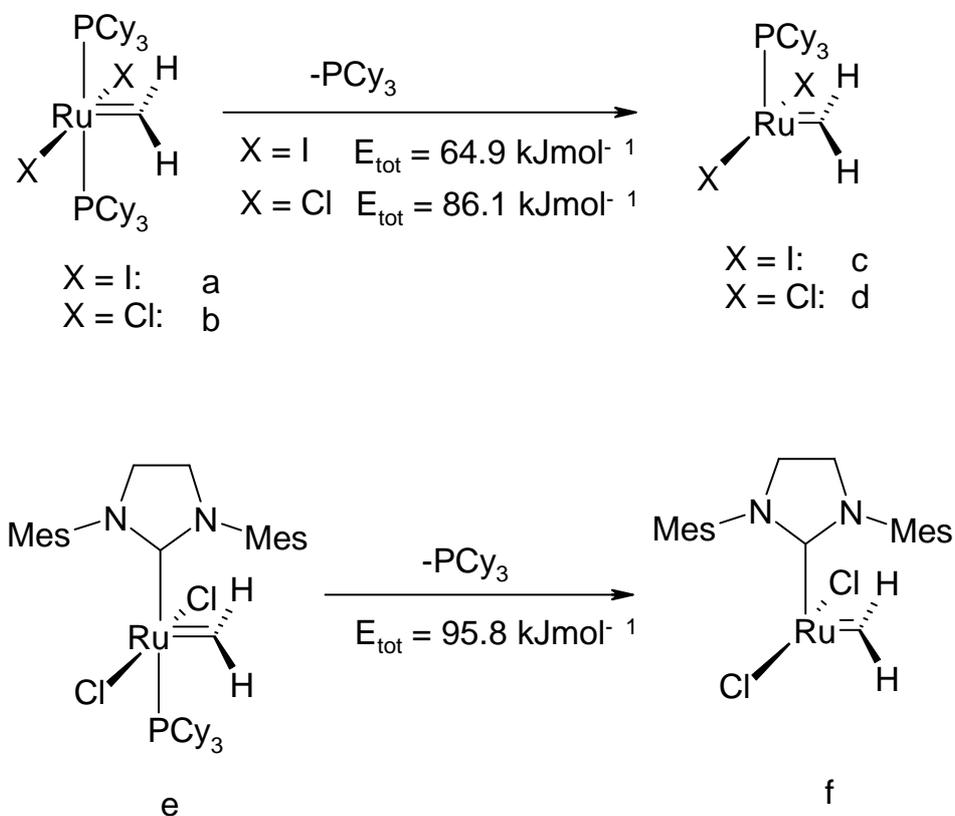


Abb. 72: Berechnete Enthalpien für die Phosphandissoziation.

Die Unterschiede in den Dissoziationsenergien von Komplexen der ersten und zweiten Generation werden fast ausschließlich durch sterische Faktoren verursacht. Hierbei ist die abstoßende Wechselwirkung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Wasserstoffatome der Cyclohexylsubstituenten mit den Halogenliganden von erstrangiger Bedeutung.

Ergänzt wird der elektronische Vorteil der starken Donor-NHC-Liganden dadurch, dass ihre Mesitylsubstituenten ebenfalls zur Bevorzugung der aktiven Carbenorientierung beitragen.

Zusammenfassend sind Grubbs-Alken-Carbenkomplexe der zweiten Generation durch eine effiziente Verteilung zwischen unproduktiver Alkendissoziation und erfolgreicher [2+2]-Cycloaddition gekennzeichnet. Die elektronische und sterische Stabilisierung der aktiven Carbenkonformation in Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation ist entscheidend für ihre außergewöhnliche Alkenmetatheseaktivität.

## 5.4. Die katalytisch aktive Spezies bei Katalysatoren des Typs Grubbs: Synthesenachweis

Seit Entwicklung der Grubbs-Katalysatoren wurden detaillierte experimentelle<sup>163,164</sup> und theoretische<sup>165</sup> Untersuchungen zum mechanistischen Verlauf von Metathesereaktionen mit diesen Katalysatoren durchgeführt. Wie in Kapitel 5.3 beschrieben, handelt es sich bei der katalytisch aktiven Spezies um ein ungesättigtes 14-VE-Intermediat. Diese Intermediatbildung erfolgt durch Verlust eines Phosphanliganden aus z.B. den Komplexen  $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$  und  $(\text{SIMes})(\text{PCy}_3)\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$  (Abb. 73).

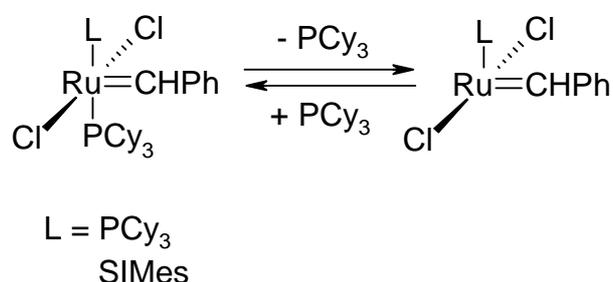


Abb. 73: Bildung des aktiven 14-VE-Elektronen-Intermediats.

Aufgrund der vermutlich sehr kurzen Lebensdauer konnten bisher keine 14-VE-Spezies isoliert oder mit spektroskopischen Methoden untersucht werden. Die kurze Lebensdauer ist auf die hohe Aktivität gegenüber Olefinen<sup>163</sup>, koordinierende Lösemittel<sup>166</sup> und /oder einem zweiten Äquivalent des aktiven 14-VE-Intermediats zurückzuführen.<sup>164</sup>

Um die Natur und Struktur des 14-VE-Intermediats studieren zu können, wurden Versuche unternommen, isolierbare Analoga herzustellen. Theoretisch sollten Liganden, die ein stärkeres  $\pi$ -Donorvermögen als Cl besitzen, die Elektronendichte am ungesättigten Ru(II)-Zentrum erhöhen. Weiterhin sollte eine bessere Stabilisierung des aktiven Intermediats durch die Einführung sterisch anspruchsvollerer Liganden ermöglicht werden, die zudem das Gleichgewicht in Richtung Phosphandissoziation verschieben und eine potentielle bimolekulare Zersetzung unterdrücken sollten.

Durch Austausch der Chlorliganden durch *tert*-Butanolatliganden gelang es der Arbeitsgruppe um Grubbs, das erste vierfach koordinierte 14-VE-Intermediat eines Rutheniumkomplexes vom Grubbs-Typ zu isolieren. Die Synthese gelang durch Reaktion von  $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$  mit einem 3.5-fachen Überschuss an  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (Abb. 74).<sup>167</sup>

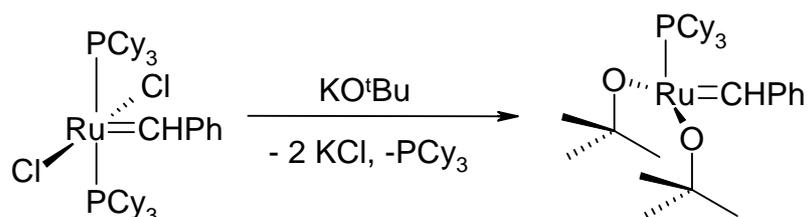


Abb. 74: Synthese des ersten isolierten 14-VE-Intermediat vom Grubbs-Typ.

Ein unerwartetes Resultat ergab die röntgenkristallographische Untersuchung dieser Verbindung: Durch sterische Faktoren am vierfach koordinierten Ru(II)-Zentrum wurde eine tetraedrische Geometrie postuliert, wie sie in Schrock's Mo- und W-Systemen beobachtet wurden.<sup>168,169</sup> Stattdessen wurde eine leicht verzerrte trigonale Pyramide gefunden. Die mit diesem Rutheniumkomplex durchgeführten RCM-Experimente zeigten eine mäßige Aktivität des Katalysators. Erst durch Zugabe von HCl konnten sehr gute Metatheseaktivitäten und Umsätze erreicht werden. Daraus kann gefolgert werden, dass bei Zugabe von HCl ein Austausch von O<sup>t</sup>Bu gegen Cl stattfindet, was zur Bildung der hochaktiven 14-VE-Spezies (Abb.73 L = PCy<sub>3</sub>) führt. Damit ist deren Verantwortlichkeit als aktive katalytische Spezies im Metathesezyklus bewiesen.

## 5.5. Die Ringschlussmetathese (RCM)

In der vorliegenden Arbeit wurden als Olefinmetathese ausschließlich Ringschlussreaktionen durchgeführt. Obwohl alle Reaktionen innerhalb des Metathesezyklus formal Gleichgewichtsreaktionen darstellen, liefert die Ringschlussmetathese sehr hohe Umsätze. Die treibende Kraft für die Reaktion ist zum einen entropisch zu begründen, da aus einem Edukt zwei Produkte gebildet werden. Zum anderen entsteht als eines der Produkte Ethen, was durch seine hohe Flüchtigkeit dem Reaktionszyklus entzogen wird und somit das Gleichgewicht der Reaktion stark in Richtung Produkt verschiebt.

Der erfolgreiche Verlauf einer RCM ist abhängig von der Konzentration, der Natur des Substrates, dem Katalysator und der Ringgröße. Vierringe können auf diesem Reaktionsweg nicht erhalten werden, dagegen werden Fünf- bis Siebenringe aufgrund ihrer niedrigen Ringspannung in sehr guten Ausbeuten erhalten.

## 5.6. RCM mit **22** und Hoveyda II

Bisher wurden wenige Rutheniumkatalysatoren vom Grubbs-Typ zweiter Generation in einer Olefinmetathese getestet, die Substituenten in C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>-Position am NHC-Liganden tragen (Abb. 75).<sup>170,171,128</sup>

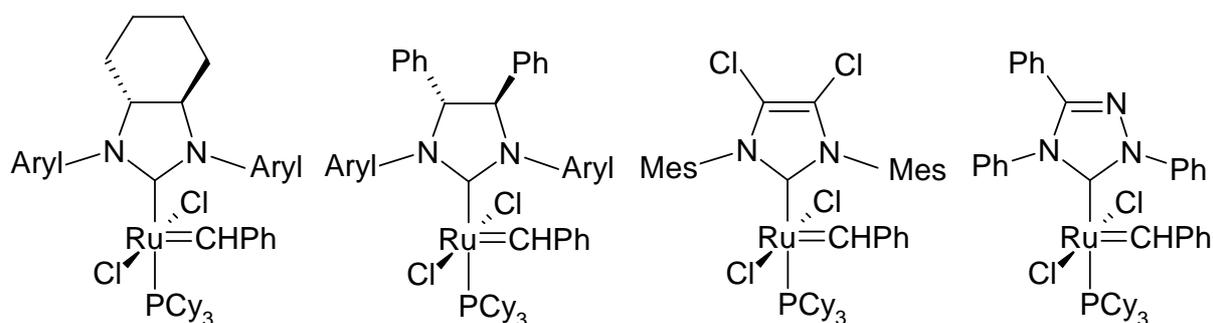


Abb. 75: Homogene Rutheniumkatalysatoren der zweiten Generation mit gesättigten und ungesättigten C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-substituierten NHC-Liganden.

Bisher wurde kein Katalysator vom Typ Hoveyda II getestet, der einen C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-substituierten NHC-Liganden trägt. Dabei war von besonders großem Interesse, inwieweit die intramolekulare Olefingruppe in **22** die Metathesereaktion beeinflussen würde. Der neu hergestellte Rutheniumkatalysator **22** wurde in einer Standardmetathesereaktion getestet. Dabei handelt es sich um eine Ringschlussmetathese von *N,N*-Diallyl-4-toluolsulfonamid zu 1-(Toluol-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol unter Eliminierung von Ethen.<sup>172,173,174</sup> Zum Vergleich und zur Einschätzung der erhaltenen Ergebnisse, wurden alle mit **22** durchgeführten Reaktionen analog mit Hoveyda II durchgeführt.

Das verwendete *N,N*-Diallyl-4-toluolsulfonamid wurde vor jeder Reaktion mit einer Kugelrohrdestille frisch destilliert. Die Reaktionen wurden in einem Reaktionskarussell durchgeführt und jeder Messwert dreifach bestimmt. Die daraus gebildeten Mittelwerte sind in den nachfolgenden Tabellen und Diagrammen angegeben. Das Substrat wurde direkt in die Reaktionsgefäße eingewogen. Es erfolgte die Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, so dass eine ca. 0.05 M Substratlösung vorlag. Die Röhrchen wurden in das Karussell gestellt, bei geöffnetem Hahn mit Argon gespült und 30 min am Rückfluss gekocht. Dann erfolgte die Zugabe des Katalysators. Dieser wurde in Form einer Stammlösung (1 mg Kat auf 0.5 ml Toluol) zugegeben. Von der Stammlösung wurden berechnete Mengen zu den Substratlösungen gegeben. Abbildung 76 zeigt die Reaktionsgleichung der durchgeführten RCM.

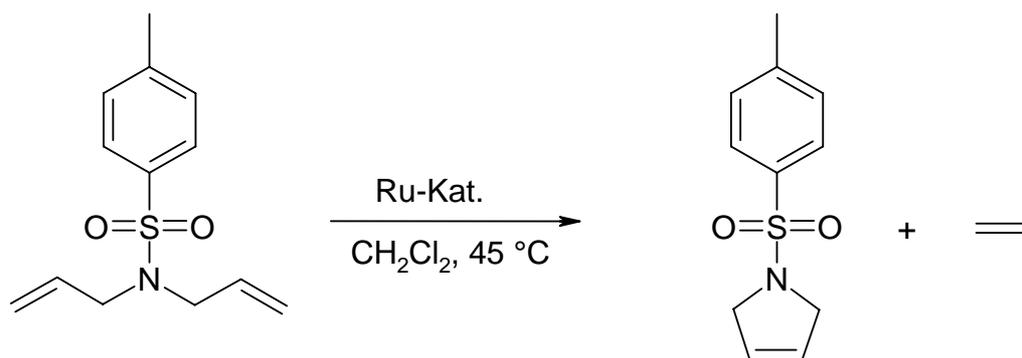


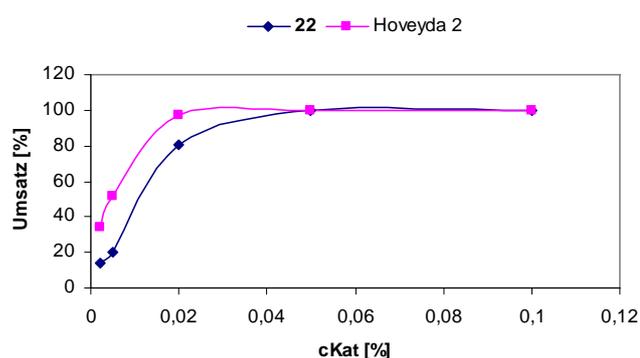
Abb. 76: Ringschlussmetathese von *N,N*-Diallyl-4-toluolsulfonamid.

### 5.6.1. Abhängigkeit des Umsatzes von der Katalysatorkonzentration

Im ersten Experiment wurden die so erhaltenen Reaktionslösungen 17 h bei 45 °C und geschlossenem Hahn unter Rückfluss erhitzt. Die Bestimmung der Umsätze erfolgte mittels HPLC. Dafür wurden aus jedem Reaktionsgefäß 7 Tropfen abgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Probe wurde in Methanol aufgenommen und gemessen. In der nachfolgenden Tabelle 4 sind die Umsätze mit **22** und Hoveyda II nach 17 h bei 45 °C in Abhängigkeit von der eingesetzten Katalysatormenge dargestellt.

Tab. 4: Vergleich der Umsätze von **22** und Hoveyda II in Abhängigkeit der eingesetzten Katalysatormenge.

Kat [mol%]	Umsatz <sub>(22)</sub> [%]	Umsatz <sub>(HoveydaII)</sub> [%]
0.002	13.78	33.94
0.005	19.74	52.03
0.02	80.61	97.16
0.05	99.65	-
0.1	99.45	100.00



Ein Vergleich beider Katalysatoren zeigt, dass bei hohem Katalysatorenanteil die Umsätze als gleichwertig anzusehen sind. Wird der Katalysatorenanteil jedoch stark erniedrigt, liefert Hoveyda II bessere Umsätze als **22**.

### 5.6.2. Ermittlung der Reaktionszeit zum maximalen Umsatz

Im zweiten Experiment sollte bestimmt werden, nach welcher Reaktionszeit der maximale Umsatz des Substrates erreicht wird. Die Reaktion wurde mit einer Katalysatorkonzentration von 0.1 mol% durchgeführt. Die präparative Durchführung erfolgte analog zum ersten Experiment. Probenentnahmen erfolgten innerhalb der ersten sechs Stunden in Abständen von einer Stunde. Die erste Probe wurde nach 1 h Reaktionszeit entnommen. Nach 23 h wurde die letzte Probe entnommen (Tab. 5).

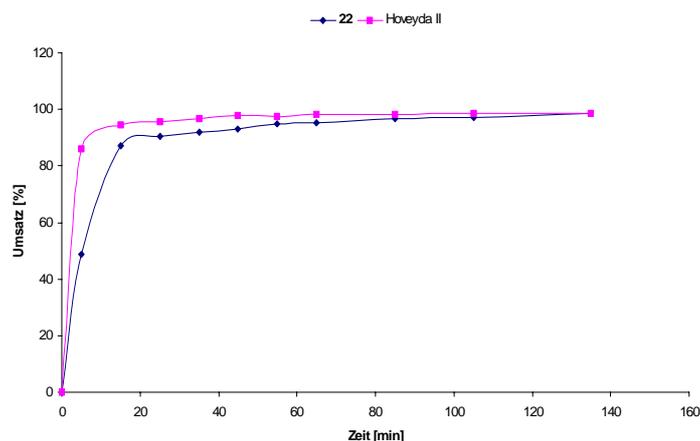
Tab. 5: Zeitliche Abhängigkeit des Umsatzes mit 0.1 mol % Katalysatoranteil.

Zeit [h]	Umsatz <sub>(22)</sub> [%]	Umsatz <sub>(HoveydaII)</sub> [%]
1	65,35	86,69
2	69,27	89,87
3	71,78	90,94
4	71,46	90,27
5	74,68	89,87
6	73,36	90,38
23	76,11	92,16

Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass beide Katalysatoren auch bei dieser geringen Konzentration hoch aktiv sind und die Umsätze sich innerhalb der entnommenen Proben nur geringfügig ändern. Die aktivste Phase beider Katalysatoren befindet sich also innerhalb der ersten Stunde der Reaktion. Deshalb wurde das Experiment wiederholt. Die Probenentnahme erfolgte zunächst in Abständen von fünf Minuten. Nach 65 min Reaktionszeit erfolgten die Probenentnahmen in Abständen von 20 min (Tab. 6).

Tab. 6: Zeitliche Abhängigkeit des Umsatzes mit 0.1 mol % Katalysatoranteil.

Zeit [min]	Umsatz <sub>(22)</sub> [%]	Umsatz <sub>(HoveydaII)</sub> [%]	Zeit [min]	Umsatz <sub>(22)</sub> [%]	Umsatz <sub>(HoveydaII)</sub> [%]
5	48.93	86.13	65	95.16	98.28
15	87.15	94.68	85	96.88	98.26
25	90.28	95.74	105	97.20	98.66
35	92.09	96.93	135	98.64	98,40
45	93.11	97.70	165	99.26	-
55	94.91	97.39	195	99.09	-



Anhand dieser Messung wird deutlich, dass die höchste Aktivität des Katalysators innerhalb der ersten 15 min Reaktionszeit liegt. Maximaler Umsatz konnte mit Katalysator **22** nach 165 min erreicht werden. Hoveyda II lieferte bereits nach 105 min Reaktionszeit vollständigen Umsatz.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der neue Rutheniumkatalysator bei niedrigen Katalysatormengen eine etwas geringere Aktivität zeigt als Hoveyda II. Dennoch ist er ein potentiell hochaktiver Katalysator für RCM. Der Einfluss der intramolekularen Olefingruppe von **22** auf die Katalysatoraktivität wurde innerhalb dieser Arbeit nicht genauer untersucht.

## 6. Aminierung: Standardreaktionen und Anwendung zur Synthese von Wirkstoffkandidaten

Arylamine sind wichtige Bestandteile vieler organischer Moleküle. Sie sind in biologisch aktiven Naturstoffen und medizinisch interessanten Verbindungen enthalten sowie in Materialien mit besonderen elektronischen und mechanischen Eigenschaften. Sie werden in Synthesen für Pharmazeutika, Farbstoffe, Pestizide und vielen anderen heterozyklischen Verbindungen eingesetzt.<sup>175,176,177,178,179,180</sup>

### 6.1. Pionierarbeiten von Buchwald und Hartwig

Die Synthese von Arylaminen wurde ursprünglich über eine elektrophile aromatische Substitution in einem zweistufigen Reaktionsweg durchgeführt<sup>181</sup>. Dieser bestand in einer Nitrierung oder Nitrosierung gefolgt von einer katalytischen Hydrierung oder Reduktion durch ein Metallsalz. Diese Verfahren fanden breite Anwendung, jedoch wurden sie durch einige Faktoren limitiert: Beispielsweise erfordern Nitrierungen starke Säuren und oxidierende Reaktionsbedingungen und sind deshalb inkompatibel mit einigen funktionellen Gruppen, so dass der Einsatz von Schutzgruppen und aufwändige Mehrstufenprozesse notwendig sind. Ein weiteres Problem spielt die Regioselektivität dieser Reaktion, das heißt, es werden in der Regel Mischungen aus ortho/para-Produkten erhalten. Die nukleophile aromatische Substitution hat den Vorteil eines einstufigen Reaktionsverlaufes. Sie erfordert jedoch Substrate mit elektronenziehenden Gruppen.<sup>182</sup>

In den vergangenen Jahren konnten durch die Entdeckung der metallkatalysierten Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungsbildung enorme Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt werden. Die palladiumkatalysierte nukleophile aromatische Substitution hat sich zu einer nützlichen Methode zur Einführung von Aminfunktionen in Benzolringe entwickelt.<sup>183,184</sup> Sie wurde erstmals 1983 von Kosugi zur Umsetzung von *N,N*-Diethylaminotributylzinn mit Brombenzol zu *N,N*-Diethylaminobenzol eingesetzt (Abb. 77).<sup>185</sup> Es wurde ein Mechanismus, der über oxidative Addition und Transmetallierung gefolgt von reduktiver Eliminierung verläuft postuliert, der jedoch nicht experimentell belegt werden konnte.

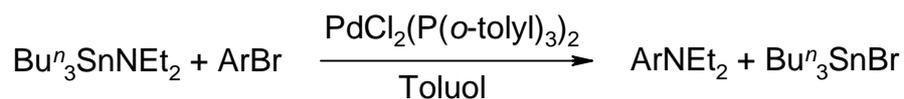


Abb. 77: Erste Pd-katalysierte Aminierung von Kosugi.

1994 veröffentlichte Buchwald eine weiterführende Arbeit auf diesem Gebiet, in der er eine generelle Vorschrift zur Synthese von Arylaminen aus insitu hergestellten Aminostannanen z.B.  $\text{Bu}_3\text{SnNEt}_2$  vorstellte (Abb. 78).<sup>186</sup> Akzeptable Ausbeuten konnten aber nur bei Verwendung frisch destillierter Aminostannane unter wasserfreien Reaktionsbedingungen erhalten werden. Auf diesem Weg konnten verschiedene nützliche Arylamine synthetisiert werden. Die Verwendung von Zinnreagentien führte jedoch zu Problemen bei der Produktisolierung sowie bei der Entsorgung der toxischen Nebenprodukte. Weiterhin waren Reaktionen mit primären aliphatischen Aminen auf diesem Wege nicht möglich.

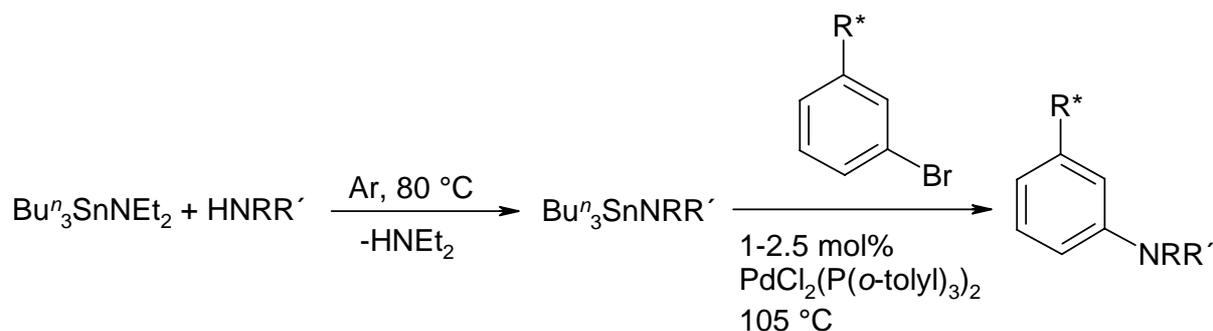


Abb. 78: Aminierung nach Buchwald 1994.

1995 entwickelte Buchwald als Alternative zu den zinnhaltigen Reagentien eine Synthese zur C-N Bindungsknüpfung unter Verwendung von Boranen.<sup>187</sup> Palladiumkatalysierte Reaktionen von Arylhalogeniden und Aminoboranen, wie beispielsweise die Umsetzung von Tris(dimethylamino)boran mit 4-Bromobiphenyl, wurden beschrieben.

Weiterführende Untersuchungen brachten die Entdeckung, dass die Verwendung von Aminoboranen nicht zwingend erforderlich ist. Eine effiziente Umsetzung von Arylbromiden mit Aminen zu Arylaminen gelang in Gegenwart von  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  und katalytischen Mengen  $[\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-tolyl})_3)_2]$  oder  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  und zwei Äquivalenten  $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$  in Toluol (Abb. 79). Mit Hilfe dieser Reaktionsbedingungen gelang die Umsetzung von Arylbromiden mit elektronenziehenden und/oder elektronenschiebenden Substituenten und sekundären und primären Aminen. Substrate mit säureempfindlichen Gruppen konnten ebenfalls umgesetzt werden.

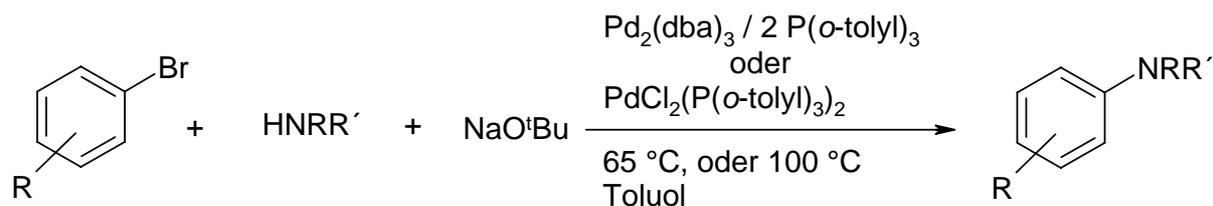


Abb. 79: Erste zinnfreie Arylamierungen.

Die Verwendung von  $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$  als Ligand führte in der Kreuzkupplung von primären Aminen und Arylbromiden oftmals zu geringen Ausbeuten. Hartwig et al. konnten zeigen, dass die Ursache dafür der während des Katalysezyklus gebildete Monophosphankomplex darstellt.<sup>188</sup> Dieses Intermediat erlaubt eine  $\beta$ -Wasserstoffeliminierung der verwendeten primären Amine unter Bildung von Arenen als Nebenprodukt in hohen Ausbeuten. Unter Verwendung von Phosphan-Chelat-Liganden kann die  $\beta$ -Wasserstoffeliminierung verhindert werden. Aus diesen Erkenntnissen entwickelte Buchwald das seither vielfach verwendete Katalysatorsystem  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}/\text{NaO}^t\text{Bu}$ ,<sup>189</sup> mit dem auch sehr hohe Ausbeuten in der Umsetzung von primären Aminen erzielt werden können (Abb. 80). BINAP hat weiterhin die Fähigkeit, die Bildung von katalytisch inaktiven Palladium(bis)aminarylhalogenid-Spezies und verbrückenden Aminokomplexen, die resistent gegenüber reduktiver Eliminierung sind, zu verhindern. Diese Faktoren machen BINAP zu einem hocheffizienten Liganden in der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung von Aminen. Der Anteil an Palladiumkatalysator kann unter Verwendung von BINAP auf einen Anteil von 0.05 % herabgesetzt werden.

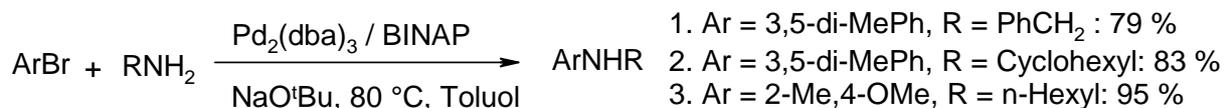


Abb. 80: Die Verwendung von BINAP als Ligand ermöglicht hohe Ausbeuten in der Umsetzung von primären Aminen.

1998 fand Buchwald, dass die Verwendung von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  als Base anstelle von  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  mildere Reaktionsbedingungen ermöglicht und gleichzeitig eine größere Anzahl von funktionellen Gruppen toleriert werden.<sup>190</sup> Neben  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  hat sich  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ <sup>191</sup> als häufig verwendete Palladiumquelle etabliert, neben BINAP kommen weitere sterisch anspruchsvolle Phosphanchelatliganden, beispielsweise Xantphos und DPEphos<sup>192</sup>, zum Einsatz.

## 6.2. NHC-Liganden ersetzen Phosphanliganden

Seit der Isolierung von freien *N*-heterozyklischen Carbenen, ist die Verwendung dieser Substanzen als Liganden in der homogenen Katalyse mit einer breiten Variation an Metallkomplexen ein sich rasant entwickelndes Gebiet. Gegenüber herkömmlich verwendeten Phosphanliganden zeigen NHC-Liganden einige Vorteile, die ihre Verwendung sehr attraktiv machen:

- Stabilisierung von Metallkomplexen
- erhöhte thermische Stabilität
- bessere Resistenz gegenüber Ligandendissoziation

Bereits 1999 wurden erste Versuche zu Aminierungsreaktionen mit diesen Liganden von Nolan durchgeführt.<sup>193</sup> NHC-Liganden konnten daneben ebenfalls sehr effektiv in C-C-Kupplungsreaktionen von Arylhalogeniden eingesetzt werden.<sup>194,195,196</sup> Die elektronenreichen NHC-Liganden ermöglichen die Verwendung von Arylchloriden in Kupplungsreaktionen, was sich bis dahin nicht möglich war (Abb. 81). Eine Studie verschiedener *N*-heterozyklischer Carbenliganden in einer Modelreaktion belegte den sterischen Einfluß der Substituenten am Stickstoffatom auf die Umsetzung: Mit dem sterisch anspruchsvollen Liganden IPr\*HCl wurde in der Umsetzung von 4-Chlortoluol mit *N*-Methylanilin das beste Ergebnis erhalten. Alle anderen Liganden (ITol, IXY, IMes) benötigten deutlich längere Reaktionszeiten zur vollständigen Umsetzung.<sup>197</sup>

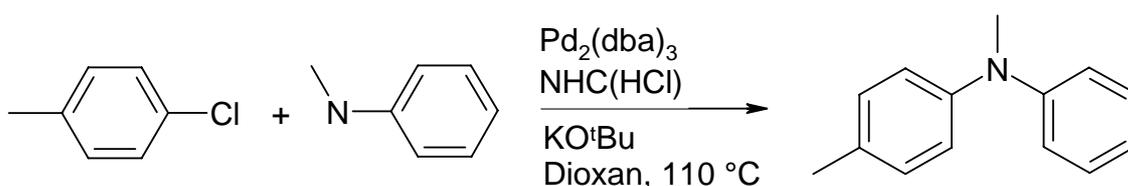


Abb. 81: Umsetzung von Arylchloriden katalysiert durch NHC-Pd-Komplexe.

Die verwendete Base KO<sup>t</sup>Bu hat im Katalysezyklus eine Doppelfunktion: Die erste Funktion besteht in der Deprotonierung des NHC-Liganden zur Bildung des freien Carbens, das anschließend an das Pd(0)-Zentrum koordinieren kann. Zum anderen agiert KO<sup>t</sup>Bu als starke Base zur Neutralisation der als Nebenprodukt gebildeten Halogenwasserstoffsäure.

Während für die Umsetzung von Arylchloriden hohe Reaktionstemperaturen erforderlich sind, gelingt die Reaktion mit den Brom/Iod-Analoga schon bei Raumtemperatur. Als optimales Pd/Ligand-Verhältnis erwies sich dabei ein Verhältnis von 1:1.<sup>197</sup> Mit den beschriebenen Katalysatorsystem NHC/Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/KOtBu gelangen darüber hinaus Aminierungen von Heteroarylhalogeniden mit primären und sekundären Aminen, die durch die bekannten Katalysatorsysteme mit Phosphanliganden nicht möglich waren. Die Ursache hierfür liegt in der Tatsache, dass stickstoffhaltige Moleküle als Liganden wirken und damit schwachgebundene Phosphanliganden wie P(*o*-tolyl)<sub>3</sub><sup>198</sup> verdrängen können, was sich negativ auf die Aktivität des Katalysators auswirkt.

Neben den bereits genannten Reaktionen sind u.a. Umsetzungen von Arylhalogeniden mit Benzophenoniminen sowie die *N*-Arylierung von Arylindolen in hohen Ausbeuten durch Katalysatorsysteme mit NHC-Liganden möglich.<sup>197</sup> Diese neue Klasse von Palladiumkatalysatoren eröffnet somit ein wertvolles weil ergänzendes Spektrum an möglichen Kupplungsreaktionen.

### **6.3. Katalysezyklus für die Systeme Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/BINAP/NaO<sup>t</sup>Bu und Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/NHC/NaO<sup>t</sup>Bu**

Unter Verwendung von NHC-Ligandenvorstufen erfolgt als erster Schritt die Deprotonierung des Imidazoliumsalzes durch NaO<sup>t</sup>Bu zur Bildung des freien Carbens. Es schließt sich in den genannten Systemen eine Verdrängung von dba-Liganden durch NHC bzw. BINAP an. Nun erfolgt erneut die Dissoziation eines dba-Liganden zur Bildung einer freien Koordinationstelle für das Aminierungssubstrat. Bis zu diesem Schritt liegt das Palladium in der Oxidationsstufe (0) vor. Im nächsten Schritt erfolgt die Anbindung des Arylhalogenids an das Palladiumzentrum durch eine oxidative Addition. Das Palladium liegt nun in der Oxidationsstufe (+2) vor. Anschließend erfolgt die Koordination des Amins an das Metallzentrum. Das zugesetzte NaO<sup>t</sup>Bu abstrahiert nun das Halogenid unter Bildung von NaX sowie ein Proton des Amins unter Bildung von <sup>t</sup>BuOH und einem Amidoliganden. Im letzten Reaktionsschritt erfolgt eine reduktive Eliminierung unter Bildung des Arylamins und Rückbildung der aktiven Palladium(0)-Spezies. Der Reaktionszyklus kann nun erneut beginnen (Abb. 82).

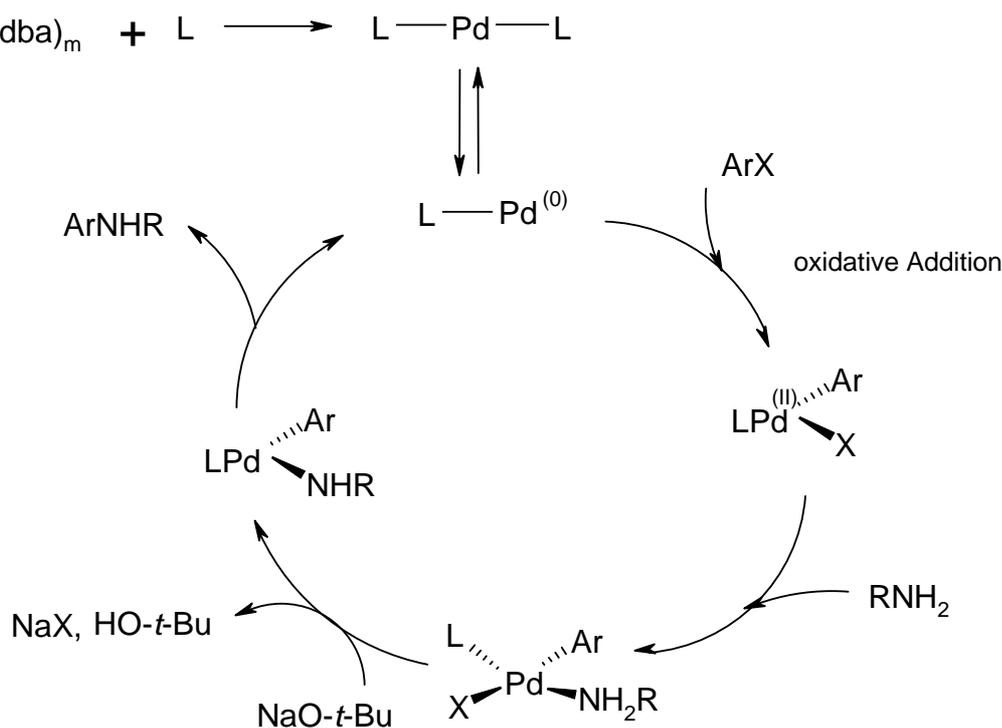


Abb. 82: Allgemeiner Reaktionszyklus in Aminierungsreaktionen (spez. primäre Amine).

#### 6.4. Palladium(II)komplexe mit bereits gebundenen NHC-Liganden

Neben der Verwendung von Katalysatorvorstufen und Imidazoliumsalzen haben sich innerhalb der letzten Jahre Palladiumkatalysatoren mit bereits gebundenen NHC-Liganden in Aminierungsreaktionen bewährt. Diese wurden beispielsweise aus NHC-Vorstufen und  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ <sup>199,200</sup> oder Dimeren wie  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Allyl})\text{Cl}]_2$ <sup>201,202,203</sup> hergestellt.

