

Übergangsmetallkatalysierte C-H- Aktivierungen

Von der Fakultät Chemie der Universität Stuttgart

zur Erlangung der Würde eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Abhandlung

vorgelegt von

Pascal S. Eisele

geboren am 07.02.1990 in Weingarten.

Hauptberichter: Prof. Dr. Bernd Plietker

Mitberichterin: Prof. Dr. Sabine Laschat

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2020

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

2020

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Bernd Plietker in der Zeit von März 2016 bis Januar 2020 an der Universität Stuttgart.

Teile der vorliegenden Dissertation wurden in folgenden Publikationen vorab veröffentlicht:

1) „*Mild, Selective Ru-Catalyzed Deuteration Using D₂O as a Deuterium Source*“

P. Eisele, F. Ullwer, S. Scholz, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 1-6.

2) „*A Cyanide-Free Synthesis of Acylcyanides through Ru-Catalyzed C(sp³)-H-Oxidation of Benzylic Nitriles*“

P. Eisele, M. Bauder, S.-F. Hsu, B. Plietker, *ChemistryOpen*, **2019**, 8, 689-691.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei *Herrn Prof. Dr. Bernd Plietker* für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen, sein Vertrauen und seine stete Unterstützung bedanken.

Des Weiteren danke ich *Frau Prof. Dr. Sabine Laschat* für die freundliche Übernahme des Koreferats und *Herrn Prof. Dr. Elias Klemm* für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Ein großer Dank geht an alle gegenwärtigen und ehemaligen Kollegen des Arbeitskreises für ein produktives Arbeitsklima und eine angenehme Arbeitsatmosphäre. Insbesondere *Fabian Rami* und *Johannes Teske* danke ich für viele anregende Diskussionen in fachlichen und diversen Themengebieten.

Bei meinen Laborkollegen *Dihan Zhang, Isabel Alt, Lei Guo, Dominik Pursley, Franziska Ullwer, Guobao Li* und *Flavia Izzo* bedanke ich mich für die abwechslungsreiche Zeit und die unterhaltsamen Gespräche im Großraumlabor.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Analytikabteilungen der Universität Stuttgart für die Messung unzähliger NMR- und Massenspektren. Ein Dank gilt auch der Werkstatt mit *Thomas Fischer, Alexander Ulrich* und *Donald Davidhi* sowie den Glasbläsern für die Bereitschaft zahlreiche Spezialanfertigungen zu ermöglichen und die Unterstützung in technischen Belangen.

Katja Drerup sowie *Niklas Langendorf* und *Dejana Jovanovic* danke ich für die tatkräftige praktische Unterstützung im Rahmen von Bachelor- bzw. Forschungsarbeiten.

Aslihan Baykal, Fabian Rami, Johannes Teske und *Gottfried Eisele* danke ich für die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit.

Mein größter Dank richtet sich an die Menschen, die mir diesen Weg ermöglicht haben und mich dabei stets unterstützt haben, *meinen Eltern*. Vielen Dank für euren bedingungslosen Rückhalt und den stetigen Zuspruch.

Aslihan Baykal danke ich für ihre unendliche Geduld, die aufmunternden Worte und den Rückhalt in all den Jahren.

**Meinen Eltern und Asli,
in Liebe und unendlicher Dankbarkeit**

„Zwei Dinge sind zu unserer Arbeit nötig: Unermüdliche Ausdauer und die Bereitschaft, etwas, in das man viel Zeit und Arbeit gesteckt hat, wieder wegzuwerfen.“

Albert Einstein

Inhaltsverzeichnis

Teil I.....	17
1 Einleitung	19
1.1 Übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierung	19
1.2 Übergangsmetallkatalysierte C-H-Oxidation.....	25
1.3 Übergangsmetall-katalysierte Deuterierungen	29
1.4 Übergangsmetall-katalysierter Wasserstoffautotransfer	31
2 Problemstellung	34
3 Mangankatalysierte Oxidation von Cycloalkanen	36
3.1 Vorarbeiten	36
3.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen der C-H-Oxidation.....	37
3.3 Erweiterung auf substituierte Cycloalkane.....	47
3.4 Zusammenfassung	51
4 Rutheniumkatalysierte Oxidation von Phenylacetonitrilen	51
4.1 Stand der Forschung und Vorarbeiten	51
4.2 Oxidation der benzylichen CH ₂ -Gruppe	53
4.3 Abfangen der Acylcyanide mit diversen Nukleophilen	55
4.4 Zusammenfassung	62
5 Rutheniumkatalysierte Nitrilalkylierung durch Wasserstoffautotransfer ...	63
5.1 Stand der Forschung	63
5.2 Studien zur rutheniumkatalysierten alkylierenden Wasserstoff- autotransferreaktion.....	64
5.3 Substratspektrum der Ru-katalysierten alkylierenden Wasserstoffautotransferreaktion	70
5.4 Zusammenfassung	74

6	Rutheniumkatalysierte Oxidations-Kondensation-Reduktionssequenz	75
6.1	Einführung	75
6.2	Vorarbeiten	78
6.3	Entwicklung und Optimierung der rutheniumkatalysierten Oxidations-Kondensation-Reduktionssequenz	80
6.4	Substratspektrum der rutheniumkatalysierten Oxidations-Kondensation-Reduktionssequenz.....	86
6.5	Zusammenfassung.....	88
7	Rutheniumkatalysierte Deuterierung	89
7.1	Rutheniumkatalysierte reduktive Deuterierung.....	90
7.2	Rutheniumkatalysierte Deuterierung <i>via</i> dirigierender Gruppen	95
7.3	Entwicklung einer rutheniumkatalysierten chemo- und regioselektiven Deuterierungsmethode	105
7.4	Mechanistische Studien.....	108
7.4.1	KOD-Bedingungen	109
7.4.2	KOD/Zn-Bedingungen.....	110
7.4.3	CuI-Bedingungen.....	111
7.4.4	Hinweis auf D ₂ -Gas	112
7.5	Zusammenfassung.....	115
8	Immobilisierung von Rutheniumkatalysatoren	116
8.1	Einleitung.....	116
8.2	Vorarbeiten	117
8.3	Synthese des Liganden	118
8.4	Synthese des Komplexes und Click-Reaktion.....	120
8.5	Zusammenfassung.....	122
9	Photokatalytische enantioselektive C-H-Arylierung	124
9.1	Stand der Forschung.....	124

9.2	Studien zum Ligandendesign für die enantioselektive photokatalytische Arylierung	125
9.3	Modifikation des Substrates	133
9.4	Zusammenfassung	135
10	Zusammenfassung	136
Teil II	143
Experimenteller Teil	143
11	Allgemeine Informationen	145
11.1	Lösungsmittel und allgemeine Chemikalien	145
11.2	Allgemeine Methoden	145
11.2.1	NMR-Spektroskopie	145
11.2.2	IR-Spektroskopie	146
11.2.3	Chromatographie	146
11.2.4	Massenspektrometrie	146
12	Mangankatalysierte Oxidation von Cycloalkanen	147
12.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	147
12.1.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1) zur Oxidation von Cycloalkanen:	147
12.2	Synthese des Komplexes	147
13	Rutheniumkatalysierte Oxidation von Phenylacetonitrilen	149
13.1	Synthese des Komplex	149
13.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	154
13.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2) zur Oxidation von Phenylacetonitrilen zu Acylcyaniden: 154	
13.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV3) zur Darstellung von <i>tert</i> -Butylestern aus Phenylacetonitrilen:	154
13.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV4) zur Darstellung von Estern und Thioestern aus Phenylacetonitrilen:	155
13.2.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5) zur Darstellung von Amidien aus Phenylacetonitrilen: ...	155
13.2.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV6) zur Darstellung von Cyanhydrinestern aus Phenylacetonitrilen:	156

13.2.6 Sequenzielle Arbeitsvorschrift (SAV1) zur Darstellung von Cyanhydrinestern ausgehend von Amiden. 156

13.3	Spektroskopische Daten	156
14	Rutheniumkatalysierte Nitrilalkylierung durch Wasserstoffautotransfer ..	170
14.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV7) zur Nitrilalkylierung:.....	170
14.2	Spektroskopische Daten	171
15	Rutheniumkatalysierte Oxidations-Kondensationssequenz	178
15.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV8) zur sequenziellen 1,2-Difunktionalisierung: 178	
15.2	Synthese von Startmaterialien	178
15.3	Spektroskopische Daten	179
16	Rutheniumkatalysierte Deuterierung	186
16.1	Allgemeine Hinweise	186
16.2	Synthese des Startmaterials	186
16.3	Synthese der Referenzverbindungen.....	194
16.4	Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	197
16.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Deuterierung nach CuI-Protokoll (AAV9)	197
16.4.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Deuterierung nach KOD/Zn-Protokoll (AAV10).....	197
16.4.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Deuterierung nach KOD-Protokoll (AAV11)	197
16.5	Deuterierte Verbindungen	198
16.6	Mechanistische Studien.....	219
17	Immobilisierung von Rutheniumkatalysatoren	221
17.1	Synthese des Liganden	221
17.2	Synthese des Komplexes und Clickreaktion.....	224
18	Photokatalytische enantioselektive Arylierung.....	226
18.1	Allgemeine Informationen.....	226
18.2	Synthese des Katalysators	227

18.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur photokatalysierten Arylierung mit Schwarzlicht (AAV12)	237
Teil III	238
Anhang	238
19 Abstract (english)	240
20 Abstract (deutsch)	242
21 Abkürzungsverzeichnis	244
22 Literatur	246

TEIL I

Theoretischer Teil

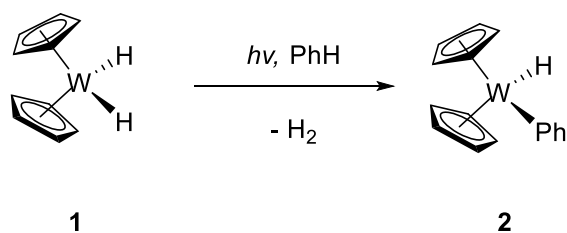
1 Einleitung

In der synthetischen Chemie beruhen Bindungsbildungsprozesse meist auf der Modifikation von funktionellen Gruppen wie Alkoholen, Aminen oder Halogeniden.^[1] Diese Bindungsmotive stehen jedoch nicht immer in den Startmaterialien zur Verfügung und müssen daher in zusätzlichen Syntheseschritten eingeführt werden. Dies führt zu erhöhtem synthetischen Aufwand und zusätzlichen Abfallprodukten.

Deutlich häufiger ist in organischen Molekülen die C-H-Bindung zu finden. Diese wird jedoch als inert angenommen, es sei denn sie befindet sich in direkter Umgebung einer funktionellen Gruppe, z. B. etwa in α -Stellung zu einem Carbonyl, was zur sogenannten „ α -Acidität“ des Wasserstoffatoms führt. Möglichkeiten zur direkten Funktionalisierung von nicht-aktivierten C-H-Bindungen würden Syntheserouten signifikant verkürzen und die Atomökonomie verbessern. Des Weiteren bietet eine solche Methode auch die Möglichkeit, Derivate komplexer Zielstrukturen zu synthetisieren, ohne dass für jedes Derivat eine neue Syntheseroute entwickelt werden muss.^[1]

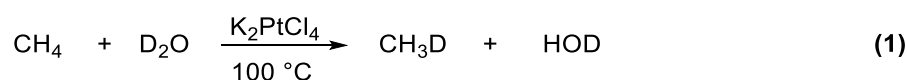
1.1 Übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierung

Die Koordination eines Substrats an ein Metallzentrum führt zu einer Änderung der Reaktivität in einer Vielzahl von Strukturmotiven durch Herabsetzung der für die Reaktion notwendigen Aktivierungsbarriere. So können beispielsweise reaktionsträge Moleküle wie Olefine oder Kohlenstoffmonoxid durch Koordination an ein Metallzentrum aktiviert und von Nucleophilen angegriffen werden.^[2] Sogar das im Laboralltag als Inertgas verwendete Stickstoffmolekül kann durch Metallkoordination aktiviert werden und mit Elektrophilen reagieren.^[3] Jedoch beruht die Aktivierung dieser Beispiele darauf, dass freie Elektronenpaare und/oder π -Orbitale des Substrats mit leeren Orbitalen des Metallzentrums wechselwirken können. Der hieraus resultierende Energiegewinn ist die Triebkraft solcher Reaktionen. Dieses Konzept lässt sich aber nicht ohne weiteres auf C-H-Bindungen erweitern, da diese meist nicht über die geforderte Orbitalbesetzung verfügen. Ausnahmen bilden dabei die ersten Beispiele der C-H-Aktivierung, die an $C(sp^2)$ -H-Bindungen von Aromaten beobachtet werden konnten, wie die Insertion eines Dicyclopentadienylwolframkomplexes in die C-H-Bindung von Benzol (Schema 1).^[4] In diesem Falle findet die Reaktion unter Einbeziehung der π -Orbitale des Aromaten statt.



Schema 1: Aktivierung von aromatischen C-H-Bindungen.^[4]

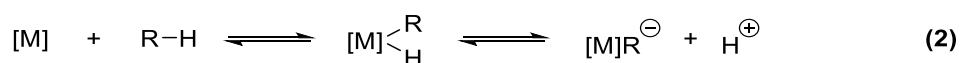
Die Erweiterung des C-H-Aktivierungskonzepts auf gesättigte Kohlenwasserstoffe schien thermodynamisch nicht möglich zu sein, jedoch konnte *Shilov* in Studien zum Isotopenaustausch beobachten, dass Methan in D₂O in Gegenwart von K₂PtCl₄ schon unter moderaten Bedingungen (100 °C) deuteriert wurde (Gleichung 1).^[5]



Gleichung 1: Platinkatalysierter Isotopenaustausch nach *Shilov*.^[5]

Die oxidative Insertion von Metallen in die σ -Bindung von Wasserstoffmolekülen war zu diesem Zeitpunkt bereits bekannt und Gegenstand von detaillierten Studien.^[6]

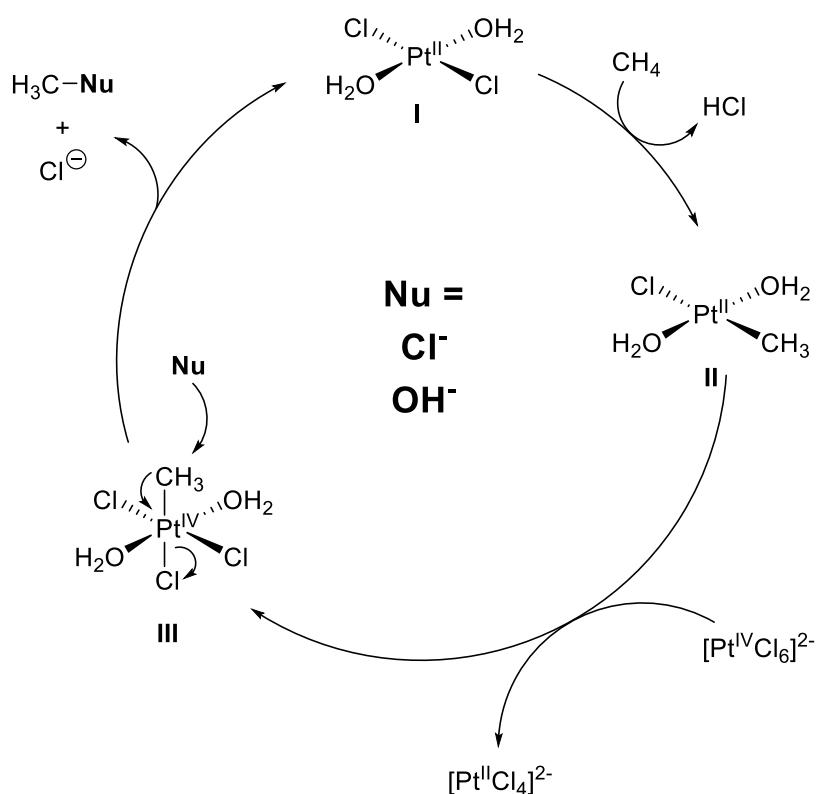
Shilov schloss aus seinen Beobachtungen, dass im Falle des Methans ebenfalls eine Insertion des Platins in eine C-H-Bindung stattgefunden haben musste. Analog zum vorgeschlagenen Mechanismus der Wasserstoffaktivierung, postulierte *Shilov* einen ähnlichen Mechanismus für die Aktivierung der C-H-Bindung (Gleichung 2).^[5]



Gleichung 2: Metall [M] insertiert in die C-H-Bindung von gesättigten Kohlenwasserstoffen.^[5]

Das Metall insertiert in die C-H-Bindung und im wässrigen Milieu der Reaktionsbedingungen kann das Proton abgespalten werden. Durch Assoziation eines Deuteriums aus dem isotopenmarkierten Lösungsmittel kommt es dann zum beobachtbaren Isotopeneinbau im Methan.^[5]

Durch Zugabe von [Pt^{IV}Cl₆]²⁻ als stöchiometrisches Oxidationsmittel konnte *Shilov* sein System vom Isotopenaustausch auf die C-H-Oxidation erweitern (Schema 2).^[7]

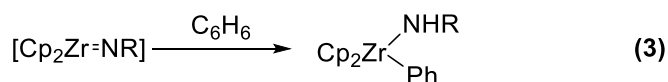


Schema 2: Mechanismus der C-H-Oxidation durch nukleophilen Angriff.^[8]

In diesem Mechanismus wird ein Proton durch einen Pt^{II} -Komplex **I** ersetzt, der dann durch Oxidation zu Pt^{IV} zu einer sehr guten Abgangsgruppe (**III**) transformiert wird. Dies ermöglicht einen nukleophilen Angriff, der neben dem Produkt auch die ursprüngliche Katalysatorspezies (**I**) freisetzt.

Diese Art der C-H-Aktivierung, bei der das Metall ein Proton verdrängt/ersetzt, wird dabei als elektrophile Aktivierung beschrieben. Weitere Klassen der C-H-Aktivierung sind die 1,2-Addition, die Metalloradikal-Aktivierung, die σ -Bindungsmetathese und die oxidative Insertion.

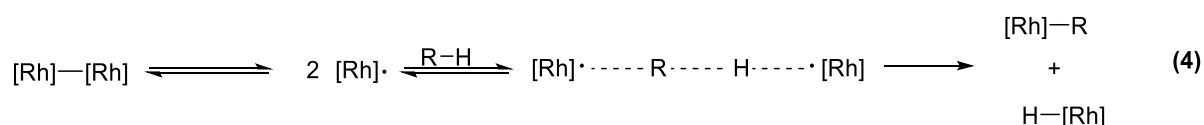
Die 1,2-Addition beschreibt die Addition einer C-H-Verbindung an eine Metall=X-Doppelbindung (mit $\text{X} = \text{C}, \text{N}$). Dies ist vor allem für die frühen Übergangsmetalle Zirkonium und Wolfram bekannt (Gleichung 3).^[9]



Gleichung 3: 1,2-Addition von C-H-Bindungen an Metall-Imido-Komplexe.

Die Addition von C-H-Bindungen an Metall-Imido-Komplexe ist auch für Methan beobachtbar^[9a], jedoch konnte aus dieser Art der C-H-Aktivierung bisher noch kein katalytischer Nutzen gezogen werden.