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Pd-NHC-Komplexe durch Umsetzung von Imidazoliumsalzen mit  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Allyl})\text{Cl}]_2$  synthetisiert. Einige der jüngsten Veröffentlichungen von Nolan beschäftigen sich ausführlich mit der Untersuchung einer Serie von NHC-Pd-Komplexen dieses Typs.<sup>201,202</sup> Nolan verwendete ausschließlich C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-unsubstituierte NHC-Liganden. Dennoch lassen sich anhand dieser Untersuchung Aufschlüsse über den Reaktionsmechanismus solcher Katalysatoren in der Aminierung gewinnen. Es ist bekannt, dass in Palladiumallylsystemen ein nukleophiler Angriff einer Alkoxid-Base sowohl am Palladiumzentrum<sup>204</sup> als auch an der Allylgruppe<sup>205</sup> möglich ist. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass die Bildung der aktiven Katalysatorspezies in (NHC)Pd( $\eta^3$ -Allyl)Cl-Komplexen auf zwei Wegen erfolgen kann. Ein direkter Angriff der Base führt zur Bildung

von Allylether, welcher spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Die zweite Möglichkeit besteht im Angriff an das Palladium unter Ausbildung eines Komplexes, welcher bei geeigneten Temperaturen eine reduktive Eliminierung eingehen kann. Auf beiden Reaktionswegen wird ein NHC-Pd(0)-Komplex gebildet, welcher die aktive Katalysatorspezies repräsentiert. Der Nachweis dieser aktiven Spezies gelang experimentell durch Zugabe von PCy<sub>3</sub> nach vorrangigener Reaktion mit KO<sup>t</sup>Bu (Abb. 83).<sup>206</sup>

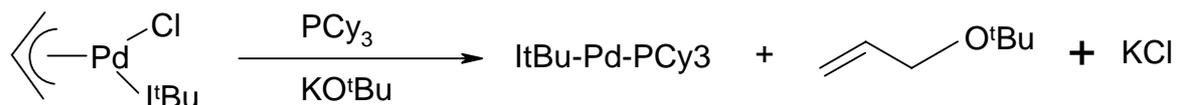


Abb. 83: Nachweis der aktiven NHC-Pd(0)-Spezies.

Untersuchungen ergaben, dass die oxidative Addition des Arylhalogenids in (NHC)Pd( $\eta^3$ -Allyl)Cl -Komplexen auf einem assoziativen Mechanismus beruht. Dies steht im Gegensatz zu dem dissoziativen Mechanismus, wie er für Bisphosphan-Pd-Komplexe beschrieben ist.<sup>207,208</sup> Weiterhin wird die reduktive Eliminierung der Produkte vom Palladium(II)-Zentrum durch eine Y oder T Konformation des Metallzentrums erleichtert.<sup>209,207,210</sup>

## 6.5. Testung verschiedener Pd-Katalysatorsysteme in Standardaminierungsreaktionen

### 6.5.1. Synthese von *N-p*-Tolyl-morpholin

Zur Überprüfung der Katalysatoraktivität der neu synthetisierten Komplexe **19** und **20** wurde als Testreaktion die Synthese von *N-p*-Tolylmorpholin aus Morpholin und *p*-Bromtoluol gewählt (Abb. 84). Zum Vergleich der Ergebnisse wurden alle Reaktionen mit dem C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-unsubstituierten NHC-Palladiumkomplex (SIMes)Pd( $\eta^3$ -Allyl)Cl parallel durchgeführt.

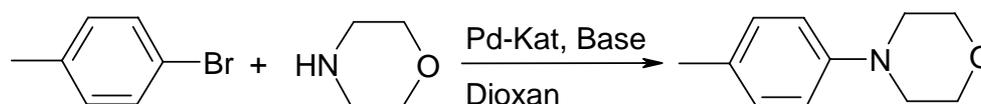


Abb. 84: Umsetzung von Morpholin und *p*-Bromtoluol zu *N-p*-Tolylmorpholin.

Die nachfolgend beschriebenen Experimente dienen zur Ermittlung der Abhängigkeit des Umsatzes von der Temperatur bei definierter Katalysatorkonzentration und Reaktionszeit.

### 6.5.1.1. Abhängigkeit des Umsatzes von der Temperatur: **19**, **20**, (SIMes)Pd( $\eta^3$ -Allyl)Cl

In einem Schlenkrohr wurde eine Stammlösung aus 0.01 mmol Palladiumkatalysator und 1.5 mmol Kalium-*tert*-butanolat in 1.5 ml Dioxan 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung von Morpholin und *p*-Bromtoluol wurde anschließend mit dem Reaktionskarussell durchgeführt, um konstante Reaktionsbedingungen zu gewährleisten. Jede Reaktion wurde dreimal durchgeführt. Die in Tabelle 7 und Abbildung 85 aufgeführten Ergebnisse werden als Mittelwert aus diesen drei Ansätzen angegeben.

Tab. 7: Messdaten der Umsätze zu *N-p*-Tolyl-morpholin mit **19**, **20** und (SIMes)Pd( $\eta^3$ -Allyl)Cl bei 40-110°C.

Temperatur [°C]	Umsatz <b>19</b> [%]	Umsatz <b>20</b> [%]	Umsatz (SIMes)Pd(allyl)Cl [%]
40	3.2	0	1.2
60	4.2	3.9	8.2
80	25.9	26.6	26
95	57.8	33.3	40.1
110	61.3	60.0	66.8

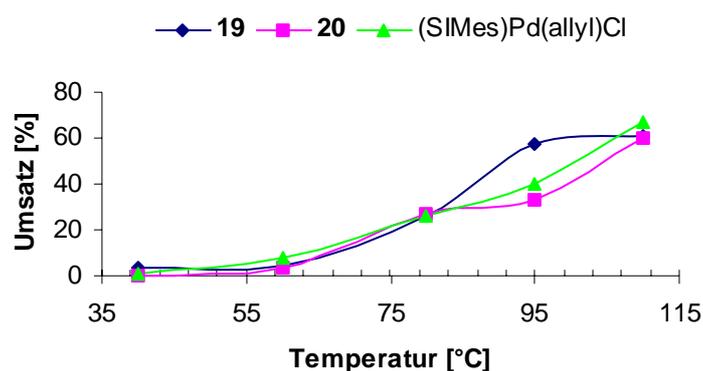


Abb. 85: Graphische Darstellung der Umsätze zu *N-p*-Tolylmorpholin mit **19**, **20** und (SIMes)Pd( $\eta^3$ -Allyl)Cl bei 40-110°C.

Die frisch hergestellte Katalysatorlösung wurde in ein Reaktionsgefäß des Reaktionskarussells überführt. Dazu wurden 1.2 mmol Morpholin, 1.0 mmol *p*-Bromtoluol und 1.5 ml Dioxan

gegeben und 16 h bei der angegebenen Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt. Das Verhältnis von Edukt (*p*-Bromtoluol) zu Produkt wurde über HPLC bestimmt.

Die Reaktion wurde in einem Temperaturbereich von 40-110 °C untersucht. Im Bereich von 40-80 °C lieferten alle Katalysatoren nahezu identische Umsätze. Bei 95 °C zeigte sich ein deutlicher Unterschied: Der neue Katalysator **19** erreichte bei dieser Temperatur bereits den maximalen Umsatz, während **20** und (SIMes)Pd( $\eta^3$ -Allyl)Cl noch ca. 30 % unter dem maximal möglichen Umsatz lagen. Bei 110 °C erreichten wieder alle Katalysatoren gleiche Umsätze. Die Substituenten am Rückrat der NHC-Liganden in den neuen Systemen **19** und **20** hatten demnach keinen negativen Einfluss auf die Reaktion.

#### 6.5.1.2. Abhängigkeit des Umsatzes von der Temperatur: **2**, **5**, SIMes\*HCl + Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>

Als zweites Katalysatorsystem wurden Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> und als NHC-Vorstufen **2**, **5** und das ungesättigte Analogon SIMes\*HCl verwendet, als Base wurde ebenfalls KO<sup>t</sup>Bu und als Lösemittel Dioxan eingesetzt. In diesem Experiment sollte analog zu den oben beschriebenen Versuchen mit insitu erzeugten NHC-Pd-Komplexen die Abhängigkeit des Umsatzes von der Temperatur im Bereich von 40-110 °C ermittelt werden. Die Reaktionen wurden im Reaktionskarussell durchgeführt. Alle Versuche wurden dreimal durchgeführt und der Mittelwert daraus berechnet.

In die Reaktionsgefäße des Reaktionskarussells wurden 0.01 mmol Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, 0.01 mmol NHC-Ligand und 1.5 mmol Kalium-*tert*-butanolat eingewogen. Unter Schutzgas erfolgte die Zugabe von 5 ml Dioxan, 1.2 mmol Morpholin und 1.0 mmol *p*-Bromtoluol. Es wurde 16 h bei der angegebenen Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt. Das Verhältnis von Edukt (*p*-Bromtoluol) zu Produkt wurde über HPLC bestimmt (Tab.8, Abb. 86).

Tab. 8: Messdaten der Umsätze zu *N-p*-Tolyl-morpholin mit den Systemen **2**, **5** oder SIMes\*HCl/ Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> im Temperaturbereich von 40-110 °C.

Temperatur [°C]	Umsatz <b>2</b> [%]	Umsatz <b>5</b> [%]	SIMesHCl
40	1.2	2.0	0.3
60	30.5	22.6	11.3
80	54.5	40.8	54.8
110	67.0	64.7	63.7

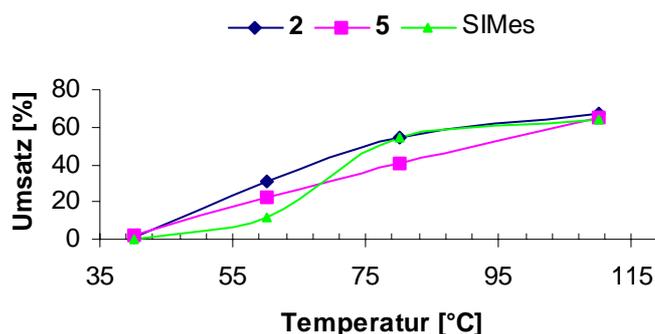


Abb. 86: Graphische Darstellung der Umsätze zu *N-p*-Tolyl-morpholin mit den Systemen **2**, **5** oder SIMes\*HCl/ Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> im Temperaturbereich von 40-110 °C.

Auch hier nimmt der Umsatz mit steigender Temperatur zu. Bei der höchsten Temperatur (110 °C) zeigten alle Systeme gleichen Umsatz. Bis 60 °C erbrachten die neuen Liganden **2** (30.5 %) und **5** (22.6 %) deutlich bessere Umsätze als der unsubstituierte Ligand SIMes\*HCl (11.3 %). Während sich **2** und **5** stetig steigend verhielten, war bei SIMes\*HCl eine deutliche Umsatzsteigerung bei 80 °C zu beobachten.

Für dieses Katalysatorsystem wäre es daher von weiterführendem Interesse, verschiedene Aminierungsreaktionen in Reihenversuchen durchzuführen, um diese Beobachtung weiter zu untermauern. Verhalten sich **2** und **5** generell gegenüber SIMes\*HCl so, wie in dem Versuch mit Morpholin und *p*-Bromtoluol, stellen diese Liganden mit Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> ein gutes Katalysatorsystem für Reaktionen, die milde Reaktionsbedingungen erfordern, dar.

### 6.5.1.3. Abhängigkeit des Umsatzes von der Temperatur: Palladium(II)acetat und BINAP

Als alternatives Katalysatorsystem wurde für die Darstellung von Wirkstoffkandidaten Pd(OAc)<sub>2</sub> mit BINAP als Ligand verwendet. Wie in den folgenden Kapiteln zur Synthese von Wirkstoffkandidaten beschrieben wird, ergaben sich für die neuen Komplexe **19** und **20**, die KO<sup>t</sup>Bu als Base erfordern, Grenzen in der Anwendungsmöglichkeit. In diesen Fällen wurde als Ausweichmöglichkeit Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP eingesetzt, um eine Umsetzung zu erhalten. Um einen vergleichenden Einblick in die Reaktivität dieses Systems zu erhalten, wurde die Umsetzung von Morpholin und *p*-Bromtoluol zu *N-p*-Tolyl-morpholin ähnlich wie mit **19**, **20** und SIMesPd(η<sup>3</sup>-Allyl)Cl beschrieben durchgeführt. Die Reaktionen wurden ebenfalls im Reaktionskarussell durchgeführt unter dreifacher Bestimmung der einzelnen Reaktionen. Die Umsätze wurden anhand von HPLC-Messungen ermittelt (Tab. 9, Abb. 87).

Tab. 9: Messwerte der Umsätze von Morpholin und *p*-Bromtoluol mit Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP

Temperatur [°C]	Umsatz Pd(AcO) <sub>2</sub> / BINAP[%]
40	2.7
60	6.5
80	24.0
95	51.2
110	67

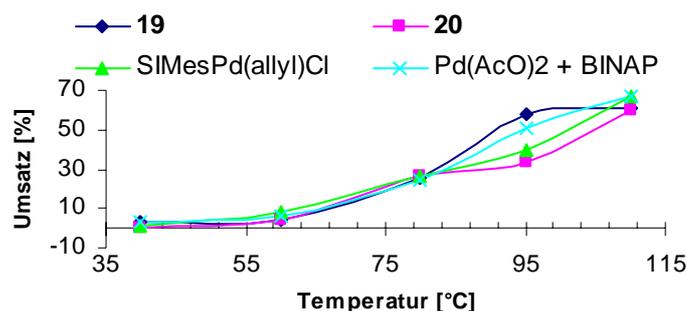


Abb. 87: Graphische Darstellung der Umsätze von Morpholin und *p*-Bromtoluol mit Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP; Vergleich mit **19**, **20** und SIMesPd(η<sup>3</sup>-Allyl)Cl.

In die Reaktionsgefäße wurden 0.03 mol Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0.04 mmol BINAP und 1.2 mmol Cäsiumcarbonat eingewogen. Unter Schutzgas erfolgte die Zugabe von 1 mmol *p*-Bromtoluol, 1.2 mmol Morpholin und 5 ml Dioxan. Es wurde bei der angegebenen Temperatur 16 h

gerührt. Die Reaktionen wurden anschließend mit Wasser gequentscht, mit Ethylacetat extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Vakuum eingengt.

Die Ergebnisse dieser Standardreaktion zeigen, dass alle getesteten Katalysatorsysteme bei Höchsttemperatur (110 °C) und im Temperaturbereich von 40-80 °C nahezu identische Aktivitäten besitzen. Deutliche Differenzen zeigten lediglich die Messwerte bei 95 °C. Hier brachte der neue NHC-Pd-Komplex **19** die beste Umsetzung, gefolgt von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ . Für eine Aminierung, bei der die eingesetzte Base keinen Einfluss auf die Umsätze und die Bildung der Reaktionsprodukte zeigt, konnte keines der getesteten Katalysatoren ein dominierendes Ergebnis liefern. Die neuen Pd-Systeme konkurrieren damit in der Reaktivität mit den bekannten Pd-Systemen.

### 6.5.2. Synthese von 4-(5-Benzoyloxy-2-[1,3]dioxolan-2-yl-phenyl)-morpholin

In einer zweiten Testreaktion sollte der neue Katalysator **19** genauer untersucht werden. Dafür wurde die Umsetzung von 2-(4-Benzyloxy-2-bromophenyl)-[1,3]dioxolan mit Morpholin zu 4-(5-Benzoyloxy-2-[1,3]dioxolan-2-yl-phenyl)morpholin ausgewählt (Abb. 88).

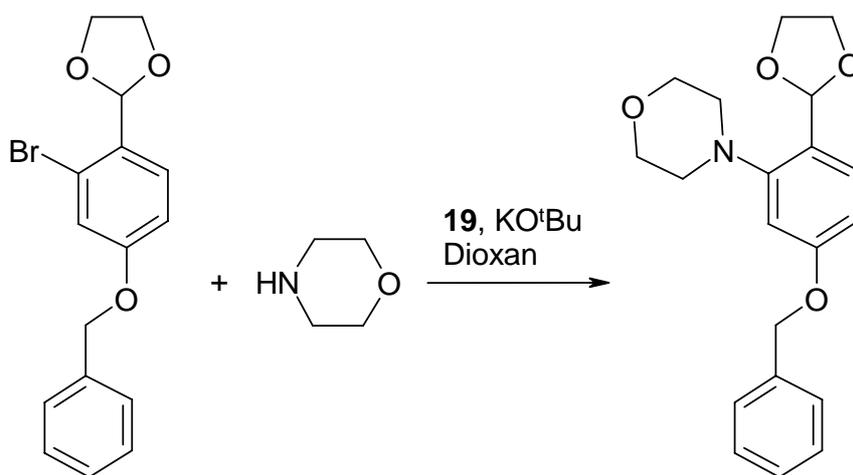


Abb. 88: Synthese von 4-(5-Benzoyloxy-2-[1,3]dioxolan-2-yl-phenyl)morpholin.

Bei diesem Versuch war von Interesse, welchen Einfluss die Katalysatorkonzentration auf den Umsatz zeigt. Die gewählten Katalysatorkonzentrationen betragen 1 und 2 mol%. Die Reaktionen wurden bei drei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Die Reaktionszeit

wurde auf 2 h verkürzt, da anzunehmen ist, dass bei einer Reaktionszeit von 16 h, wie sie bisher angewendet, wurde kaum Unterschiede festzustellen sein würden. Die Reaktionen wurden im Schlenkrohr durchgeführt, die aktive Palladiumspezies wurde vor Zugabe der Reaktionspartner wie unten beschrieben hergestellt. Die Ermittlung der Umsätze erfolgte anhand von  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.

#### 6.5.2.1. Abhängigkeit des Umsatzes von der Temperatur und Katalysatorkonzentration

In einem Schlenkrohr wurden die entsprechenden Mengen des Palladiumkatalysators **19** und 1.5 mmol Kalium-*tert*-butanolat in 1.5 ml Dioxan 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Dazu wurden 1.2 mmol Morpholin, 1.0 mmol 2-(4-Benzoyloxy-2-bromo-phenyl)-[1,3]dioxolan und 1.5 ml Dioxan gegeben und die Mischung 2 h bei der angegebenen Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Ermittlung der Umsätze erfolgte anhand von  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tab. 10, Abb. 89).

Tab. 10: Messwerte der Umsätze zu 4-(5-Benzoyloxy-2-[1,3]dioxolan-2-yl-phenyl)-morpholin mit 1 und 2 mol% **19** bei 40-110 °C.

Temperatur [°C]	m Kat [mol %]	Umsatz [%]
40	1	10
	2	9
80	1	53
	2	55
110	1	54
	2	54

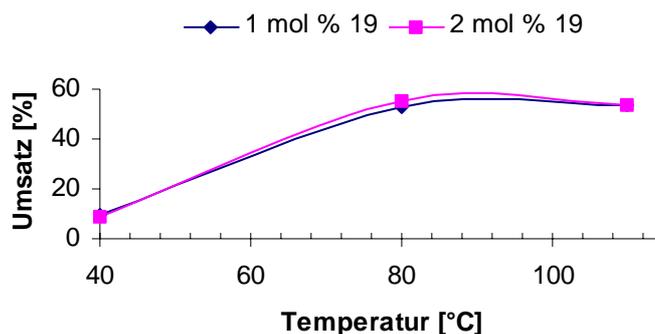


Abb. 89: Graphische Darstellung der Umsätze zu 4-(5-Benzoyloxy-2-[1,3]dioxolan-2-yl-phenyl)morpholin mit 1 bzw. 2 mol% **19** bei 40-110 °C.

Auch in diesem Experiment bestätigte sich, dass **19** bereits bei niederen Temperaturen hochaktiv ist. Maximaler Umsatz konnte schon mit einer Reaktionstemperatur von 80 °C erreicht werden. Eine Erhöhung auf 110 °C brachte keine weitere Umsatzsteigerung. Es fand sich kein Unterschied in den Umsätzen bei den eingesetzten Katalysatorkonzentrationen. Das bedeutet, dass **19** bereits bei einer Konzentration von 1 mol % trotz kurzer Reaktionszeit schon hohe Aktivität zeigt. Es sollten daher weitere Untersuchungen bezüglich des Verhältnisses von Katalysatorkonzentration/Umsatz durchgeführt werden. Um die Aktivität dieses Katalysators genauer beurteilen zu können, wäre ein Reihenversuch bei 80 °C und Katalysatorkonzentrationen von < 1 mol % sinnvoll.

## 6.6. Aminierungsreaktionen in der Synthese von Wirkstoffkandidaten

Das folgende Kapitel beschreibt Aminierungsreaktionen zur Synthese von Wirkstoffkandidaten für die präklinische Forschung. Die Wirkstoffe wurden für zwei verschiedene Arbeitsprojekte hergestellt. Bei den Vorversuchen stellte sich heraus, dass die verwendete Base einen bedeutenden Einfluss auf Umsatz und Produktbildung hat. Nicht in allen Fällen wurden die gewünschten Produkte erhalten. Diese Problematik wird anhand der einzelnen Reaktionen in den entsprechenden Kapiteln genauer erläutert.

Zunächst sollen jedoch die Synthesen zur Herstellung der verwendeten Aminierungspartner beschrieben werden, darauf folgen die Aminierungsreaktionen. Als letzter Synthesepunkt werden Folgereaktionen mit den aus den Aminierungen erhaltenen Produkten beschrieben, die eine Vielzahl von weiteren Wirkstoffkandidaten als Reaktionsprodukte liefern.

## 6.6.1. Synthese der Ausgangsmaterialien

### 6.6.1.1. Synthese von 4-Oxo-2-pyridin-2-yl-3,5,6,8-tetrahydro-4*H*-pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester

Die Synthese von 4-Oxo-2-pyridin-2-yl-3,5,6,8-tetrahydro-4*H*-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester erfolgte über eine zweistufige Reaktion ausgehend von *N*-Ethoxycarbonyl-4-piperidinon, Cyanacetamid und Schwefel (Abb. 90).<sup>211</sup> Der so erhaltene 2-Amino-3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-6-carboxylsäureethylester wurde anschließend mit je einem Äquivalent Pyridin-2-carbaldehyd und Natriumdisulfit in *N,N*-Dimethylacetamid umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1.5 h bei 140 °C war das Produkt als Niederschlag ausgefallen. Dieser wurde abgesaugt, mit Toluol gewaschen und am Vakuum getrocknet. Produkt **23** wurde als beiger Feststoff erhalten.

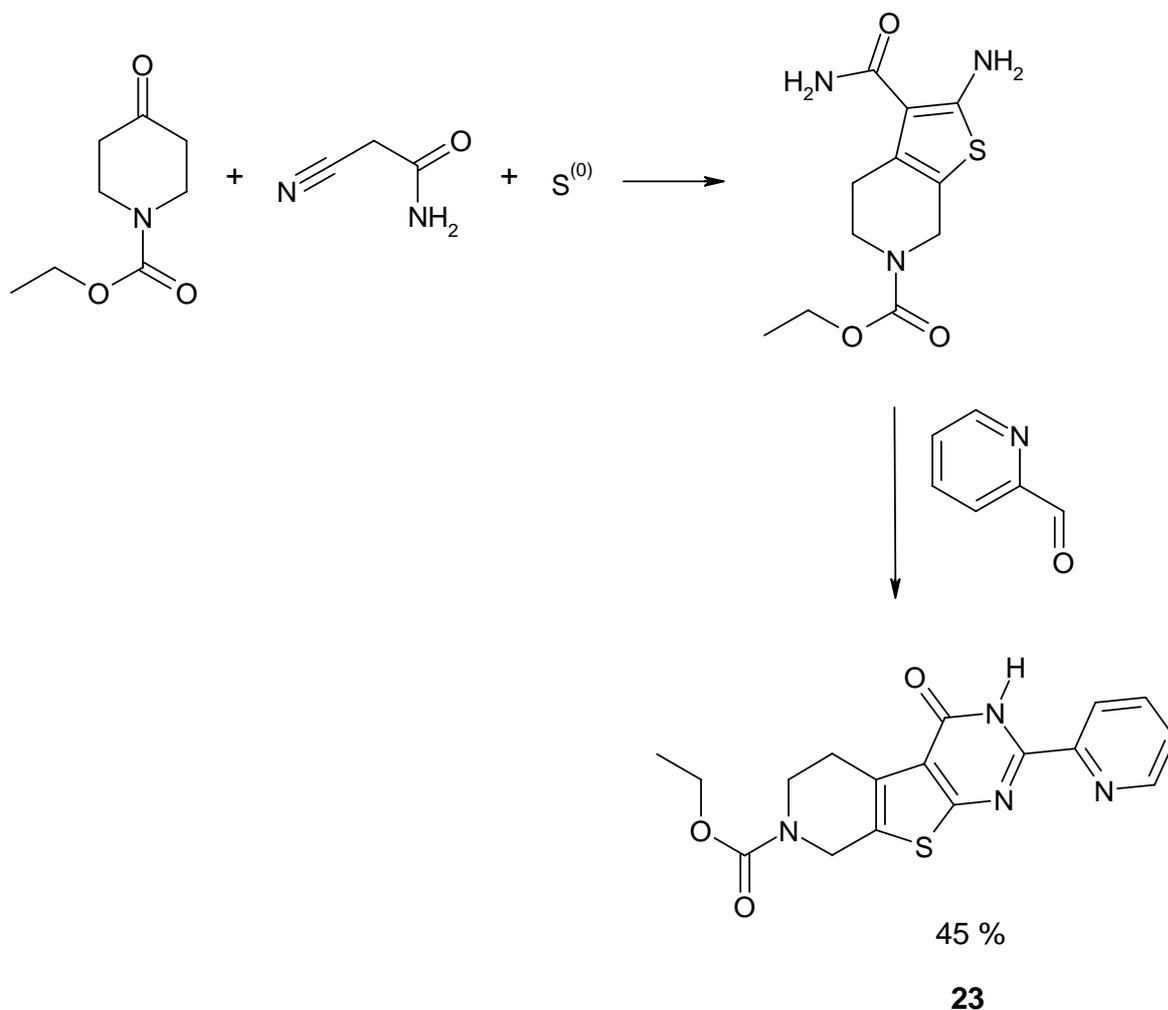


Abb. 90: Synthese von 4-Oxo-2-pyridin-2-yl-3,5,6,8-tetrahydro-4*H*-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester.

### 6.6.1.2. Synthese von 4-Chloro-2-pyridin-2-yl-5,8-dihydro-6H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäureethylester

Die zweite Synthesestufe bestand aus der Umsetzung von **23** mit 20 Äquivalenten Phosphorylchlorid (Abb. 91). Zu diesem Reaktionsgemisch wurden vorsichtig 2.1 Äquivalente Hünig-Base (Ethyldiisopropylamin) getropft und 3 h unter Rückfluss erhitzt.  $\text{POCl}_3$  wurde am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Toluol aufgenommen und anschließend im Vakuum abdestilliert (fünfmal). Das Rohprodukt wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die Lösung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. **24** wurde als hellbrauner Feststoff erhalten. **24** wurde in einer Aminierungsreaktion mit *p*-Anisidin und *p*-Aminopyridin umgesetzt.

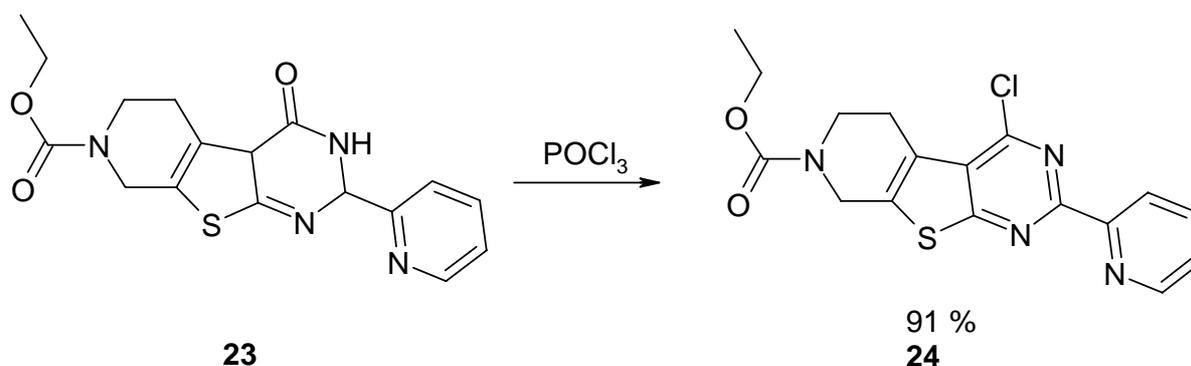


Abb. 91: Synthese von 4-Chloro-2-pyridin-2-yl-5,8-dihydro-6H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäureethylester.

## 6.6.2. Aminierungsreaktionen

### 6.6.2.1. Synthese von *N,N*-Di(3-Cyano-4-Fluorophenyl)benzen-1,3-diamin mit **19** und $\text{KO}^t\text{Bu}$

Die erste Synthese zur Herstellung von Wirkstoffkandidaten bestand aus der Umsetzung von 5-Bromo-2-fluorbenzonnitril mit 0.5 Äquivalenten 1,3-Phenylendiamin. Zunächst wurden als Katalysator **19** (5 mol%) und als Base 1.5 Äquivalente  $\text{KO}^t\text{Bu}$  verwendet. Die Mischung wurde 16 h in Dioxan bei 110 °C gerührt. Nach HPLC entstand ein Produktgemisch aus vier Komponenten im Verhältnis 1:1:1:1, wobei nach LC-MS keines der Produkte die Masse des gewünschten Produktes besaß. Das Reaktionsgemisch wurde nach Aufarbeitung über die

präparative HPLC getrennt. Drei Produkte konnten für eine  $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchung isoliert werden (Abb. 92). Danach sind folgende Produkte entstanden: 5-Bromo-2-fluorobenzamid, 5-Bromo-*N*-(4-bromo-2-cyanophenyl)-2-fluorobenzamid und 5-Bromo-*N*-[3-(4-bromo-2-cyanophenylamino)phenyl]-2-fluorobenzamid.

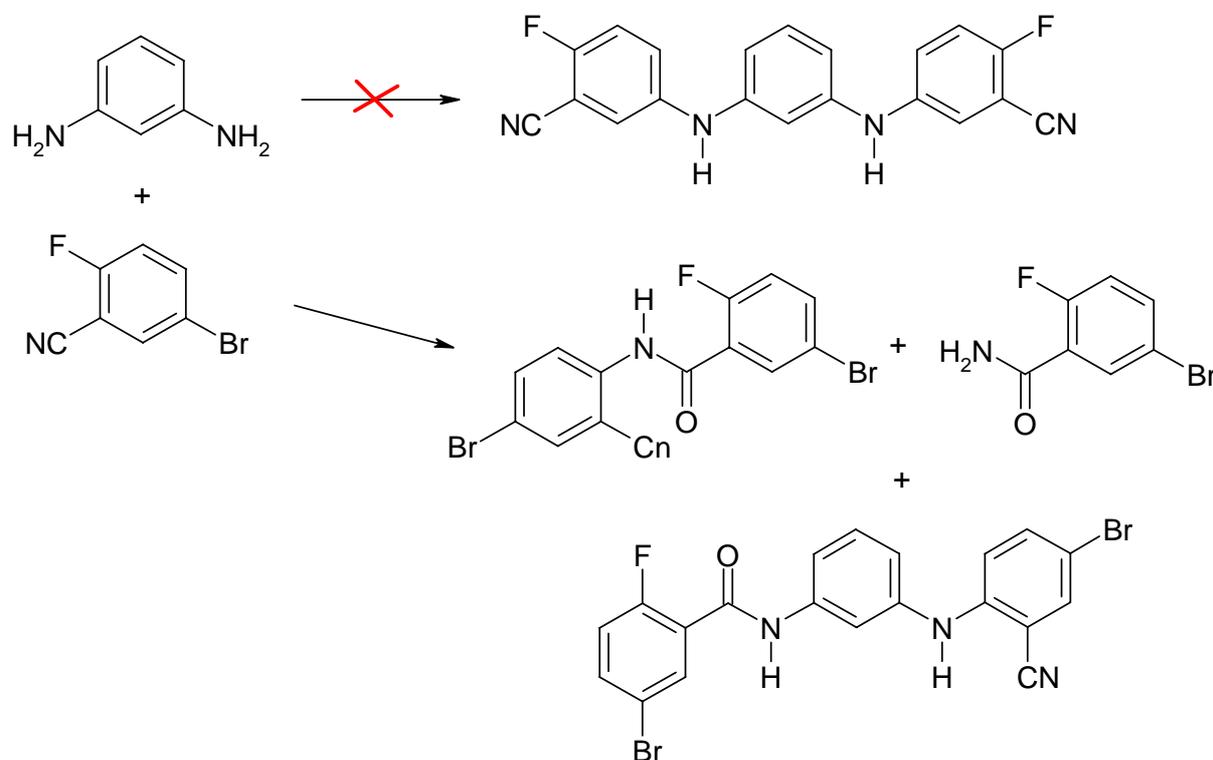


Abb. 92: Mit  $\text{KO}^t\text{Bu}$  als Base reagiert die Nitrilgruppe des Edukt zum Amid.

Dieses Reaktionsbeispiel zeigt deutlich den Einfluss der verwendeten Base. Unter Verwendung von  $\text{KO}^t\text{Bu}$  kann es zur Bildung von Nebenprodukten kommen, die den Umsatz zur Zielverbindung verhindern.<sup>212</sup> Allerdings handelt es sich in der beschriebenen Reaktion um eine Hydrolyse der Nitrilgruppe zum Säureamid. Die Reaktion wurde unter Inertgasatmosphäre mit trockenen Reagenzien durchgeführt, so dass die Herkunft des Wassers ungeklärt bleibt.

#### 6.6.2.2. Synthese von *N,N*-Di(3-Cyano-4-Fluorophenyl)benzen-1,3-diamin mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$

Daraufhin wurde die Reaktion mit dem System  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$  unter Verwendung von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  als Base durchgeführt. Zu einer Mischung aus 0.03 mmol  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 0.04 mmol

BINAP und 2.5 mmol  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  wurden 1.1 mmol 1,3-Phenylendiamin, 2.2 mmol 5-Bromo-2-fluorobenzonitril und 10 ml Dioxan gegeben und 16 h bei 110 °C gerührt. Nach Aufarbeitung waren nach HPLC zwei Produkte entstanden. Nach LC-MS handelte es sich um das gewünschte Produkt **25** und zum anderen um das Reaktionsprodukt **26** 5-(3-Aminophenylamino)-2-fluoro-benzonitril (Abb. 93). Das Gemisch wurde über die präparative HPLC getrennt und die Produkte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie analysiert, was die mittels Massenspektrometrie ermittelten Strukturen bestätigte.

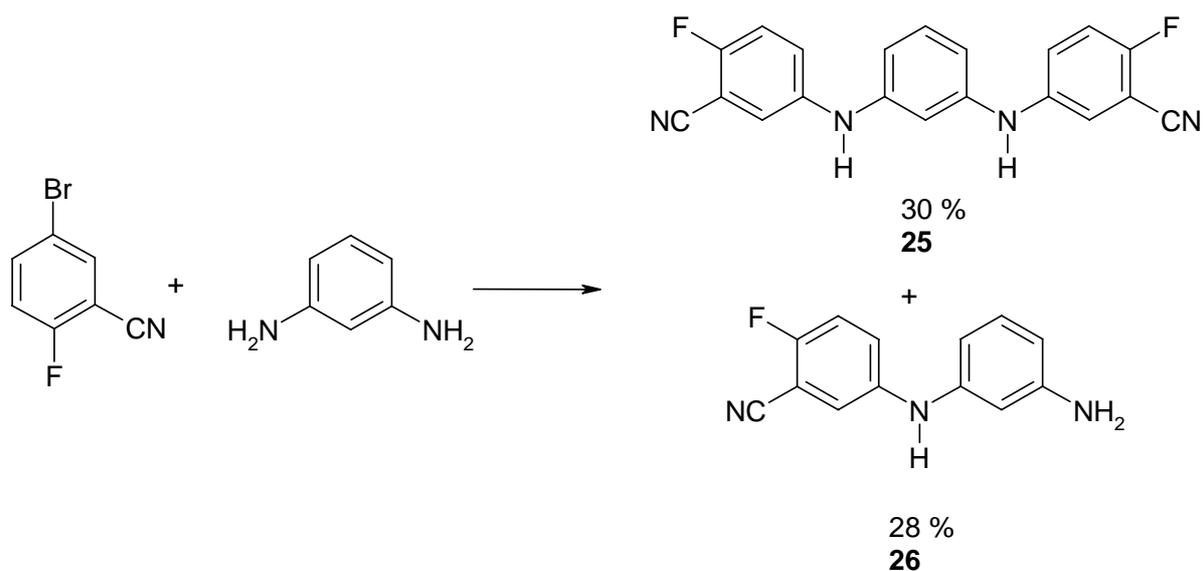


Abb. 93: Mit  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$  entsteht eine Mischung aus dem gewünschten Produkt und dem einfach aminierten Reaktionsprodukt.

Einfach und zweifach aminierte Produkte wurden im Verhältnis 1:1 erhalten. Dabei brachte ein Nachfolgeexperiment mit doppeltem Überschuss an Edukt 1 keine Veränderung der Verhältnisse. Weiterhin wurde das Experiment mit **19** und  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  als Base wiederholt. Dabei wurden kein Umsatz der Edukte und keine Nebenreaktionen erhalten. Offensichtlich ist nur eine sehr starke Base wie  $\text{KO}^t\text{Bu}$  in der Lage, eine aktive Katalysatorspezies aus **19** zu erzeugen.

### 6.6.2.3. Synthese von 6-(2,4-Dimethoxyphenylamino)pyridin-2-carboxylsäure-3-methoxybenzylamid

Als zweite Aminierungsreaktion wurde die Umsetzung von 2,4-Dimethoxyanilin mit 6-Bromopyridin-2-carboxylsäure-3-methoxybenzylamid durchgeführt (Abb. 94). Zunächst erfolgte die Reaktion mit 5 mol% **19** und  $\text{KO}^t\text{Bu}$ . Es konnte das gewünschte Produkt erhalten

werden. Allerdings lag die Ausbeute nur bei 4 %. Nebenreaktionen wurden nicht beobachtet. Eine Erhöhung des Katalysatoranteils und der Reaktionszeit brachten keine Verbesserung in der Ausbeute.