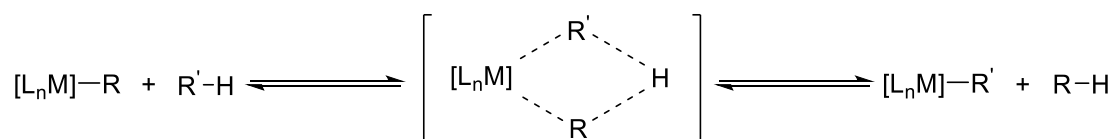
Auch die metalloradikalische C-H-Aktivierung steckt noch in den Anfängen der Forschung. Diese Art der C-H-Aktivierung wird vor allem bei dimeren Rhodium-Porphyrin-Komplexen beobachtet. Die dimere Metallspezies zerfällt in zwei Metallradikale, die dann die C-H-Bindung homolytisch spalten (Gleichung 4).



Gleichung 4: Metalloradikalische C-H-Aktivierung durch Rh-Dimer.

War das Konzept anfangs noch auf die Aktivierung von Methan mit Rh^{II} -Komplexen beschränkt^[10], so konnte in den letzten Jahren von *de Bruin* ein Rh^0 -System zur Aktivierung aromatischer C-H-Bindungen entwickelt werden.^[11] Im Gegensatz zu den Rh^{II} -Systemen, die nach Aktivierung der C-H-Bindung recht inerte Rh^{III} -Alkylverbindungen liefern^[11], kann durch die Aktivierung mit Rh^0 eine Rh^{I} -Aryl-Spezies erzeugt werden, die möglicherweise zu weiteren Reaktionen getrieben werden kann. Jedoch sind bis dato keine katalytischen System bekannt.

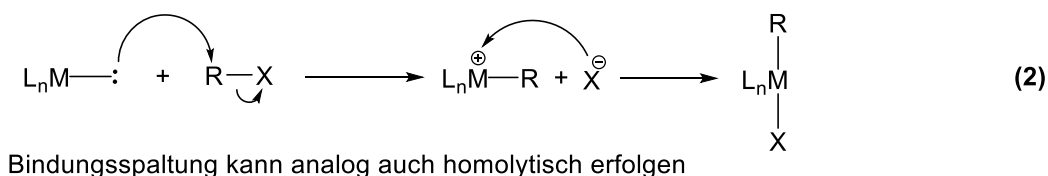
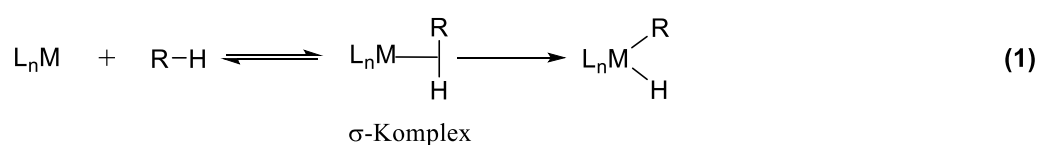
C-H-Aktivierung mittels σ -Bindungsmetathese ist der präferierte Mechanismus der Metalle mit d^0 -Elektronenkonfiguration.^[12] Dabei kann ein Übergangszustand formuliert werden, der dem Metallacyclobutan-Komplex der Metathesereaktion ähnelt (Schema 3).



Schema 3: Übergangszustand der C-H-Aktivierung mittels σ -Bindungsmetathese.

Die σ -Bindungsmetathese ist in einer Reihe von Reaktionen in der Polymerchemie zu beobachten^[13], doch die C-H-Bindungsaktivierung mittels σ -Bindungsmetathese als Schlüsselschritt in der katalytischen Bindungsbildung ist erst in den letzten Jahren ergründet worden. So konnte diese Art der C-H-Aktivierung in der *ortho*-Funktionalisierung von Pyridinen^[14], der Oligomerisierung von Alkinen^[15] oder der Hydromethylierung von Propen^[16] beobachtet werden.

Die etablierteste Methode der C-H-Aktivierung ist jedoch die oxidative Insertion, besonders für Übergangsmetalle wie Fe, Ru, Os, Rh, Ir, Ni, Pt, etc. Die reaktive Spezies ist dabei meist ein koordinativ ungesättigter Metallkomplex.^[12] Aufgrund der intrinsischen Instabilität dieser Komplexe wird die katalytisch aktive Spezies meist *in situ* erzeugt, sei es durch Dissoziation eines Liganden oder thermische, bzw. photochemische Zersetzung eines geeigneten Vorläufers. Diese koordinativ ungesättigte Spezies interagiert mit der C-H-Bindung. Für die anschließende Insertion haben sich mehrere mechanistische Pfade etabliert, die beiden Wichtigsten sind nachfolgend abgebildet (Schema 4).



Schema 4: Mögliche Mechanismen der oxidativen Insertion.

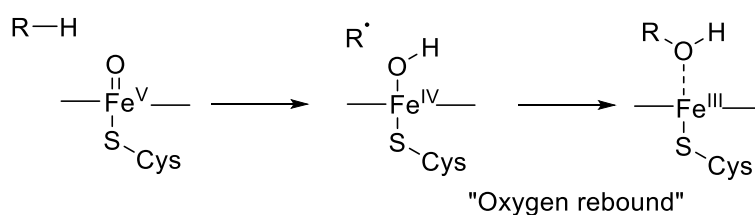
Der konzertierte Mechanismus (Schema 4, Gleichung 1) ist vor allem für Substrate mit geringer Polarität der zugrundeliegende Mechanismus (z.B. H₂-Aktivierung, C-H-Aktivierung).^[17] In Ermangelung einer π -Bindung kommt es zur Ausbildung eines σ -Komplexes. Durch Verschiebung der Elektronendichte des Komplexes in das σ^* -Orbital wird die C-H-Bindung geschwächt und es kommt zum konzertierten Bindungsbruch und der anschließenden Insertion.

Bei Bindungen mit stärkerer Polarität erfolgt die oxidative Insertion eher nach einem S_N2-artigen Mechanismus (Schema 4, Gleichung 2).^[17] In ähnlicher Weise ist auch ein ionischer Mechanismus denkbar. Dabei ist die Ladungstrennung des Substrates so hoch, dass es noch vor der Koordination an das Metall zu einer Aufspaltung in zwei ionische Spezies kommt (bspw. bei Insertion in HCl).

Im Falle von Alkylhalogeniden oder ähnlichen Substraten ist auch ein radikalischer Mechanismus der Insertion denkbar. So konnte *Lappert* beispielsweise die oxidative Insertion von Pt⁰ in diverse Halogenidsubstrate durch ESR-Spektroskopie als radikalischen Mechanismus identifizieren.^[18]

Ein Merkmal der C-H-Aktivierung durch oxidative Insertion ist die Ausbildung einer Organometallspezies, einer σ -Bindung zwischen dem Kohlenstoff und dem Metall. Dieses Prinzip der C-H-Aktivierung wird von *Shilov* auch als die „wahre“ C-H-Aktivierung bezeichnet.^[19]

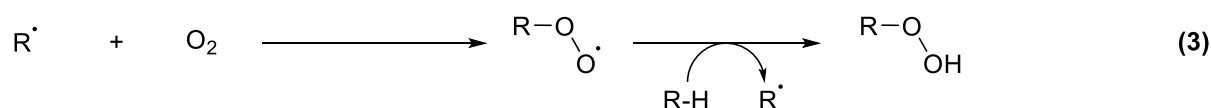
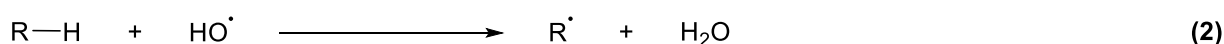
Als weiteres Prinzip formuliert *Shilov* die Aktivierung von C-H-Bindungen ohne direkte Koordination an das Metall.^[19] In diesem Fall aktiviert das Metallzentrum über ein Cosubstrat oder einen Liganden die C-H-Bindung. Als anschauliches Beispiel hierfür kann die $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ Spezies des Cytochroms P450 dienen (Schema 5).^[20]



Schema 5: C-H-Aktivierungsteil des „oxygen rebound“-Mechanismus des Cytochrom P450.

Die zentrale Eisenspezies aktiviert den Sauerstoff und bildet die genannte $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ Spezies aus, die dann in einem radikalischen Mechanismus die C-H-Oxidation bewirkt. Die eigentliche C-H-Aktivierung erfolgt also über das gebundene Sauerstoffatom, daher kommt es zu keiner direkten Koordination der C-H-Bindung an das Metall.

Zuletzt kann noch ein Prinzip der C-H-Aktivierung beschrieben werden, in dem das Metall lediglich für die Bildung einer reaktiven Spezies verantwortlich ist, die dann ohne Einfluss des Metalls die C-H-Aktivierung katalysiert.^[19] Ein prominentes Beispiel für eine solche Reaktion ist die von *Fenton* beobachtete Oxidationsreaktion (Schema 6).^[21]



Schema 6: Oxidationsreaktion nach *Fenton*.^[21]

In diesem System ist das Eisen ausschließlich für die Bildung der Hydroxylradikale verantwortlich. Die eigentliche C-H-Aktivierung und die darauf folgende C-H-Funktionalisierung erfolgt ohne das Metall.

Um einen synthetischen Nutzen aus einer C-H-Aktivierung zu gewinnen, muss der Aktivierung ein C-H-Funktionalisierungsschritt folgen. In den folgenden Unterkapiteln sollen nun einige C-H-Funktionalisierungen umrissen werden, die Teil dieser Arbeit waren.

1.2 Übergangsmetallkatalysierte C-H-Oxidation

Alkane sind ein großer Bestandteil der fossilen Energieträger und als solche im großen Maßstab verfügbar. Ursprünglich galten Alkane, mit Ausnahme in der Verbrennung, als eher reaktionsträge, was sich in ihrer altertümlichen Namensgebung (Paraffine, lat. *parum affinis* zu Deutsch etwa „wenig Affinität“) niederschlug. Reaktionen von Alkanen mit Radikalen (wie Hydroxylradikale oder Halogenidradikale) wurden früh beschrieben, jedoch war der industrielle Nutzen dieser Reaktionen eingeschränkt, da sich die Selektivität nur durch das Substrat kontrollieren lässt. Eine besonders wichtige Transformation der Alkane ist ihre Oxidation zu den korrespondierenden Alkoholen.^[22] Auch hier spielt Selektivität eine besondere Rolle. In höheren oder zyklischen Alkanen ist die Regioselektivität aufgrund der Vielzahl an sehr ähnlichen CH₂- und CH₃-Gruppen schwer steuerbar. Des Weiteren ist die selektive Hydroxylierung problematisch, da der Alkohol als Oxidationsprodukt eine deutlich aktiviertere C-H-Bindung am α -Kohlenstoff trägt.^[23] Daraus resultiert eine Überoxidation zum Keton. In vielen Synthesen führt dies dazu, dass anstelle einer einstufigen Oxidationsreaktion, eine Sequenz aus Oxidation zum Keton und anschließender Reduktion zum Alkohol durchlaufen werden muss. Dies führt zu höherem Ressourceneinsatz, mehr Abfallprodukten und verringerten Ausbeuten.

Ein Vorbild in puncto selektiver Hydroxylierungsreaktion stellt die Natur dar. Mit enzymatischen Prozessen können C-H-Bindungen selektiv zu C-OH-Bindungen oxidiert werden. Das bei weitem prominenteste Beispiel dafür ist das Enzym Cytochrom P450, das molekularen Sauerstoff als Oxidationsmittel verwendet. Das Metallzentrum bildet dabei ein Fe^{II}-Protoporphyrin IX-Komplex (Abbildung 1).^[20]

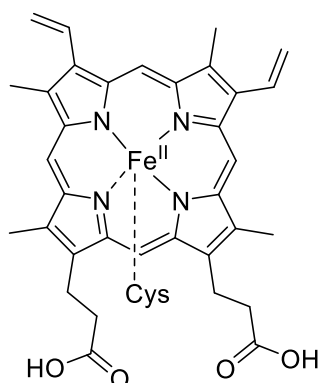
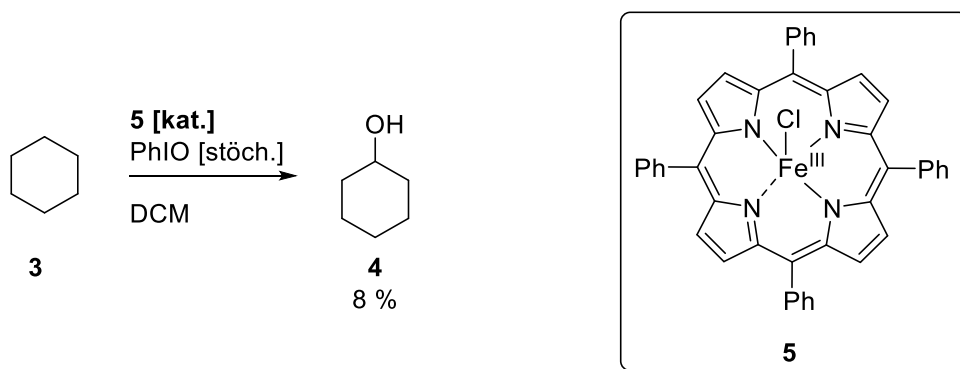


Abbildung 1: Katalytisch aktives Zentrum des Enzyms Cytochrom P450.

Im Zuge des Bestrebens die Chemie möglichst energieeffizient, atomökonomisch und ressourcenschonend zu gestalten („Green Chemistry“)^[24], wurde intensiv nach Methoden der C-H-Oxidation mit „grünen“ Oxidationsmitteln wie molekularem Sauerstoff oder Wasserstoffperoxid H_2O_2 geforscht.^[25] Dabei dienen die Hämkomplexe der Natur als Vorbild für Katalysatorstrukturen. Im Fokus der Forschung stehen Komplexe mit Eisen und Mangan als Zentralatome, da beide Metalle dank ihres hohen Vorkommens preiswert sind und durch ihren Status als Bioelemente als weniger toxisch erachtet werden.^[26] In ersten Studien konnte *Groves* einen Eisen(III)-Porphyrin-Komplex mit Iodosobenzol als Oxidationsmittel in der Oxidation und Epoxidierung von Kohlenwasserstoffen einsetzen (Schema 7).^[27]



Schema 7: Eisenporphyrin-katalysierte Oxidation nach *Groves*.^[27]

Im Laufe der Jahre wurden viele Arbeiten mit modifizierten Liganden dieser Struktur veröffentlicht und ausgezeichnete Selektivitäten und Reaktivitäten dieser Systeme konnten aufgezeigt werden.^[28]

Es existieren jedoch auch eine Fülle an nicht-hämartigen Komplexen^[29], die ebenfalls tetradentat koordiniert sind. Statt eines starren Porphyrinliganden wird das Zentralatom von den funktionellen Gruppen der umliegenden Proteinhülle koordiniert. Um diese Koordination in

biomimetischer Weise zu imitieren, wurden Eisenkomplexe mit tetradentaten Liganden wie *Tris*(2-Pyridylmethyl)amin (tpa) **6** synthetisiert.^[30]

In ersten Untersuchungen konnte *Que* die Stabilität von Eisen-Hydroperoxiden mit dem polydentaten Liganden N4Py **7** aufzeigen und diese als mögliche Übergangszustände in der katalytischen C-H-Oxidation identifizieren.^[31] In Folgearbeiten konnte *Que* auch die Oxidationsaktivitäten einiger tetradentat koordinierten Eisenkomplexe vergleichen^[32], darunter auch den von *Nishida*^[33] publizierten Liganden *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-Bis(2-Pyridylmethyl)ethan (mep) **8** (Abbildung 2).

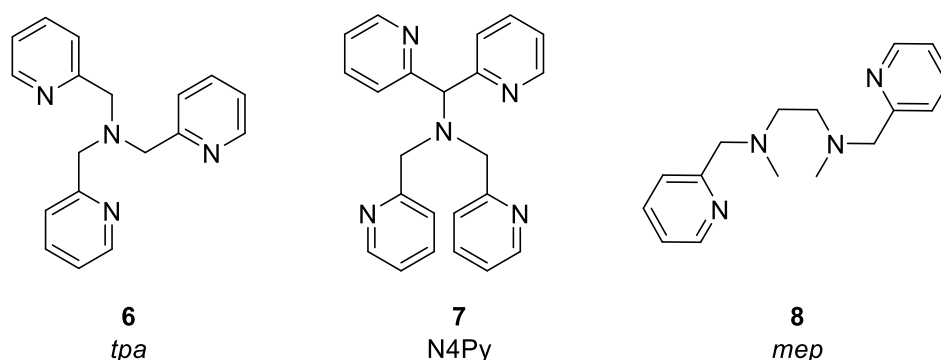


Abbildung 2: Tetradentate Azaliganden **6**, **7** und **8**.

In weiteren Studien von *Que* und *Costas* konnte gezeigt werden, dass für die Aktivität des Komplexes die Topologie des Liganden von großer Bedeutung ist.^[34] Für tetradentate Liganden ergeben sich drei mögliche Topologien (Abbildung 3).

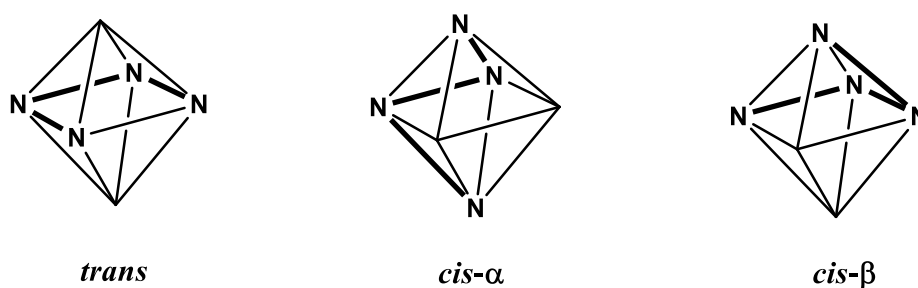
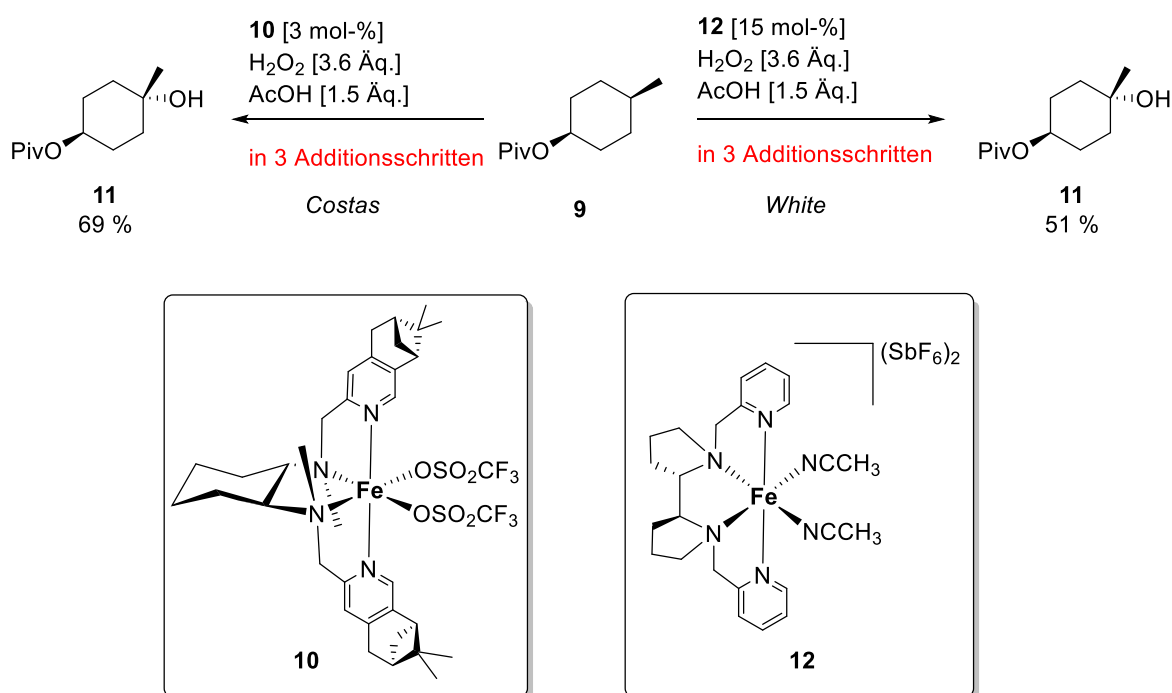


Abbildung 3: Topologien eines tetradentaten Liganden.^[34]

Die *cis-α*-Topologie erwies sich im Falle eines Eisenkomplexes als aktivste Topologie in der selektiven Oxidation von Cyclohexan zu Cyclohexanol.^[34] Einen Durchbruch auf dem Gebiet der C-H-Oxidation mit tetradentaten Aminopyridinliganden stellen die Arbeiten von *Costas*^[35] und *White*^[23,36] dar (Schema 8).