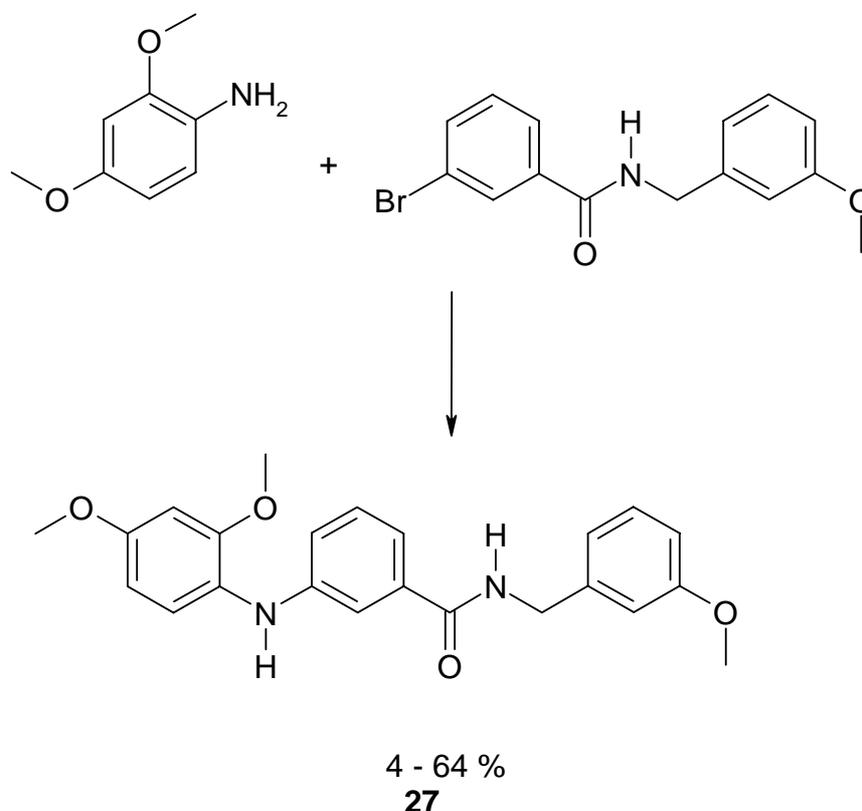


Abb. 94: Synthese von 6-(2,4-Dimethoxyphenylamino)-pyridin-2-carboxylsäure-3-methoxybenzylamid.

Die Reaktion wurde mit Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wiederholt. Nun konnte eine Ausbeute von 64 % erhalten werden. Für diese Reaktion zeigte sich dieses Katalysatorsystem eindeutig reaktiver als **19**/KO<sup>t</sup>Bu. Die Ursache hierfür konnte bislang nicht geklärt werden, da mit beiden Katalysatorsystemen nur das gewünschte Produkt und keine Nebenprodukte beobachtet wurden.

#### 6.6.2.4. Synthese von 2-Pyridin-2-yl-4-(pyridin-4-ylamino)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester

Die Umsetzung von **24** mit *p*-Aminopyridin wurde zunächst mit Katalysator **19** und KO<sup>t</sup>Bu durchgeführt (Abb. 95). Es wurden 5 mol% **19** verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 16

h bei 110 °C gerührt. Anhand von HPLC und LC-MS konnte ermittelt werden, dass Produkt **28** entstanden war. Hauptsächlich war jedoch aus Edukt **24** wieder die Ketoform (Edukt in Abb. 91) entstanden. So konnte nach Aufarbeitung und Trennung über die präparative HPLC Produkt **28** mit nur 4 % Ausbeute als gelber Feststoff erhalten werden.

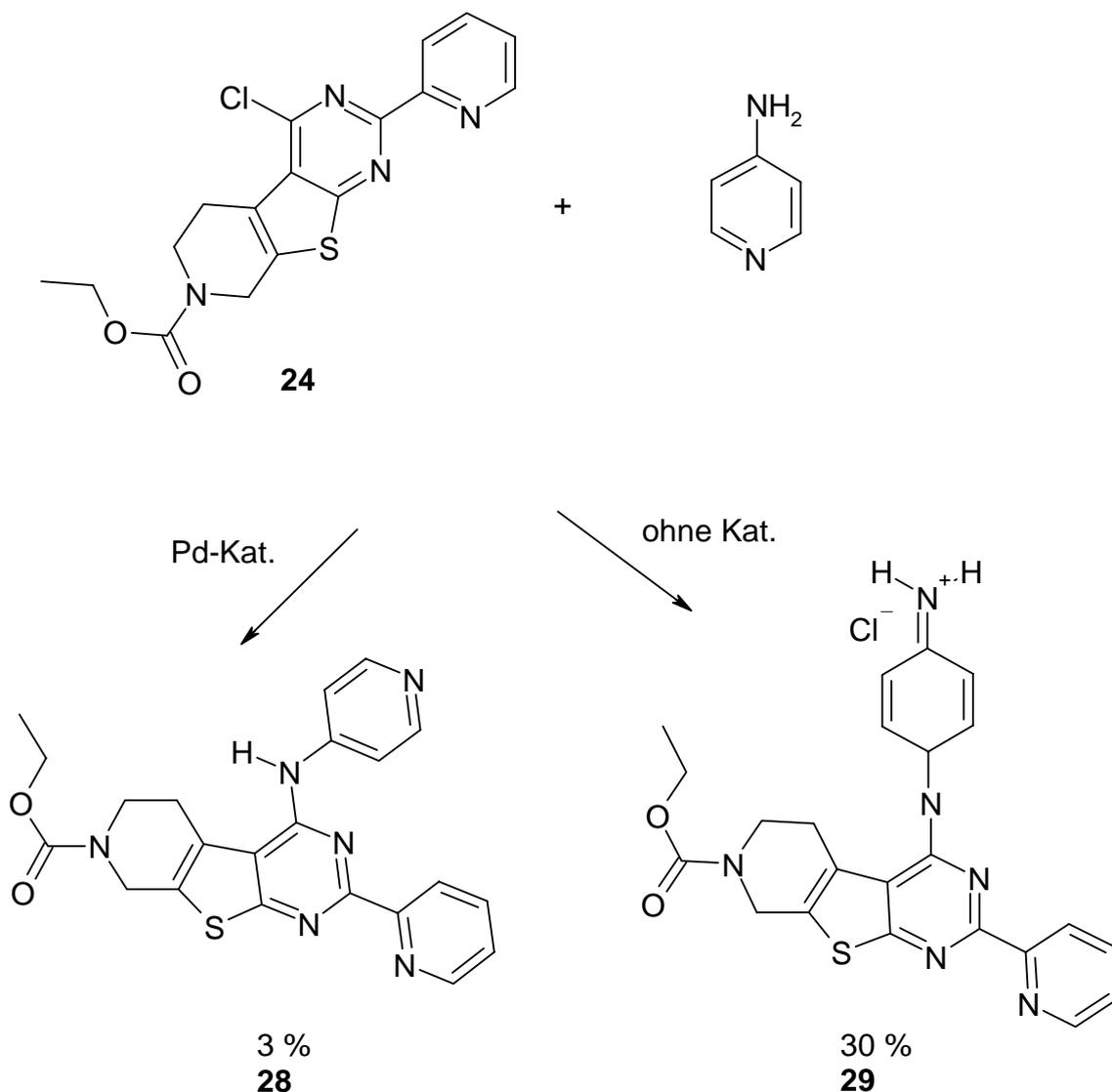


Abb. 95: Synthese von 2-Pyridin-2-yl-4-(pyridin-4-ylamino)-3,5,6,8-tetrahydro-4*H*-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester.

Die Reaktion wurde erneut mit Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> durchgeführt. Dabei wurde eine Ausbeute von 3 % erhalten. Das Hauptproblem bei dieser Reaktion stellte also die Instabilität von **24** dar. Die Reaktion wurde daraufhin ohne Katalysator und Base durchgeführt, um zu untersuchen, ob diese Substanzen die Rückbildung von **24** zum Keton beeinflussen und ob die Reaktion auch ohne Katalysator stattfinden würde. Zunächst wurde in den resultierenden

HPLC- und LC-MS-Chromatogrammen das Ketoprodukt als Nebenkomponente detektiert und **28** als Hauptprodukt. Nach Isolierung der Verbindungen wurde **28** mit einer Ausbeute von 30 % erhalten. Eine genauere Untersuchung dieser Verbindung mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie ergab jedoch, dass bei dieser Reaktion keine Aminierung stattgefunden hatte, sondern das Hydrochlorid **29** gebildet worden war (Abb. 95). Im  $^1\text{H}$ -NMR zeigte **28** ein Signal bei 10.30 ppm, das dem NH-Proton entspricht. **29** hingegen zeigt eine Resonanz bei 8.94 ppm, die den zwei Protonen der  $\text{NH}_2^+$ -Gruppe entspricht. Die Struktur von **29** konnte anhand von HMBC und HSQC-Spektren genau zugeordnet werden.

#### 6.6.2.5. Synthese von 4-(4-Methoxyphenylamino)-2-pyridin-2-yl-5,8-dihydro-6H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester

Eine analoge Reaktion wurde mit **24** und *p*-Anisidin durchgeführt (Abb.96). Hier stellte sich heraus, dass die Reaktion auch ohne Katalysator stattfindet und zugleich eine bessere Ausbeute liefert. Unter Verwendung eines Palladiumkatalysators wurden 39 % Ausbeute erhalten, ohne Katalysator konnte eine Ausbeute von 71 % erhalten werden.

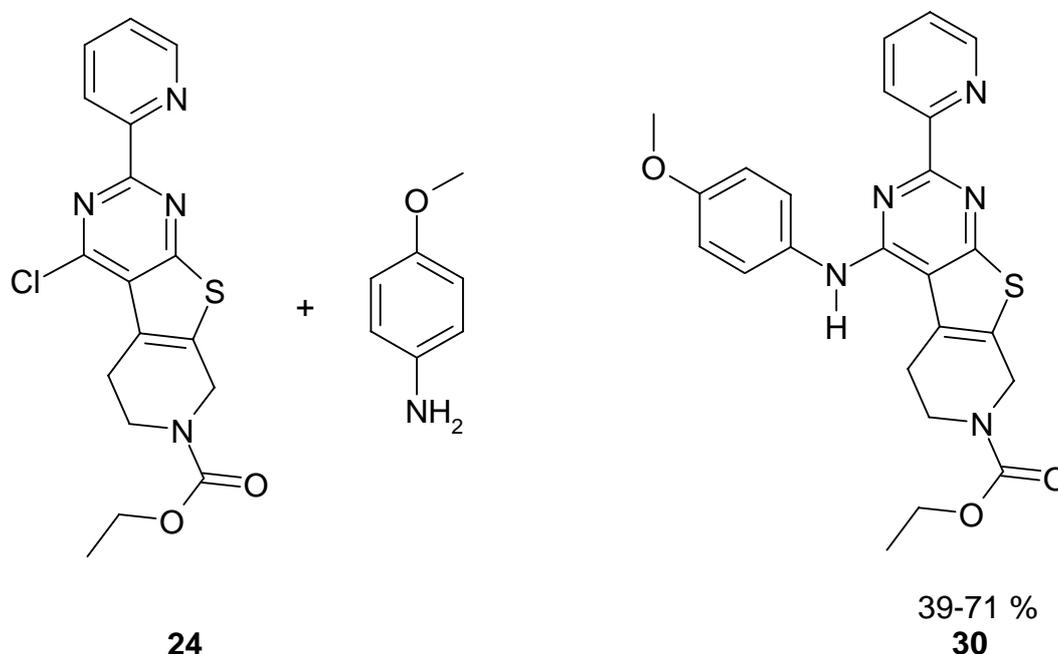


Abb. 96: Synthese von 4-(4-Methoxyphenylamino)-2-pyridin-2-yl-5,8-dihydro-6H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester.

### 6.6.2.6 Synthese von 2-Fluoro-5-[5-(3-hydroxybenzyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino]-benzonitril

Ein weiterer Grundbaustein sollte durch die Reaktion von 3-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)phenol mit 5-Bromo-2-fluorobenzonitril erhalten werden. Zunächst wurde die Reaktion mit **19** und  $\text{KO}^t\text{Bu}$  durchgeführt. Hier ergab sich jedoch das bereits für die Reaktion zu **25** mit diesem Katalysatorsystem beschriebene Problem. Aus der Nitrilgruppe des Edukts **2** wurde ein Säureamid gebildet. Anschließend erfolgte eine nukleophile Substitution des Fluoratoms mit der Aminogruppe von Edukt **1** unter Bildung von 5-Bromo-2-[5-(3-hydroxybenzyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino]benzamid (**31 a**) (Abb. 97).

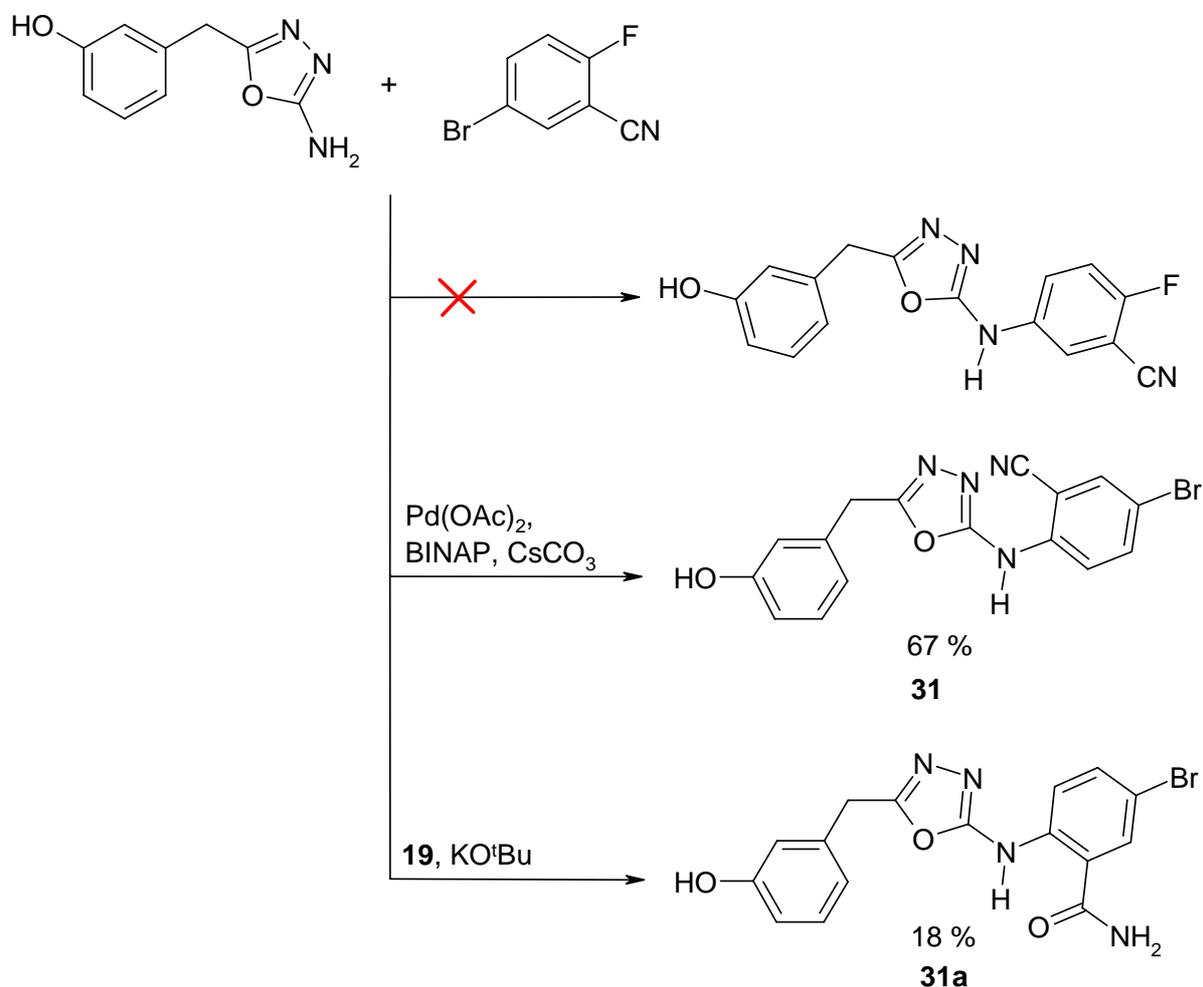


Abb. 97: Die Herstellung von 2-Fluoro-5-[5-(3-hydroxybenzyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino]-benzonitril konnte mit keinem Katalysatorsystem erfolgreich durchgeführt werden.

Da Produkt **31 a** als Testwirkstoff nicht geeignet war, wurden außer dem spektroskopischen Nachweis durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren keine weiteren analytischen Daten aufgenommen. Die Reaktion wurde erneut mit  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$  durchgeführt. Auch hier konnte das Zielprodukt nicht erhalten werden. Es fand wiederum nur die nukleophile Substitution des Fluoratoms an der Aminogruppe unter Bildung von 5-Bromo-2-[5-(3-hydroxybenzyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino]benzotrifluorid (**31**) statt (Abb. 97). Eine anschließende Testreaktion mit Edukt 1 und 2 ohne Katalysator führte ebenfalls zu Produkt **31**.

Die Struktur von **31** wurde zunächst anhand der Molekülmasse postuliert, die mit 370 anstelle von 310 den Verlust von F anstelle von Br nahe legte. In den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden keine Fluorkopplungen gefunden, die das gesuchte Produkt liefern müsste. Dies bestärkte die Vermutung, dass das Fluoratom anstelle des Bromatoms mit dem Amin reagiert hat. Alle anderen Signale konnten der Struktur von **31** schlüssig zugeordnet werden.

#### 6.6.2.7. Synthese von 2-Fluoro-5-[5-(3-methoxybenzyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino]benzotrifluorid

Parallel dazu wurden die gleichen Synthesen mit der analogen Methoxyverbindung 5-(3-Methoxybenzyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamin durchgeführt (Abb. 98). Die Umsetzung mit **19** und  $\text{KO}^t\text{Bu}$  ergab ebenfalls die Bildung des Säureamids aus Edukt 2 mit anschließender nukleophiler Substitution des Fluoratoms durch die Aminogruppe. Da das Produkt nicht von Bedeutung für die biologische Testung war, wird an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen. Die Umsetzungen mit und ohne  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ergaben jedoch nicht das zu **31** analoge Produkt. Die nukleophile Substitution fand zwar statt, jedoch folgte diesem Reaktionsschritt eine Reaktion der Nitrilgruppe mit einem Stickstoffatom des Oxadiazols unter Bildung eines Sechsrings, der zu der neuen Molekülgrundstruktur von 6-Bromo-2-(3-methoxybenzyl)-1-oxa-3,3a,9-triazacyclopenta[b]naphthalin-4-ylidenamin (**32**) führt (Abb. 98).

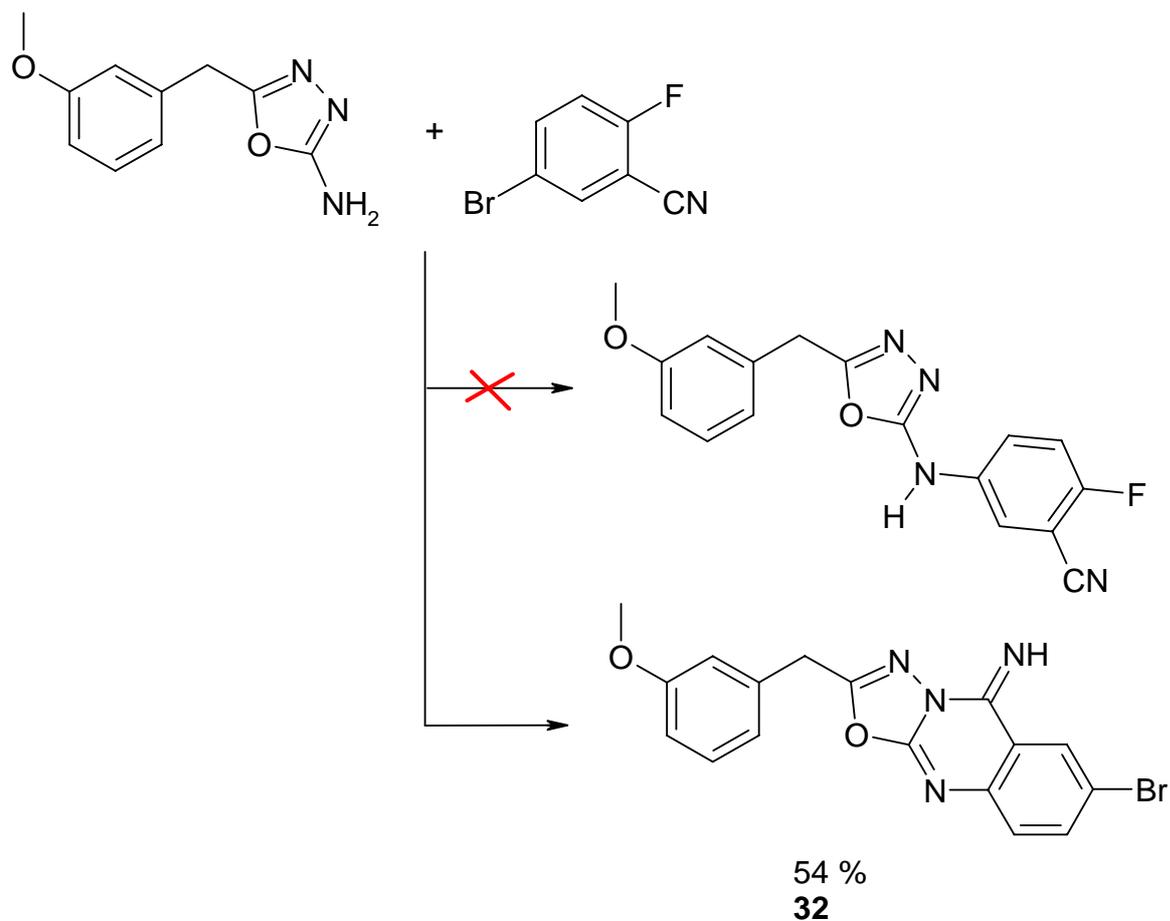


Abb. 98: Synthese zu Produkt **32**; das Produkt wurde mit und ohne Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP/CsCO<sub>3</sub> erhalten.

Anhand der Massenspektren (LC-MS) wurde zunächst eine zu **31** analoge Struktur vermutet. Dass diese Annahme falsch war, wurde erst durch die Aufnahme eines IR-Spektrums deutlich: Hier fehlte die bei **31** markante Schwingungsbande für die Nitrilgruppe bei 2232 cm<sup>-1</sup>. Ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zeigte die unterschiedlichen Verschiebungen der NH-Protonen. Für **31** wurde ein Signal bei 7.24 ppm gefunden, typisch für ein sekundäres Amin. In **32** wurde das NH-Proton bei 12.35 ppm gefunden, typisch für eine Imingruppe.

### 6.6.3. Folgereaktionen zu Wirkstoffkandidaten

#### 6.6.3.1. Synthese von 6-(2,4-Dihydroxyphenylamino)-pyridin-2-carboxysäure-3-hydroxybenzylamid

Die ausgehend von **27** avisierte Zielstruktur sollte Hydroxygruppen enthalten, um eine Wechselwirkung mit den Aminosäuregruppen einer Kinase zu ermöglichen. Deshalb folgte der Aminierung zu **27** eine weitere Umsetzung (Abb.99). **27** wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit Bortribromid versetzt. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Methanol versetzt und über die präparative HPLC gereinigt. Nach Lyophilisieren aus  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  wurde **33** als hellgelber Feststoff erhalten.

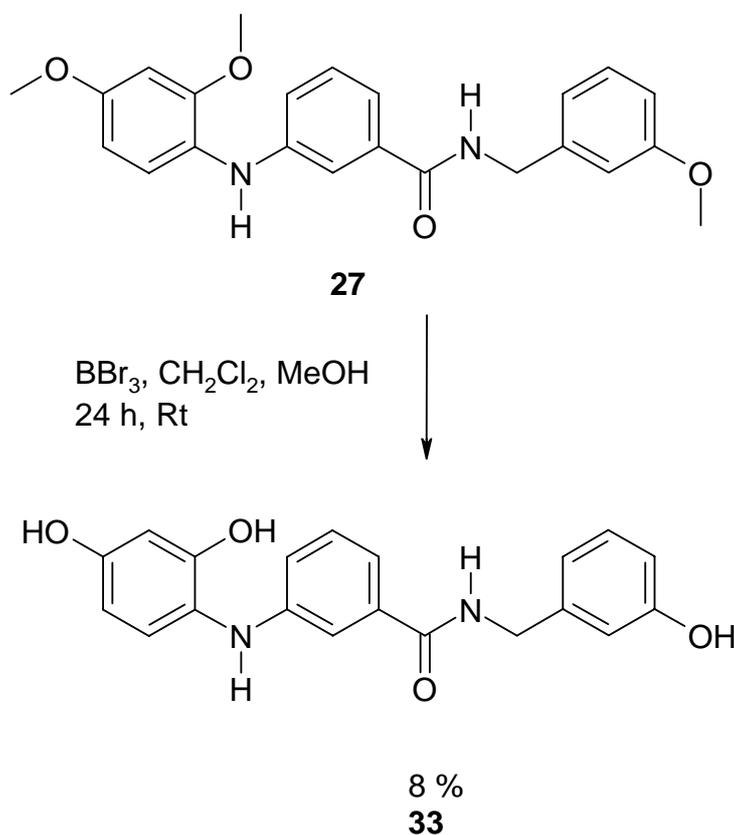


Abb. 99: Synthese von **33** durch Umsetzung von **27** mit  $\text{BBr}_3$ .

Signifikant für die Umsetzung ist das Fehlen der Methylprotonen von **27** im  $^1\text{H}$ - (3.74, 3.75, 3.78 ppm) und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (54.9, 55.1, 55.4 ppm).

### 6.6.3.2. Synthese von *N,N*-Di(3-cyano-4-fluorophenyl)benzol-1,3-diamin

Zur Synthese der korrespondierenden Indazolverbindung, welche ein Bestandteil der Leitstruktur darstellt, wurde **25** in 1-Butanol gelöst und mit 35 Äquivalenten Hydraziniumhydroxid versetzt (Abb. 100). Die Reaktion wurde in einem verschlossenen Schraubdeckelglas durchgeführt. Dieses wurde im Rührblock 16 h bei 140 °C gerührt. Der Ringschluss zum Indazol erfolgte nicht vollständig. Es wurde ein Gemisch aus zwei Produkten erhalten. Produkt **34** schied sich als Feststoff an der Gefäßwand ab. Der Feststoff wurde isoliert, mit Petrolether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet, die Ausbeute betrug 72 %. In der verbliebenen Reaktionslösung wurde Produkt **34a** gefunden, bei dem der Ringschluss zum Indazol nur auf einer Seite des Moleküls stattgefunden hatte. **34a** wurde nach Abtrennung aus der Reaktionslösung über die präparative HPLC und Lyophilisieren aus CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O als gelber Feststoff erhalten.

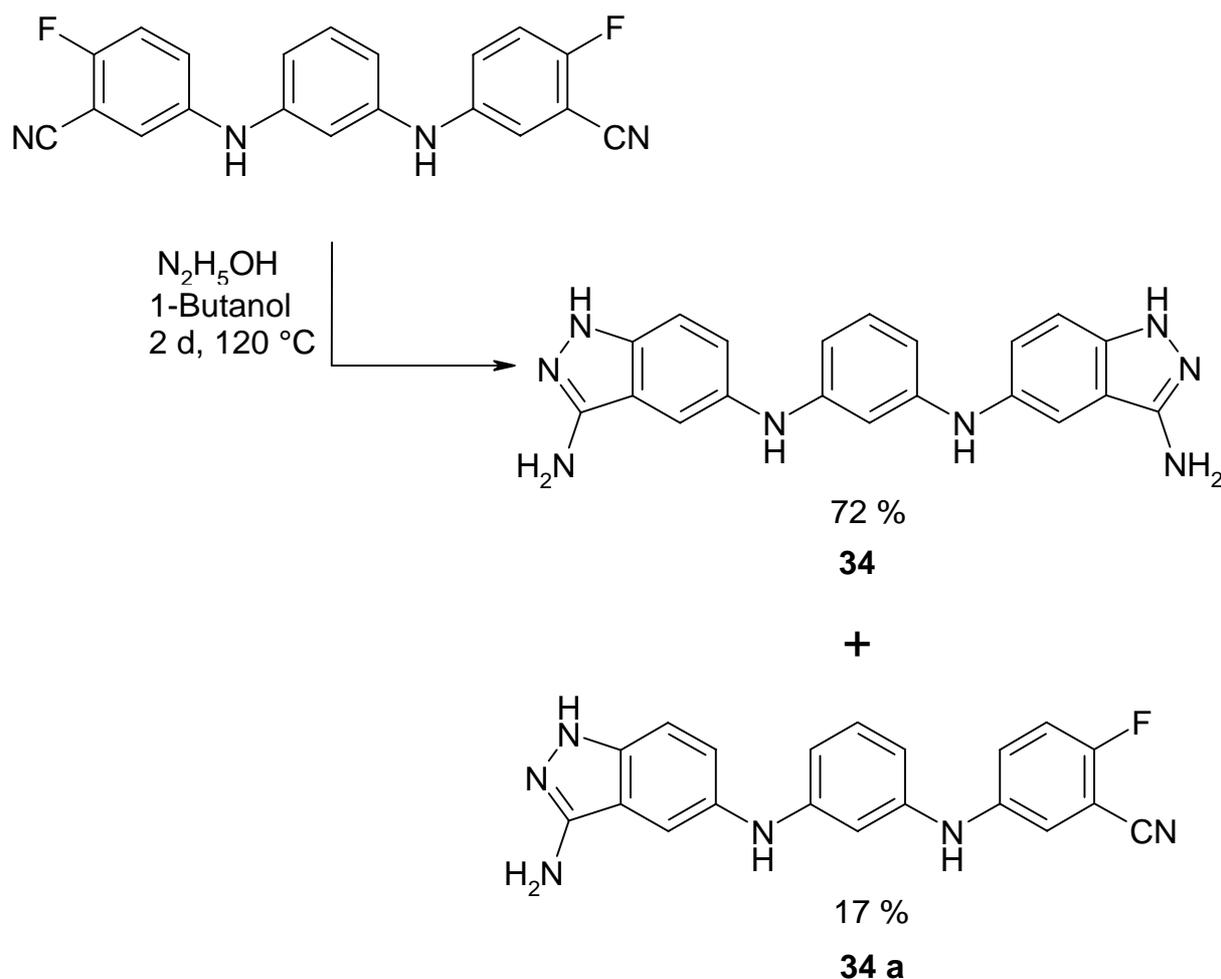


Abb. 100: Umsetzung von **25** mit Hydraziniumhydroxid zum Diindazol.

Der Nachweis von Verbindung **34** gelingt im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit den Signalen für die  $\text{NH}_2$ - (5.16 ppm) und  $\text{NH}$ -Gruppen (11.12 ppm). Nicht mehr gefunden wurden die  $\text{CN}$ -Schwingungsbanden von **25** bei 2243 und 2232  $\text{cm}^{-1}$  im IR-Spektrum. In diesem Bereich befanden sich für **34** erwartungsgemäß keine Signale. **34a** liefert dementsprechend beide Signale:  $\text{NH}$  (11.66 ppm,  $^1\text{H-NMR}$ ) und 2236  $\text{cm}^{-1}$  (eine  $\text{CN}$  im IR). Die Resonanz der  $\text{NH}_2$ -Gruppe lag im  $^1\text{H-NMR}$  verdeckt und konnte nicht explizit zugeordnet werden.

### 6.5.3.3. Synthese von *N*-5-(3-Aminophenyl)-1*H*-indazol-3,5-diamin

Die Synthese des Indazols aus **26** erfolgte analog zur Synthese von **34** (Abb. 101). Das Produkt schied sich nicht als Feststoff an der Gefäßwand ab. Die erhaltene gelbe klare Reaktionslösung enthielt zwei Verbindungen, davon entsprach eine nach den massenspektroskopischen Daten der gewünschten Substanz. Es erfolgte eine Abtrennung über die präparative HPLC. Das anschließend aufgenommene  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war stark verunreinigt und konnte der Zielsubstanz nicht zugeordnet werden. Im Massenspektrum wurde außer dem Zielprodukt keine weitere Komponente gefunden, die das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erklären könnte. Das Produkt wurde aus diesem Grund verworfen und nicht zur biologischen Testung abgegeben.

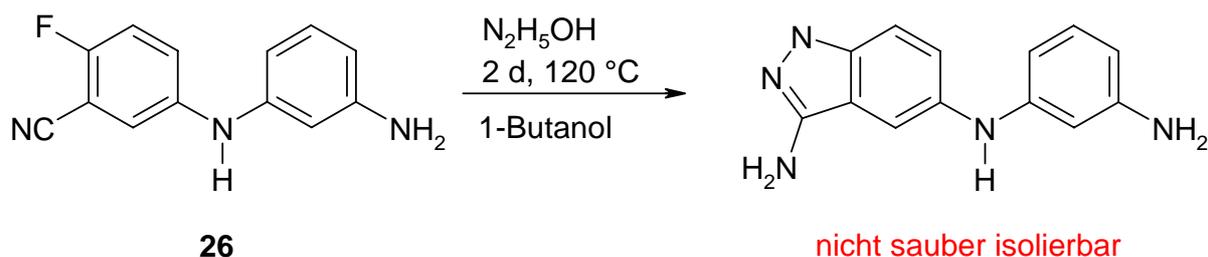


Abb. 101: Umsetzung von **26** mit Hydraziniumhydroxid zum Indazol.

### 6.6.3.4. Synthese von 4-(4-Hydroxyphenylamino)-2-pyridin-2-yl-5,8-dihydro-6*H*-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester

Die Synthese von **35** erfolgte durch Umsetzung von **30** mit zehn Äquivalenten Bortribromid in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Abb. 102). Nach Zusammengabe der Edukte bildete sich sofort eine orangefarbene

Suspension, welche 2 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Es erfolgte die Zugabe von Methanol und es wurde weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösemittel wurden im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt über die präparative HPLC gereinigt. Nach Lyophilisieren aus CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O wurde **35** als oranger Feststoff erhalten. In den NMR-Spektren von **35** fehlen die Signale der Methoxyprotonen von **30** bei 3.79 ppm (<sup>1</sup>H-NMR) und 55.2 ppm (<sup>13</sup>C-NMR). Mit einer Masse von 448 wurde der Molpeak im APCI-MS gefunden, ebenso ein signifikantes Bruchstück mit 376 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>).

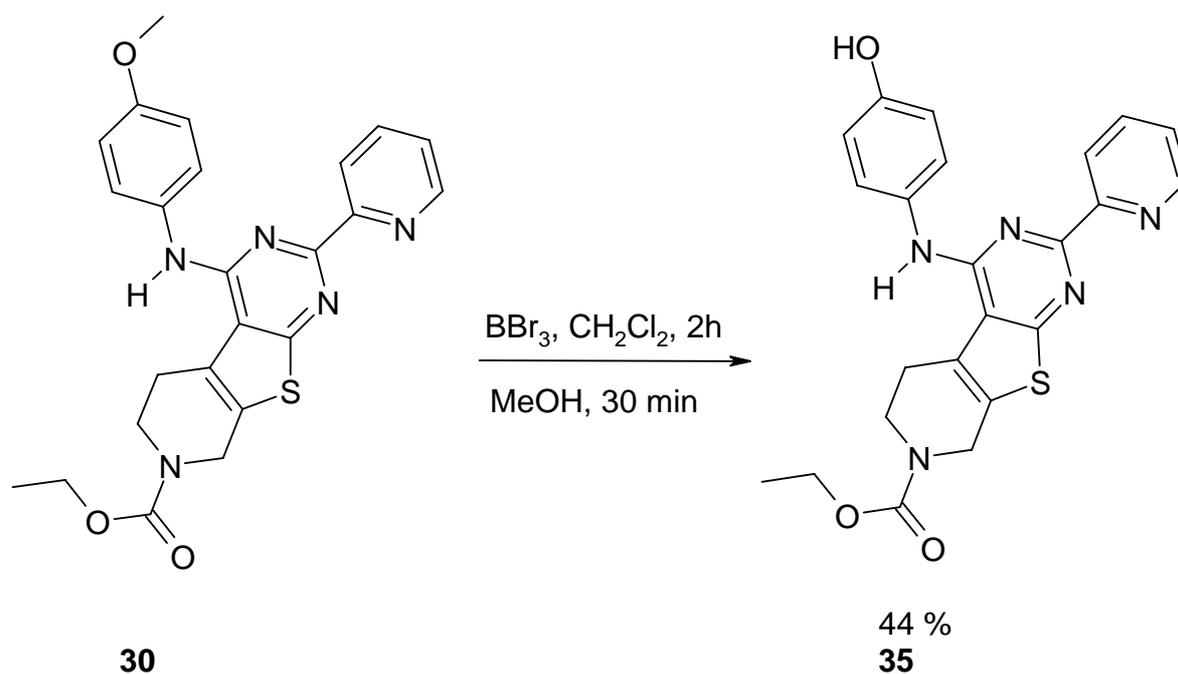


Abb. 102: Synthese von 4-(4-Hydroxyphenylamino)-2-pyridin-2-yl-5,8-dihydro-6H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester.

#### 6.6.3.5. Synthese von (4-Methoxyphenyl)-(2-pyridin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amin

Die Abspaltung der Schutzgruppe aus **30** erfolgte durch Umsetzung mit konzentrierter Salzsäure in einer Suspension (Abb. 103). Es wurde 16 h bei 80 °C gerührt. Der Umsatz war danach noch nicht vollständig. Die weitere Zugabe von HCl und zusätzliche 7 h Reaktionszeit bei 80 °C brachten keine Veränderung im Umsatz. Das Reaktionsgemisch wurde mit NaOH versetzt und auf pH=14 eingestellt. Anschließend wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Dabei ging das noch vorhandene Edukt in die organische Phase über und das Produkt in die wässrige Phase. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von HCl auf pH=1 eingestellt und im

Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, das dabei gebildete NaCl wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und das Rohprodukt über die präparative HPLC gereinigt. **36** wurde als orangefarbener Feststoff erhalten und lag in Form des Hydrochlorids vor.

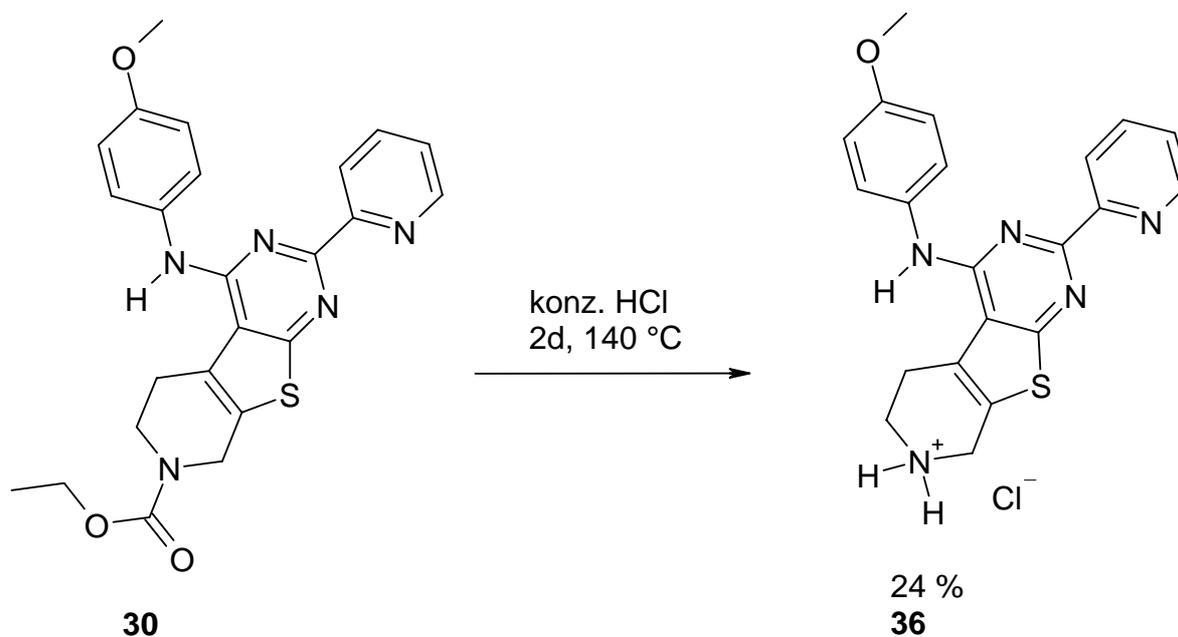


Abb. 103: Synthese von (4-Methoxyphenyl)-(2-pyridin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amin.

Im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum fehlen die Signale für die Schutzgruppe bei 1.24, 4.13 ( $^1\text{H}$ -NMR), 14.5 und 61.2 ppm ( $^{13}\text{C}$ -NMR). Das Signal für die  $\text{NH}_2$ -Gruppe wurde im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bei 10.42 ppm gefunden.

#### 6.6.3.6. Synthese von 4-(2-Pyridin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)phenol

Die Abspaltung der Schutzgruppe aus **35** erfolgte in analoger Weise wie für **30** beschrieben (Abb. 104). Auch hier konnte keine vollständige Umsetzung erhalten werden. Die Aufarbeitung wurde ebenfalls analog durchgeführt. Das Rohprodukt wurde über die präparative HPLC gereinigt. Nach Lyophilisieren aus  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  wurde **37** als orangefarbener Feststoff erhalten. **37** lag ebenfalls in Form des Hydrochlorids vor. Die Identifizierung von **37** gelingt wie bei **36** durch das Fehlen der Signale der Schutzgruppe bei

1.24, 4.12 ( $^1\text{H-NMR}$ ) bzw. 14,5 und 61.2 ppm ( $^{13}\text{C-NMR}$ ). Das Signal der  $\text{NH}_2$ -Gruppe wurde bei 10.04 ppm gefunden.

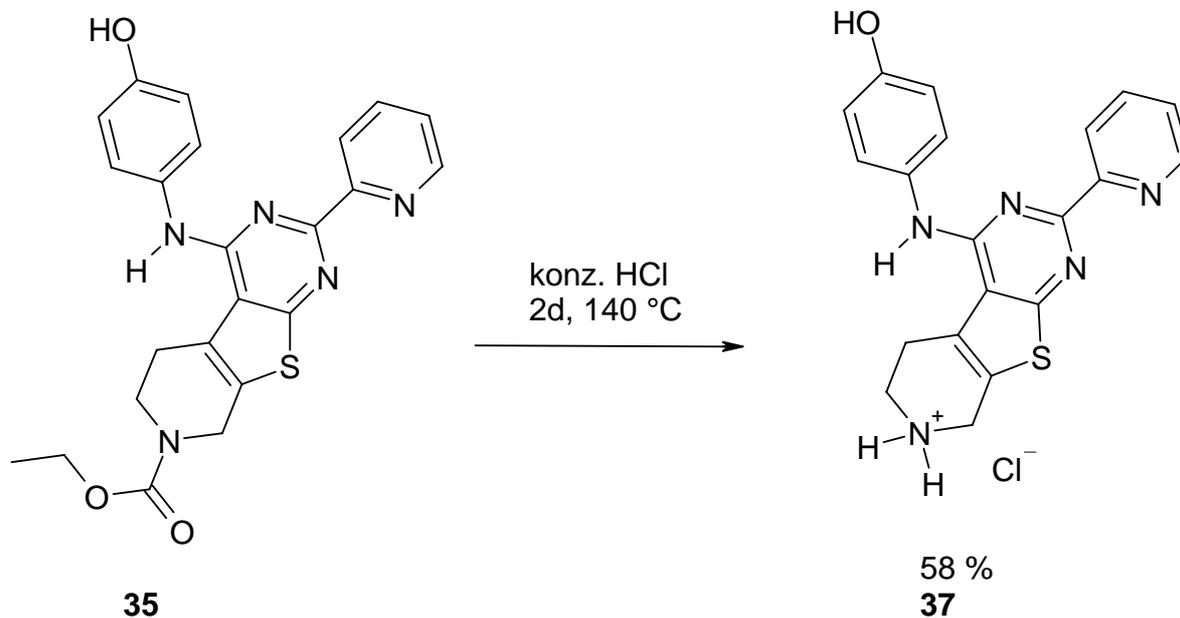


Abb. 104: Synthese von 4-(2-Pyridin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydropyrido-[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)phenol.

## 7. Der gezielte Weg zum Arzneimittel

### 7.1. Einleitung

Die heutige Basis des Wirkstoffdesigns beruht auf der Erkennung der Ursache einer Erkrankung auf molekularer Ebene und dem gezielten Entwurf einer wechselwirkenden Substanz mit dem biologischen Target. Die Grundlagen für diese Vorgehensweise legten Emil Fischer und Paul Ehrlich bereits vor 100 Jahren. Damals war es jedoch üblich, jährlich Tausende von Syntheseprodukten und Pflanzenextrakten, meist im Tierversuch, mehr oder weniger wahllos auf eventuelle pharmakologisch interessante Wirkungen zu testen. Oftmals stellte sich dabei heraus, dass eine Substanz auf Indikationsgebieten wirksam war, an die bei ihrer Synthese niemand gedacht hatte.

Die moderne, planmäßige Entwicklung eines Arzneimittels basiert auf der Kenntnis der Mechanismen einer Krankheit. Dies bietet nicht nur einen rationalen Zugang für die Wirkstoffentwicklung, sondern hat den weiteren Vorteil, dass sich die Wirkung der Substanz statt *in vivo* (am lebenden Tier) *in vitro* (in isolierten Systemen und an Zellkulturen) untersuchen lässt.

Als erstes gilt es, die an einer biochemischen Fehlfunktion beteiligten Mechanismen und Moleküle zu identifizieren. Wie die Ergebnisse der modernen Molekularbiologie zeigen, beruhen viele Erkrankungen auf genetischen Defekten oder Fehlregulationen. Sind die verantwortlichen Gene identifiziert, lassen sie sich über die Polymerase-Kettenreaktion vervielfachen und in Bakterien oder Hefen einbauen. Diese erzeugen dann in großen Mengen die zugehörigen Proteine, an denen sich die Beziehungen zwischen Struktur und Funktion eines Wirkstoffs analysieren lassen. Durch Entwicklung von sogenannten Assays, können Aufschlüsse über den Defekt selbst sowie entscheidende Informationen für den gezielten Entwurf synthetischer Produkte, die korrigierend eingreifen können, gewonnen werden. Diese müssen so geformt sein, dass sie entsprechend dem Schlüssel-Schloß-Prinzip genau in die Bindestelle des biologischen Zielmoleküls passen.<sup>213,214</sup>

## 7.2. Molekulare Ziele für Wirkstoffe

Arzneistoffe greifen bevorzugt an Enzymen, Rezeptoren, Transportern, Ionenkanälen und Signalproteinen an. Manche hemmen die durch Enzyme katalysierten Reaktionen, andere lagern sich an Rezeptoren an und erzeugen dadurch entweder als Agonisten dieselbe Wirkung wie körpereigene Botenstoffe oder haben als Antagonisten genau den umgekehrten Effekt, indem sie normalen Liganden den Zugang streitig machen oder die Ausbildung einer bestimmten dreidimensionalen Struktur des Rezeptors behindern. Desgleichen werden bei Transportern die eigentlich zu befördernden Substanzen verdrängt. Im Falle von Ionenkanälen stabilisiert das Pharmakon entweder die offene oder die geschlossene Form. Signalproteine schließlich steuern die Aktivitäten von Enzymen, Rezeptoren oder Ionenkanälen und lassen sich ebenfalls durch Arzneimittel beeinflussen.<sup>213,214</sup>

## 7.3. Charakterisierung der Bindungsstelle

Nachdem das biologische Target gefunden ist, für das ein Inhibitor, Agonist oder Antagonist entworfen werden soll, gilt es Moleküle zu synthetisieren, die diese Aufgabe erfüllen. Dies ist die Aufgabe des strukturbasierten Designs. Damit der Ligand fest und lange haftet, muss jedoch nicht nur die äußere Gestalt stimmen: Einen wichtigen Beitrag leisten auch direkte Wechselwirkungen zwischen einzelnen Atomen oder Atomgruppen in der Bindungstasche und am potentiellen Wirkstoffmolekül. Das können Interaktionen zwischen unpolaren (lipophilen oder hydrophoben) oder polaren (hydrophilen) Gruppen sein. Unter letzteren spielen Wasserstoffbrücken eine herausragende Rolle. Ein wichtiger Aspekt ist schließlich, dass biologische Moleküle im Allgemeinen chiral sind. Durch die unterschiedliche räumliche Anordnung besitzt oftmals nur ein Enantiomer eine optimale Wechselwirkung mit dem biologischen Target. Daher muss das bei der Synthese von chiralen Substanzen erhaltene Racemat getrennt und die beiden Enantiomere separat auf ihre Wechselwirkungseigenschaften untersucht werden.<sup>213,214</sup>

## 7.4. Hilfestellungen zur Strukturfindung

Zur Ermittlung erster Anhaltspunkte zum strukturellen Design eines Wirkstoffes ist die Durchführung eines HTS (High Troughput Screening) ein oft verwendetes Verfahren. Das

bedeutet, dass das zu untersuchende biologische Target, beispielsweise eine Kinase, einer Testung mit Tausenden Substanzen aus einem bereitgestellten Pool verschiedenster Molekülstrukturen (Wirkstoffbibliothek) unterworfen wird. Die dabei erhaltenen sogenannten Hits (Moleküle, die eine Wirkung zeigen) enthalten bestimmte übereinstimmende Strukturfragmente, die für die Wirksamkeit notwendig sind und aus denen die Leitstruktur für den zu entwickelnden Wirkstoff abgeleitet werden kann. Im nächsten Schritt gilt es zu ermitteln, welche geometrische Form die Bindungsstelle des biologischen Targets besitzt und welche Bindungsmotive sie aufweist. Eine wichtige Methode dazu ist die Röntgenstrukturanalyse. Dabei wird aus Co-Kristallen des biologischen Targets mit dem bindendem Liganden ein dreidimensionales Modell erstellt, das die Lage des Liganden in der Bindungstasche darstellt. Auf Grundlage dieses Modells kann die Grundstruktur des Liganden so variiert werden, dass seine Bindung an das biologische Target optimiert wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden Wirkstoffkandidaten für zwei verschiedene Projekte synthetisiert. Dabei handelte es sich um zwei verschiedene Kinasen. Kinasen sind Enzyme, die einen Phosphatrest von ATP auf andere Substrate, dort insbesondere auf Hydroxygruppen, übertragen. Sie gehören neben den Aminotransferasen und Glykosyltransferasen zur Klasse der Transferasen.

## 7.5. Kinasen im Zuckerstoffwechsel

Eine Gruppe von Kinasen phosphoryliert Hydroxygruppen von Zuckermolekülen. Diese finden sich u. a. in beiden Phasen der Glykolyse:

- a): "*Sammelphase*" (Phosphorylierung der Glucose und Umwandlung in Glycerinaldehyd-3-phosphat unter ATP -Verbrauch): Hexokinase oder Glucokinase und Phosphofruktokinase
- b): "*Gewinnphase*" (Umsetzung von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu Pyruvat unter ATP-Bildung): Phosphoglyceratkinase und Pyruvatkinase, zwei Enzyme, die an der Entstehung von ATP aus phosphorylierten Metaboliten (1.3-Bisphosphoglycerat bzw. Phosphoenolpyruvat) beteiligt sind. Im Sinne einer "Rückwärtsreaktion" erfolgt dabei die Übertragung eines Phosphatrestes von einem Metaboliten hohen Gruppenübertragungspotentials auf ADP.

## 7.6. Proteinkinasen

Weitere Akzeptorgruppen für Kinasen sind die "alkoholischen" Aminosäurereste von Proteinen. Die modifizierenden Enzyme, Proteinkinasen, bilden in höheren Zellen die zweithäufigste Proteinklasse. Sie werden entweder nach der Art der modifizierten Gruppe (Serin, Threonin, Tyrosin) eingeteilt, oder nach ihrem Aktivierungsmechanismus (z.B. Proteinkinase A, Proteinkinase B (vergl. Insulin/zelluläre Wirkungen), Proteinkinase C, Proteinkinase G). Die Wirkung dieser Kinasen kann durch spezialisierte Protein-Phosphatasen wieder rückgängig gemacht werden. Proteinkinasen modifizieren andere Proteine, indem sie bestimmte Aminosäuren auf deren Oberfläche mit einer Phosphatgruppe modifizieren. Die auf diese Weise eingeführte Phosphatgruppe verändert die biologischen Eigenschaften dieser Proteine. Sowohl Enzymaktivitäten als auch die Bindung an andere regulatorische Moleküle können so kontrolliert werden. Der umgekehrte Schritt, die Entfernung der Phosphatgruppe von einem Protein, wird durch die Enzymfamilie der Proteinphosphatasen durchgeführt. Diese Enzyme stellen den ursprünglichen Zustand des Proteins wieder her.

## 7.7. Assays

Als Assay bezeichnet man v.a. in der Labormedizin einen standardisierten Reaktionsablauf zum Nachweis einer Substanz mit einer spezifischen Methode. Aufgebaut ist ein Assay grundsätzlich aus einem mit einem spezifischen Antikörper beschichteten Träger (Reagenzglas, Titerplatte o.ä.) und einem unspezifischen Antikörper, der mit einer gut nachweisbaren Substanz konjugiert ist. Der spezifische Antikörper reagiert dabei nur mit der gesuchten Substanz (Hormone, Proteine). Der unspezifische Antikörper reagiert mit dem Protein des spezifischen Antikörpers. Beide Antikörper werden nach gezielter Antigen-Gabe von Tieren produziert (Ziege, Schaf, Kaninchen, Pferd). In der medizinischen Chemie bzw. Laborchemie werden überwiegend Substanzen aus menschlichen Körperflüssigkeiten (Blut, Serum, Liquor, Urin usw.) nachgewiesen. Der mit Antikörper gegen die gesuchte Substanz beschichtete Träger wird zunächst mit einer standardisierten Menge der eingesetzten Körperflüssigkeit, z.B. Serum inkubiert. Dabei bindet der Antikörper das vorhandene Antigen. Im nächsten Schritt wird der Träger gewaschen und damit alles nicht gebundene Antigen entfernt. Jetzt wird ein unspezifischer Antikörper z.B. gegen Humanalbumin zugegeben, der entweder mit einer radioaktiven Substanz oder einem Enzym verbunden ist.

## 7.8. Mikrobiologische Testung der neuen Wirkstoffkandidaten

Die neu synthetisierten Wirkstoffkandidaten wurden in mikrobiologischen *in vitro* Assays auf ihre Wirksamkeit als Inhibitoren für Kinase A und B überprüft (Tab. 11). Dabei wurde nicht nur die Wirksamkeit auf die Zielkinase untersucht, sondern gleichzeitig auch auf alle anderen in der aktuellen Forschung bearbeiteten Kinasen. Wird eine Wirksamkeit festgestellt, wird als Vergleichswert der  $IC_{50}$  ermittelt. Der  $IC_{50}$  gibt an, bei welcher Ligandenkonzentration die Aktivität des Proteins auf die Hälfte absinkt.

Tab. 11: Ermittelte  $IC_{50}$ -Werte für die hergestellten Wirkstoffkandidaten für die Projekte **Kinase A** und **Kinase B**.

Substanz	Aktiv auf	$IC_{50}$ [mol/l]
<b>27</b>	-	-
<b>28</b>	Kinase A	$2.5 * 10^{-6}$
<b>30</b>	Kinase C	$6.3 * 10^{-6}$
	Kinase C	$4.8 * 10^{-6}$
<b>31</b>	-	-
<b>32</b>	Kinase D	$2.3 * 10^{-6}$
<b>33</b>	Kinase B	$3.7 * 10^{-6}$
<b>34</b>	Kinase B	$1.4 * 10^{-5}$
<b>34 a</b>	-	-
<b>35</b>	Kinase C	$6.4 * 10^{-6}$
<b>36</b>	Kinase C	$1.1 * 10^{-5}$
	Kinase E	$7.0 * 10^{-6}$
<b>37</b>	Kinase C	$4.8 * 10^{-6}$
	Kinase E	$4.8 * 10^{-6}$

Eine Inhibition der Zielkinase zeigte im Projekt Kinase A nur Substanz **28**. Alle anderen Substanzen zeigten Aktivität jedoch auf andere Kinasen. Dabei handelte es sich in allen Fällen um die gleiche Kinase (Kinase C), so dass die Grundstruktur von **28**, **30**, **35-37** als Leitstruktur für diese Kinase in Frage kommen könnte (Abb. 105). Entscheidend für eine Wechselwirkung mit Kinase A scheint der Pyridinstickstoff des durch Aminierung eingeführten Aminopyridins zu sein. In den Strukturen **30**, **35-37** war an dieser Stelle im

Molekül eine Methoxy- oder Hydroxygruppe eingeführt wurden. Die An- oder Abwesenheit einer Schutzgruppe zeigte keinen Einfluss auf die Bildung einer Wechselwirkung mit Kinase C.

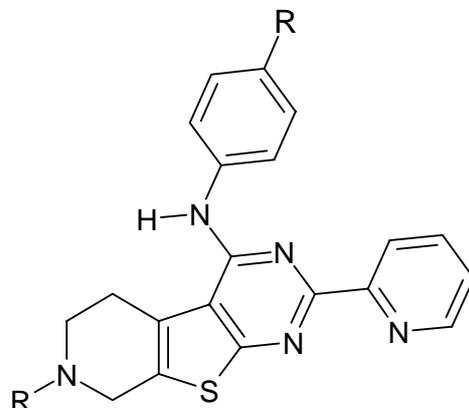


Abb. 105: Mögliche Leitstruktur Kinase C.

Mit einem ermittelten  $IC_{50}$ -Wert von  $2.5 \cdot 10^{-6}$  mol/l liegt Substanz **28** weit von dem angestrebten Wert einer nanomolaren Wirksamkeit entfernt. Abbildung 106 Bild 2 zeigt **28** in der durch Röntgenstrukturanalyse erhaltenen computersimulierten Kinasetasche. Hier wird deutlich, dass **28** keine optimale Raumausfüllung und Bindung zur Kinase liefert, worauf die schlechte Wirksamkeit u.a. begründet werden kann.

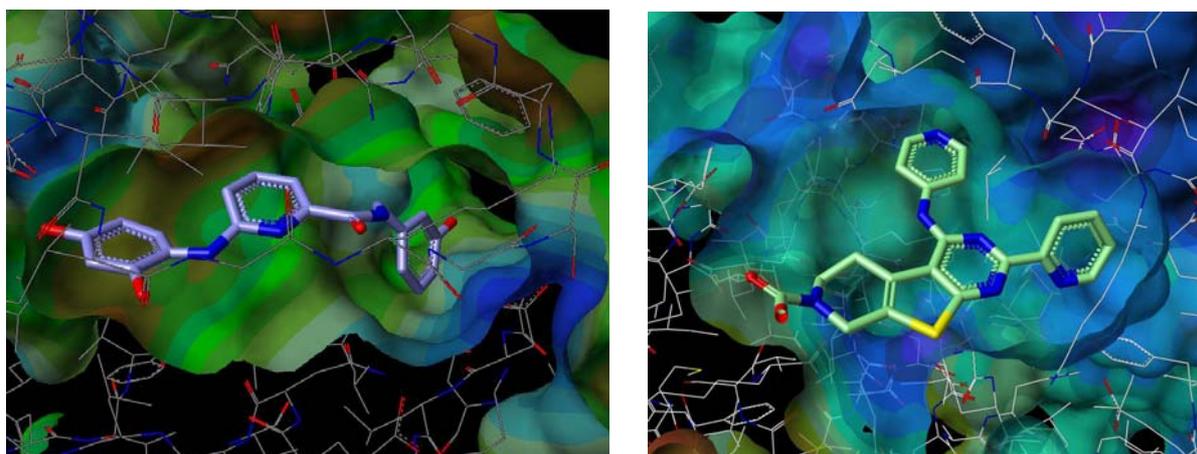


Abb. 106: Darstellung der Bindung von Substanz **33** und **28** in verschiedenen biologischen Targets (Kinase A und B).

Die für Kinase B synthetisierten Substanzen lieferten ein breit gestreutes Ergebnisfeld. **27**, **31** und **34a** zeigten keine Aktivität. **32** zeigte eine Aktivität auf einer anderen Kinase (Kinase D). Aktiv auf Kinase B waren **33** und **34**, doch auch hier lagen die  $IC_{50}$ -Werte mit  $3.7 \cdot 10^{-6}$  mol/l

und  $1.4 \cdot 10^{-5}$  mol/l in einem zu niedrigem Bereich, um als Grundstruktur für weitere Strukturvarianten zu dienen. Es wurde versucht **33** und **34** in die Kinasetasche einzupassen. **34** erwies sich dabei als zu groß, es konnte nicht in die Tasche eingepasst werden. Dementsprechend ist auch der  $IC_{50}$ -Wert von **34** um eine Zehnerpotenz niedriger als der der Vergleichssubstanz **33**. Das Model mit **33** ist in Abbildung 106 Bild 1 dargestellt. Auch hier ist zu sehen, dass noch keine optimale Raumauffüllung und deshalb eine schlechte Wechselwirkung mit dem Protein vorliegen.

## 8. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war es neue C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>-funktionalisierte *N*-heterozyklische Ligandenvorstufen zu synthetisieren. Die neu hergestellten Verbindungen sollten mit Metallkomplexen zu Katalysatoren mit *N*-heterozyklischen Carbenliganden umgesetzt werden. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Synthese von NHC-Ruthenium- und Palladiumkomplexen. Die neuen Katalysatorsysteme sollten auf ihre Aktivität in katalytischen Olefinmetathese- und Aminierungsreaktionen hin untersucht werden.

### 8.1. Ligandsynthese

Ausgehend von literaturbeschriebenen Ligandvorstufen wurden die neuen C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>-funktionalisierten Imidazoliumsalze durch eine Addition von Allylmagnesiumchlorid an Glyoxal-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imin und anschließendem Ringschluss mit Triethylorthoformiat und NH<sub>4</sub>X (X = Cl, BF<sub>4</sub>, I) synthetisiert (Abb. 107).

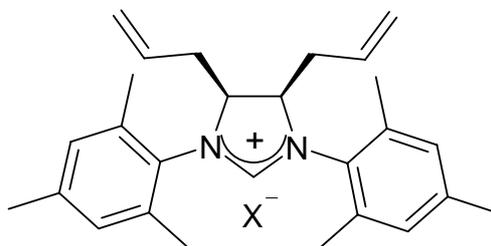


Abb. 107: Basisstruktur der neuen C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>-funktionalisierten Imidazoliumsalze.

Durch eine Ringschlussmetathese wurde unter Eliminierung von Ethen aus den Allylgruppen ein Cyclohexenring gebildet. Mit diesem neuen Imidazoliumsalz **5** war es möglich, durch eine Variation von Folgereaktionen an der Olefinbindung neue funktionelle Gruppen einzuführen. Dabei wurden folgende Reaktionstypen verwendet: Hydroborierung, Oxidation, Bromierung. Die durch diese Reaktionen neu synthetisierten Verbindungen lieferten die Basis zu Reaktionen die der Einführung einer Si(AlkO)<sub>3</sub>-Gruppe dienen, um eine Immobilisierung auf anorganischem Trägermaterial (Kieselgel) zu ermöglichen. Abb. 108. gibt einen Überblick über die neuen C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>-funktionalisierten *N*-heterozyklischen Ligandenvorstufen.

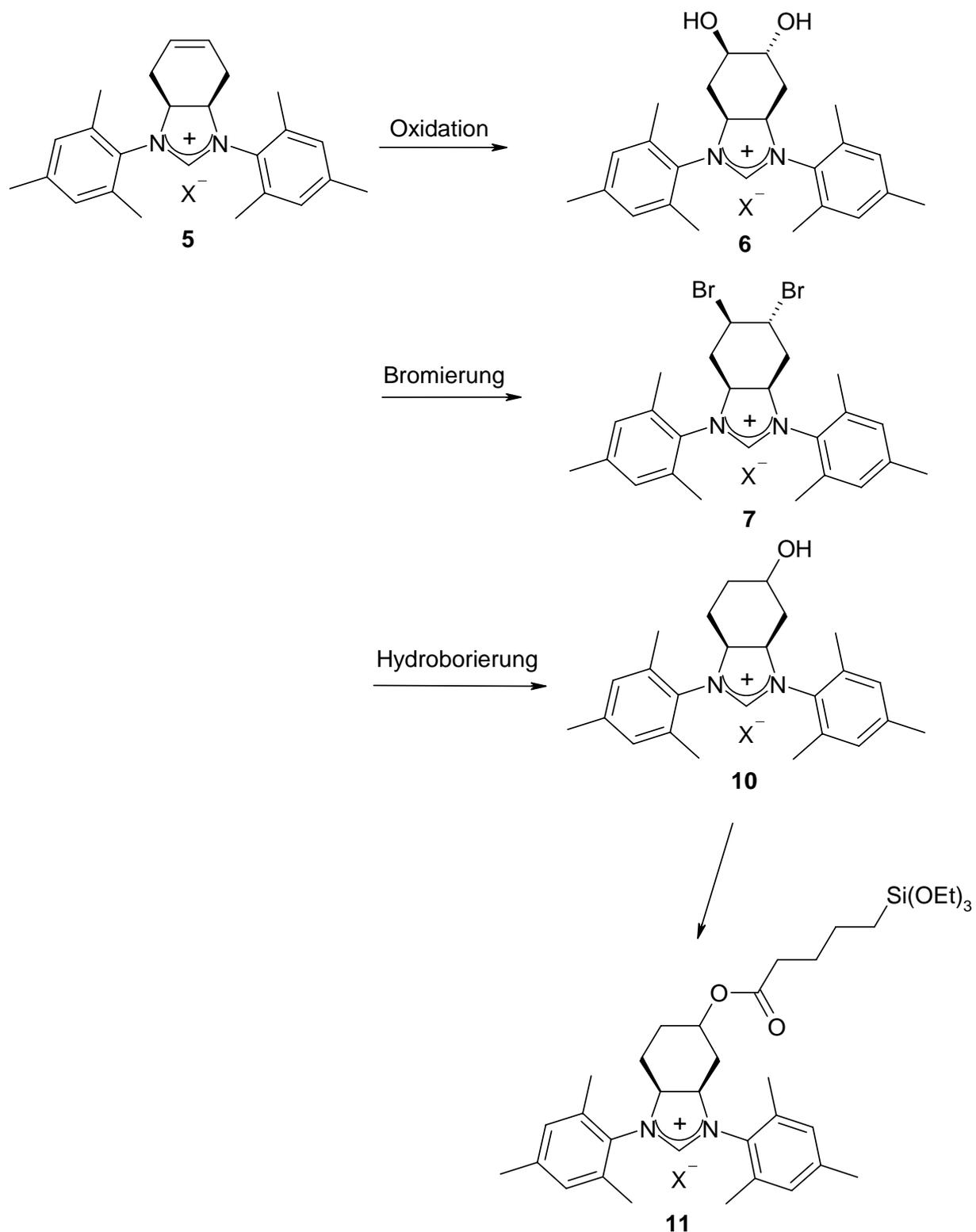


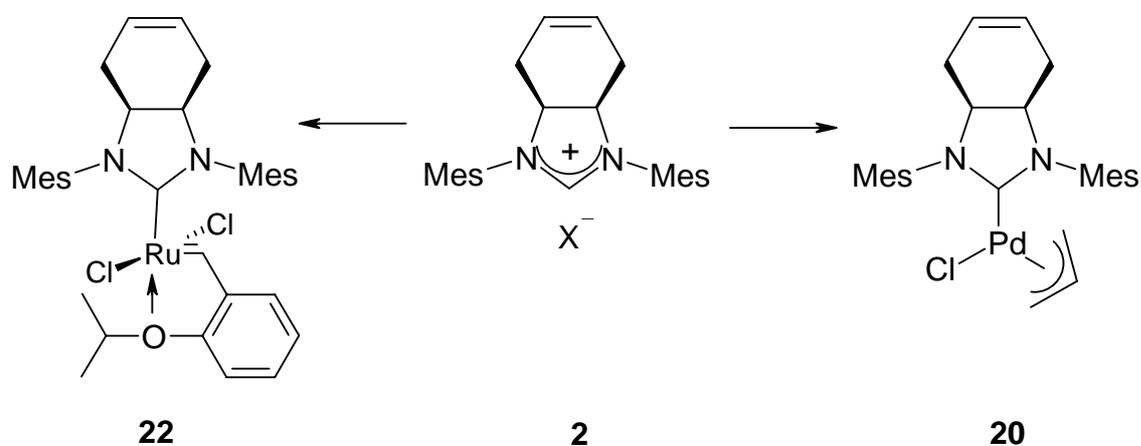
Abb. 108: Die Olefinbindung im Cyclohexenring ermöglicht ein breites Spektrum an Folgereaktionen.

## 8.2. Metallkomplexe

Die neuen C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>-funktionalisierten *N*-heterozyklischen Imidazoliumsalze wurden mit Metallkomplexvorstufen von Palladium, Ruthenium, Silber und Rhodium und KO<sup>t</sup>Bu erfolgreich zu neuen NHC-Metallkomplexen umgesetzt. Dabei konnte der erste Rutheniumkomplex (**22**) vom Typ Hoveyda II synthetisiert werden, der eine intramolekulare Olefinbindung am Rückrat des *N*-heterozyklischen Carbenliganden trägt. In einer Ringschlussmetathese wurde dieser neue Rutheniumkomplex mit dem kommerziell erhältlichen Hoveyda-Katalysator der zweiten Generation verglichen.

Durch Umsetzung der Imidazoliumsalze **2** und **5** mit Palladiumkomplexen wurden die neuen NHC-Palladiumkomplexe **19** und **20** erhalten, die in Aminierungsreaktionen eingesetzt und dabei mit bekannten Pd/Ligand-Systemen verglichen wurden. Ferner wurde aus dem Si(OEt)<sub>3</sub>-funktionalisierten Imidazoliumsalz **11** der immobilisierbare Ligand **21** synthetisiert, dessen Immobilisierung und Testung im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt wurde.

Die NHC-Silberkomplexe **16** und **17** wurden durch die Umsetzung von **2** und **5** mit Ag<sub>2</sub>O hergestellt. Besonders bemerkenswert war hier der Einfluss des verwendeten Anions auf die Synthesebedingungen und die Struktur des Reaktionsproduktes. Ferner wurde aus **3** der Rhodiumkomplex **18** synthetisiert, dessen Anwendungspotential in dieser Arbeit nicht näher betrachtet wurde. Abbildung 109 gibt einen Überblick über die hergestellten NHC-Metallkomplexe.



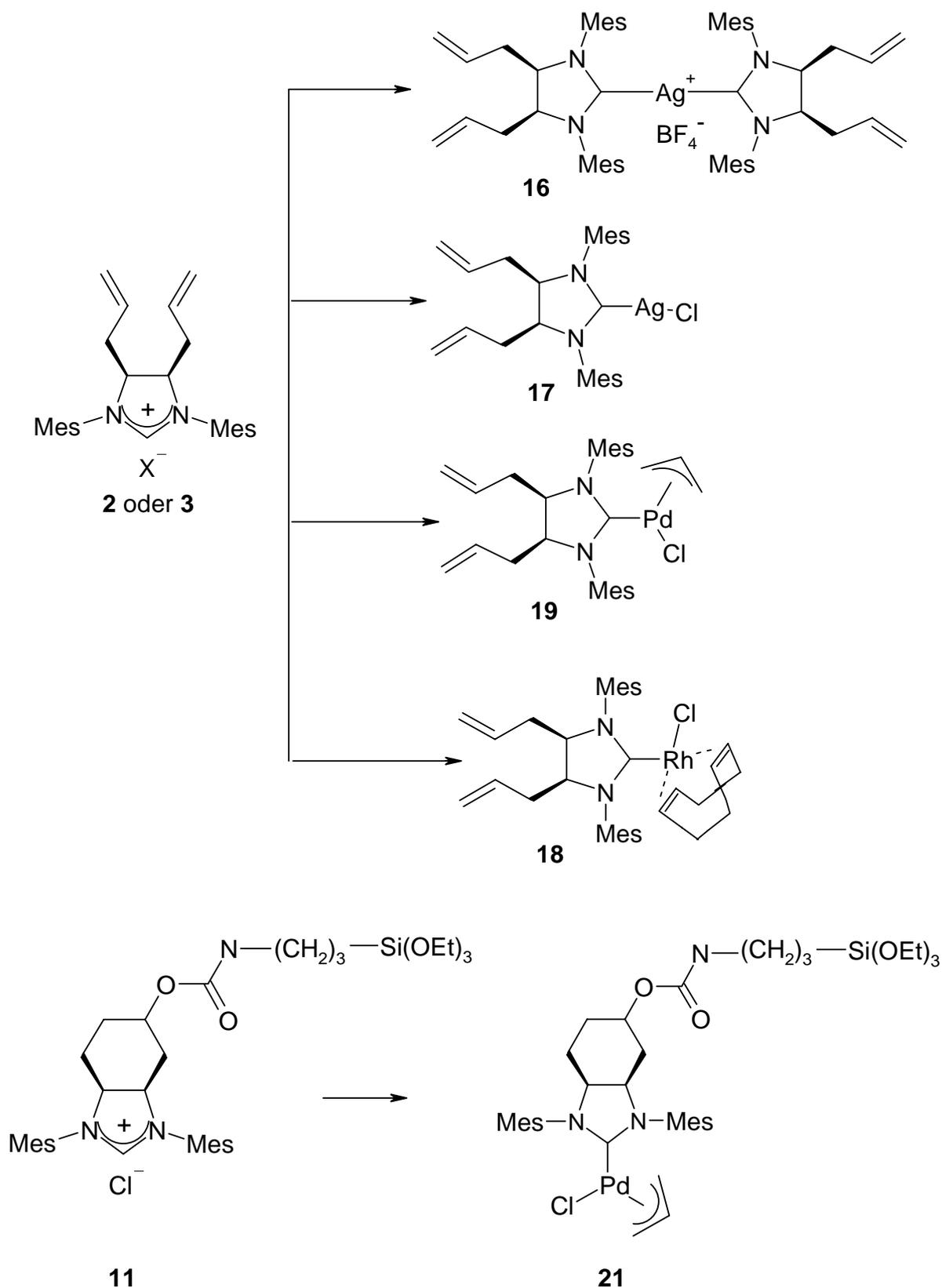


Abb. 109: Die neuen funktionalisierten Ligandenvorstufen lassen sich zu einer breiten Variation von Metallkomplexen umsetzen.

## 8.3. Anwendung

### 8.3.1. Metathese

Der C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>-funktionalisierte NHC-Rutheniumkomplex **22** vom Typ Hoveyda wurde in einer Ringschlussmetathese eingesetzt. Als Testreaktion wurde die Umsetzung von *N,N*-Diallyl-4-methylbenzonsulfonamid zu 1-(Toluol-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol verwendet (Abb. 110).

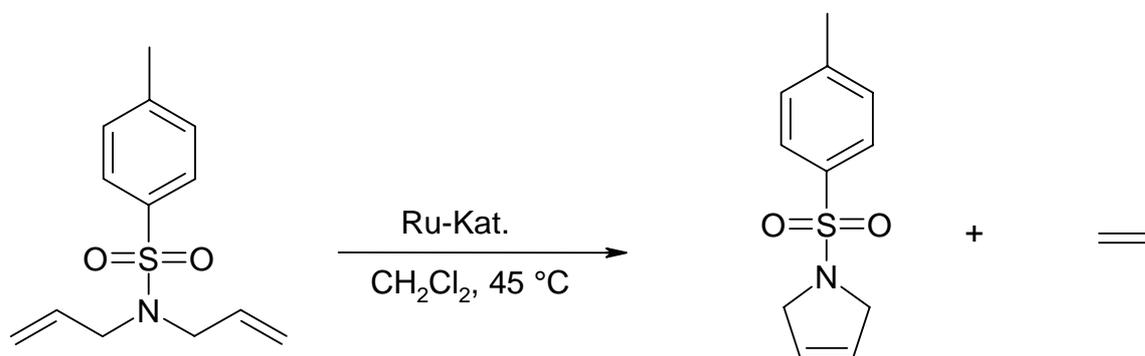


Abb. 110: Metathese-Testreaktion mit **22** und Hoveyda II.

Bei niedriger Katalysatorkonzentration von 0.002 mol% konnte mit Hoveyda II etwas bessere Umsätze als bei **22** erhalten werden. Die erhaltenen Umsätze bei hohen Katalysatorkonzentrationen waren mit **22** und Hoveyda II identisch.

In einem weiteren Experiment wurde die Reaktionszeit ermittelt, bei der mit 0.1 mol % Katalysator vollständiger Umsatz erhalten wird. Mit **22** konnte ein vollständiger Umsatz nach 165 min und mit Hoveyda II nach 105 min erhalten werden.

Der funktionalisierte Katalysator **22** zeigte sehr hohe Aktivität in der Ringschlussmetathese. Die intramolekulare Olefinbindung von **22** wirkte sich im Substratumsatz nicht negativ im Vergleich zu Hoveyda II aus. Somit besitzt **22** ein hohes Potential für Metathesereaktionen. Da sich die verschiedenen literaturbeschriebenen Katalysatoren für spezielle Substrate sehr unterschiedlich aktiv zeigen, wäre eine fortführende Untersuchung hinsichtlich der Aktivität von **22** in verschiedenen Metathesereaktionen notwendig, um das Potential dieses Katalysators genauer zu definieren.

### 8.3.2. Aminierung

Die Palladiumkatalysatoren **19** und **20** wurden zunächst in einer Standardaminierung von Morpholin und *p*-Bromtoluol getestet (Abb. 111).