Schema 8: Oxidationssysteme nach *Costas*^[35] und *White*^[23,36].

Beiden gelang es, Substrat **9** an der tertiären C-H-Bindung zu oxidieren. In beiden Fällen ist eine iterative Zugabe des Oxidationsmittels Wasserstoffperoxid notwendig, da die Oxidationsreaktion langsamer abläuft als mögliche Zersetzungsreaktionen des Katalysators. In beiden Systemen gelang die selektive Hydroxylierung von Methylengruppen jedoch nicht, stattdessen wird die Überoxidation zum Keton beobachtet. *White* konnte die Flexibilität und Selektivität ihres Systems außerdem in der Oxidation von komplexen Zielstrukturen demonstrieren^[37], jedoch bleibt trotz aller Anwendungsmöglichkeiten das Problem der Überoxidation ungelöst.

C-H-Oxidationsreaktionen mit Mangankomplexen dieser Art waren lange nicht im Fokus der Forschung. Erst mit den Beobachtungen von *Shul'pin* zur mangankatalysierten Oxidation von Cyclohexan^[38] wurde das Interesse an diesem Thema neu entfacht. *Shul'pin* verwendete dabei den Trimethyltriazacyclononan-Ligand **13** (Abbildung 4).

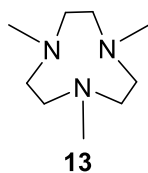
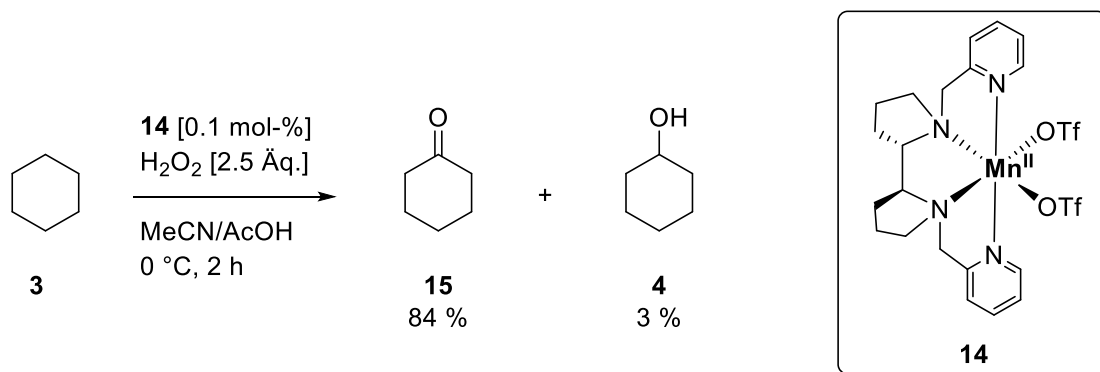


Abbildung 4: Trimethyltriazacyclononan-Ligand **13**.

Eine Reihe weiterer Systeme konnte, auf diesem Ligandensystem basierend, entwickelt werden.^[39] *Bryliakov* nutzte die Erkenntnisse der Eisenkomplexe **10** und **12**, um einen

manganbasierten Aminopyridinkomplex zu synthetisieren und dessen katalytische Aktivität in der Oxidation von Kohlenwasserstoffen nachzuweisen (Schema 9).^[40]

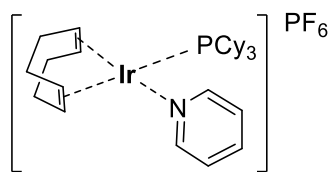


Schema 9: Oxidation von Cyclohexan **3** mit einem Aminopyridin-Mangankomplex **14**.^[40]

Im Vergleich zu den eisenbasierten Systemen sticht die erhöhte Aktivität der Mangankomplexe hervor, was zu einer deutlich verringerten Katalysatorladung führt. Das Produkt Cyclohexanon **15** wird in sehr guten Ausbeuten erhalten. Dennoch wird auch hier das Oxidationsmittel im Überschuss eingesetzt und muss bei der Aufarbeitung entsprechend zur Abreaktion gebracht werden.

1.3 Übergangsmetall-katalysierte Deuterierungen

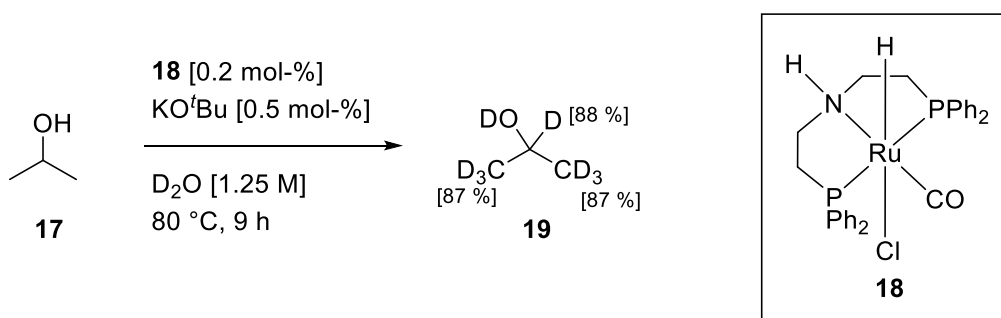
Mit zunehmendem Fortschritt in der C-H-Aktivierung wuchs der Bedarf an isotopenmarkierten Verbindungen zur Untersuchung von Reaktionsmechanismen.^[41] Zum Einbau von Deuterium standen ursprünglich nur wenige Methoden zur Verfügung, wie der Halogen/Deuterium-Austausch^[42] oder die reduktive Deuterierung^[43]. Diese Methoden erfordern jedoch die Darstellung passender Ausgangsverbindungen. Insbesondere für die Wirkstoffforschung ist es aber von großer Bedeutung, komplexe Zielstrukturen selektiv in einem späten Stadium der Synthese deuterieren zu können.^[44] Dazu wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl an metallkatalysierten H/D-Austauschreaktionen entwickelt. Aufbauend auf den Beobachtungen von *Shilov*^[5] zur C-H-Aktivierung konnte *Garnett* mit Pt-Salzen^[45], Ir-Salzen^[46] sowie Rh-Salzen^[47] die Deuterierung von aromatischen C-H-Bindungen in deuterierten Lösungsmitteln entwickeln. Dank der herausragenden Eigenschaften von kationischen Iridiumkomplexen in der C-H-Aktivierung^[48] wurde eine Reihe von Systemen zur $\text{C}(sp^2)$ -H-Deuterierung entwickelt. Insbesondere *Crabtree's* Katalysator **16**^[49] oder dessen Variationen^[50] haben sich als sehr potente Katalysatoren etabliert (Schema 10).



16

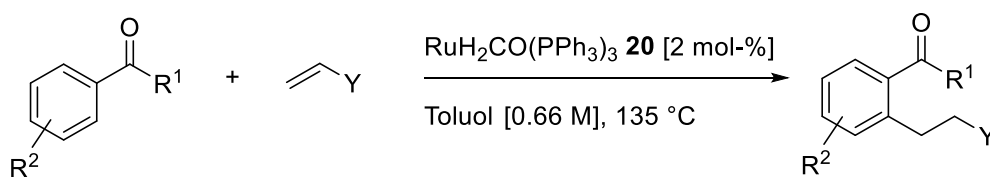
Schema 10: Crabtrees Katalysator.

Aber auch andere Metalle konnten erfolgreich in Deuterierungsreaktionen eingesetzt werden. So konnten beispielsweise Rutheniumsysteme, die in dehydrogenierenden Prozessen aktiv sind (s. Kapitel 5 Wasserstoffautotransfer) zur Deuterierung von Alkoholen und Aminen in α - und β -Position eingesetzt werden (Schema 11).^[44,51]

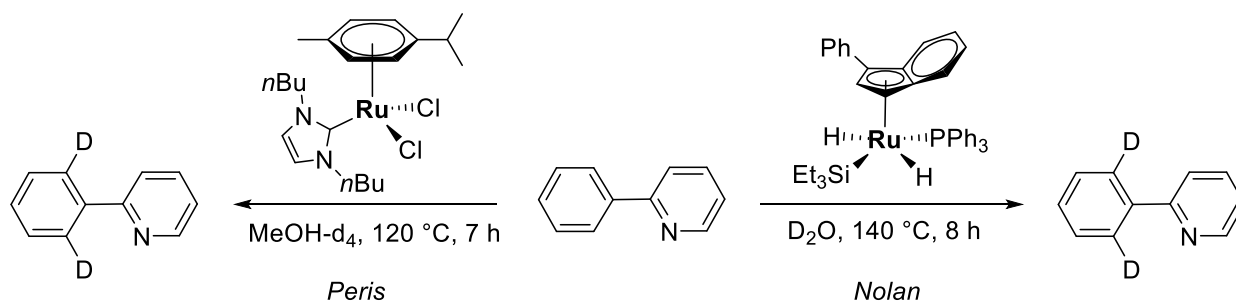
Schema 11: Deuterierung durch Dehydrogenierung mit anschließender reduktiver Deuterierung.^[51a]

Obwohl schon früh erkannt wurde, dass auch Ruthenium in aromatische $C(sp^2)$ -H-Bindungen insertieren kann und damit in deuteriertem Lösungsmittel einen Isotopenaustausch katalysiert^[52], blieb dieses Gebiet lange Zeit unbeachtet. Weitere Beispiele für die Ru-katalysierte Deuterierung von Aromaten konnten zwar von *Chaudret*^[53] und später von *Leitner*^[54] beschrieben werden, jedoch waren diese Systeme stets in ihrer Selektivität beschränkt.