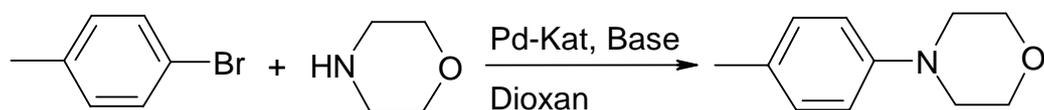


Abb. 111: Synthese von N-*p*-Tolylmorpholin als Testreaktion verschiedener Katalysatorsysteme.

Dazu wurde ein Reihenexperiment durchgeführt, in dem der Umsatz in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur ermittelt wurde. Vergleichend wurde diese Reaktionsreihe mit dem C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-unsubstituierten analogen NHC-Pd-Komplex (SIMes)Pd( $\eta^3$ -Allyl)Cl und Pd(AcO)<sub>2</sub>/BINAP durchgeführt. Die Umsätze waren nahezu identisch. Die Ausnahme bildete die Reaktion bei 95 °C, wo sich deutliche Differenzen zwischen den einzelnen Katalysatoren zeigten, wobei **19** den besten Umsatz erzielte.

Das zweite Anwendungsgebiet der Palladiumkatalysatoren stellte die Synthese von Wirkstoffkandidaten innerhalb der präklinischen Forschung dar. Dabei wurden strukturell sehr unterschiedliche Substrate in den einzelnen Aminierungsreaktionen verwendet. Es stellte sich dabei heraus, dass die Umsätze zu den gewünschten Produkten mit dem neuen Katalysator **19** in einigen Fällen durch die notwendige Verwendung von KO<sup>t</sup>Bu als Base limitiert wurden. Bei Substraten mit einer Nitrilgruppe als Substituent kam es unter Verwendung von KO<sup>t</sup>Bu zur Bildung einer Säureamidfunktion, die teilweise mit dem Partnersubstrat reagierte, somit wurden völlig andere Produkte erhalten. Um dennoch zu den Zielmolekülen zu gelangen wurde in diesen Fällen die Reaktion alternativ mit dem Katalysatorsystem Pd(AcO)<sub>2</sub>/BINAP/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> durchgeführt.

Die neu synthetisierten Wirkstoffkandidaten wurden in biologischen Untersuchungen mit verschiedenen Kinasen eingesetzt. Die aktiven Verbindungen lieferten IC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 10<sup>-5</sup> bis 10<sup>-6</sup> mol/l.

## 8.4. Ausblick

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>-funktionalisierten N-heterozyklischen Imidazoliumsalze und ihre Metallkomplexe besitzen ein großes Potential für weitergehende Synthesen und Anwendungen. Diesbezüglich möchte ich abschließend einige Anregungen zu interessanten Themen für weitere Untersuchungen geben:

Mit den OH-funktionalisierten NHC-Ligandenvorstufen **6** und **10** sind durch Umsetzung mit KO<sup>t</sup>Bu und Metallkomplexvorstufen eine breite Anzahl von NHC-Metallkomplexen zugänglich. Diese lassen sich durch Umsetzung mit kommerziell erhältlichem funktionalisierten (z.B. Propionsäurechlorid) Kieselgel immobilisieren (Abb. 112).

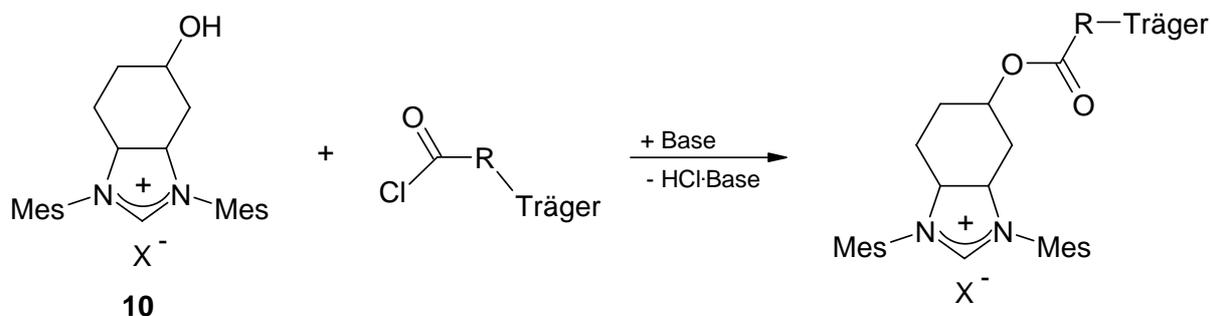


Abb. 112: Immobilisierung der neuen Liganden oder derer Komplexe auf funktionalisiertem Kieselgel.

Die immobilisierten Katalysatoren können in metallabhängigen Anwendungsreaktionen getestet werden. Dabei sollten die Untersuchung des Katalysatorleachings und des Umsatzes bei wiederholter Verwendung wichtige Untersuchungsaspekte darstellen. Vergleichend dazu sollte eine Untersuchung des Umsatzes mit den homogenen Systemen stattfinden.

Der neue Si(OEt)<sub>3</sub>-funktionalisierte Ligand **11** kann ebenfalls zu immobilisierbaren Metallkomplexen umgesetzt werden. Mit NHC-Metallkomplexen dieses Typs gelingt die Anbindung auf herkömmlichem Kieselgel unter Abspaltung von Alkohol (Abb. 113). Ligand **11** besitzt im Vergleich zu **6** und **10** eine deutlich längere Bindungskette. Daraus resultiert eine größere Flexibilität in Translations- und Rotationsbewegungen der immobilisierten Katalysatoren dieses Typs, so dass für Komplexe mit diesem Ligand höhere Aktivitäten in Anwendungsreaktionen erwartet werden. Ein Vergleich von **21** mit immobilisierten

Metallkomplexen des Typs **19**, **20** mit **6** und **10** anstelle von **2** und **5** als Liganden stellt daher sicherlich eine interessante Aufgabe dar.

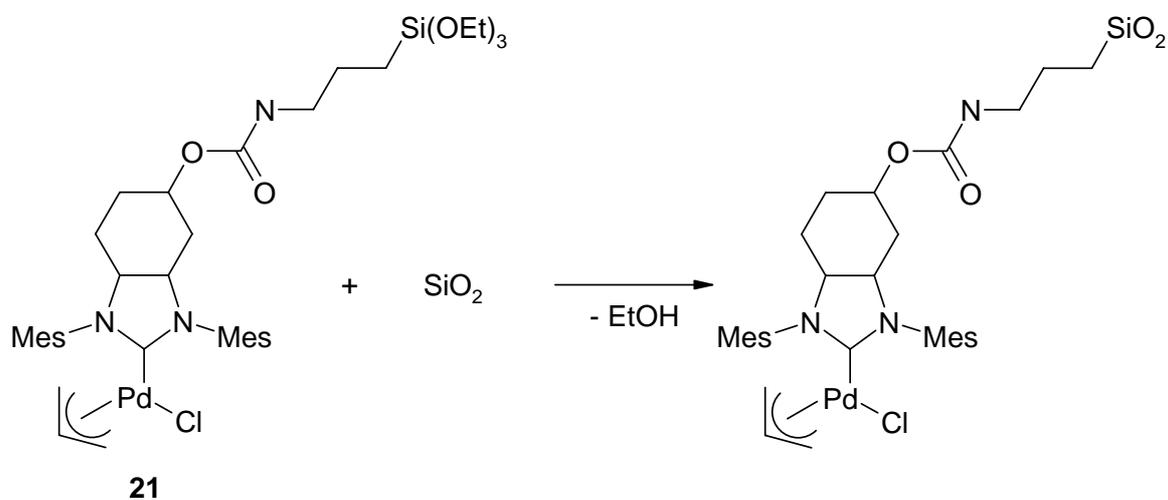


Abb. 113: Immobilisierung des neuen Komplexes **21** auf Kieselgel.

Das Arbeitsgebiet auf dem Gebiet der C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-funktionalisierten *N*-heterozyklischen Imidazoliumsalze und der entsprechenden Metallkomplexe bietet somit eine Reihe weiterer interessanter Aspekte und Möglichkeiten für fortführende Forschungen.

## 9. Experimenteller Teil

### 9.1. Allgemeine Arbeitstechnik

Alle Umsetzungen mit organischen und metallorganischen Verbindungen wurden – soweit notwendig – unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in standardisierten Glasapparaturen unter Anwendung der Schlenkrohr-, Septum- und Kanülentechnik durchgeführt. Das Abwiegen und Umfüllen sauerstoff-und/oder wasserempfindlicher Substanzen erfolgte in der Glove-Box. Als Inertgas diente Argon (99.995 %), welches ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Soweit erforderlich, wurden für organische und metallorganische Synthesen getrocknete Lösungsmittel verwendet. Die Trocknung der synthetisierten Substanzen erfolgte am Hochvakuum (Öldrehschieberpumpe).

### 9.2. Charakterisierung der Verbindungen

#### Kernresonanzspektren

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an Spektrometern des Typs Bruker DPX 250 Avance, Bruker AMX 300 und Bruker DRX 500 Avance. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren wurden  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Messfrequenzen der jeweiligen Kerne betragen 250.1 MHz, 300.1 MHz, 500 MHz ( $^1\text{H}$ ), 75.5 MHz, 500 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), 101.2 MHz ( $^{31}\text{P}$ ). Chemische Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in ppm und Kopplungen (J) in Hz angegeben ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ : Lösungsmittelsignale dienten als interner Standard). Die verwendeten Lösungsmittel wurden, sofern notwendig, getrocknet verwendet (Molekularsieb 0.4 nm, Merck).

#### Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät Vario EL der Firma elementar aufgenommen. Die Temperatur des Verbrennungsrohrs betrug 1150 °C und des Reduktionsrohres 850 °C. Als Versorgungsgase dienten He (99,996 % Reinheit) und O<sub>2</sub> (99,995 % Reinheit). Als Detektor diente ein Wärmeleitfähigkeitsdetektor.

## Massenspektrometrie

Die Aufnahme der ESI-Massenspektren erfolgte an einem Ionenfallengerät des Typs LCQ-DECA der Firma Thermo. Als Ionisationsmethode wurde die Elektrospray-MS mit FIA angewendet. Die Injektion der Probe erfolgte durch Direkteinlaß über eine Spritzenpumpe. Die Kapillartemperatur betrug 200 °C und die Quellspannung 5 kV. Als Detektor wurde ein Elektronenmultiplier mit einer Spannung von -1100 V verwendet.

Die Aufnahme der EI-Massenspektren erfolgte mit einem Sectorfeldgerät des Typs VG AutoSpec der Firma Waters. Es wurde mit einer Elektronenenergie von 70 eV gearbeitet. Als Detektor wurde ein Photomultiplier verwendet. Die Ionenquelltemperatur betrug 180-250 °C.

## IR-Spektroskopie

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte für FT-IR an einem Spektrometer des Typs EQUINOX 55 der Firma Bruker. Für eine Aufnahme wurden 32 scans verwendet. Die Aufnahme der micro-ATR-Spektren erfolgten an einem Golden Gate Spektrometer des Typs Vector 22 der Firma Bruker. Für eine Aufnahme wurden 128 scans verwendet. Die spektrale Auflösung betrug in allen Fällen 2 cm<sup>-1</sup>. Als Detektor wurde ein DTGS-Detektor verwendet. Die Aufnahmen wurden nach Arbeitsanweisung AA21505 durchgeführt.

## Schmelzpunkte

Die Messung der Schmelzpunkte wurde in Glaskapillaren mit Schmelzpunktbestimmungsgeräten des Typs B-540 und B-545 der Firma Büchi durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert angegeben.

## HPLC-Messungen

a) analytische HPLC, Metathese

Für die Messung der HPLC-Chromatogramme wurde mit einer HPLC-Einheit des Typs Elite LaChrom der Firma Merck Hitachi gearbeitet. Die HPLC-Einheit bestand aus Organizer, Dioden Array Detektor L-2450, Autosampler L-2200 und Pumpe L-2130. Als Vorsäule wurde ein Chromolith Guard Cartridge RP-18e, 5-4.6 mm der Firma Merck verwendet. Als Säule wurde ein Chromolith Performance RP18e, 100-4.6 mm der Firma Merck verwendet. Das Injektionsvolumen betrug 10 µl. Es wurde mit einer Flussrate von 1 ml/min gearbeitet. Als Laufmittel wurde Methanol/Wasser im Verhältnis 60:40 verwendet. Die Messungen erfolgten in isokratischer Arbeitsweise.

#### b) analytische HPLC, Aminierung

Für die Messung der HPLC-Chromatogramme wurde mit einer HPLC Einheit des Typs LaChrom der Firma Merck Hitachi gearbeitet. Die HPLC-Einheit bestand aus Autosampler L-7200, Dioden Array Detektor L-7450A und Pumpe L-7100. Als Säule wurde ein Chromolith SpeedROD RP-18e, 50-4.6 mm der Firma Merck verwendet. Als Lösungsmittel wurden Acetonitril/Wasser + 0.1 % TFA verwendet, welche über einen Solvent Degasser des Typs L-7612 der Firma Merck vorher entgast wurden. Es wurde bei einer Wellenlänge von 220 nm gearbeitet. Folgende Programme wurden verwendet:

##### 1. polar

t [min]	H <sub>2</sub> O [%]	CH <sub>3</sub> CN [%]
0	99	1
1	99	1
3.5	0	100
5.0	0	100
5.1	99	1
6.0	99	1

##### 2. mittelpolar

t [min]	H <sub>2</sub> O [%]	CH <sub>3</sub> CN [%]
0	90	10
3.5	0	100
5.0	0	100
5.1	90	10
6.0	90	10

### c) präparative HPLC, Trennung von Reaktionsgemischen

Für die Trennung von Reaktionsgemischen wurde eine präparative HPLC des Typs WellChrom von der Firma Merck-Knauer verwendet. Die HPLC-Einheit bestand aus zwei Pumpen des Typs Präparative Pumpe K-1800 und einem Fraktionssammler des Typs B-684 der Firma Büchi. Die Trennung erfolgte über eine Fertigsäule des Typs LiChrospher 60 RP-select B (10  $\mu$ m). Die Trennung wurde mit Acetonitril/Wasser + 0.1 % TFA durchgeführt.

Es wurde folgende Trennmethode verwendet:

t [min]	H <sub>2</sub> O [%]	CH <sub>3</sub> CN [%]
0	90	10
1	90	10
15	0	100
18	0	100
20	90	100

### d) Säulenchromatographie

Für die Trennung größerer Substanzgemische wurde ein Gerät des Typs Flash Master II der Firma Jones Chromatography verwendet. Die Trennung erfolgte auf 20, 50 oder 100 g Kieselgel-Fertigsäulen. Es wurde bei einer Wellenlänge von 254 nm gearbeitet. Die verwendeten Lösungsmittel sind den Arbeitsvorschriften zu entnehmen.

## 9.3. Arbeitsvorschriften

### 9.3.1. Funktionalisierte Bismesityldiamine

#### 9.3.1.1. *meso-N, N'*-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-octa-1,7-dien-4,5-diamin (1)

In einem Stickstoffkolben wurden 19.3 g (66 mmol) Glyoxal-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imin in 10 ml Thf gelöst und mit Aceton/Trockeneis auf  $-78$  °C gekühlt. Dazu wurden langsam 100 ml (200 mmol) einer 2 M Lösung von Allylmagnesiumchlorid in Thf getropft. Es bildete

sich eine gelbgraue Suspension. Es wurde über Nacht gerührt, wobei die Temperatur langsam auf Raumtemperatur anstieg. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Eisbad gekühlt. Es wurde eine Lösung von 3.5 g Ammoniumchlorid in 230 ml Wasser zugegeben. Es bildete sich eine hellgelbe organische Phase und eine wässrige trübe Phase. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurde ein gelber, leuchtender, viskoser Rückstand erhalten. Nach fünf Tagen bei Raumtemperatur bildete sich ein Feststoff. Dieser wurde mit Methanol gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. **1** wurde als farbloser Feststoff erhalten. Ausbeute: 12.7 g (34 mmol, 51 %).

Smp: 76 °C. C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub> (376.29 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 82.9, H 9.6, N 7.4, gefunden: C 82.6, H 9.5, N 7.4. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.22 (s, 6H, p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.23 (s, 12H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), 3.70 (s, 2H, NH), 3.70 (s, 2H, NHCH), 5.00 (dd, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, <sup>2</sup>J = 1.8 Hz, 2H, C(H)H), 5.06 (dd, <sup>3</sup>J = 17.0 Hz, <sup>2</sup>J = 1.8 Hz, 2H, C(H)H), 5.74 (ddt, <sup>3</sup>J = 17.1 Hz, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.79 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), (4H, CH<sub>2</sub>CH) wird von (p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), und (o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), verdeckt. <sup>13</sup>C-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.4 (o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), 20.5 (p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 35.8 (CH<sub>2</sub>CH), 58.3 (NHCH), 116.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 128.5 (Aryl C<sub>2,6</sub>), 129.7 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 130.1 (Aryl C<sub>4</sub>), 136.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 141.8 (Aryl C<sub>1</sub>). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3372 m, 2976 m, 2913 s, 2856 m, 1638 m, 1481 vs, 1443 s, 1370 w, 1300 m, 1268 w, 1242 s, 1230 s, 1158 m, 1101 w, 1209 m, 1003 m, 912 s, 854 s, 742 s, 570 m. APCI-MS [m/z (%): 377 (100) [M<sup>+</sup>], 242 (42) [M<sup>+</sup>-NHC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>], 188 (33) [M<sup>+</sup>-NHC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>].

### 9.3.1.2. (1R,2S)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-(2,4,6-trimethylphenyl)-cyclohex-4-en-1,2-diamin (**8**)

In einem Kolben mit aufgesetztem Blasenähler wurden 2.5 g (6.64 mmol) **1** in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Es erfolgte die Zugabe von 273 mg (0.33 mmol) Grubbs 1. Nach 3 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur war die Reaktion beendet (Ethenbildung über Blasenähler beobachtbar). Das Lösemittel wurde am Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE:EE = 5:1) gereinigt. Produkt **8** wurde mit quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

Smp: 135 °C. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub> (348.52 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 82.8, H 9.3, N 8.0, gefunden: C 82.7, H 9.3, N 8.0. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.20 – 2.06 (m, 2H, NCHC(H)H), 2.15 – 2.21 (m, 2H, NCHC(H)H), 2.25 (s, 6H, p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.29 (s, 12H, o-

$C_6H_2Me_2$ ), 3.73 (s, 2H, NHCH), 3.85 (s, 2H, NH), 5.66 (s, 2H, CH=CH), 6.83 (s, 4H,  $C_6H_2Me_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  19.1 (o- $C_6H_2Me_2$ ), 20.5 (p- $C_6H_2Me$ ), 29.5 ( $CH_2CH$ ), 53.7 (NHCH), 125.3 (CH=CH), 129.2 (Aryl  $C_4$ ), 129.6 (Aryl  $C_{3,5}$ ), 130.5 (Aryl  $C_{2,6}$ ), 141.7 (Aryl  $C_1$ ). FT-IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3365 m, 2924 m, 2855 m, 1480 s, 1456 m, 1442 m, 1370 w, 1353 w, 1349 w, 1294 w, 1244 w, 1225 w, 1162 w, 1138 w, 1100 w, 1052 w, 1012 w, 965 w, 947 w, 854 w, 742 w, 588 w, 568 w. EI-MS [ $m/z$  (%): 348 (22) [ $M^+$ ], 148 (100) [ $M^+ - C_{14}H_{18}N$ ].

### 9.3.1.3. (3*R*,4*S*)-3-(2,6-Dimethylphenylamino)-4-(2,4,6-trimethylphenylamino)-cyclohexanol (9)

In einem Schlenk wurden 678  $\mu$ l (1.36 mmol) BACH-EI vorgelegt. Dazu wurde unter Schutzgas eine Lösung von 473 mg (1.36 mmol) **8** in 2 ml Thf zugespritzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 54 mg (1.36 mmol) NaOH-Pulver in 1 ml  $H_2O$  gelöst und 559  $\mu$ l (5.43 mmol)  $H_2O_2$  zugegeben und noch mal 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml  $CH_2Cl_2$  versetzt und dreimal mit 3 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und am Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über den Flash-Master ( $CH_2Cl_2$ , MeOH) gereinigt. Produkt **9** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 342 mg (0.93 mmol, 69 %)

Smp: 166 °C.  $C_{24}H_{34}N_2O$  (366.55 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 78.4, H 9.4, N 7.6, gefunden: C 78.1, H 9.2, N 7.3.  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.31 (s, 1H, OH), 1.37 – 1.43, 1.45 – 1.51, 1.72 – 1.79, 1.83 – 1.92 (m, 6H,  $(CH_2)_2CHCH_2$ ), 2.23, 2.28, 2.32 (s, 18 H,  $C_6H_2Me_3$ ), 3.49 – 3.51 (m, 1H,  $CH(CH_2)_2$ ), 3.66 (sb, 2H, NH), 3.85 – 3.88 (m, 1H, CHOH), 4.03 – 4.08 (m, 1H, CHCH), 6.81, 6.82 (s, 4H,  $C_6H_2Me_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  19.4, 19.5, 20.5 ( $C_6H_2Me_3$ ), 25.1, 31.7, 37.4 ( $(CH_2)_2CHCH_2$ ), 54.5 (CHCH), 56.3, (CHCH), 66.8 (CHOH), 128.9 (Aryl  $C_4$ ), 129.7, 129.9 (Aryl  $C_{3,5}$ ), 130.3, 130.6 (Aryl  $C_{2,6}$ ), 142.0, 142.1 (Aryl  $C_1$ ). FT-IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3363 m, 2930 s, 2852 m, 1485 vs, 1457 s, 1371 w, 1355 w, 1331 w, 1295 m, 1276 w, 1226 m, 1164 m, 1139 m, 1100 m, 1052 m, 966 w, 855 m, 743 m, 677 w, 643 w, 589 w, 567 m. EI-MS [ $m/z$  (%): 366 (33) [ $M^+$ ].

### 9.3.2. Funktionalisierte Imidazoliumsalze

#### 9.3.2.1. *cis*-4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium tetrafluoroborat (**2**)

In einem Kolben wurden 1 g (2.6 mmol) **1**, 2.2 ml (13.2 mmol) Triethylorthoformiat und 0.3 g (2.9 mmol) Ammoniumtetrafluoroborat 4 h bei 140 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Thf aufgenommen und filtriert. Das gelbe Filtrat wurde mit Pentan versetzt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Der Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt, mit Pentan gewaschen und in Hochvakuum getrocknet. **2** wurde als farbloser Feststoff erhalten. Ausbeute: 1.0 g (2.2 mmol, 85%).

Smp.: 263 °C. C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (474.28 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 68.4, H 7.4, N 5.9, gefunden: C 68.5, H 7.5, N 5.9. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.31 (s, 6H, p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.36 (s, 6H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.39 (s, 6H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.40-2.52 (m, 2H, CHCH(H)CH), 2.69-2.80 (m, 2H, CHCH(H)CH), 4.96 (dd, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>2</sup>J = 1.2 Hz, 2H, CH=C(H)H), 5.04 (dd, <sup>3</sup>J = 17.1 Hz, <sup>2</sup>J = 1.3 Hz, 2H, CH=C(H)H), 5.09 (t, 2H, CHCH) wird z.T. verdeckt von (dd, <sup>3</sup>J = 17.1 Hz, <sup>2</sup>J = 1.3 Hz, 2H, CH=C(H)H), 5.48 (ddt, <sup>3</sup>J = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.97 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 8.21 (s, 1H, NCHN). <sup>13</sup>C-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.2, 18.6 (o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), 21.0 (p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 31.6 (CHCH<sub>2</sub>CH), 65.8 (NCHCH<sub>2</sub>), 118.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 129.2 (Aryl C<sub>4</sub>), 129.7, 130.6 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 131.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 134.8, 135.6 (Aryl C<sub>2,6</sub>), 140.6 (Aryl C<sub>1</sub>), 158.2 (NCHN). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3631 w, 3342 w, 3077 w, 2979 w, 2925 w, 1633 vs, 1482 m, 1462 w, 1381 w, 1274 s, 1217 m, 1065 b, 910 w, 850 m, 822 w, 616 w, 575 w, 521 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 387 (100) [M<sup>+</sup>-BF<sub>4</sub>].

#### 9.3.2.2. *cis*-4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium chlorid (**3**)

In einem Kolben wurden 10 g (26.5 mmol) **1**, 44 ml (265 mmol) Triethylorthoformiat und 6.8 g (127 mmol) Ammoniumchlorid 16 h bei 140 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Hochvakuum eingengt, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und filtriert. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol und Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. **3** wurde als beiger Feststoff erhalten. Ausbeute: 9.1 g (21 mmol, 81 %).

Smp.: 258 °C. C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub> (422.25 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 76.7, H 8.3, N 6.6, gefunden: C 76.6, H 8.2, N 6.6. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.28 (s, 6H, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.38 (s, 6H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.47 (s, 6H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.65-2.74 (m, 2H, CHCH(*H*)CH), 4.95 (t, 2H, CHCH) wird z.T. verdeckt von 4.99 (d, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 2H, CH=C(*H*)H), 5.04 (d, <sup>3</sup>J = 17.1 Hz, 2H, CH=C(*H*)H), 5.48 (ddt, <sup>3</sup>J = 16.9 Hz, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.93 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 6.96 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 10.40 (s, 1H, NCHN), (2H, CHCH(*H*)CH) wird von (12 H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>) verdeckt. <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.7, 19.2 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), 21.0 (*p*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 31.4 (CHCH<sub>2</sub>CH), 65.6 (NCHCH<sub>2</sub>), 118.8 (CH=CH<sub>2</sub>), 129.4 (Aryl C<sub>4</sub>), 130.3, 130.4 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 131.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 134.9, 135.5 (Aryl C<sub>2,6</sub>), 140.3 (Aryl C<sub>1</sub>), 160.4 (NCHN). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3074 w, 3002 w, 2976 m, 2943 m, 2852 m, 1712 w, 1623 vs, 1602 s, 1482 m, 1461 m, 1430 m, 1379 w, 1310 m, 1270 s, 1216 s, 1201 w, 1032 w, 991 m, 913 m, 902 m, 854 m, 822 w, 615 w, 597w, 530 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 809 (15) [2M<sup>+</sup>+Cl], 387 (66) [M<sup>+</sup>-Cl], 305 (100) [M<sup>+</sup>-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>].

#### 9.3.2.3. *cis*-4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydro-3H-imidzol-1-ium iodid (**4**)

In einem Kolben wurden 1 g (2.65 mmol) **1**, 6.6 ml (39.7 mmol) Triethylorthoformiat und 1.3 g (9.1 mmol) Ammoniumiodid 5 h bei 140 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Hochvakuum eingengt, bis sich ein Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde in Thf aufgenommen und filtriert. Das Produkt wurde durch Zugabe von Pentan ausgefällt. Der Feststoff wurde abgetrennt und im Hochvakuum getrocknet. **4** wurde als farbloser Feststoff erhalten. Ausbeute: 717 mg (1.4mmol, 53 %)

Smp.: 280 °C. C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>IN<sub>2</sub> (514.49 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 63.0, H 6.9, N 5.4, gefunden: C 62.9, H 6.7, N 5.4. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.27 (s, 6H, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.40 (s, 12H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), 2.6-2.7 (m, 2H, CHCH(*H*)CH), 4.91 (dd, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>2</sup>J = 1.1 Hz, 2H, CH=C(*H*)H), 5.02 (dd, <sup>3</sup>J = 17.1 Hz, <sup>2</sup>J = 1.2 Hz 2H, CH=C(*H*)H), 5.25 (t, 2H, CHCH), 5.50 (ddt, <sup>3</sup>J = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.93 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 9.12 (s, 1H, NCHN), (2H, CHCH(*H*)CH) wird von (12 H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>) verdeckt. <sup>13</sup>C-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.2, 19.4 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), 21.0 (*p*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 31.6 (CHCH<sub>2</sub>CH), 65.7 (NCHCH<sub>2</sub>), 118.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 129.1 (Aryl C<sub>4</sub>), 129.1, 130.0 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 131.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 134.9, 135.3 (Aryl C<sub>2,6</sub>), 140.5 (Aryl C<sub>1</sub>), 157.7 (NCHN). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2949 w, 2919 w, 2856 w, 1629 vs, 1605 m, 1480 w, 1461 w, 1379 w, 1310 w, 1270 s, 1216 m, 1201 w, 992

w, 910 w, 859 w, 822 w, 615 w, 530 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 901 (81) [2M<sup>+</sup>+I], 387 (100) [M<sup>+</sup>-I], 305 (9) [M<sup>+</sup>-I-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>].

#### 9.3.2.4. 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-3H-benzimidazol-1-ium tetrafluoroborat (5)

In einem Schlenkrohr wurden 2.4 g (5.2 mmol) **2** und 43 mg (0.05 mmol) (PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>RuCl<sub>2</sub>=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Es wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich eine dunkelgraue Lösung bildete. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Toluol gewaschen, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und filtriert. Das Produkt wurde durch Zugabe von und Pentan ausgefällt. Der Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt, mit Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. **5** wurde als grauer Feststoff erhalten. Ausbeute: 1.8 g (4 mmol, 76 %)

Smp.: 225 °C. C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (446.25 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 67.3, H 7.0, N 6.3, gefunden: C 66.9, H 7.3, N 6.0. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.12-2.27 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>CH), 2.27 (s, 6H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.29 (s, 6H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.37 (s, 6H, p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 5.29 (s, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH), 6.08 (s, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH), 7.10 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 9.00 (s, 1H, NCHN). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.2, 18.3 (o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), 21.0 (p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 23.3 (CHCH<sub>2</sub>CH), 62.2 (NCHCH<sub>2</sub>), 127.5 (CH=CH), 128.3 (Aryl C<sub>4</sub>), 130.0, 130.7 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 135.5, 135.6 (Aryl C<sub>2,6</sub>), 140.4 (Aryl C<sub>1</sub>), 158.7 (NCHN). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3433 b, 3094 w, 2940 w, 1630 vs, 1468 w, 1391 w, 1270 s, 1217 m, 1094 s, 1052 vs, 974 m, 852 m, 852 w, 832 w, 791 w, 766 w, 697 w, 622 w, 571 w, 519 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 805 (40) [2M<sup>+</sup>+BF<sub>4</sub>], 359 (100) [M<sup>+</sup>-BF<sub>4</sub>], 305 (32) [M<sup>+</sup>-BF<sub>4</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>].

#### 9.3.2.5. (3a*S*,5*S*,6*S*,7a*R*)-1-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dihydroxy-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-ium tetrafluoroborat (6)

In einem Kolben wurden 2 ml HCOOH und 30 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vorgelegt. Dazu wurde unter kräftigem Rühren portionsweise 2.00 g (4.48 mmol) **5** zugegeben. Die Mischung wurde 16 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde am Vakuum bis zum Rückstand eingengt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte über die präparative HPLC. Produkt **6** wurde nach Lyophilisieren aus H<sub>2</sub>O als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.5 g (3.17 mmol, 71 %)

Smp.: 107 °C. C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> (480.35 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 62.5, H 6.9, N 5.8, gefunden: C 62.2, H 7.1, N 6.0. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.69-1.95, 1.99-2.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.24, 2.26, 2.30, 2.32 (s, 18H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 3.50-3.66, 3.73-3.85 (m, 2H, NCHCHN), 4.70-4.87, 4.91-5.06 (m, 2H, CHCHOH), 6.02 (sb, 2H, OH), 6.93 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 8.23 (s, 1H, NCHN). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 17.8, 17.9 (p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 28.1, 30.3 (o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), 60.5 (CHOH), 68.2, 69.2 NCHCHN), 129.8, 130.0, 130.1 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 158.9 (NCHN), 114.3, 118.2, 129.0, 129.4, 134.9, 135.2, 135.3, 135.4, 139.4, 139.6, 158.2, 158.6 (quartäreC). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3420 m, 2923 m, 2861 m, 1691 m, 1677 m, 1621 m, 1599 m, 1381 w, 1262 w, 1200 s, 1176 m, 1130 m, 1063 m, 857 w, 800 w, 720 w, 570 w, 450w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 873 (2) [2M<sup>+</sup>+BF<sub>4</sub>], 393 (100) [M<sup>+</sup>-BF<sub>4</sub>].

**9.3.2.6. (3a*S*,5*S*,6*S*,7a*R*)-5,6-Dibromo-1-(2,6-dimethylphenyl)-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3*H*-benzimidazol-1-ium tetrafluoroborat (7)**

In einem Kolben wurden 1.00 g (2.24 mmol) **5** in 15 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst. Dazu wurden langsam 114 µl (2.24 mmol) Brom getropft. Die hellgelbe Reaktionslösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Produkt **7** wurde in quantitativer Ausbeute als hellgelber Feststoff erhalten.

Smp.: 148 °C. C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> (606.14 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 49.6, H 5.2, N 4.6, gefunden: C 50.1, H 5.9, N 4.1. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.30, 2.32, 2.39, 2.42 (s, 18H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 2.53-2.57 (m, 2H, NCHCH<sub>2</sub>), 4.25-4.35 (m, 2H, NCHCH<sub>2</sub>), 5.15-5.18 (m, 2H, BrCH), 6.98, 7.00, 7.03 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 8.40 (s, 1H, NCHN). <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.3, 18.4, 18.5, 18.7, 20.9 (C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 31.4, 65.6 (CH<sub>2</sub>), 47.5, 49.5 (CHBr), 61.4, 62.1 (NCHCHN), 130.3, 130.4, 130.7, 130.8 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 158.9 (NCN), 127.8, 128.7, 133.9, 135.2, 135.3, 135.4, 140.4, 140.7 (quartäre C). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3096 w, 2972 w, 2937 w, 2862 w, 1619 s, 1599 s, 1480 w, 1460 w, 1387 w, 1335 w, 1310 w, 1265 m, 1213 w, 1060 vs, 979 w, 938 w, 909 w, 853 w, 824 w, 751 w, 724 w, 643 w, 612 w, 571 w, 564 w, 521 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 1121 (2) [2M<sup>+</sup>+BF<sub>4</sub>], 517 (100) [M<sup>+</sup>-BF<sub>4</sub>], 437 (5) [M<sup>+</sup>-BF<sub>4</sub> - Br], 357 (10) [M<sup>+</sup>-BF<sub>4</sub> - 2Br].

**9.3.2.7. (3a*S*,7a*R*)-1-(2,6-dimethylphenyl)-6-hydroxy-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3*H*-benzimidazol-1-ium chlorid (10)**

In einem Kolben wurden 1.2 g (3.27 mmol) **9**, 4.5 ml (27.3 mmol) Triethylorthoformiat und 437 mg (8.19 mmol) NH<sub>4</sub>Cl 16 h bei 130 °C gerührt. Das Produkt schied sich zum Teil an der Gefäßwand ab. Das Reaktionsgemisch wurde am Vakuum bis zum Rückstand eingeeengt. Der Rückstand wurde in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und dreimal mit 5 ml Wasser extrahiert (Produkt ging in wässrige Phase, farbige Verunreinigungen blieben in organischer Phase). Die wässrige Phase wurde mit HCl angesäuert (pH = 1) und dreimal mit 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum abdestilliert. Produkt **10** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.00 g (2.42 mmol, 74 %)

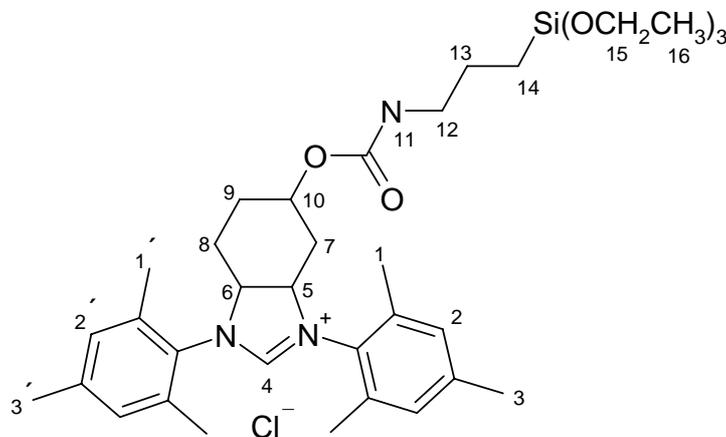
Smp.: 320 °C. C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl (412.99 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 72.7, H 8.0, N 6.8, gefunden: C 72.3, H 7.7, N 6.3. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.58 – 1.64, 1.68 – 1.73, 1.77 – 1.82, 1.88 – 1.93, 2.06 – 2.11 (m, 6H, 3mal CH<sub>2</sub>), 2.23, 2.25, 2.27, 2.31, 2.35, 2.36 (s, 18H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 4.02 – 4.06 (m, 1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.86 – 4.91 (m, 1H, CHOH), 5.21 – 5.27 (m, 1H, NCHCHN), 6.87, 6.90, 6.91 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 9.30 (NCHN). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.5, 18.8, 20.9 (C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), 20.3, 27.7, 30.5 (3malCH<sub>2</sub>), 61.0 (CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 62.1 (CHOH), 62.4 (NCHCHN), 128.9, 129.0 (Aryl C<sub>4</sub>), 130.0, 130.2, 130.3 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 134.6, 134.9, 135.1, 1351 (Aryl C<sub>2,6</sub>), 139.9, 140.0 (Aryl C<sub>1</sub>), 158.3 (NCN). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3275 m, 2631 m, 2855 m, 1618 vs, 1592s, 1482 m, 1456 m, 1381 w, 1308 w, 1265 m, 1104 w, 1072 w, 1033 w, 1013 w, 984 w, 852 w, 727 w, 695 w, 570 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 789 (3) [2M<sup>+</sup> + Cl], 377 (100) [M<sup>+</sup>].

**9.3.2.8. (3a*S*,7a*R*)-6-(3-Triethoxysilyl)propylcarbamoxyloxy)-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3*H*-benzimidazol-1-ium chlorid (11)**

In einem Schlenk wurden 100 mg (0.24 mmol) **10** in 1 ml DMF (wasserfrei) gelöst. Es erfolgte unter Schutzgas die Zugabe von 89 µl (0.36 mmol) 3-(Triethoxysilyl)propylisocyanat, 18 µl (0.15 mmol) 1,3-Dimethyltetrahydro-2-(1*H*)-pyrimidon und 242 µl (0.03 mmol) einer 0.1 M Lösung von SmI<sub>2</sub> in Thf. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 60 °C gerührt. Es lag zunächst eine rotbraune Suspension vor, die nach 2 Stunden zu einer gelben klaren Lösung reagierte. Die Reaktionslösung wurde im Hochvakuum zum Rückstand eingeeengt. Der hellbraune klebrige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit wenig

Pentan versetzt, wobei ein feiner Niederschlag ausfiel, welcher mittels Filtration abgetrennt wurde. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Hochvakuum entfernt und der Rückstand so lange mit Ether gewaschen, bis Produkt **11** als blassgelber feinpulvriger Feststoff vorlag.