Erst mit den bahnbrechenden Arbeiten zur *ortho*-C-H-Alkylierung (Schema 12) von *Murai* und *Chatani*^[55] wurde die Selektivitätssteuerung bei der aromatischen C-H-Aktivierung mit Ruthenium wieder Gegenstand intensiver Forschungen.

Schema 12: *Ortho*-Alkylierung von Aromaten mit Olefinen nach *Murai*.^[55a]

So konnte durch Inspiration der dirigierenden Effekte bei der Alkylierung auch eine *N*-dirigierte Deuterierung entwickelt werden. Sowohl *Peris*^[56] als auch *Nolan*^[57] konnten in ihren Arbeiten die Deuterierung von aromatischen C(*sp*²)-Bindungen demonstrieren (Schema 13).



Schema 13: Aromatische Deuterierung nach *Peris*^[56] (links) und *Nolan*^[57] (rechts).

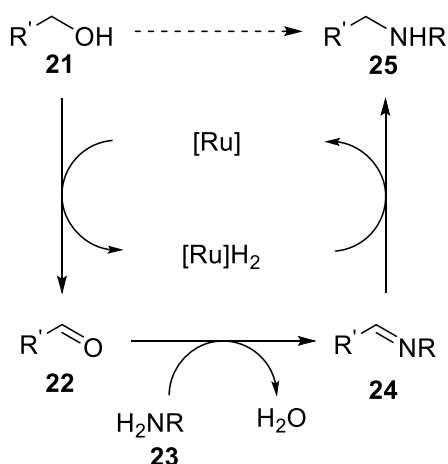
D₂O als Deuteriumquelle ist aufgrund seiner niedrigen Kosten sowie der geringen Toxizität besonders gut geeignet. Die Entwicklung eines D₂O-basierten Systems mit einem stabilen und einfach darzustellenden Katalysator ist daher wünschenswert.

1.4 Übergangsmetall-katalysierter Wasserstoffautotransfer

Die Reduktion von ungesättigten Doppelbindungen ist ein wichtiger Transformationsschritt der organischen Synthese.^[58] Der Einsatz von stöchiometrischen Reagenzien wie LiAlH₄, NaBH₄ etc. ist aufgrund der anfallenden Abfallmengen nicht ökonomisch. So haben sich in den vergangenen Jahrzehnten großartige Entwicklungen im Bereich der Übergangsmetallkatalysierten Reduktion herauskristallisiert. Homogene Ruthenium-Hydrierungskatalysatoren sind bereits seit über 50 Jahren bekannt^[59] und die Verwendung von atomökonomischen Wasserstoffquellen (Wasserstoffgas, Wasserstoffdonormoleküle) machten diese Methoden besonders interessant. Mit dem Einsatz von *iso*-Propanol als Lösungsmittel und gleichzeitiger Wasserstoffquelle in der asymmetrischen Transferhydrierung von Ketonen durch einen chiralen BINAP-Rutheniumkatalysator zeigte *Noyori* das volle Potential der Ruthenium-Transferhydrogenierungskatalyse auf.^[60]

Alkohole sind aufgrund der Vielzahl an industriellen und enzymatischen Prozessen preiswerte Reagenzien^[61], sind jedoch aufgrund ihrer intrinsischen Reaktivität nicht als Alkylierungsreagenzien geeignet. Um Alkohole in Alkylierungsreaktionen einsetzen zu können, muss die Hydroxylgruppe erst in eine bessere Abgangsgruppe transformiert werden (Halogenid, Mesylat) oder durch Oxidation die entsprechende Carbonylverbindung erzeugt werden. Dies sind zusätzliche Reaktionsschritte, die wiederum Abfallprodukte mit sich bringen.

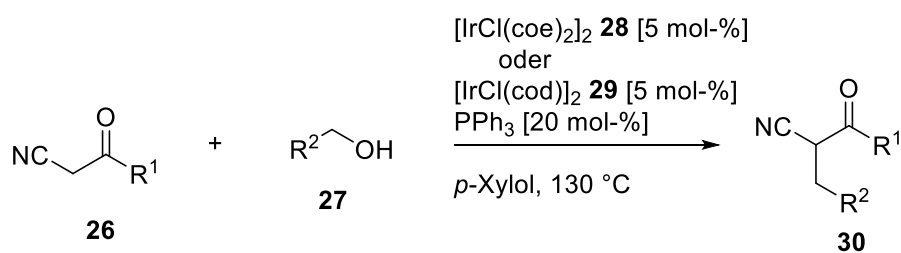
Schnell wurde erkannt, dass mit den dehydrogenierenden Eigenschaften von Rutheniumkatalysatoren, ausgehend von Alkoholen **21**, die entsprechenden Carbonylverbindungen **22** generiert werden können und damit als einziges Abfallprodukt einer Alkylierungsreaktion Hydroxidionen oder Wasser anfällt.^[62] Diese Carbonylverbindungen **22** konnten mit Aminen **23** zu den entsprechenden Iminen **24** kondensiert werden. Eine Reduktion dieser Imine durch die zuvor gebildete Ruthenium-Hydrid-Spezies liefert das alkylierte Amin **25** und regeneriert den Katalysator (Schema 14).



Schema 14: „Borrowing Hydrogen“ in der Aminalkylierung.

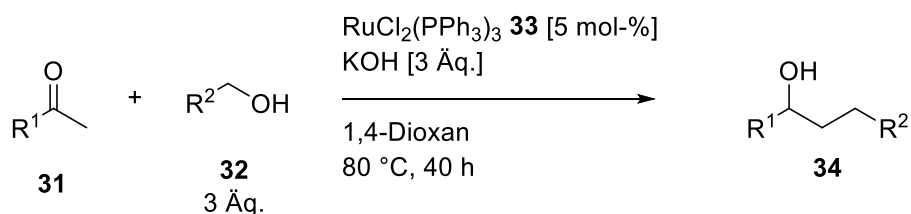
Als einziges Abfallprodukt dieser Alkylierungsmethode entsteht somit Wasser. Da der Wasserstoff aus dem Dehydrogenierungsschritt anschließend wieder Platz in der Zielverbindung findet, wird diese Reaktion auch als „Borrowing Hydrogen“ beschrieben.

In ersten Arbeiten von *Grigg*^[63] und *Watanabe*^[64] konnte das Potential von Ruthenium- aber auch Iridium- und Rhodiumkomplexen in dieser Reaktion aufgezeigt werden. Neben der Kondensation mit Aminen, konnten auch C-C-Bindungsknüpfungen durch eine Knoevenagelartige Reaktion entwickelt werden (Schema 15).^[65]



Schema 15: C-C-Bindungsbildung durch „Borrowing Hydrogen“ mit Nitrilen.

Auch die Aldolkondensation konnte mit Wasserstoffautotransferreaktivitäten verknüpft werden. So konnte *Cho* die α -Alkylierung von Ketonen mit Alkoholen beschreiben. Mit einem Überschuss des Alkohols gelang auch die vollständige Reduktion zum Alkohol (Schema 16).^[66]



Schema 16: α -Alkylierung von Ketonen durch Wasserstoffautotransfer nach *Cho*.^[66]

Durch Optimierungen der Ligandenstruktur konnten sehr potente Systeme entwickelt werden, die eine α -Alkylierung unter milderen Bedingungen und geringerem Alkoholüberschuss katalysieren können. Exemplarische Beispiele für die optimierten Ligandenstrukturen sind das System von *Zhu* mit einem *N,N,N*-Pincerligand in einem Ru^{II} -Komplex **35**^[67] und der Ru^{II} -NHC-Komplex **36** von *Ramesh*^[68] (Abbildung 5).

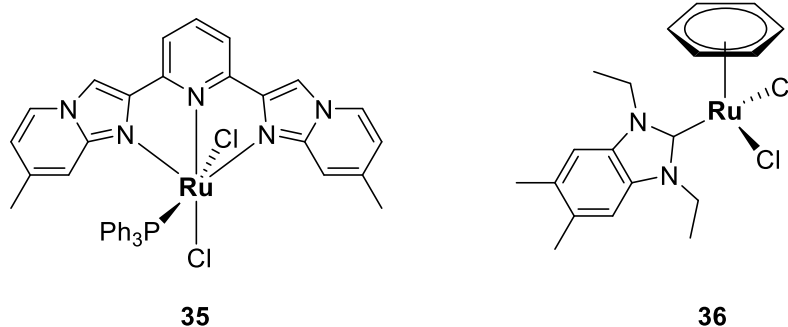


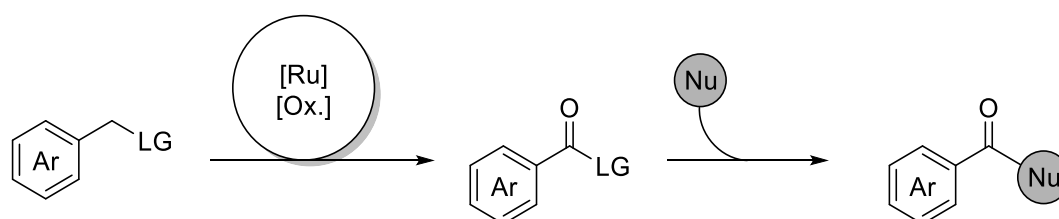
Abbildung 5: Definierte Rutheniumkomplexe **35** und **36** zur α -Alkylierung von Ketonen.

2 Problemstellung

Wie in der Einleitung beschrieben, ist die Suche neuer und effizienter Systeme auf dem Gebiet der C-H-Aktivierung bzw. C-H-Funktionalisierung von großer Bedeutung. Ziel dieser Arbeit ist es, das Reaktivitätsspektrum der arbeitskreisinternen Mn- und Ru-Komplexe im Bereich der C-H-Aktivierung zu erweitern und neue Zugänge zur C-H-Funktionalisierung zu eröffnen.

Die Oxidation von C-H-Bindungen mit biomimetischen Eisen- und Mangankomplexen wird intensiv untersucht.^[69] Dabei stellen sowohl die Regio- als auch die Chemoselektivität große Hürden auf dem Weg zur Entwicklung eines hochselektiven Oxidationssystems dar. Der Komplex $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{bep})(\text{OTf})_2$ **37** konnte bereits von *Lorenz* und *Plietker* dargestellt und in der Epoxidierung von Doppelbindungen eingesetzt werden.^[70] Nun soll die Reaktivität dieses Komplexes in der Oxidation von unreaktiven C-H-Bindungen untersucht werden. Ziel der Untersuchungen ist die Entwicklung eines selektiven Oxidationsprozesses mit dem gut handhabbaren Oxidationsmittel Wasserstoffperoxid.

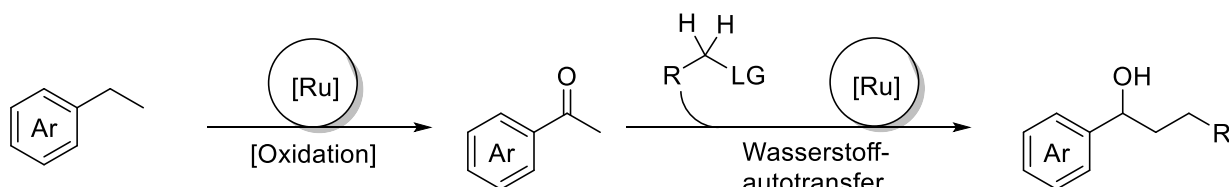
Auch das Reaktivitätsspektrum des Komplexes $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{P},\text{N},\text{N},\text{P})(\text{MeCN})\text{Cl}][\text{PF}_6]$ **38** soll erweitert werden. Die bereits publizierte Oxidation von benzyllischen Methylengruppen^[71] soll auf die Oxidation von Synthesebausteinen ausgebaut werden, die dann in Folgereaktionen weiter funktionalisiert werden können. Der Fokus liegt dabei auf einer sequenziellen Reaktionsführung ohne intermediäre Aufarbeitung, um einen Zugang zu funktionalisierten Verbindungen ohne Aufreinigungsschritte eröffnen zu können (Schema 17).



Schema 17: Sequenzielle Funktionalisierung durch Ru-katalysierte Oxidation.

Die von *Hsu*^[72] demonstrierte Aktivität des vorgenannten Komplexes in der Transferhydrogenierung soll ebenfalls tiefer ergründet werden. Insbesondere das Feld der Wasserstoffautotransferreaktion stellt eine Möglichkeit zur Funktionalisierung unter minimaler Abfallentstehung dar. In dieser Arbeit soll daher die Aktivität des Komplexes $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{P},\text{N},\text{N},\text{P})(\text{MeCN})\text{Cl}][\text{PF}_6]$ **38** in der Wasserstoffautotransferreaktion untersucht werden. Ein weiterführendes Ziel ist es, die Oxidations- und Reduktionskapazitäten des Komplexes in

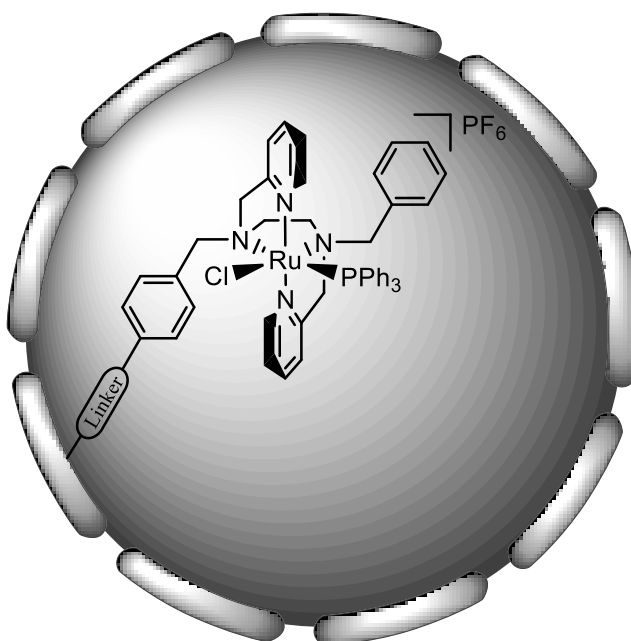
einer sequenziellen Reaktionsführung zu kombinieren und damit eine 1,2-Difunktionalisierung zu erzielen (Schema 18).



Schema 18: Sequenzielle Ru-katalysierte 1,2-Difunktionalisierung.

Aufbauend auf dem additivgesteuerten Ru-Reduktionssystem von *Schabel*^[73] soll ein System zur reduktiven Deuterierung von Alkinen und Carbonylen sowie eine $C(sp^2)/C(sp^3)$ -H-Deuterierung mittels C-H-Insertion ausgearbeitet werden. Als Katalysator soll dabei ebenfalls der kommerziell erhältliche Komplex $RuCl_2(PPh_3)_3$ **33** eingesetzt werden.

Um die Effizienz der arbeitskreisinternen Katalysatorsysteme zu steigern, soll in ersten Studien die Immobilisierung von diesen Komplexen untersucht werden. Dazu wird die Ligandenstruktur insofern verändert, dass ein Linkermotiv integriert werden kann, ohne die Reaktivität signifikant zu verändern (Schema 19).



Schema 19: Immobilisierung eines Rutheniumkatalysators auf porösem Trägermaterial.

3 Mangankatalysierte Oxidation von Cycloalkanen

3.1 Vorarbeiten

Der im Arbeitskreis *Plietker* entwickelte Mn(bep)-Komplex **37** konnte erfolgreich in der Epoxidierung von Doppelbindungen eingesetzt werden.^[70]

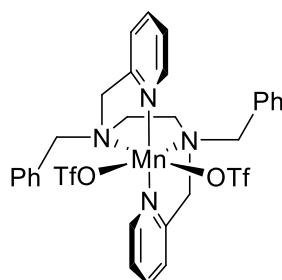
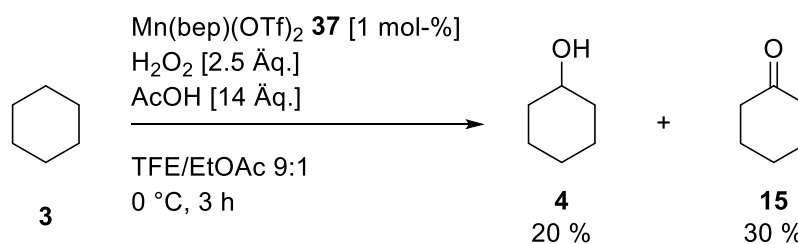


Abbildung 6: Mn(bep)(OTf)₂ **37**.

In ersten Untersuchungen konnte *Lorenz* auch die katalytische Aktivität des Komplexes **37** in der Oxidation von C-H-Bindungen in Cyclohexan **3** durch H₂O₂ beobachten (Schema 19).^[74] Leider zeigte sich dabei, dass in Folge der Überoxidation des Cyclohexanols **4** auch signifikante Mengen Cyclohexanon **15** entstehen. Da die selektive Oxidation von nicht-aktivierten CH₂- Gruppen zu Alkoholen von größerem Interesse ist, soll die Reaktion dahingehend optimiert werden.



Schema 19: Mangankatalysierte Oxidation von Cyclohexan nach *Lorenz*.^[74]

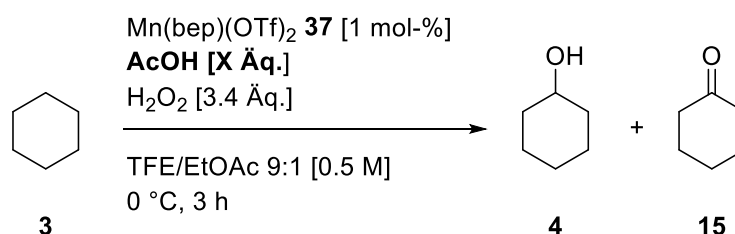
Dabei konnte 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) als Additiv ermittelt werden. Durch DFT-Rechnungen konnte *Lau* die Stabilisierung des Oxidationsmittels H₂O₂ durch TFE in Intermediaten und Übergangszuständen mittels Wasserstoffbrücken belegen.^[75] Da sich der Komplex **37** jedoch nicht vollständig in TFE löst, wurde Ethylacetat als Cosolvens identifiziert.^[74]

3.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen der C-H-Oxidation

Aufbauend auf den ersten Untersuchungen zur Oxidation von Alkanen unter Einsatz des Mn(bep)-Komplexes **37**, sollte die Reaktion bezüglich ihrer Selektivität und Ausbeute weiter optimiert werden.

In ersten Untersuchungen sollte die Reaktion zunächst bezüglich der Menge des Additivs Essigsäure optimiert werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen Stöchiometrie der Essigsäure und Produktverteilung der mangankatalysierten Oxidation.