Ausbeute: 120 mg (0.18 mmol, 75 %).



Smp.: Zers. > 300 °C. C<sub>25</sub>H<sub>54</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si (659.35 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 63.4, H 8.2, N 6.3, gefunden: C 63.9, H 8.7, N 6.0. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.59 (m, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H, **14**), 1.19 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 9H, **16**), 1.55 – 1.65, 1.68 – 1.77, 1.87 – 1.98, 2.11 – 2.26 (m, 6H, **7+9+13**), 2.29, 2.41, 2.42, 2.44, 2.45 (s, 18H, **1+1'+2+2'+3+3'**), 3.09 (q, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H, **12**), 3.78 (q, <sup>3</sup>J = 7 Hz, 6H, **15**), 5.02 (m, 1H, **10**), 5.25 (m, 1H, **5**), 5.35 (m, 1H, **6**), 5.81 (m, 1H, **11**), 6.97 (s, 4H, **2+2'**), 8.97 (s, 1H, **4**). <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.7 (**14**), 18.3, 18.9, 19.5, 21.0 (**1+1'+3+3'+16**), 20.6 (**8**), 23.2, 25.5, 28.5 (**7+9+13**), 43.4 (**12**), 58.4 (**15**), 61.6 (**6**), 62.4 (**5**), 65.7 (**10**), 130.2, 130.8 (**2+2'**), 158.0 (**4**), 128.8, 134.6, 140.5, 155.5 (quartäre C). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3278 w, 2973 s, 2927 s, 1718 s, 1618 vs, 1529 m, 1481 m, 1444 m, 1389 w, 1248 s, 1195 w, 1166 m, 1100 s, 10985 vs, 956 m, 854 w, 776 m, 570 w, 483 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 624 (100) [M<sup>+</sup> - Cl], 377 (100) [M<sup>+</sup>].

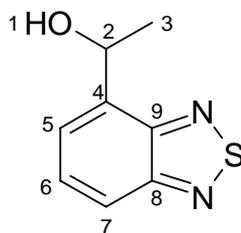
### 9.3.3. Benzo[1,2,5]thiadiazole

#### 9.3.3.1. 1-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-ethan (**12**)

In einem Stickstoffkolben wurden 3.5 g (21.3 mmol) Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-carbaldehyd in 40 ml Diethylether suspendiert. Dazu wurden unter kräftigen Rühren 21.3 ml (63.9 mmol, 3M in Et<sub>2</sub>O) Methylmagnesiumiodid zugetropft und anschließend 2 h bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von Eis hydrolysiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 20 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden je dreimal mit 15 ml mit 39%iger NaHSO<sub>3</sub>-Lösung, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Anschließend wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und der Ether im Vakuum abdestilliert. Produkt **12** wurde als rotes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.1 g (11.9 mmol, 56 %).

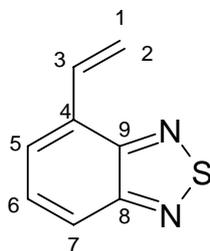


<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+TFA): δ 1.55 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, **3**), 5.50 (q, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1H, **2**), 7.74 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H, **7**), 7.68 – 7.79 (m, 2H, **5+6**). <sup>13</sup>C-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+TFA): δ 24.8 (**3**), 65.3 (**2**), 119.7 (**7**), 124.5 (**5**), 140.9 (**4**), 152.9 (**9**), 155.1 (**8**). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3395 s, 2973 m, 2927 m, 1724 w, 1605 w, 1543 m, 1486 w, 1450 m, 1367 m, 1276 m, 1155 w, 1120 s, 1062 m, 1014 w, 884 m, 852 m, 831 s, 811 m, 761 vs, 700 w, 673 w, 623 w, 599 w, 548 w, 513 w, 481 w. EI-MS [m/z (%]): 180 (**7**) [M<sup>+</sup>], 165 (59) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>].

### 9.3.3.1 4-Vinyl-benzo[1,2,5]thiadiazol (**13**)

In einem Kolben wurden 808 mg (4.48 mmol) **12** in 5 ml Toluol gelöst und mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei 115 °C gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über den Flash-Master gereinigt (PE). Produkt **13** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 215 mg (1.54 mmol, 50 %).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.63 (dd, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 1H, **1**), 6.53 (dd, <sup>3</sup>J = 17.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 1H, **2**), 7.23 (dd, <sup>3</sup>J = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H, **3**). 7.54 – 7.56 (m, 2H, ), 7.87 – 7.91 (m, 1H, ), 7.54 (m, 2H, **5+6**), 7.88 – 7.92 (m, 1H, **7**). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 119.3 (**1**), 120.4 (**7**), 126.4 (**5**), 129.3 (**6**), 130.7 (**4**), 132.6 (**3**), 153.1 (**9**), 155.3 (**8**). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3014 w, 2923 w, 1626 w, 1584 w, 1536 m, 1487 w, 1421 w, 1320 w, 1291

w, 1270 w, 1155 w, 1080 w, 990 m, 922 m, 903 s, 854 m, 834 m, 815 s, 753 vs, 694 w. EI-MS [m/z (%): 162 (100) [M<sup>+</sup>].

### 9.3.4. Additionsprodukte von 2 und 5 mit KO<sup>t</sup>Bu

#### 9.3.4.1. 4,5-Diallyl-2-*tert*-butoxy-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolidin (14)

In einem NMR-Röhrchen wurden 50 mg (0.1 mmol) **2** und 14 mg (0.1 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 0.7 ml Thf-d<sub>8</sub> gelöst und 10 min beschallt. Es bildete sich eine gelbe trübe Lösung. Die Umsetzung zu **14** erfolgte quantitativ.

C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O (460.71 g/mol). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, Thf-d<sub>8</sub>): δ 0.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.21 (s, 6H, p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.36 (s, 6H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.44 (s, 6H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 4.18 (quin., 2H, CHCH<sub>2</sub>CH), 4.85 (dd, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, <sup>2</sup>J = 2.1 Hz, 2H, CH=C(H)H), 4.97 (dd, <sup>3</sup>J = 17.2 Hz, <sup>2</sup>J = 2.0 Hz, 2H, CH=C(H)H), 5.52 (s, 1H, NCHN), 5.73 (ddt, <sup>3</sup>J = 17.1 Hz, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.82 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>), (4H, CHCH<sub>2</sub>CH) wird von 2.21 (s, 6H, p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me) verdeckt. <sup>13</sup>C-NMR (250 MHz, Thf-d<sub>8</sub>): δ 19.9, 20.6 (o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), 21.3 (p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 29.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.9 (CHCH<sub>2</sub>CH), 61.8 (NCHCH<sub>2</sub>), 72.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 95.5 (NCHN), 116.3 (CH=CH<sub>2</sub>), 129.6, 130.0 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 135.9 (Aryl C<sub>4</sub>), 137.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 138.9 (Aryl C<sub>1</sub>), 139.7, 139.9 (Aryl C<sub>2,6</sub>). micro-ATR-IR (cm<sup>-1</sup>): 2971 m, 2913 w, 2861 w, 1677 w, 1640 w, 1482 s, 1361 m, 1301 w, 1238 m, 1174 m, 1073 s, 1031 vs, 948 m, 908 m, 852 w, 772 w. EI-MS [m/z (%): 460 (1) [M<sup>+</sup>], 386 (16) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O], 346 (17) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 306 (6) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 188 (100) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>], 135 (94) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N].

#### 9.3.4.2. 2-*tert*-Butoxy-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2,3,3a,7,7a-hexahydro-1H-benzoimidazolidin (15)

In einem NMR-Röhrchen wurden 15 mg (34 μmol) **5** und 4.6 mg (41 μmol) Kalium-*tert*-butanolat in 0.7 ml Thf-d<sub>8</sub> gelöst und 10 min beschallt. Es bildete sich eine hellbraune trübe Lösung. Die Umsetzung zu **15** erfolgte quantitativ.

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O (432.65 g/mol). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, Thf-d<sub>8</sub>): δ 0.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.97 (s, 4H, CHCH<sub>2</sub>CH), 2.21 (s, 6H, p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.34 (s, 6H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.46 (s, 6H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me),

4.26 (b, 2H, *CHCH<sub>2</sub>CH*), 5.56 (s, 1H, *NCHN*), 5.73 (t, 2H, *CHCH<sub>2</sub>CH*), 6.83 (s, 4H, *C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>*). <sup>13</sup>C-NMR (250 MHz, Thf-d<sub>8</sub>): δ 19.7, 20.5 (*o*-*C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>*), 21.3 (*p*-*C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me*), 29.1 ((*CH<sub>3</sub>*)<sub>3</sub>), 29.4 (*CHCH<sub>2</sub>CH*), 57.6 (*NCHCH<sub>2</sub>*), 72.0 (*C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 96.2 (*NCHN*), 128.3 (*CHCH<sub>2</sub>CH*), 129.6, 130.9 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 135.9 (Aryl C<sub>4</sub>), 138.2 (Aryl C<sub>1</sub>), 140.1, 140.2 (Aryl C<sub>2,6</sub>). micro-ATR-IR (cm<sup>-1</sup>): 2964 w, 2910 w, 1675 w, 1482 w, 1364 w, 1288 w, 1238 w, 1179 w, 1054 s, 1031 vs, 941 m, 900 s, 853 m, 711 w, 682 w. EI-MS [*m/z* (%): 432 (4) [*M*<sup>+</sup>], 376 (6) [*M*<sup>+</sup>-*C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>*], 358 (22) [*M*<sup>+</sup>-*C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>-OH*], 306 (3) [*M*<sup>+</sup>-*C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>-OH-C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>*], 135 (100) [*M*<sup>+</sup>-*C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>-OH-C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N*].

## 9.4. Metallkomplexe mit C<sub>4</sub>,C<sub>5</sub>-funktionalisierten *N*-heterozyklischen Carbenen

### 9.4.1. NHC-Komplexe mit Silber

#### 9.4.1.1. Bis[4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolidin]silber(I) tetrafluoroborat (16)

In einem Kolben wurde eine Suspension aus 100 mg (0.21 mmol) **2**, 15.4 mg (0.11 mmol) Silberoxid und 20 ml Wasser zwei Tage bei RT gerührt. **2** schwamm zu Beginn der Reaktion auf der Wasseroberfläche während sich das Produkt **16** im Verlauf der Reaktion als Bodenkörper absetzte. Der Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt und im Hochvakuum getrocknet. **16** wurde als hellgrauer Feststoff erhalten. Ausbeute: 91 mg (0.09 mmol, 85 %).

Smp.: 186 °C. C<sub>54</sub>H<sub>68</sub>N<sub>4</sub>AgBF<sub>4</sub> (967.85 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 67.0, H 7.1, N 5.8, gefunden: C 67,3 H 7.4, N 5.8. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.85 (s, 6H, *o*-*C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me*), 1.92 (s, 6H, *o*-*C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me*), 2.10-2.21 (m, 2H, *CHCH<sub>2</sub>CH*), 2.38 (s, 6H, *p*-*C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me*), 2.41-2.52 (m, 2H, *CHCH<sub>2</sub>CH*), 4.36 (t, 2H, *CHCH<sub>2</sub>CH*), 4.85 (dd, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>2</sup>J = 1.3 Hz, 2H, *C(H)H*), 4.89 (dd, <sup>3</sup>J = 17.2 Hz, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, 2H, *C(H)H*), 5.35 (ddt, <sup>3</sup>J = 16.8 Hz, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, *CH=CH<sub>2</sub>*), 6.81, (s, 4H, *C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>*), 6.85 (s, 4H, *C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>*). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 17.7, 18.5 (*o*-*C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>*), 21.1 (*p*-*C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me*), 32.1 (*CHCH<sub>2</sub>CH*), 65.2 (*NCHCH<sub>2</sub>*), 117.6 (*CH=CH<sub>2</sub>*), 129.5, 129.7 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 133.2 (*CH=CH<sub>2</sub>*), 134.3 (Aryl C<sub>4</sub>), 135.5, 135.8 (Aryl C<sub>2,6</sub>), 138.5 (Aryl C<sub>1</sub>), 206.5 (AgC, <sup>1</sup>J<sub>107Ag</sub> = 170.4 Hz, <sup>1</sup>J<sub>109Ag</sub> = 196.3 Hz). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3078 w, 2978 w, 2920 w, 2861 w, 1634 m, 1609 w, 1483 s, 1377 w, 1309 w, 1274 m, 1231 w, 1054 vs, 911 w, 856 w, 573 w, 520 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 *m/z* (%): 881

(100)  $[M^+-BF_4]$ , 799 (22)  $[M^+-BF_4-C_6H_{10}]$ , 534 (39)  $[M^+-C_{27}H_{34}N_2+MeCN]$ , 511 (70) ?, 495 (18)  $[M^+-BF_4-C_{27}H_{34}N_2]$ .

#### 9.4.1.2. 4,5-Diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolidinsilber(I) chlorid (17)

In einem Kolben wurde eine Suspension aus 30 mg (0.071 mmol) **3** und 8.3 mg (0.036 mmol) Silberoxid in 5 ml Thf über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und das Filtrat im Hochvakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Thf aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von Petrolether ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet. **17** wurde als beiger Feststoff erhalten. Ausbeute: 35 mg (0.07 mmol, 94 %).

Smp.: 226 °C.  $C_{27}H_{34}N_2AgCl$  (529.91 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 61.2, H 6.5, N 5.3, gefunden: C 60.9, H 6.6, N 5.1.  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.26 (s, 6H, o- $C_6H_2Me$ ), 2.29 (s, 6H, o- $C_6H_2Me$ ), 2.36 (s, 6H, p- $C_6H_2Me$ ), 2.54-2.64 (m, 2H,  $CHCH_2CH$ ), 4.44 (t, 2H,  $CHCH_2CH$ ), 4.90 (dd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^2J = 1.3$  Hz, 2H, C(H)H), 5.00 (dd,  $^3J = 17.1$  Hz,  $^2J = 1.4$  Hz, 2H, C(H)H), 5.47 (ddt,  $^3J = 17.1$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H,  $CH=CH_2$ ), 6.91, 6.93 (s, 4H,  $C_6H_2Me_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  18.2, 19.3 (o- $C_6H_2Me_2$ ), 21.0 (p- $C_6H_2Me$ ), 32.0 ( $CHCH_2CH$ ), 65.4 ( $NCHCH_2$ ), 117.7 ( $CH=CH_2$ ), 130.1 (Aryl  $C_{3,5}$ ), 134.5 ( $CH=CH_2$ ), 133.5 (Aryl  $C_4$ ), 134.5, 135.8 (Aryl  $C_{2,6}$ ), 138.7 (Aryl  $C_1$ ), 207.1 (AgC,  $^1J_{107Ag} = 224.4$  Hz,  $^1J_{109Ag} = 259.1$  Hz). FT-IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3440 b, 3073 w, 2977 w, 2918 w, 2854 w, 1639 w, 1610 w, 1482 vs, 1464 vs, 1377 m, 1311 m, 1288 m, 1277 m, 995 m, 913 m, 852 m, 793 w, 633 w, 572 w, 513 w. ESI-MS [ $H_2O/CH_3CN$  70 : 30 m/z (%): 881 (100)  $[C_{27}H_{34}N_2AgC_{27}H_{34}N_2]$ , 799 (20)  $[C_{27}H_{34}N_2AgC_{27}H_{34}N_2-C_6H_{10}]$ , 534  $[M^+-Cl+MeCN]$ , 494 (19)  $[M^+-Cl]$ .

### 9.4.2. NHC-Komplexe mit Rhodium

#### 9.4.2.1. (1,5-Cyclooctadien)[4,5-diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazolin-2-ylidenchloro]rhodium (I) (18)

205 mg (0.48 mmol) **3** wurden in 5 ml Thf suspendiert. Dazu wurden 484  $\mu$ l (0.48 mmol) 1 M Kalium-*tert*-butanolatlösung in Thf gegeben und 45 bei RT gerührt. Zu der gelben trüben Reaktionslösung wurden 100 mg (0.20 mmol) Chloro(1,5-cyclooctadien)rhodium(I)chlorid

und 3 ml Toluol gegeben und 1 h bei 80 °C gerührt. Die orangefarbene trübe Lösung wurde filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde einer Flash Chromatographie (Kieselgel 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1) unterworfen. Die isolierten Fraktionen wurden am Hochvakuum eingeeengt, der Rückstand mit Hexan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. **18** wurde als gelber Feststoff erhalten. Ausbeute: 77 mg (0.13 mmol, 31%).

Smp.: 154 °C. C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>2</sub>Rh (633.11 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 66.4, H 7.3, N 4.4, gefunden: C 66.7, H 7.6, N 4.4. <sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39-1.89 (m, 8H, cod-CH<sub>2</sub>, isomer 1 + 2), 2.29, 2.34, 2.40, 2.56, 2.68 (s, 18H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, isomer 1 + 2), 2.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=C, isomer 1 + 2), 3.07-3.13 (m, 2H, cod-CH=CH, isomer 1), 3.37-3.43 (m, 2H, cod-CH=CH, isomer 2), 4.17-4.29 (m, 2H, NCHCHN, isomer 1 + 2), 4.42-4.54 (m, 2H, cod-CH=CH, isomer 1 + 2), 4.94-5.04 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>, isomer 1 + 2), 5.44-5.73 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, isomer 1 + 2), 6.94, 6.96, 6.98, 7.04 (s, 4H, Aryl C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>, isomer 1 + 2), (das zweite Signal von CH<sub>2</sub>C=C wird von C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> verdeckt). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ Hauptisomer 19.2, 21.0, 21.9 (C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0, 31.9, 31.6 (cod-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C=C), 66.1 (NCHCHN), 67.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>RhC</sub> = 14.6 Hz, cod-CH=CH), 97.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>RhC</sub> = 6.9 Hz, cod-CH=CH), 117.1 (CH=CH<sub>2</sub>), 128.7, 130.3 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 134.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 135.1, 135.7, 137.7, 139.4 (Aryl C<sub>1,2,4,6</sub>), 214.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>RhC</sub> = 48.2 Hz, NCN); δ Nebenisomer, 20.0, 20.3, 21.6 (C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1, 31.7, 32.7 (cod-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C=C), 65.4 (NCHCHN), 68.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>RhC</sub> = 14.7 Hz, cod-CH=CH), 97.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>RhC</sub> = 7.2 Hz, cod-CH=CH), 117.1 (CH=CH<sub>2</sub>), 128.4, 130.2 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 134.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 136.5, 138.5 (Aryl C<sub>1,2,4,6</sub>), 214 (d, <sup>1</sup>J<sub>RhC</sub> = 48.2 Hz, NCN). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2920 s, 2872 w, 2826 w, 1640 m, 1609 m, 1478 s, 1448 w, 1428 w, 1402 vs, 1378 w, 1262 vs, 1244 w, 1151 w, 1101 w, 1014 m, 933 w, 955 w, 911 m, 850 m, 815 w, 801 w, 730 m, 653 w, 574 w. EI-MS [m/z (%): 632 (40) [M<sup>+</sup>], 597 (12) [M<sup>+</sup> - Cl], 488 (55) [M<sup>+</sup> - Cl - cod], 387 (100) [M<sup>+</sup> - Cl - cod - Rh].

### 9.4.3. NHC-Komplexe mit Palladium

#### 9.4.3.1. Allyl(4,5-diallyl-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolin-2-ylidenchloro)-palladium(II) (19)

231 mg (0.55 mmol) **3** wurden in 5 ml Thf suspendiert. Dazu wurden 67 mg (0.60 mmol) Kalium-*tert*-butanolat gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe trübe Reaktionslösung wurde zu einer Lösung von 90 mg (0.25 mmol) Allylpalladium(II)chlorid-

Dimer in 2 ml Thf gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die hellgrüne trübe Lösung wurde filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde einer Flash Chromatographie (Kieselgel 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1) unterworfen. Die isolierten Fraktionen wurden im Hochvakuum eingeengt, der Rückstand mit Hexan gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. **19** wurde als farbloser Feststoff erhalten. Ausbeute: 159 mg (0.28 mmol, 51%).

Smp.: 187 °C. C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>Pd (569.52 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 63.3, H 6.9, N 4.9, gefunden: C 63.4, H 7.1, N 4.9. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.62 (d, <sup>3</sup>J = 12.2Hz, 1H, Allyl-C(H)H), 2.27 (s, 6H, p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.40 (s, 6H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.43 (s, 6H, o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.70 (d, <sup>3</sup>J = 13.5Hz, 1H, Allyl-C(H)H), 3.16 (d, <sup>3</sup>J = 5.1Hz, 1H, Allyl-C(H)H), 3.79 (dd, <sup>3</sup>J = 7.5Hz, <sup>2</sup>J = 2.0Hz, 1H, Allyl-C(H)H), 4.26-4.35 (m, 1H, NCHCHN), 4.41-4.51 (m, 1H, NCHCHN), 4.65-4.81 (m, 1H, Allyl-CH), 4.92-5.05 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.55 (ddt, <sup>3</sup>J = 16.9 Hz, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.88 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>) (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>CH) werden z.T von C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub> und Allyl C(H)H. verdeckt. <sup>13</sup>C-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.8, 19.9 (o-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>), 20.9 (p-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 31.3, 32.5 (CHCH<sub>2</sub>CH), 49.8 (Allyl CH<sub>2</sub>), 65.6, 65.8 (NCHCH<sub>2</sub>), 72.8 (Allyl CH<sub>2</sub>), 114.4 (Allyl CH), 117.3 (CH=CH<sub>2</sub>), 129.3 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 134.0, 134.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 133.0, 133.6 (Aryl C<sub>2,6</sub>), 134.1, 134.6 (Aryl C<sub>1</sub>), 135.8, 136.0 (Aryl C<sub>4</sub>), 212.1 (PdC). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3437 b, 3072 w, 3005 w, 2917 s, 2857 w, 1636 w, 1610 w, 1482 s, 1443 vs, 1372 w, 1310 m, 1288 s, 1278 s, 1249 w, 1229 w, 997 w, 922 m, 855 m, 645 w, 572 w, 571 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 1104 (57) [C<sub>60</sub>H<sub>78</sub>ClN<sub>4</sub>Pd<sub>2</sub>], 533 (80) [M<sup>+</sup>-Cl], 493 (58) [M<sup>+</sup>-Cl-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]. 387 (100) [M<sup>+</sup>-Cl-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-Pd].

#### 9.4.3.2. Allyl(1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2,3,3a,7,7a-hexahydro-1H-benzimidazolin-2-ylidenchloro)palladium(II) (**20**)

244 mg (0.55 mmol) **5** wurden in 5 ml Thf suspendiert. Dazu wurden 655 µl (0.65 mmol) 1 M Kalium-*tert*-butanolatlösung in Thf gegeben und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Die hellbraune trübe Reaktionslösung wurde zu einer Lösung von 100 mg (0.27 mmol) Allylpalladium(II)chlorid-Dimer in 2 ml Thf gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Hexan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. **20** wurde als beiger Feststoff erhalten. Ausbeute: 215 mg (0.40 mmol, 73 %)

Smp.: Zers.>160 °C. C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>Pd (541.46 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 62.1, H 6.5, N 5.2, gefunden: C 61.6, H 7.0, N 4.9. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.79 (d, <sup>3</sup>J = 12.0Hz, 1H,

Allyl-C(*H*)H), 2.27 (s, 6H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.38 (s, 6H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.43 (s, 3H, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.46 (s, 3H, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 2.68 (d, <sup>3</sup>J = 13.5Hz, 1H, Allyl-C(*H*)H), 3.31 (d, <sup>3</sup>J = 6.0Hz, 1H, Allyl-C(*H*)H), 3.74 (dd, <sup>3</sup>J = 7.5Hz, <sup>2</sup>J = 2.0Hz, 1H, Allyl-C(*H*)H), 4.64 (s, 2H, NCHCHN), 4.73 (m, 1H, Allyl-CH), 5.99 (s, 2H, CH=CH), 6.90, 6.91 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub>) (4H, CHCH<sub>2</sub>CH) werden z.T von C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me<sub>3</sub> verdeckt. <sup>13</sup>C-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.9, 19.1 (*p*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 19.6, 19.7 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 20.9 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Me), 24.9 (CHCH<sub>2</sub>CH), 49.7 (Allyl CH<sub>2</sub>), 61.7, 61.9 (NCHCH<sub>2</sub>), 72.9 (Allyl CH<sub>2</sub>), 114.4 (Allyl CH), 127.3, 127.5 (CH=CH), 129.3, 129.7 (Aryl C<sub>3,5</sub>), 134.5, 134.7 (Aryl C<sub>1</sub>), 136.1 (Aryl C<sub>4</sub>), 137.7, 137.8 (Aryl C<sub>2,6</sub>), 213.2 (PdC). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3431 b, 3001 w, 2953 m, 2919 s, 2855 w, 1610 w, 1483 vs, 1453 vs, 1376 m, 1312 w, 1269 vs, 1223 w, 1203 w, 1033 w, 1015 w, 908 w, 889 w, 697 w, 573 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 1045 (37) [C<sub>56</sub>H<sub>70</sub>ClN<sub>4</sub>Pd<sub>2</sub>], 505 (100) [M<sup>+</sup>-Cl], 465 (10) [M<sup>+</sup>-Cl-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 357 (37) [M<sup>+</sup>-Cl-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-Pd].

#### 9.4.3.3. Allyl(3*aS*,7*aR*)-6-(3-Triethoxysilyl)propylcarbamoyloxy)-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-benzimidazol-2-ylidenchloro)palladium(II) (20)

30 mg (0.45 mmol) **11** wurden in 2 ml Thf suspendiert. Dazu wurden 6 mg (0.54 mmol) Kalium-*tert*-butanolat und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die farblose trübe Reaktionslösung wurde zu einer Lösung von 17 mg (0.45 mmol) Allylpalladium(II)chlorid-Dimer in 2 ml Thf gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Hexan gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. **21** wurde als hellgrüner Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten.

Smp.: Zers. >110 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.58 (t, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H, **13**), 1.20 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 9H, **15**), 1.30 (m, 2H, **7**), 1.56 – 1.60 (m, 2H, **12**), 1.72 – 1.83 (m, 3H, **6+8+19** oder **20**), 1.95 – 2.07 (m, 2H, **6'+8'**), 2.26, 2.42, 2.40, 2.47 (s, 18 H, **1+3**), 2.69 (d, 3J = 13.3 Hz, 1H, **16** oder **17**), 3.05 – 3.13 (m, 2H, **11**), 3.31 (m, 1H, **19** oder **20**), 3.72 – 3.76 (m, 1H, **16** oder **17**), 3.79 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 6H, **14**), 4.32 – 4.40 (m, 2H, **4+5**), 4.74 (m, 1H, **18**), 4.82 (sb, 1H, **10**), 5.05, (m, 1H, **9**), 6.89, 6.90 (s, 4H, **2**). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3372 w, 2965 m, 2930 m, 1716 m, 1672 w, 1609 w, 1522 m, 1483 m, 1443 m, 1385 w, 1308 w, 1280 m, 1258 m, 1243 m, 1195 w, 1165 w, 1104 s, 1076 vs, 1036 s, 954 m, 853 w, 793 w, 775 w, 694 w, 634 w, 573 w, 494 w. EI-MS [m/z (%): 729 (3) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>Cl], 623 (12) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>Cl – Pd], 375 (54) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>Cl – Pd – C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Si].

## 9.4.4. NHC-Komplexe mit Ruthenium

### 9.4.4.1. (1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-3H-benzimidazolin-2-yliden)dichloro(2-isopropanolatobenzyliden)ruthenium(II) (22)

89 mg (0.2 mmol) **5** wurden in 1.5 ml Thf suspendiert. Dazu wurden 200  $\mu$ l (0.2 mmol) 1 M Kalium-*tert*-butanolatlösung in Thf gegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die hellbraune trübe Reaktionslösung wurde zu einer Lösung von 100 mg (0.17 mmol)  $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CH}-o\text{-iPrC}_6\text{H}_4$  in 3 ml Toluol gegeben und 1 h bei 80 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 4 ml Chloroform versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde einer Flash Chromatographie (Kieselgel 60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) unterworfen. Die isolierten grünen Fraktionen wurden am Hochvakuum eingengt. **22** wurde als grüner Feststoff erhalten. Ausbeute: 71 mg (0.11 mmol, 63 %)

Smp.: Zers. >105 °C.  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORu}$  (678.70 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 61.9, H 6.2, N 4.1, gefunden: C 61.8, H 6.2, N 4.1.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (d,  $^3\text{J} = 6.1\text{Hz}$ , 6H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.06-2.17 (m, 2H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 2.31-2.41 (m, 2H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 2.40 (s, 12H,  $o\text{-C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2$ ), 2.48 (s, 6H,  $p\text{-C}_6\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 4.74 (s, 2H,  $\text{NCHCHN}$ ), 4.86 (septett,  $^3\text{J} = 6.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.00 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.77 (d, 1H,  $^3\text{J} = 8.3\text{Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.80-6.87 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.90 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 7.5\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 1.9\text{Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.07 (s, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_2\text{Me}_3$ ), 7.42-7.52 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 16.46 (s, 1H,  $\text{Ru}=\text{CH}$ ), (2H,  $\text{NCHCH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.0, 21.2 ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ ), 25.6 ( $\text{NCHCH}_2$ ), 62.2 ( $\text{NCHCHN}$ ), 74.8 ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 112.9, 122.2, 122.7, 127.4, 129.5, 129.6, 129.9 ( $\text{C}_6\text{H}_4$   $\text{C}_{2,3,4}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_2\text{Me}_3$   $\text{C}_{3,5}$ ), 138.6, 140.0, 145.6, 152.1 ( $\text{C}_6\text{H}_4$   $\text{C}_{1,6}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_2\text{Me}_3$   $\text{C}_{1,2,4,6}$ ), 213.2 ( $\text{NCN}$ ), 298.3 ( $\text{Ru}=\text{CH}$ ). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2972 m, 2919 s, 2854 w, 1607 w, 1589 s, 1575 s, 1476 vs, 1452 vs, 1418 s, 1384 vs, 1312 w, 1261 vs, 1236 vs, 1198 w, 1155 m, 1139 m, 1113 vs, 1098 w, 1034 m, 938 s, 877 w, 851 m, 841 m, 798 m, 746 s, 679 m, 663 w, 577 m. EI-MS [ $m/z$  (%): 678 (53) [ $\text{M}^+$ ], 600 (10) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{Cl}$ ], 563 (23) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{Cl} - \text{Cl}$ ], 494 (45) [ $(\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2)\text{RuCl}^+$ ], 458 (50) [ $(\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2)\text{Ru}^+$ ], 359 (45) [ $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2^+$ ], 41 (100) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ].

## 9.5. Metathese

### 9.5.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 1-(Toluol-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol

Das verwendete *N,N*-Diallyl-4-toluolsulfonamid wurde mit einer Kugelrohrdestille frisch destilliert ( $4.2 \cdot 10^{-1}$  mbar, 300 °C). Die Reaktion wurde in einer Carousel Reaction Station der Firma Discovery Technologies durchgeführt. Das Substrat wurde mit einer Sartorius CP225D-Waage (max. 220 g, Wiegebereich bis 80 g: D = 0.01 +/- 0.05 mg, bis 220 g: D = 0.1 +/- 0.1 mg) direkt in die Carousel Reaction Tubes eingewogen. Es erfolgte eine Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> so dass eine ca. 0.05 M Substratlösung vorlag. Die Röhrchen wurden in das Carousel gestellt, bei geöffnetem Hahn mit Argon gespült und 30 min am Rückfluss gekocht. Dann erfolgte die Zugabe der Katalysatorlösung. Von der Stammlösung (die Volumen wurden auf 1mg Kat auf 0.5 ml Toluol berechnet) wurden die berechneten Mengen zu den Substratlösungen gegeben. Die so erhaltenen Reaktionslösungen wurden bei 45 °C und geschlossenem Hahn die entsprechende Reaktionszeit erhitzt. Die Analyse der Umsätze erfolgte mittels HPLC. Dafür wurden aus jedem Reaction Tube sieben Tropfen abgenommen und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Die Probe wurde in Methanol aufgenommen und gemessen.

## 9.6. Aminierungen

### 9.6.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N-p*-Tolylmorpholin

In einem Schlenkrohr wurde eine Stammlösung aus 0.01 mmol Palladiumkatalysator und 1.5 mmol Kalium-*tert*-butanolat in 1.5 ml Dioxan 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Diese wurde in ein Reaktionsgefäß des Reaktionskarussells überführt. Dazu wurden 1.2 mmol Morpholin, 1.0 mmol *p*-Bromtoluol und 1.5 ml Dioxan gegeben und 16 h bei angegebener Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zum Rückstand eingengt. Das Verhältnis von Edukt (*p*-Bromtoluol) zu Produkt wurde über HPLC bestimmt.

### 9.6.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 4-(5-Benzoyloxy-2-[1,3]dioxolan-2-yl-phenyl)morpholin

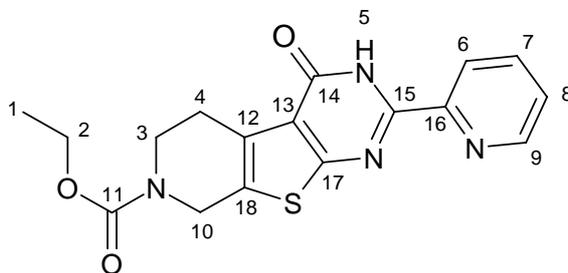
In einem Schlenkrohr wurden die entsprechenden Mengen an Palladiumkatalysator **19** und 1.5 mmol Kalium-*tert*-butanolat in 1.5 ml Dioxan 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Dazu wurden 1.2 mmol Morpholin, 1.0 mmol 2-(4-Benzoyloxy-2-bromo-phenyl)-[1,3]dioxolan und 1.5 ml Dioxan gegeben und 2 h bei angegebener Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, mit Ethylacetat extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zum Rückstand eingengt. Die Bestimmung des Umsatzes erfolgt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektren.

### 9.6.3. Synthese von Wirkstoffkandidaten

#### 9.6.3.1. 4-Oxo-2-pyridin-2-yl-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carbonsäureethylester (**23**)

41.8 g (155.5 mmol) 2-Amino-3-carbamoyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyridin-6-carbonsäureester, 15.2 ml (155.5 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd und 29.7 g (155.5 mmol) Natriumdisulfit wurden in 750 ml *N,N*-Dimethylacetamid 1.5 h bei 140 °C gerührt. Das Produkt fiel als Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Toluol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. **23** wurde als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 25 g (70.1 mmol, 45 %)



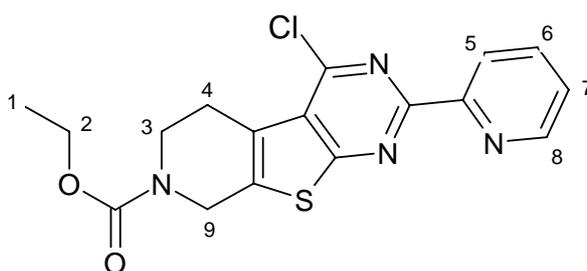
C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (356.40 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 57.3, H 4.5, N 15.7, gefunden: C 56.9, H 4.6, N 15.7. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, **1**), 3.15 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2H, **4**), 3.77 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 2H, **3**), 4.19 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, **2**), 4.70 (s, 2H, **10**), 7.44 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, **8**), 7.86 (td, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, **7**),

8.41 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, **6**), 8.60 (d,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H, **9**), 10.90 (s, 1H, **5**).  $^{13}\text{C}$ -NMR: (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.1 (**1**), 26.1 (**4**), 41.5 (**3**), 43.7 (**10**), 62.2 (**2**), 122.3 (**6**), 123.01 (**18**), 126.6 (**8**), 131.1 (**12**), 138.0 (**7**), 149.3 (**9**), 149.6 (**16**), 164.6 (**11**), 148.1, 155.9, 158.0 (**13+14+15+17**). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3338 m, 1692 vs, 1591 m, 1565 m, 1476 m, 1437 s, 1376 s, 1349 m, 1294 s, 1240 s, 1190 m, 1180 m, 1157 w, 1111 s, 1017 w, 953 m, 888 w, 838 w, 798 w, 775 m, 770 m, 738 m, 687 m, 669 w, 634 w, 559 w. EI-MS [ $m/z$  (%): 356 (16) [ $\text{M}^+$ ], 327 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ ], 283 (23) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5 - \text{CO}_2$ ].

#### 9.6.3.2. 4-Chloro-2-pyridin-2-yl-5,8-dihydro-6H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-7-carbonsäureethylester (**24**)

9.8 g (27.5 mmol) **23** wurden mit 50 ml (548 mmol)  $\text{POCl}_3$  versetzt und kräftig gerührt. Dazu wurden langsam 10 ml (58,8 mmol) Ethyldiisopropylamin getropft. Die Reaktionsmischung wurde drei Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde überschüssiges  $\text{POCl}_3$  im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Toluol aufgenommen und im Vakuum abdestilliert (fünfmal). Anschließend wurde die Substanz in 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und viermal mit je 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen (zügig arbeiten). Die organische Phase wurde abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum zum Rückstand abdestilliert. **24** wurde als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 10.5 g (24.9 mmol, 89 %)



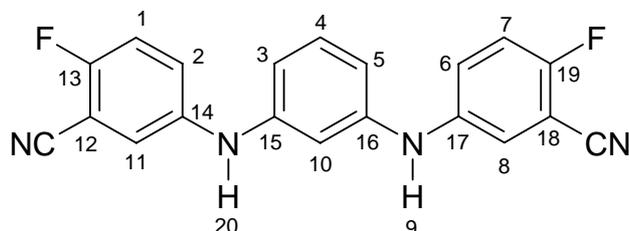
$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$  (374.06 g/mol). Analyse [%]: berechnet: C 54.5, H 4.0, N 15.0, gefunden: C 53.9, H 4.1, N 14.7.  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.23 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, **1**), 3.09 (t,  $^3J = 5.4$  Hz, 2H, **4**), 3.76 (t,  $^3J = 5.7$  Hz, 2H, **3**), 4.12 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H, **2**), 4.79 (s, 2H, **10**), 7.56 (ddd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H, **7**), 8.00 (td,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H, **6**), 8.39 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, **5**), 8.76 (d,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H, **8**).  $^{13}\text{C}$ -NMR: (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  14.5 (**1**), 25.7 (**4**), 40.2 (**3**), 43.5 (**9**), 61.2 (**2**), 123.7 (**5**), 125.4 (**7**), 137.4 (**6**), 149.6 (**8**),

169.1 (C=O), 125.6, 126.2, 136.7, 152.4, 152.8, 154.5, 157.0 (quartäre C). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1710 vs, 1568 m, 1537 m, 1486 s, 1443 s, 1429 s, 1415 s, 1387 s, 1379 m, 1348 m, 1328 m, 1310 s, 1242 s, 1201 s, 1140 m, 1108 s, 1045 m, 1014 w, 991 w, 981 w, 884 w, 844 m, 835 m, 807 w, 766 m, 741 w, 728 m, 697 w, 678 m, 618 w, 560 w. EI-MS [ $m/z$  (%): 374 (18) [ $M^+$ ], 345 (100) [ $M^+ - C_2H_5$ ], 301 (24) [ $M^+ - C_2H_5 - CO_2$ ].

### 9.6.3.3. *N,N*-Di(3-Cyano-4-Fluorophenyl)benzol-1,3-diamin (**25**)

In einem Schlenkrohr wurden 7.6 mg (0.03 mmol)  $Pd(OAc)_2$ , 29.2 mg (0.05 mmol) BINAP und 815 mg (2.5 mmol)  $Cs_2CO_3$  eingewogen. Unter Schutzgas erfolgte die Zugabe von 468 mg (2.2 mmol) 5-Bromo-2-fluorbenzonnitril, 123 mg (1.1 mmol) 1,3-Phenyldiamin und 10 ml Dioxan. Es wurde 16 h bei 110 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser gequenchet und dreimal mit 5 ml EE ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum zum Rückstand eingengt. Es folgte eine Trennung der entstandenen Produkte **25** und **26** über präparative HPLC. **25** wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 118 mg (30 %)



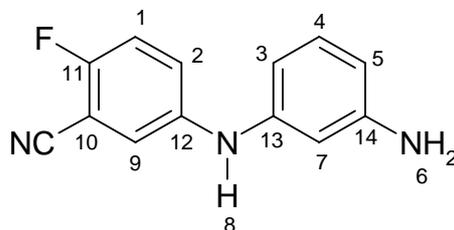
$^1H$ -NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  6.64 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 2H, **3+5**), 6.76 (s, 1H, **10**), 7.17 (t,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, **4**), 7.35 – 7.41 (m, 6H, **1+2+6+7+8+11**), 8.44 (s, 2H, **9+20**).  $^{13}C$ -NMR: (250 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  100.1 (d,  $^2J = 16.3$  Hz, **12+18**), 106.1 (**10**), 110.1 (**3+5**), 114.1 (CN), 117.2 (d,  $^3J = 20.6$  Hz, **1+7**), 119.2 (**8+11**), 123.5 (d,  $^4J = 7.4$  Hz, **2+6**), 130.1 (**4**), 140.8 (**15+16**), 143.4 (**14+17**), 156.2 (d,  $^1J = 247.8$  Hz, **13+19**). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390 m, 3366 m, 2243 w, 2232 w, 1603 m, 1590 m, 1544 m, 1503 w, 1403 w, 1345 w, 1248 w, 1227 m, 1199 w, 1164 w, 1150 w, 866 w, 845 w, 819 w, 812 w, 796 w, 759 w, 684 w, 481 w. EI-MS [ $m/z$  (%): 346 (100) [ $M^+$ ], 210 (35) [ $M^+ - C_7H_4N_2F$ ].

### 9.6.3.4. 5-(3-Amino-phenylamino)-2-fluorobenzonitril (26)

Durchführung wie **25**.

**26** wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 110 mg (28 %)



$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.64 (dt,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz,  $^4\text{J} = 1.2$  Hz, 1H, **5**), 6.80 – 6.85 (m, 2H, **3+7**), 7.22 (t,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz, 1H, **4**), 7.38 – 7.44 (m, 3H, **1+2+9**), 7.00 – 7.81 (sb, 2H, **6**), 8.60 (s, 1H, **8**).  $^{13}\text{C-NMR}$ : (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  100.2 (d,  $^2\text{J} = 16.0$  Hz, **10**), 108.2 (**7**), 112.4 (**5**), 112.8 (**3**), 114.1 (CN), 117.3 (d,  $^3\text{J} = 20.7$  Hz, **1**), 119.7 (**9**), 124.3 (d,  $^4\text{J} = 7.6$  Hz, **2**), 130.3 (**4**), 137.9 (**13**oder **14**), 140.2 (**12**), 143.5 (**13**oder**14**), 156.3 (d,  $1\text{J} = 248.3$  Hz, **11**). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3362 s, 2239 m, 1667 vs, 1620 s, 1606 s, 1594 s, 1543 s, 1503 vs, 1491 s, 1445 m, 1532 m, 1303 w, 1269 m, 1230 s, 1213 s, 1191 s, 1138 s, 862 m, 850 m, 827 m, 797 m, 782 m, 727 m, 633 m, 524 w, 483 w, 447 w, 431 w. EI-MS [ $m/z$  (%): 227 (100) [ $\text{M}^+$ ].

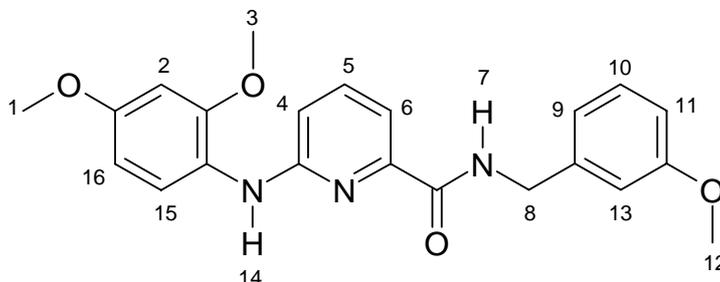
### 9.6.3.5. 6-(2,4-Dimethoxyphenylamino)pyridin-2-carboxylsäure-3-methoxybenzylamid (27)

- In einem Schlenkrohr wurden 17.6 mg (0.03 mmol) **19** und 105 mg (0.93 mmol)  $\text{KO}^t\text{Bu}$  in 5 ml Dioxan 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Es erfolgte unter Schutzgas die Zugabe von 109  $\mu\text{l}$  (0.74 mmol) 2,4-Dimethoxyanilin und 200 mg (0.62 mmol) 6-Bromopyridin-2-carboxylsäure-3-methoxybenzylamid.
- In einem Schlenkrohr wurden 4.2 mg (0.02 mmol)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 15.9 mg BINAP und 303 mg (0.93 mmol)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  eingewogen. Unter Schutzgas wurden 109  $\mu\text{l}$  (0.74 mmol) 2,4-Dimethoxyanilin, 200 mg (0.62 mmol) 6-Bromopyridin-2-carboxylsäure-3-methoxybenzylamid und 5 ml Dioxan zugegeben.

Die Reaktionsmischungen wurden 16 h bei 110 °C gerührt. Es wurde mit 3 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gequentscht, dreimal mit 5 ml EE extrahiert und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

getrocknet. Nach Einengen am Vakuum wurde das Rohprodukt über die präparative HPLC gereinigt und aus CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O lyophilisiert. **27** wurde als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute a) 5 mg (0.01 mmol, 4%), b) 158 mg (0.40 mmol, 64%).

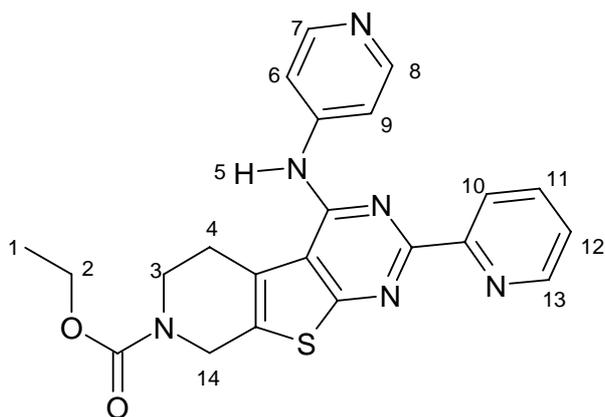


<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.74, 3.75, 3.78 (s, 9H, **1+3+12**), 4.47 (d, 3J = 6.0 Hz, 2H, **8**), 6.45 (dd, 3J = 8.7 Hz, 4J = 2.5 Hz, 1H, **16**), 6.63 (d, 4J = 2.5 Hz, 1H, **2**), 6.84 (dd, 3J = 9.2 Hz, 4J = 2.1 Hz, 1H, **9**), 7.24 (s, 1H, **11**), 6.88 – 6.90 (m, 3H, **11+13+15**), 7.27 (t, 3J = 7.6 Hz, 1H, **10**), 7.33 (d, 3J = 7.2 Hz, 1H, **4**), 7.57 (d, 3J = 8.7 Hz, 1H, **6**), 7.66 (t, 3J = 7.7 Hz, 1H, **5**), 8.21 (s, 1H, **14**), 8.52 (s, 1H, **7**). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 43.5 (**8**), 54.9, 55.1, 55.4 (**1+3+12**), 99.1 (**2**), 104.1 (**16**), 111.3 (**6**), 112.1 (**11**), 112.2 (**4**), 113.0 (**13**), 119.3 (**9**), 123.8 (**15**), 129.3 (**10**), 138.4 (**5**), 121.5, 140.4, 146.8, 152.4, 155.4, 156.6, 159.3, 163.7 (quartäre C). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3378 m, 2920 s, 2838 s, 2323 w, 2197 w, 1869 w, 1696 s, 1653 s, 1597 s, 1544 s, 1465 m, 1282 m, 1170 m, 1141 m, 1045 w, 987 w, 819 w, 764 w, 720 w, 551 w, 495 w. EI-MS [m/z (%): 393 (100) [M<sup>+</sup>], 378 (2) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 363 (5) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 348 (2) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>], 230 (80) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>9</sub> – C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>].

#### 9.6.3.6. 2-Pyridin-2-yl-4-(pyridin-4-ylamino)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrido-[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester (**28**)

In einem Schlenkrohr wurden 40 mg (0.08 mmol) **19** und 343 mg (3.06 mmol) KO<sup>t</sup>Bu in 5 ml Dioxan 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 230 mg (2.45 mmol) 4-Aminopyridin und 766 mg (2.04 mmol) **24**. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei 110 °C gerührt. Es wurde mit 3 ml H<sub>2</sub>O gequentscht, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde über präparative HPLC aufgereinigt. **28** wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 38 mg (0.09 mmol, 4%).

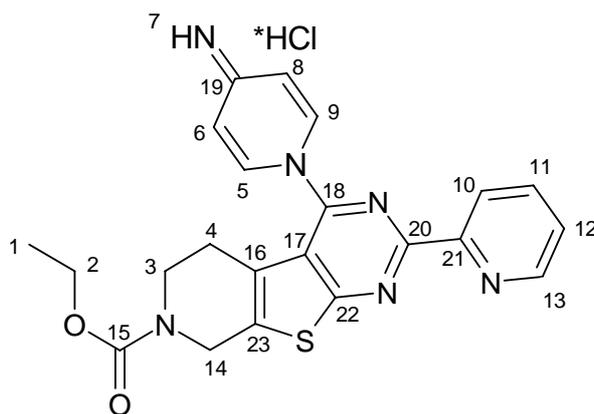


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.24 (t,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, 3H, **1**), 3.25 (m, 2H, **4**), 3.76 (m, 2H, **3**), 4.13 (q,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, **2**), 4.84 (s, 2H, s, 2H, **14**), 7.61 (ddd,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz,  $^3\text{J} = 6.2$  Hz,  $^4\text{J} = 1.2$  Hz, 1H, **12**), 8.06 (td,  $^3\text{J} = 7.8$  Hz,  $^4\text{J} = 1.6$  Hz, 1H, **11**), 8.18 (d,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz, 2H, **6+9**), 8.44 (d,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz, 1H, **10**), 8.68 (d,  $^3\text{J} = 7.2$ , 2H, **7+8**), 8.80 (d,  $^3\text{J} = 4.1$  Hz, 1H, **13**), 10.30 (s, 1H, **5**).  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  15.8 (**1**), 26.0 (**4**), 41.8 (**3**), 44.4 (**14**), 61.9 (**2**), 115.0 (**6+9**), 124.2 (**10**), 124.9 (**12**), 137.9 (**11**), 142.0 (**7+8**), 150.1 (**13**). (quartäre C konnten auch bei langer Messzeit nicht detektiert werden). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1689 s, 1640 w, 1616 w, 1539 w, 1486 s, 1439 w, 1413 m, 1389 w, 1340 w, 1307 w, 1241 w, 1217 w, 1201 m, 1184 w, 1131 w, 1118 w, 1054 w, 1001 w, 824 m, 798 w, 782 w, 765 w, 718 w, 703 w, 685 w, 632 w, 542 w, 511 w. EI-MS [ $m/z$  (%): 432 (100) [ $\text{M}^+$ ], 403 (10) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ ], 359 (69) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}$ ], 265 (5) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{CO} - \text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2$ ].

#### 9.6.3.7. 4-(4-Imino-4*H*-pyridin-1-yl)-2-pyridin-2-yl-5,8-dihydro-6*H*-pyrido-[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester-hydrochlorid (**29**)

In einem Schlenkrohr wurden 115 mg (1.22 mmol) 4-Aminopyridin und 600 mg (1.60 mmol) **24** in 15 ml Dioxan 16 bei 110 °C gerührt. **29** schied sich als Feststoff an der Gefäßwand ab. Die Lösung enthielt nicht umgesetztes **24** und durch Rückreaktion entstandenes **23**. Die Lösung wurde dekantiert und der Feststoff über präparative HPLC gereinigt. Nach Lyophilisieren aus  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  wurde **29** als hellgelber Feststoff erhalten.

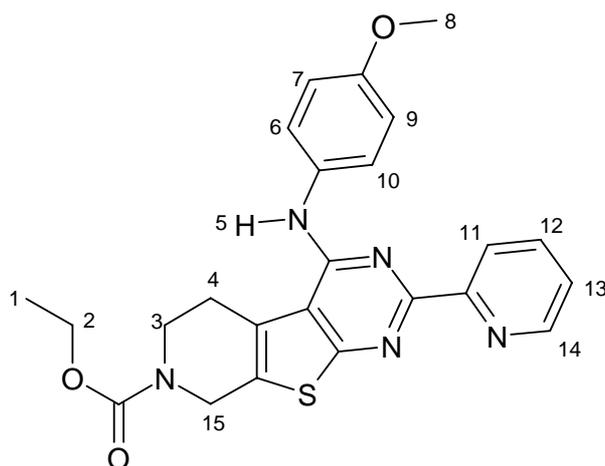
Ausbeute: 206 mg (0.47 mmol, 30 %).



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.24 (t,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, 3H, **1**), 2.52 (m, 2H, **4**) 3.62 (m, 2H, **3**), 4.13 (q,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, 2H, **2**), 4.89 (s, 1H, **14**), 7.07 (d,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz, 2H, **6+8**), 7.62 (ddd,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz,  $^3\text{J} = 5.8$  Hz,  $^4\text{J} = 1.2$  Hz, 1H, **12**), 8.07 (td,  $^3\text{J} = 7.7$  Hz,  $^4\text{J} = 1.8$  Hz, 1H, **11**), 8.52 (d,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz, 1H, **10**), 8.63 (d,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz, 2H, **5+9**), 8.80 (d,  $^3\text{J} = 4.0$  Hz, 1H, **13**), 8.94 (s, 2H, **7**).  $^{13}\text{C-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  14.5 (**1**), 25.3 (**4**), 40.2 (**3**), 43.8 (**14**), 61.3 (**2**), 109.1 (**6+8**), 122.5 (**17**), 124.0 (**10**), 124.7 (**16**), 125.7 (**12**), 137.9 (**11**), 138.2 (**23**), 142.4 (**5+9**), 149.6 (**13**), 152.4 (**21**), 152.7 (**18**), 154.8 (**15**), 156.8 (**20**), 160.3 (**19**), 171.9 (**22**). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3372 m, 3103 m, 1686 s, 1649 s, 1573 w, 1542 m, 1501 m, 1428 m, 1391 m, 1377 m, 1342 w, 1311 m, 1239 m, 1201 s, 1174 s, 1132 s, 837 w, 799 w, 778 w, 747 w, 723 w, 703 w, 585 w, 499 w. ESI-MS [ $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  70 : 30 m/z (%): 433 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 9.6.3.8. 4-(4-Methoxyphenylamino)-2-pyridin-2-yl-5,8-dihydro-6H-pyrido-[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester (**30**)

In einem Schlenkrohr wurden 600 mg (1.43 mmol) **24** und 175 g (1.43 mmol) *p*-Anisidin 16 h in 8 ml Dioxan bei 110 °C gerührt. Das Produkt schied sich als Feststoff ab. Die Lösung wurde dekantiert und der Feststoff über die präparative HPLC gereinigt. Nach Lyophilisieren aus  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  wurde **30** als orangefarbener Feststoff erhalten.

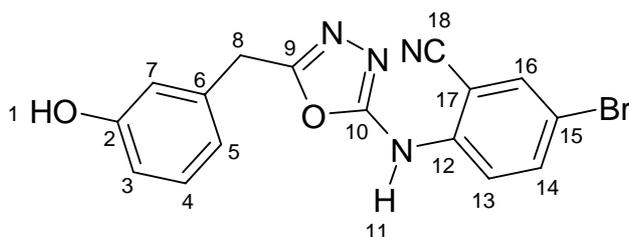


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.24 (t,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, 3H, **1**), 3.27 (m, 2H, **4**), 3.76 (m, 2H, **3**), 3.79 (s, 3H, **8**), 4.13 (q,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, 2H, **2**), 4.77 (s, 2H, **15**), 7.00 (d,  $^3\text{J} = 9.0$  Hz, 2H, **6+10**), 7.64 (d,  $^3\text{J} = 8.9$  Hz, 2H, **7+9**), 7.82 (ddd,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz,  $^3\text{J} = 4.8$  Hz,  $^4\text{J} = 2.1$  Hz, 1H, **13**), 8.33 – 8.39 (m, 3H, **5+11+12**), 8.79 (d,  $^3\text{J} = 5.1$  Hz, 1H, **14**).  $^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  14.5 (**1**), 25.4 (**4**), 40.6 (**3**), 43.4 (**15**), 55.2 (**8**), 61.2 (**2**), 113.6 (**6+10**), 124.4 (**7+9**), 126.5 (**13**), 131.4 (**12**), 142.3 (**11**), 145.7 (**14**), 115.7, 126.1, 150.1, 153.1, 154.6, 155.2, 156.0, 165.6 (quartäre C). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433 m, 2918 w, 2850 w, 1693 vs, 1603 m, 1561 s, 1502 s, 1466 w, 1430 m, 1386 w, 1340 w, 1305 w, 1240 m, 1200 m, 1175 m, 1124 m, 1032 w, 1007 w, 948 w, 828 w, 798 w, 769 w, 719 w, 518 w. APCI-MS [ $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  70 : 30 m/z (%): 462 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 391 (7)  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2]^+$ .

#### 9.6.3.9. 2-Fluoro-5-[5-(3-hydroxybenzyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino]benzonitril (**31**)

In einem Schlenkrohr wurden 200 mg (1.05 mmol) 3-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)phenol und 209 mg (1.05 mmol) 5-Bromo-2-fluorobenzonitril 16 h in 10 ml Dioxan bei 110 °C gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. **31** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 217 mg (0.58 mmol, 67%).

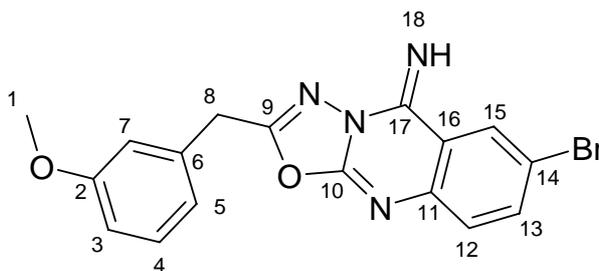


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  4.10 (s, 2H, **8**), 6.91 (d,  $^3\text{J} = 9.0$  Hz, 1H, **13**), 7.09 (dd,  $^3\text{J} = 8.1$  Hz,  $^4\text{J} = 1.6$  Hz, 1H, **5**), 7.14 (s, 1H, **7**), 7.19 (d,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz, 1H, **3**), 7.24 (s, 1H, **11**), 7.45 (t,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz, 1H, **4**), 7.84 (dd,  $^3\text{J} = 9.0$  Hz,  $^4\text{J} = 2.4$  Hz, 1H, **14**), 8.20 (d,  $^4\text{J} = 2.3$  Hz, 1H, **16**).  $^{13}\text{C-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  30.3 (**8**), 118.0 (**3**), 119.4 (**13**), 119.8 (**7**), 125.5 (**5**), 130.5 (**4**), 136.0 (**16**), 137.9 (**14**), 104.8, 114.4, 114.6, 137.6, 154.7, 157.9 (quartäre C, auch über HMBC nicht eindeutig zuordenbar). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3397 b, 2232 w, 1734 s, 1669 m, 1637 m, 1610 m, 1588 m, 1479 vs, 1449 m, 1391 w, 1253 s, 1197 s, 1183 s, 1144 s, 1013 w, 959 w, 882 w, 832 w, 798 w, 720 m, 690 w, 643 w, 486 w, 466 w. EI-MS [ $m/z$  (%): 370 (95) [ $\text{M}^+$ ], 327 (20) [ $\text{M}^+ - \text{CNOH}$ ].

#### 9.6.3.10. 6-Bromo-2-(3-methoxybenzyl)-1-oxa-3,3a,9-triaza-cyclopenta[b]naphthalen-4-ylidenamin (**32**)

In einem Schlenkrohr wurden 200 mg (0.98 mmol) 5-(3-Methoxybenzyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamin und 195 mg (0.98 mmol) 5-Bromo-2-fluorobenzonitril 16 h bei 110 °C in 10 ml Dioxan gerührt. Es bildeten sich eine gelbe klare Lösung und ein feiner farbloser Niederschlag. Die Lösung wurde abfiltriert und im Vakuum eingengt. Anschließend folgte eine Reinigung über präparative HPLC. **32** wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 404 g (1.25 mmol, 54%).



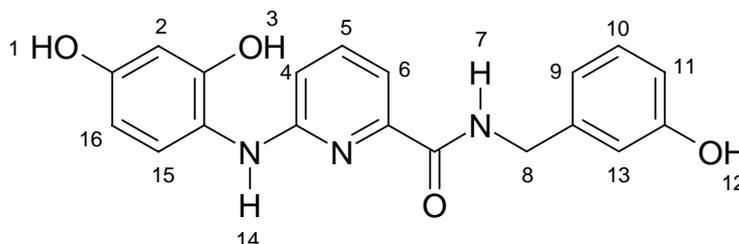
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.73 (s, 3H, **1**), 4.18 (s, 2H, **8**), 6.61 (dd,  $^3\text{J} = 8.3$  Hz,  $^4\text{J} = 2.4$  Hz, 1H, **3**), 6.90 – 6.93 (m, 2H, **5+7**), 7.23 (t,  $^3\text{J} = 8.1$  Hz, 1H, **4**), 7.36 (d,  $^3\text{J} = 8.8$  Hz, 1H, **12**), 7.83 (dd,  $^3\text{J} = 8.8$  Hz,  $^4\text{J} = 2.3$  Hz, 1H, **13**), 8.18 (d,  $^4\text{J} = 2.2$  Hz, 1H, **15**), 12.34 (s, 1H, **18**).  $^{13}\text{C-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  34.2 (**8**), 54.9 (**1**), 111.8 (**3**), 112.0 (**16**), 114.8 (**7**), 115.0 (**14**), 1118.3 (**17**), 121.15 (**5**), 125.8 (**15**), 129.4 (**4**), 135.1 (**13**), 136.1 (**11**), 138.7 (**6**), 143.5 (**10**), 151.8 (**11**), 159.3 (**2**), 165.2 (**9**). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3443 b, 2920 w, 1738 vs, 1653 w, 1624 w, 1594 w, 1558 w, 1491 w, 1469 w, 1427 w, 1363 w, 1331 w, 1260 m, 1208

w, 1187 w, 1150 w, 1134 w, 1071 w, 1036 w, 827 w, 778 w, 758 w, 738 w, 712 w, 689 w, 509 w, 466 w. APCI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 769 (1) [2M + H]<sup>+</sup>, 402 (38) [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 385 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

### 9.6.3.11. 6-(2,4-Dihydroxyphenylamino)pyridin-2-carboxysäure-3-hydroxybenzylamid (33)

In einem Kolben wurden 157 mg (0.351 mmol) **27** und 332 µl (3.51 mmol) BBr<sub>3</sub> in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Methanol versetzt und über präparative HPLC gereinigt. Nach Lyophilisieren aus CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O wurde **33** als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 10 mg (0.03 mmol, 8%).

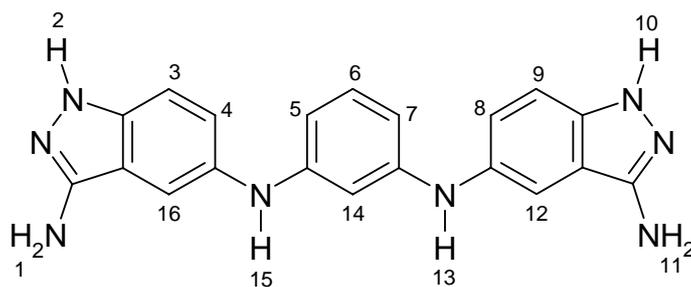


<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.44 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 2H, **8**), 6.27 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H, **16**), 6.44 (d, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H, **2**), 6.65 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, **11**), 6.72 – 6.75 (m, 2H, **9+13**), 6.87 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, **4**), 7.11 – 7.14 (m, 2H, **10+15**), 7.48 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H, **6**), 7.86 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H, **5**), 9.22 (s, 1H, **14**). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 42.6 (**8**), 103.2 (**2**), 110.9 (**6**), 111.3 (**6**), 113.4 (**4**), 113.9, 114.1 (**11+13**), 117.7 (**9**), 126.7, 129.4 (**10+15**), 139.9 (**5**), 114.4, 141.5, 152.2, 154.4, 156.4, 156.6, 157.4 (quartäre C). EI-MS [m/z (%): 351 (100) [M<sup>+</sup>], 334 (6) [M<sup>+</sup> – OH], 244 (15) [M<sup>+</sup> – OH – C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>], 202 (94) [M<sup>+</sup> – OH – C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> – NHCO].

### 9.6.3.12. N,N-Di(3-Aminoindazol)benzol-1,3-diamin (34)

In einem verschlossenen Schraubdeckelglas wurden 112 mg (0.32 mmol) **25** und 564 µl (11.6 mmol) Hydraziniumhydroxid in 2.5 ml 1-Butanol 24 h bei 120 °C gerührt. **34** schied sich als Feststoff an der Gefäßwand ab während **34a** in Lösung verblieb. Lösung und Feststoff wurden getrennt und über präparative HPLC gereinigt. Nach Lyophilisieren aus CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O lag **34** als beiger Feststoff vor.

Ausbeute: 86 mg (0.23 mmol, 72 %).



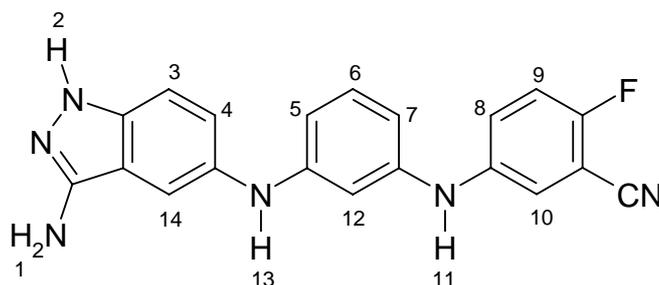
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.16 (sb, 4H, **1+11**), 6.27 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 2.0$  Hz, 2H, **5+7**), 6.50 (s, 1H, **14**), 6.92 (t,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, **6**), 7.05 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 2H, **4+8**), 7.15 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H, **3+9**), 7.39 (d,  $4J = 1.3$  Hz, 2H, **12+16**), 7.65 (s, 2H, **13+15**), 11.12 (sb, 2H, **2+10**).  $^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  100.6 (**14**), 104.9 (**5+7**), 109.8 (**3+9+12+16**), 122.7 (**4+8**), 129.3 (**6**), 114.9, 133.8, 138.2, 146.9, 148.4 (= quartäre C). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3314 m, 1603 vs, 1531 vs, 1491 s, 1443 m, 1321 w, 1229 w, 1163 w, 1052 w, 990 w, 949 w, 809 w, 768 m, 738 w, 692 w, 482 w. APCI-MS [ $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  70 : 30 m/z (%): 741 (8) [ $2\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , 371 (100) [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

#### 9.6.3.12. *N*-(3-Cyano-4-Fluorophenyl)-*N'*-(3-Aminoindazol)benzol-1,3-diamin (**34a**)

Durchführung wie für Produkt **34**.

**34a** wurde als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 19 mg (0.05 mmol, 17%)



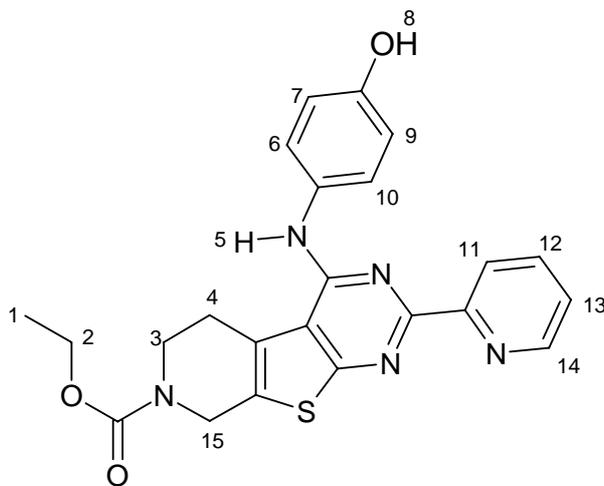
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.45 (dd,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, **5/7**), 6.55 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, **5/7**), 6.65 (s, 1H, **12**), 7.08 (t,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, **6**), 7.17 (dd,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, **4**), 7.27 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H, **3**), 7.33 – 7.38 (m, 3H, **8+9+10**), 7.52 (s, 1H, **14**), 7.92 (sb, 1H, **11/13**), 8.32 (s, 1H, **11/13**), 11.66 (sb, 1H, **2**). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3376 m, 2924 w, 2236 w, 1676 vs, 1604 m, 1524 m, 1498 vs, 1437 w, 1386 w, 1313 w, 1201 s, 1136 m, 840 w,

800 w, 723 w, 692 w, 518 w, 482 w. APCI-MS [ $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  70 : 30 m/z (%): 366 (100) [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

### 9.6.3.13. 4-(4-Hydroxyphenylamino)-2-piridin-2-yl-5,8-dihydro-6H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-carboxylsäureethylester (**35**)

In einem Kolben wurden 98 mg (0.21 mmol) **30** in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Dazu wurden mit einer Pipette unter kräftigem Rühren 201  $\mu\text{l}$  (2.12 mmol)  $\text{BBr}_3$  getropft. Es bildete sich sofort eine orangefarbene Suspension, welche 2 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Anschließend wurden 5 ml MeOH zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Nach Lyophilisieren aus  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  wurde **35** als orangefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 42 mg (0.09 mmol, 44 %).



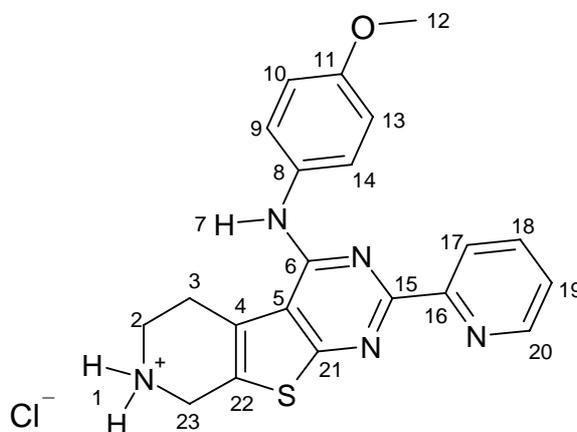
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.24 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, **1**), 3.26 (m, 2H, **4**), 3.76 (m, 2H, **3**), 4.12 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2 H, **2**), 4.76 (s, 1H, **15**), 6.83 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2 H, **6+10**), 7.49 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H, **7+9**), 7.83 (ddd, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, **13**), 8.34 – 8.39 (m, 3H, **5+11+12**), 8.79 (d, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 1H, **14**). <sup>13</sup>C-NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  14.5 (**1**), 25.4 (**4**), 40.8 (**3**), 43.4 (**15**), 61.2 (**2**), 114.9 (**6+7**), 124.3 (**11** oder **12**), 124.9 (**7+9**), 126.6 (**13**), 142.6 (**11** oder **12**), 145.6 (**14**), 115.6, 126.1, 129.6, 131.3, 149.9, 153.0, 154.4, 154.6, 155.4, 165.3 (quartäre C). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3437 m, 1683 vs, 1605 m, 1564 s, 1499 s, 1437 m, 1379 w, 1340 w, 1308 w, 1241 m, 1203 m, 1178 m, 1127 m, 1009 w, 950 w, 834 w, 799,

w, 768 w, 772 w, 721 w, 696 w, 676 w, 564 w, 518 w. APCI-MS [ $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  70 : 30 m/z (%): 448 (100) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 376 (13) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2$ ].

#### 9.6.3.14. (4-Methoxyphenyl)-(2-pyridin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amin hydrochlorid (**36**)

In einem Kolben wurden 300 mg (0.56 mmol) **30** mit 2 ml 37%iger HCl versetzt und 24 h bei 140 °C gerührt. Der Umsatz war unvollständig. **36** wurde über präparative HPLC abgetrennt und aus  $\text{H}_2\text{O}$  lyophilisiert. **36** lag als orangefarbener Feststoff vor.

Ausbeute: 50 mg (0.13 mmol, 24 %)

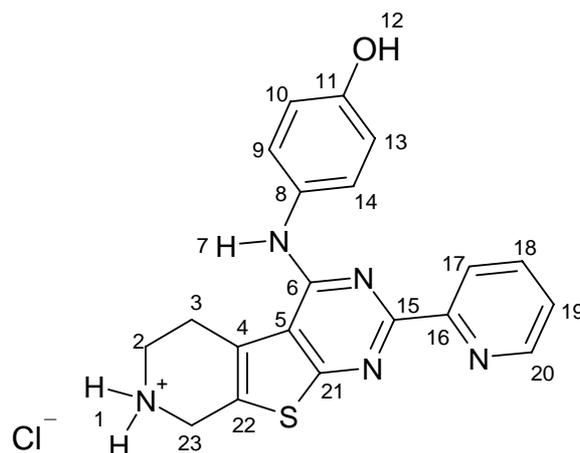


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.47 (m, 2H, **2**), 3.57 (m, 2H, **3**), 3.80 (s, 3H, **12**), 4.91 (s, 2H, **23**), 7.02 (d,  $^3\text{J} = 9.1$  Hz, 2H, **10+13**), 7.63 (d,  $^3\text{J} = 9.0$  Hz, 2H, **9+14**), 8.06 (ddd,  $^3\text{J} = 7.4$  Hz,  $^3\text{J} = 6.1$  Hz,  $^4\text{J} = 1.3$  Hz, 1H, **19**), 8.40 (d,  $^3\text{J} = 7.8$  Hz, 1H, **17**), 8.61 (td,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz,  $^4\text{J} = 1.6$  Hz, 1H, **18**), 8.83 (s, 1H, **7**), 8.85 (dd,  $^3\text{J} = 5.6$  Hz,  $^4\text{J} = 1.5$  Hz, 1H, **20**), 10.42 (s, 2H, **1**).  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  22.5 (**3**), 39.9 (**2**), 41.3 (**23**), 55.3 (**12**), 113.7 (**10+13**), 115.6 (**5**), 125.0 (**17**), 125.1 (**9+14**), 125.4 (**4**), 127.6 (**19+22**), 131.0 (**8**), 143.9 (**20**), 145.6 (**18**), 147.6 (**16**), 151.3 (**15**), 155.6 (**6**), 156.4 (**11**), 165.5 (**21**). FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3441 m, 2917 m, 2792 m, 2593 m, 1604 m, 1563 vs, 1501 vs, 1421 m, 1408 m, 1370 w, 1339 w, 1305 w, 1249 m, 1215 m, 1177 m, 1146 w, 1088 w, 1026 m, 974 w, 888 w, 830 w, 771 w, 744 w, 692 w, 517 w. EI-MS [ $\text{m/z}$  (%): 389 (100) [ $\text{M}^+$ ], 374 (24) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 358 (22) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$ ], 282 (4) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4$ ], 267 (9) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH}$ ].

**9.6.3.14. 4-(2-Pyridin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)phenol (37)**

In einem Kolben wurden 142 mg (0.32 mmol) **35** mit 2 ml 37%iger HCl versetzt und 24 h bei 140 °C gerührt. Der Umsatz war unvollständig. **37** wurde über präparative HPLC abgetrennt und aus H<sub>2</sub>O lyophilisiert. **37** lag als orangefarbener Feststoff vor.

Ausbeute: 69 mg (0.18 mmol, 58 %)



<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.51 (m, 4H, **2+3**), 4.50 (s, 2H, **23**), 6.86 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H, **10+13**), 7.47 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H, **9+14**), 7.96 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1H, **19**), 8.39 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H, **17**), 8.51 (td, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, **18**), 8.66 (s, 1H, **8**), 8.84 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1H, **20**), 10.04 (s, 2H, **1**). <sup>13</sup>C-NMR (250 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 25.2 (**3**), 43.5 (**2**), 45.1 (**23**), 117.7 (**5**), 118.3 (**10+13**), 126.0 (**9+14**), 126.7 (**4**), 127.6 (**19**), 130.3 (**17**), 130.7 (**22**), 132.6 (**8**), 144.5 (**20**), 148.1 (**16**), 149.6 (**18**), 152.9 (**15**), 155.5 (**11**), 157.0 (**6**), 168.1 (**21**). FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3461 w, 1683 vs, 1611 s, 1569 s, 1501 s, 1428 m, 1370 w, 1305 w, 1253 m, 1205 vs, 1136 s, 1012 w, 881 w, 837 m, 802 m, 768 m, 723 m, 689 w, 675 w, 513 w. ESI-MS [H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 70 : 30 m/z (%): 773 (100) [2M + Na]<sup>+</sup>, 376 (58) [M + H]<sup>+</sup>.

## 9.7. Röntgenstrukturanalysen

### 9.7.1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (1)

Summenformel	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub>	
Molmasse	376.57	
Temperatur	193(2) K	
Strahlung	MoK $\alpha$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Scanmodus	$\Phi$ -Oszillation	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P $\bar{1}$	
Zelldimensionen	$a = 8.8842(15)$ Å	$\alpha = 81.57(2)^\circ$
	$b = 11.4609(19)$ Å	$\beta = 88.39(2)^\circ$
	$c = 11.590(2)$ Å	$\gamma = 85.66(2)^\circ$
Zellvolumen	1163.9(3) Å <sup>3</sup>	
Formeleinheiten pro Zelle Z	2	
Berechnete Dichte	1.075 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.062 mm <sup>-1</sup>	
Kristallgröße	0.43 x 0.32 x 0.28 mm	
Gemessener $\theta$ -Bereich	2.71 bis 25.68°	
Anzahl der gemessenen Reflexe	9133	
Unabhängige Reflexe	3581 (Rint = 0.1531)	
Absorptionskorrektur	keine	
Max. und min. Transmission	0.9829 und 0.9738	
Diffraktometer	Stoe IPDS	
Strukturlösung	Direkte Methoden	
Strukturlösungsprogramm	SIR97 (Giacovazzo et al., 1997)	
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares gegen F <sup>2</sup>	
Strukturverfeinerungsprogramm	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)	
Daten / Restraints / Parameter	3581 / 160 / 265	
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0612, wR2 = 0.1333	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.2102, wR2 = 0.1822	
Wichtungsschema	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.06P)^2]$ mit $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
GooF (alle Daten)	0.743	

Größtes Maximum und Minimum 0.161 und -0.144 eÅ<sup>-3</sup>

Verfeinerung nach F<sup>2</sup> mit ALLEN Reflexen. Die gewichteten R-Werte wR2 und alle GooF's basieren auf F<sup>2</sup>. Die konventionellen R-Werte R1 basieren auf F, wobei F für negative F<sup>2</sup> gleich Null gesetzt wird. Das Ablehnungskriterium  $F^2 > 2 \sigma(F^2)$  wird nur zum Berechnen von R(obs) etc. verwendet. Zur Verfeinerung wurden alle Reflexe herangezogen. Grundsätzlich gilt: Auf F<sup>2</sup> bezogene R-Werte sind statistisch etwa doppelt so groß wie die auf F basierenden. Auf ALLE Reflexe bezogene R-Werte sind noch größer.

Der untersuchte Kristall war verzwillingt (siehe auch R(int)). Eine Zwillingsintegration führt wegen vieler überlappender Reflexe zu einem starken Datenverlust. Die gewonnenen Reflexintensitäten sind verfälscht. Die Strukturparameter sollten daher NICHT überbewertet werden. Lediglich die grundsätzliche Geometrie des Moleküls ist hinreichend gesichert. Die Wasserstoffatome wurden geometrisch lokalisiert. Für die Verfeinerung wurde ein Reitermodell angenommen. Als Temperaturfaktor wurde der 1.5-fache Wert (CH<sub>3</sub>-Gruppen), der 1.2-fache Wert (CH-Gruppen) bzw. der 1.2-fache Wert (Cp-H oder Ar-H) des äquivalenten isotropen Temperaturfaktors desjenigen C-Atoms eingesetzt, an welches das jeweilige H-Atom gebunden ist.

Einzelheiten können dem Handbuch für das Verfeinerungsprogramm SHELXL entnommen werden.

### 9.7.2. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (2)

Summenformel	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> BF <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	
Molmasse	473.37	
Temperatur	193(2) K	
Strahlung	MoKα	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Scanmodus	Φ-Oszillation	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	C2/c	
Zelldimensionen	$a = 8.4913(15)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 14.3073(16)$ Å	$\beta = 98.63(2)^\circ$

	$c = 22.020(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$2644.9(7) \text{ \AA}^3$	
Formeleinheiten pro Zelle Z	4	
Berechnete Dichte	$1.189 \text{ Mg/m}^3$	
Absorptionskoeffizient	$0.088 \text{ mm}^{-1}$	
Kristallgröße	$0.32 \times 0.28 \times 0.14 \text{ mm}$	
Gemessener $\theta$ -Bereich	2.81 bis $22.72^\circ$	
Anzahl der gemessenen Reflexe	8738	
Unabhängige Reflexe	1708 ( $R_{\text{int}} = 0.1001$ )	
Absorptionskorrektur	keine	
Max. und min. Transmission	0.9878 und 0.9723	
Diffraktometer	Stoe IPDS	
Strukturlösung	Direkte Methoden	
Strukturlösungsprogramm	SIR97 (Giacovazzo et al., 1997)	
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares gegen $F^2$	
Strukturverfeinerungsprogramm	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)	
Daten / Restraints / Parameter	1708 / 109 / 194	
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0605$ , $wR_2 = 0.1404$	
R-Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.1333$ , $wR_2 = 0.1663$	
Wichtungsschema	$w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.0800P)^2]$ mit $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$	
GooF (alle Daten)	0.828	
Größtes Maximum und Minimum	0.176 und $-0.088 \text{ e\AA}^{-3}$	

Verfeinerung nach  $F^2$  mit ALLEN Reflexen. Die gewichteten R-Werte  $wR_2$  und alle GooF's basieren auf  $F^2$ . Die konventionellen R-Werte  $R_1$  basieren auf  $F$ , wobei  $F$  für negative  $F^2$  gleich Null gesetzt wird. Das Ablehnungskriterium  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  wird nur zum Berechnen von  $R(\text{obs})$  etc. verwendet. Zur Verfeinerung wurden alle Reflexe herangezogen. Grundsätzlich gilt: Auf  $F^2$  bezogene R-Werte sind statistisch etwa doppelt so groß wie die auf  $F$  basierenden. Auf ALLE Reflexe bezogene R-Werte sind noch größer.

Keine Intensitäten bei hohen Theta-Werten! Die Raumgruppe  $C2/c$  mit dem Anion und einem fehlgeordneten Kation auf der 2-zähligen Achse wurde gegenüber  $Cc$  (ohne Fehlordnung) bevorzugt, weil dadurch die Parameterzahl reduziert werden konnte. Die Wasserstoffatome wurden geometrisch lokalisiert. Für die Verfeinerung wurde ein Reitermodell angenommen.

Als Temperaturfaktor wurde der 1.5-fache Wert (CH<sub>3</sub>-Gruppen) und für alle anderen H-Atome der 1.2-fache Wert des äquivalenten isotropen Temperaturfaktors desjenigen C-Atoms eingesetzt, an welches das jeweilige H-Atom gebunden ist.

Einzelheiten können dem Handbuch für das Verfeinerungsprogramm SHELXL entnommen werden.

### 9.7.3. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (3)

Summenformel	C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	
Molmasse	507.95	
Temperatur	193(2) K	
Strahlung	MoK $\alpha$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Scanmodus	$\Phi$ -Oszillation	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /c	
Zelldimensionen	$a = 10.0749(8)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16.9518(12)$ Å	$\beta = 99.011(10)^\circ$
	$c = 16.6085(15)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	2801.5(4) Å <sup>3</sup>	
Formeleinheiten pro Zelle Z	4	
Berechnete Dichte	1.204 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.345 mm <sup>-1</sup>	
Kristallgröße	0.37 x 0.31 x 0.28 mm	
Gemessener $\theta$ -Bereich	2.70 bis 26.73°	
Anzahl der gemessenen Reflexe	23026	
Unabhängige Reflexe	5941 (Rint = 0.1253)	
Absorptionskorrektur	keine	
Max. und min. Transmission	0.9095 und 0.8829	
Diffraktometer	Stoe IPDS	
Strukturlösung	Direkte Methoden	
Strukturlösungsprogramm	SIR97 (Giacovazzo et al., 1997)	
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares gegen F <sup>2</sup>	

Strukturverfeinerungsprogramm	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)	
Daten / Restraints / Parameter	5941 / 2 / 308	
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0552, wR2 = 0.1188	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.1774, wR2 = 0.1528	
Wichtungsschema	$w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.06P)^2]$ mit $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$	
GooF (alle Daten)	0.720	Größtes Maximum und Minimum 0.430 und -0.610 eÅ <sup>-3</sup>

Der untersuchte Kristall wies kleinere Aufwachungen auf. Daraus resultieren der relativ hohe Mittelungs-R-Wert Rint sowie die hohen Endgültigen R-Werte. Verfeinerung nach  $F^2$  mit ALLEN Reflexen. Die gewichteten R-Werte wR2 und alle GooF's basieren auf  $F^2$ . Die konventionellen R-Werte R1 basieren auf F, wobei F für negative  $F^2$  gleich Null gesetzt wird. Das Ablehnungskriterium  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  wird nur zum Berechnen von R(obs) etc. verwendet. Zur Verfeinerung wurden alle Reflexe herangezogen. Grundsätzlich gilt: Auf  $F^2$  bezogene R-Werte sind statistisch etwa doppelt so groß wie die auf F basierenden. Auf ALLE Reflexe bezogene R-Werte sind noch größer.

C(17) ist fehlgeordnet (Besetzungsfaktor 0.9). Außerdem sind die H-Atome an C(24) rotationsfehlgeordnet. Die Wasserstoffatome wurden geometrisch lokalisiert. Für die Verfeinerung wurde ein Reitermodell angenommen. Als Temperaturfaktor wurde der 1.5-fache Wert (CH<sub>3</sub>-Gruppen) und für alle anderen H-Atome der 1.2-fache Wert des äquivalenten isotropen Temperaturfaktors desjenigen C-Atoms eingesetzt, an welches das jeweilige H-Atom gebunden ist.

Einzelheiten können dem Handbuch für das Verfeinerungsprogramm SHELXL

#### 9.7.4. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (16)

Summenformel	C <sub>54</sub> H <sub>68</sub> AgN <sub>4</sub> <sup>+</sup> , BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>
Molmasse	967.80
Temperatur	133(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	<i>Pccn</i> (No. 56)

Zelldimensionen	a = 18.3537(6) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 23.3319(8) Å	$\beta = 90^\circ$ .
	c = 23.5876(12) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Zellvolumen	10100.8(7) Å <sup>3</sup>	
Formeleinheiten pro Zelle Z	8	
Berechnete Dichte	1.273 g/cm <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.453 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	4064	
Kristallgröße	0.48 x 0.41 x 0.36 mm <sup>3</sup>	
Gemessener $\theta$ -Bereich	1.41 to 24.82°.	
Index ranges	-21 ≤ h ≤ 21, -24 ≤ k ≤ 27, -27 ≤ l ≤ 25	
Anzahl der gemessenen Reflexe	39184	
Unabhängige Reflexe	8677 [R(int) = 0.0406]	
Completeness to $\theta = 24.82^\circ$	99.4 %	
Absorptionskorrektur	Numerisch	
Max. und min. Transmission	0.8838 und 0.7611	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten / Restraints / Parameter	8677 / 165 / 679	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.004	
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0476, wR2 = 0.1347	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0743, wR2 = 0.1468	
Largest diff. peak and hole	1.043 and -0.577 e/Å <sup>3</sup>	

### 9.7.5. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (17)

Summenformel	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> AgClN <sub>2</sub>	
Molmasse	529.88	
Temperatur	223(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	C2/c	
Zelldimensionen	a = 8.4002(11) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 16.1489(13) Å	$\beta = 100.859(9)^\circ$

	$c = 19.953(2) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$2658.3(5) \text{ \AA}^3$	
Formeleinheiten pro Zelle Z	4	
Berechnete Dichte)	$1.324 \text{ g/cm}^3$	
Absorptionskoeffizient	$0.874 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1096	
Kristallgröße	$0.27 \times 0.23 \times 0.21 \text{ mm}^3$	
Gemessener $\theta$ -Bereich	$2.08 \text{ to } 24.78^\circ$ .	
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, -18 \leq k \leq 18, -23 \leq l \leq 22$	
Anzahl der gemessenen Reflexe	13084	
Unabhängige Reflexe	2279 [R(int) = 0.0509]	
Completeness to $\theta = 24.78^\circ$	99.7 %	
Absorptionskorrektur	Numerisch	
Max. und min. Transmission	0.8812 und 0.7472	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Daten / Restraints / Parameter	2279 / 8 / 141	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.034	
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0497, wR2 = 0.1348$	
R-Werte (alle Daten)	$R1 = 0.0606, wR2 = 0.1419$	
Largest diff. peak and hole	$0.788 \text{ and } -0.710 \text{ e/\AA}^3$	

### 9.7.6. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für (22)

Summenformel	$\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORu}$	
Molmasse	678.68	
Temperatur	$133(2) \text{ K}$	
Wellenlänge	$0.71073 \text{ \AA}$	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$ (No. 2)	
Zelldimensionen	$a = 9.1068(7) \text{ \AA}$	$\alpha = 89.870(6)^\circ$
	$b = 11.6390(9) \text{ \AA}$	$\beta = 79.381(6)^\circ$
	$c = 15.9346(12) \text{ \AA}$	$\gamma = 74.296(6)^\circ$
Zellvolumen	$1596.1(2) \text{ \AA}^3$	

---

Formeleinheiten pro Zelle Z	2
Berechnete Dichte	1.412 g/cm <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.689 mm <sup>-1</sup>
F(000)	704
Kristallgröße	0.27 x 0.18 x 0.15 mm <sup>3</sup>
Gemessener $\theta$ -Bereich	1.82 to 24.81°.
Index ranges	-9<=h<=10, -13<=k<=13, -18<=l<=18
Anzahl der gemessenen Reflexe	16290
Unabhängige Reflexe	5470 [R(int) = 0.0369]
Completeness to theta = 24.81°	99.3 %
Absorptionskorrektur	Numerisch
Max. und min. Transmission	0.9266 und 0.7515
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / Restraints / Parameter	5470 / 0 / 378
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.034
Endgültige R-Werte [I>2 $\sigma$ (I)]	R1 = 0.0412, wR2 = 0.1055
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0526, wR2 = 0.1103
Largest diff. peak and hole	2.060 (near Ru) and -0.389 e/Å <sup>3</sup>

## 10. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> R.H. Grubbs *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845-3850.
- <sup>2</sup> R.R. Schrock *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832-3844.
- <sup>3</sup> *The Chain Straighteners: Fruitful Innovation: The Discovery of Linear and Stereoregular Synthetic Polymers*; McMillan, London, **1979**.
- <sup>4</sup> W.L. Truett, D.R. Johnson, I.M. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 2337.
- <sup>5</sup> J.-L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.
- <sup>6</sup> R.R. Schrock, J.S. Murzek, G.C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M.O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
- <sup>7</sup> S. Aeilts, D.R. Cefalo, P.J. Bonitatebus, J.H. Houser, A.H. Hoveyda, R.R. Schrock, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1500-1504.
- <sup>8</sup> S.T. Nguyen, L.K. Johnson, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.
- <sup>9</sup> P.S. Skell, S.R. Sandler, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2024-2025.
- <sup>10</sup> E.O Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 645.
- <sup>11</sup> B. Cornils, W.A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Complexes*, VCH, Weinheim, **1996**
- <sup>12</sup> R.H. Grubbs, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, Pergamon, Oxford, **1982**, 499ff.
- <sup>13</sup> M. Brookhart, W.B. Studabaker, *Chem Rev.* **1978**, *87*, 411.
- <sup>14</sup> K.H. Dötz, *Organometallics in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1988**.
- <sup>15</sup> H.W. Wanzlick, H.J. Schönherr, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 154.
- <sup>16</sup> K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, p42
- <sup>17</sup> A.J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
- <sup>18</sup> W.A. Herrmann, M. Denk, J. Behm, W. Scherer, F.R. Klingan, H. Bock, B. Solouki, M. Wagner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1489-1492.
- <sup>19</sup> M. Denk, R. Lennon, R. Hayashi, R. West, A.V. Belyakov, H.P. Verne, A. Haarland, M. Wagner, N. Metzler, *J. Am. Soc.* **1994**, *116*, 2691-2692.
- <sup>20</sup> B. Gehrhus, M.F. Lappert, J. Heinicke, R. Boese, D. Bläser, *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1995**, 1931-1932.
- <sup>21</sup> W.A. Herrmann, L.J. Gooßen, C. Köcher, G.R.J. Artus, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2980-2982.
- <sup>22</sup> H.M. Lee, D.C. Smith, Z. He, E.D. Stevens, C.S. Yi, S.P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 794-797.

- <sup>23</sup> T.M. Trnka, R.H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
- <sup>24</sup> S.B. Garber, J.S. Kingsbury, B.L. Gray, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- <sup>25</sup> W.A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G.R.J. Artus, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2602-2605.
- <sup>26</sup> C.W.K. Gstöttmayr, V.P.W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W.A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1421-1423.
- <sup>27</sup> J. Huang, G. Grasa, S.P. Nolan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1307-1309.
- <sup>28</sup> S. Lee, J.F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415.
- <sup>29</sup> C. Yang, S.P. Nolan, *Synlett*, **2001**, *10*, 1539-1542.
- <sup>30</sup> R.S. Simons, P. Custer, C.A. Tessier, W.J. Youngs, *Organometallics*, **2003**, *22*, 1979-1982.
- <sup>31</sup> K. Weigl, Diplomarbeit, TU-Chemnitz, **2003**
- <sup>32</sup> K. Köhler, K. Weigl WO 2005016522, **2005**
- <sup>33</sup> K. Köhler, K. Weigl WO 2005016524, **2005**
- <sup>34</sup> K. Köhler, K. Weigl WO 2005016940, **2005**
- <sup>35</sup> K. Köhler, K. Weigl WO 2005016941, **2005**
- <sup>36</sup> A.J. Arduengo III, US Patent 5077414, **1991**.
- <sup>37</sup> M. Mayr, M.R. Buchmeiser, K. Wurst, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 712-719.
- <sup>38</sup> T.J. Seiders, D.W. Ward, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225-3228.
- <sup>39</sup> A.J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H.A. Craig, J.R. Goerlich, W.M. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534.
- <sup>40</sup> W.A. Hermann, C. Köcher, L.J. Goossen, G.R.J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1627-1636.
- <sup>41</sup> L. Liang, J. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1745-1749.
- <sup>42</sup> M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- <sup>43</sup> S.R. Stauffer, S. Lee, J.P. Stambuli, S.I. Hauck, J.F. Hartwig *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423-1426.
- <sup>44</sup> M.C. Perry, K. Burges *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 951-961.
- <sup>45</sup> A.J. Arduengo III, F. Davidson, H.V.R. Dias, J.R. Goerlich, D. Kasnis, W.J. Marshall, T.K. Prakasha, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12742-12749.
- <sup>46</sup> G. Alvaro, F. Greioni, D. Savoia *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4180-4182.
- <sup>47</sup> X. Liu, S. Zhu, S. Wang, *Synthesis* **2004**, 683-691.
- <sup>48</sup> A. Jeevanandam, Y.-C. Ling, K. Panneerselvam, *Anal. Sci.* **2000**, *16*, 1363-1365.
- <sup>49</sup> E.V. Sergeeva, V.I. Rozenberg, D. Yu Antonov, E.V. Vorontsov, Z.A. Starikova, *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, *13*, 1121-1123.
- <sup>50</sup> W. Schindler, F. Knoch, H. Kisch, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 925-932.

- <sup>51</sup> A. Jeevanandam, Y.-C. Ling, K. Panneerselvam, *Anal. Sci.* **2000**, *16*, 189-191.
- <sup>52</sup> A. Jeevanandam, Y.-C. Ling, K. Panneerselvam, *Anal. Sci.* **2000**, *16*, 193-194.
- <sup>53</sup> M. Mayr, M.R. Buchmeiser, K. Wurst, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 712.
- <sup>54</sup> A.J. Arduengo III, J.R. Goerlich, W.J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027.
- <sup>55</sup> J.L. Speier, J.A. Webster, G.H. Barnes *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 974-979.
- <sup>56</sup> A. Behr, F. Naendrup, D. Obst *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1142-1145.
- <sup>57</sup> B.D. Karstedt, US Patent 3,775,452, **1973**.
- <sup>58</sup> J. Stein, L.N. Lewis, Y. Gao, R.A. Scott *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3693-3703.
- <sup>59</sup> N. Sabourault, G. Mignani, A. Wagner, C. Mioskowski *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2117-2119.
- <sup>60</sup> A. Iuliano, P. Salvadori, G. Felix *Tetrahedron: Asymetry*, **1999**, *10*, 3353-3364.
- <sup>61</sup> C. Pietraszuk, H. Fischer, M. Kujawa, B. Marcinic *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1175-1178.
- <sup>62</sup> E. Sugiono, T. Metzroth, H. Detert *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 351-359.
- <sup>63</sup> Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Longmann Scientific & Technical, New York, **1989**, 549-550.
- <sup>64</sup> W. Hueckel, H. Waibler *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 17-30.
- <sup>65</sup> J.C. Jallageas *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 4047-4057.
- <sup>66</sup> Autorenkollektiv, Organikum, 20. Auflage, Johann Ambrosius Verlag, Heidelberg, Leipzig **1996**, 288-290.
- <sup>67</sup> D.C. Bradley, A.W. Hill *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 2101-2107.
- <sup>68</sup> D.F. Peppard, W.G. Brown, W.C. Johnson *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 76-77.
- <sup>69</sup> P. Hesemann, J.J.E. Moreau *Tetrahedron: Asymetry*, **2000**, *11*, 2183-2194.
- <sup>70</sup> H.C. Brown, J.V. Kanth, M. Zaidlewicz, *J. Org. Chem.* **1998**, 5153-63.
- <sup>71</sup> Y. H. Kim, H.S. Park, *Synlett* **1998**, 261-262.
- <sup>72</sup> P. Vanelle, C.T. Liegeois, J. Meuche, J. Maldonado, M. P. Crozet, *Heterocycles* **1997**, *45*, 955-962.
- <sup>73</sup> J.B. Hendrikson, M.S. Hussoin, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1144-1149.  
K. Pilgram, *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 835-837.
- <sup>74</sup> K. Pilgram, *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 835-837.
- <sup>75</sup> R. Jonas, H. Prücher, H. Wurziger, *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 141-148.
- <sup>76</sup> V.G. Pesin, S.A. Dyachenko, *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1969**, *4*, 613-618.
- <sup>77</sup> W.A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1343 – 1363.
- <sup>78</sup> N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561-562.
- <sup>79</sup> M.C. Perry, K. Burges *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 951-961.

- <sup>80</sup> T.M. Trnka, J.P. Morgan, M.S. Sanford, T.E. Wilhelm, M. Scholl, T.L. Choi, S. Ding, M.W. Day, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.
- <sup>81</sup> A.J. Arduengo, J.C. Calabrese, H.V. Dias, J.R. Goerlich, R. Krafczyk, W.J. Marshall, M. Thamm, R. Schmutzler, *Helvetica Chimica Acta* **1999**, *82*, 2348-2360.
- <sup>82</sup> B. Cetinkaya, E. Cetinkaya, J.A. Chamizo, P.B. Hitchcock, H.A. Jasmin, H. Küçükbay, M.F. Lappert, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2047-2054.
- <sup>83</sup> R.H. Grubbs et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.
- <sup>84</sup> I.J. Lin, C.S. Vasam, *Comm. Inorg. Chem.* **2004**, *25*, 75-129.
- <sup>85</sup> H.M. Wang, I.J. Lin, *Organometallics* **1998**, *17*, 972-975.
- <sup>86</sup> M.V. Baker, D.H. Brown, R.A. Haque, B.W. Skelton, A.H. White, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2004**, 3756-3764.
- <sup>87</sup> A.C. Sentman, C. Szilard, R.M. Waymouth, J.L. Hedrick, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2391-2393.
- <sup>88</sup> A.J. Arduengo III, H.V. Dias, J.C. Calabrese, F. Davidson, *Organometallics* **1993**, *12*, 3405-3409.
- <sup>89</sup> J.C. Garrison, R.S. Simons, J.M. Talley, C. Wesedemiotis, C. Tessier, W.J. Youngs, *Organometallics* **2001**, *20*, 1276-1278.
- <sup>90</sup> A. Kascatan-Nebioglu, M.J. Panzer, J.C. Garrison, C. Tessier, W.J. Youngs, *Organometallics* **2004**, *23*, 1928-1931.
- <sup>91</sup> V.J. Catalano, M.A. Malwitz, *Inorg. Chem.* **2003**, 5483-5485.
- <sup>92</sup> Q.X. Liu, F.B. Xu, Q.S. Li, X.S. Zeng, X.B. Leng, Y.L. Chou, Z.Z. Zhang *Organometallics* **2003**, *22*, 309-314.
- <sup>93</sup> P. de Fremont, N.M. Scott, E.D. Stevens, T. Ramnial, O.C. Lightbody, C.L. Macdonald, J.A. Clyburne, C.D. Abernethy, S.P. Nolan, *Organometallics*, **2005**, *24*, 6301-6309.
- <sup>94</sup> A. Melaiye, R.S. Simons, A. Milsted, F. Pingitore, C. Wesdemiotis, C.A. Tessier, W.J. Youngs, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 973-977.
- <sup>95</sup> A.A.D. Tulloch, A.A. Danopoulos, S. Winston, S. Kleinhenz, G. Eastham, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 4499-4506.
- <sup>96</sup> T. Ramnial, C.B. Abernethy, M. Spicer, I.D. McKenzie, I.D. Gay, J.A.C. Glayburne, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1391-1393.
- <sup>97</sup> W. Chen, B. Wu, K. Matsumoto, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *654*, 233-236.
- <sup>98</sup> D.H. Brown, R.A. Haque, B.W. Skelton, A.H. White, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2004**, 3756-3764.
- <sup>99</sup> S. Roland, M. Audouin, P. Mangeney *Organometallics*. **2004**, 3075-3078.

- <sup>100</sup> D. Enders, H. Gielen, J. Runsink, K. Breuer, S. Brode, K. Boehm *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 913-919.
- <sup>101</sup> D. Enders, H. Gielen *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 70-80.
- <sup>102</sup> A.M. Seayad, K. Selvakumar, M. Ahmed, M. Beller *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1679-1683.
- <sup>103</sup> P.A. Evans, E. Baum, A.N. Fazal, M. Pink *Chem. Commun.* **2005**, 63-65.
- <sup>104</sup> M. Alcarazo, S.J. Roseblade, E. Alonso, R. Fernandez, E. Alvarez, F.J. Lahoz, J.M. Lassaletta *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13242-13243.
- <sup>105</sup> K. Denk, P. Sirsch, W.A. Herrmann *J. Organomet. Chem.* **2002**, 649, 219-224.
- <sup>106</sup> J. Tsiji, *Synthesis* **1990**, 739-749.
- <sup>107</sup> J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysis*; Wiley: New York, **1998**.
- <sup>108</sup> J.P. Wolfe, S. Wagaw, J.F. Marcoux, S.L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805-818.
- <sup>109</sup> J.F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 852-860.
- <sup>110</sup> G.W. Parshall, S. Ittel, *Homogeneous Catalysis*; Wiley: New York, **1992**.
- <sup>111</sup> L.H. Pignolet, *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, Plenum, New York, **1983**.
- <sup>112</sup> J.P. Collman, L.S. Hedegus, J.R. Norton, R.G. Finke *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., University Science, Mill Valley, CA, **1987**.
- <sup>113</sup> M.S. Viciu, R.F. Germaneau, O. Navarro, E. D. Stevens, S.P. Nolan *Organometallics*, **2002**, 21, 5470-5472.
- <sup>114</sup> M.S. Viciu, O. Navarro, R.F. Germaneau, R. A. Kelly, W. Sommer, N. Marion, E.D. Stevens, L. Cavallo, S.P. Nolan *Organometallics*, **2004**, 23, 1629-1635.
- <sup>115</sup> R.H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 3<sup>rd</sup> ed, John Wiley & Sons: New York, **2001**.
- <sup>116</sup> S. Nguyen, L.K. Johnson, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974-3975.
- <sup>117</sup> S.T. Nguyen, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9858-9859.
- <sup>118</sup> M. Scholl, T.M. Trnka, J.P. Morgan, R.H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2247-2250.
- <sup>119</sup> J.K. Huang, E.D. Stevens, S.P. Nolan, J.L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 2674-2678.
- <sup>120</sup> U. Frenzel, T. Weskamp, F.J. Kohl, W.C. Schattenmann, O. Nuyken, W.A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 2, 263-265.
- <sup>121</sup> M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **1990**, 1, 953-956.

- <sup>122</sup> J.S. Kingsbury, J.P. Harrity, P.J. Bonitatebus, A.H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
- <sup>123</sup> S.B. Garber, J.S.Kingsbury, B.L. Gray, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- <sup>124</sup> J.A. Love, M.S. Sanford, M.W. Day, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103-10109.
- <sup>125</sup> T.M. Trnka, M.W. Day, R.H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3441-3444.
- <sup>126</sup> J. Louie, R.H. Grubbs, *Organometallics* **2002**, *21*, 2153-2164.
- <sup>127</sup> J. Huang, E.D. Stevens, S.P. Nolan, J.L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678.
- <sup>128</sup> A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C.W. Lehmann, R. Mynott, R. Stelzer, O.R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253.
- <sup>129</sup> A. Fürstner, H. Krause, L. Ackermann, C.W. Lehmann, *Chem. Commun.* **2001**, 2240-2241.
- <sup>130</sup> J.O. Krause, O. Nuyken, K. Wurst, M.R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 777-784.
- <sup>131</sup> J.J. van Veldhuizen, S.B. Garber, J.S. Kingsbury, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955.
- <sup>132</sup> A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325.
- <sup>133</sup> P. Schwab, M.B. France, J.W. Ziller, R.H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041.
- <sup>134</sup> S. Randl, N. Buschmann, S.J. Connon, S. Blechert *Synlett*, **2001**, *10*, 1547-1550.
- <sup>135</sup> R. Drozdak, B. Allaert, N. Ledoux, I. Dragutan, V. Dragutan, F. Verpoort, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1721-1743.
- <sup>136</sup> S. Chang, L. Jones II, C.Wang, L.M. Henling, R.H. Grubbs, *Organometallics* **1998**, *17*, 3460-3465.
- <sup>137</sup> P.A. van der Schaaf, A. Mühlbach, A. Hafner, R. Kolly, *WO 99/29701*, **1999**
- <sup>138</sup> K. Denk, J. Fridgen, W.A. Herrmann, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 666-670.
- <sup>139</sup> T. Ung, A. Hejl, R.H. Grubbs, Y. Schrodi, *Organometallics* **2004**, 5399-5401.
- <sup>140</sup> V. Böhrsch, S. Blechert, *Chem. Unserer Zeit*, **2005**, *39*, 379-382.
- <sup>141</sup> Phillips Petroleum Company, Hydrocarbon Process **1967**, *46*, 232.
- <sup>142</sup> E.R. Freitas, C.R. Gum, *Chem. Eng. Prog.* **1979**, *75*, 73.
- <sup>143</sup> R.F. Ohm, *Chemtech* **1980**, 198.
- <sup>144</sup> A. Dräxler, *Lichtbogen* **1980**, *29*, 4.
- <sup>145</sup> A. Dräxler, A. Komietzny, *Lichtbogen* **1986**, *35*, 24.

- <sup>146</sup> R.L.Banks, D.S. Banasiak, P.S. Hudson, J.R. Norell, *J. Mol. Catal.* **1982**, *15*, 21.
- <sup>147</sup> R.L. Banks, *Applied Industrial Catalysis*, Vol 2, Accademic Press, New York, **1984**, 215.
- <sup>148</sup> J.C. Mol, *J. Mol. Catal.* **1994**, *90*, 185.
- <sup>149</sup> R.H.A. Bosma, F. van den Aardweg, *J.Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1132.
- <sup>150</sup> S. Warwell, H.G. Jägrs, S. Thomas, *Fett Wiss. Technol.* **1992**, *94*, 323.
- <sup>151</sup> E.S. Finkelstein, V.I. Bykov, E.B. Portnykh, *J. Mol. Catal.* **1992**, *76*, 33-52.
- <sup>152</sup> M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Unserer Zeit* **2001**, *35*, 24-29.
- <sup>153</sup> A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172.
- <sup>154</sup> K.C. Nicolaou, P.G. Burger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564-4601.
- <sup>155</sup> E.L. Dias, S.T. Nguyen, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.
- <sup>156</sup> M. Sanford, M.Ulman, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750.
- <sup>157</sup> S. Sanford, J. Love, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554.
- <sup>158</sup> C. Adlhart, P. Chen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4668-4671.
- <sup>159</sup> T. Weskamp, F.J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W.A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416-2419.
- <sup>160</sup> S.M. Hansen, F. Rominger, M. Metz, P. Hofmann, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 557.
- <sup>161</sup> S.M. Hansen, Diplomarbeit, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **1996**.
- <sup>162</sup> B.F. Straub, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6129 – 6132.
- <sup>163</sup> E.L. Dias, S.T. Nguyen, R.H.Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887 – 3897.
- <sup>164</sup> M. Ulman, R.H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202 – 7207.
- <sup>165</sup> O.M. Aagaard, R.J. Meier, F.Buda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7174 – 7182.
- <sup>166</sup> D.M. Lynn, B.Mohr, R.H.Grubbs, *J.Am.Chem.Soc* **1998**, *120*, 1627 – 1628.
- <sup>167</sup> M. Sanford, L. Henling, M. Day, R.H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3593 – 3595.
- <sup>168</sup> R.R. Schrock, *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177 – 3195.
- <sup>169</sup> R.R. Schrock, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141 – 8153.
- <sup>170</sup> M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs, *Org. Lett* **1999**, *1*, 953-956.
- <sup>171</sup> T.J. Seiders, D.W. Ward, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225-3228.
- <sup>172</sup> Y.M. Ahn, K.L. Yang, G. Georg, *Org. Lett.* **2001**, *39*, 1411-1413.
- <sup>173</sup> T. Halbach, S.Mix, D. Fischer, S.Maechling, J. Krause, C. Sievers, S. Blechert, O. Nuyken, M.R. Buchmeiser, *J. Org. Chem* **2005**, *70*, 4687-4694.
- <sup>174</sup> D.Fischer, S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1329-1332.
- <sup>175</sup> M. Negwer, *Organic-chemical drugs and their synonyms: 2. Auflage*, Akademie Verlag GmbH: Berlin, **1994**.

- <sup>176</sup> J.H. Montgomery, *Agrochemicals Desk Reference: Environmental Data*, Lewis Publishers, Chelsea, MI, **1993**.
- <sup>177</sup> R.O. Loutfy, C.K. Hsiao, P.M. Kazmaier, *Photogr. Sci. Eng.* **1983**, *27*, 5-9.
- <sup>178</sup> L.B. Schein, *Electrophotography and Development Physics*, 2 Aufl., Springer-Verlag: Berlin, **1992**.
- <sup>179</sup> P. A. Lewis, *Pigment Handbook*, Band 1, John Wiley & Sons, New York, **1988**.
- <sup>180</sup> G. Dáprano, M. Leclerc, G. Zotti, G. Schiavon, *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 33-42.
- <sup>181</sup> J. March *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure*, 4th edition, **1992**, 641.
- <sup>182</sup> F. Terrier *Nucleophilic Aromatic Displacement*, Seite 376ff, VCH Publishers Inc., New York, **1991**.
- <sup>183</sup> S.L. Buchwald, B.H. Yang *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125-146.
- <sup>184</sup> J.F. Hartwig *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067.
- <sup>185</sup> M. Konsugi, M. Kameyama, T. Migata *Chem. Lett.* **1983**, 927-928.
- <sup>186</sup> A.S. Guram, S.L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-7902.
- <sup>187</sup> A.S. Guram, S.L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350.
- <sup>188</sup> J.F. Hartwig, S. Richards, D. Baranano, F. Paul *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626-3633.
- <sup>189</sup> J.P. Wolfe, S. Wagaw, S.L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.
- <sup>190</sup> J.P. Wolfe, S. Wagaw, J.F. Marcoux, S.L. Buchwald *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818.
- <sup>191</sup> A.C. Hillier, G.A. Grasa, M.S. Viciu, H.M. Lee, C. Yang, S.P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 69-82.
- <sup>192</sup> D. Prim, J.-M. Campagne, D. Joseph, B. Andrioletti *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2041-2075.
- <sup>193</sup> J. Huang, G. Grasa, S.P. Nolan *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1307-1309.
- <sup>194</sup> G. Grasa, S.P. Nolan *Org. Lett.* **2001**, *3*, 119-122.
- <sup>195</sup> C. Zhang, J. Huang, M.T. Trudell, S.P. Nolan *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804-3805.
- <sup>196</sup> J. Huang, S.P. Nolan *J. Am. Soc.* **1999**, *121*, 9889-9890.
- <sup>197</sup> G.A. Grasa, M.S. Viciu, J. Huang, S.P. Nolan *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7726-7737.
- <sup>198</sup> F. Paul, J.F. Hartwig *Organometallics* **1995**, *14*, 3030-3039.
- <sup>199</sup> W.A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. Artus *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1995**, *34*, 2371-2374.
- <sup>200</sup> W.A. Herrmann, J. Schwarz *Organometallics*, **1999**, *18*, 4082-4089.
- <sup>201</sup> M. Viciu, O. Navarro, R.F. Germaneau, R.A. Kelly, W. Sommer, N. Marion, E.W. Stevens, L. Cavallo, S.P. Nolan *Organometallics*, **2004**, *23*, 1629-1635.

- <sup>202</sup> M.S. Viciu, R.F. Germaneau, O. Navarro, E.D. Stevens, S.P. Nolan *Organometallics*, **2002**, *21*, 5470-5472.
- <sup>203</sup> C.W.K. Gsöttmayr, V.P.W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W.A. Herrmann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1363-1365.
- <sup>204</sup> S.A. Stanton, S.W. Felman, C.S. Parkust, S.A. Godleski *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1964-1969.
- <sup>205</sup> J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts*; Seiten 109-168 Wiley: New York, **2000**.
- <sup>206</sup> L.R. Titcomb, S. Caddick, F.G.N. Cloke, D.J. Wilson, D. McKerrecher *Chem. Commun.* **2001**, 1388-1389.
- <sup>207</sup> E. Garladon, S. Ramedeehul, J.M. Brown, A. Cowley, K.K. Hii, A. Jutand *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1760-1763.
- <sup>208</sup> I.D. Hills, M.R. Netherton, G.C. Fu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749-5752.
- <sup>209</sup> D. McGuinness, K. Cavell *Organometallics*, **2000**, *19*, 741-748.
- <sup>210</sup> J.P. Collman, L.S. Hegehus, J.R. Norton, R.G. Finke *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2. Aufl., S.322, University Science Books: Mill Valley, CA, **1987**.
- <sup>211</sup> F. Santer, U. Jordis, J. Fröhlich, K. Gewalt, F. Grohmann, E.K. Ahmed *Ach. Mod. Chem.*, **1994**, *131*, 489-498.
- <sup>212</sup> J.P. Wolfe, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144-1157.
- <sup>213</sup> G. Folkers, H. Kubinyi, *Spektrum der Wissenschaft*, **1997**, 17-27.
- <sup>214</sup> H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, **1996**.