Eintrag ^a	Essigsäure	Ausbeute 4 ^b	Ausbeute 15 ^b	4/15
1	30 Äq.	23 %	29 %	0.8:1
2	14 Äq.	20 %	36 %	0.6:1
3	1 Äq.	31 %	25 %	1.2:1
4	0.75 Äq.	42 %	19 %	2.2:1
5	0.5 Äq.	42 %	14 %	3:1
6	0.25 Äq.	32 %	9 %	3.6:1
7	0.1 Äq.	29 %	6 %	4.8:1
8	0 Äq.	25 %	4 %	6.3:1

a: Zugabe von H_2O_2 und Katalysator als separate Lösungen mit Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 2 h + 1 h Nachrührzeit.

b: Ausbeute bestimmt mittels GC mit Nitrobenzol (1 Äq.) als internem Standard.

Es zeigte sich, dass ein direkter Zusammenhang zwischen Produktverteilung und eingesetzter Menge Essigsäure besteht. Während bei großem Überschuss Essigsäure bevorzugt das höher oxidierte Keton erhalten wird (Tabelle 1, Eintrag 1-3), scheint bei substöchiometrischem Einsatz von Essigsäure das Produktverhältnis mehr zugunsten des Alkohols **4** verschoben zu sein

(Tabelle 1, Eintrag 4-7). Beim Einsatz von 0.5 Äquivalenten Essigsäure wurde eine gute Mischung aus hoher Selektivität und gutem Umsatz beobachtet (Tabelle 1, Eintrag 5). Die Bildung von Peroxyessigsäure ist bei niedrigen Temperaturen nur in Gegenwart von sehr starken Säuren möglich.^[76] Die Anwesenheit einer Persäure als zweite reaktive Sauerstoffverbindung, die für die Überoxidation verantwortlich ist, kann also weitestgehend ausgeschlossen werden. Im sauren Medium ist die Zersetzungsgeschwindigkeit von Wasserstoffperoxid deutlich langsamer^[77] und Wasserstoffperoxid agiert daher als gutes Oxidationsmittel. Denkbar ist also, dass die Oxidationskraft des Systems so hoch ist, dass es zu einer weiteren Oxidation des Produkts **4** zum Keton **15** kommt.

In Studien von *Barton* konnte bereits gezeigt werden, dass das Acetat-Anion als Ligand für einen strukturell ähnlichen Eisenkomplex agieren kann.^[78] Auch bei der Verwendung des Mn(bep)-Komplexes **37** ist es sehr wahrscheinlich, dass es zum Austausch der (OTf)-Liganden kommt. Für diese Theorie spricht, dass schon der Zusatz von 0.5 Äquivalenten Essigsäure zur optimalen Kombination aus Selektivität und Ausbeute bezogen auf den Alkohol **4** führt.

Zur grafischen Darstellung ist der Zusammenhang zwischen Produktselektivität und Stöchiometrie der Essigsäure in Abbildung 7 veranschaulicht.

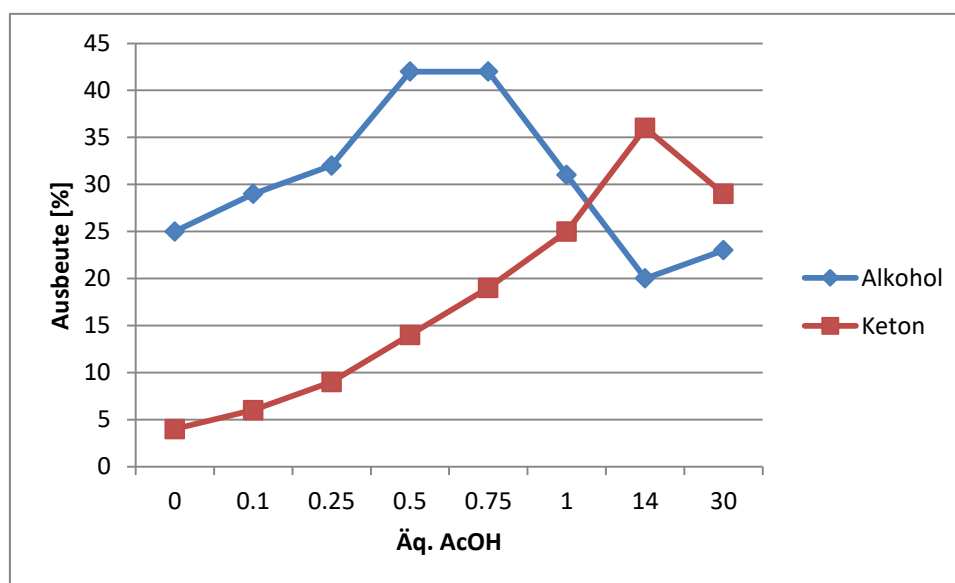


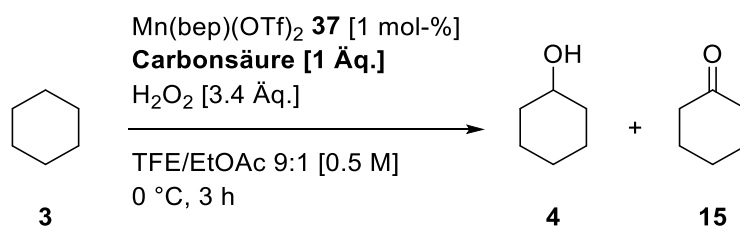
Abbildung 7: Grafische Darstellung der Abhängigkeit von AcOH in der Produktverteilung der mangankatalysierten Oxidation.

Diese Abhängigkeit bietet eine interessante Möglichkeit, das Produktverhältnis zu kontrollieren. Aufgrund der enormen industriellen Bedeutung der selektiven Oxidation von C-H-Bindungen zu

Alkoholen^[79] wurden weitere Optimierungsarbeiten unternommen um die Selektivität weiter in Richtung Alkohol **4** zu verschieben.

Da eine koordinierende Rolle des Acetats an das Metallzentrum möglich ist, wurden die elektronischen Eigenschaften der Essigsäure modifiziert und untersucht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Einfluss verschiedener Essigsäurederivate.



Eintrag ^a	Carbonsäure	Ausbeute 4 ^b	Ausbeute 15 ^b
1	AcOH	31 %	25 %
2	TFA	-	-
3	Bromessigsäure	34 %	26 %

a: Zugabe von H_2O_2 und Katalysator als separate Lösungen mit Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 2 h + 1 h Nachrührzeit.

b: Ausbeute bestimmt mittels GC mit Nitrobenzol (1 Äq.) als internem Standard

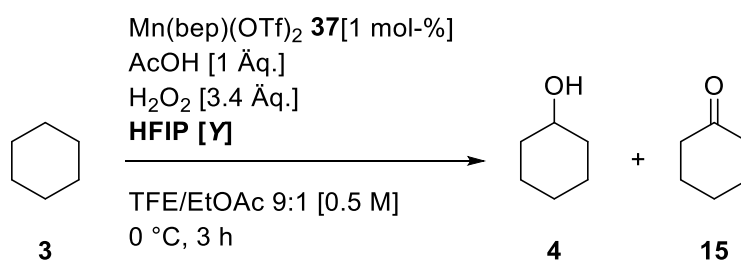
Die gesteigerte Acidität der Bromessigsäure führte zu keiner nennenswerten Veränderung (Tabelle 2, Eintrag 3). Obwohl die Oxidation von Alkanen durch ein TFA/ H_2O_2 -System bereits metallfrei^[80] beschrieben ist, kommt die Reaktion zum Erliegen (Tabelle 2, Eintrag 2). Denkbar ist, dass Trifluoracetat sehr stabil an das Metallzentrum gebunden wird und damit eine Dissoziation nicht mehr möglich ist. Dieser Umstand wird in der manganoxידkatalysierten Oxidation von Methan ausgewendet. Die katalytisch aktive Spezies ist dabei Mn(TFA)_2 , das durch Lösen von Mn_2O_3 in TFA gebildet wird.^[81]

Im Zusammenhang mit Wasserstoffperoxid-vermittelten Epoxidierungsreaktionen wird seit einigen Jahren 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol (HFIP) als potentes Additiv beschrieben. Dies ist nur eine von vielen einzigartigen Eigenschaften und Anwendungen von HFIP.^[82]

Durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen HFIP und H_2O_2 wird die O-O-Bindung polarisiert, was zu einer deutlichen Steigerung der Reaktivität führt.^[83] Des Weiteren kann HFIP in Systemen mit begrenzter Mischbarkeit der Komponenten (wie z.B. Alkane oder Alkene in Wasser/alkoholischen Lösungsmitteln) als Phasentransferkatalysator agieren.^[84]

Um eine Limitierung der verminderten Löslichkeit des sehr unpolaren Edukts **3** im polaren Reaktionsmedium TFE zu vermeiden, wurde der Einfluss des Reagenzes HFIP auf die Selektivität untersucht (Tabelle 3).

Tabelle 3: Untersuchung der Addition von HFIP als Cosolvens.



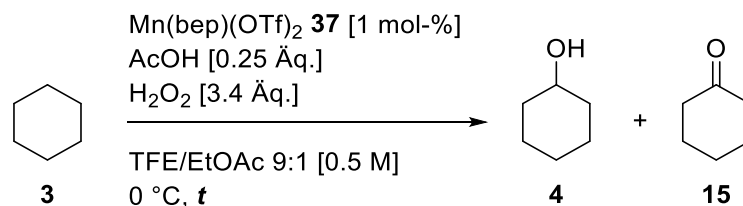
Eintrag ^a	HFIP Y	Ausbeute 4 ^b	Ausbeute 15 ^b
1	-	31 %	25 %
2	50 mol-%	34 %	25 %
3	9:1:1 v/v/v TFE/EtOAc/HFIP	38 %	26 %
4	9:1 v/v HFIP/EtOAc	20 %	35 %

a: Zugabe von H₂O₂ und Katalysator als separate Lösungen mit Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 2 h + 1 h Nachrührzeit.

b: Ausbeute bestimmt mittels GC mit Nitrobenzol (1 Äq.) als internem Standard.

Überraschenderweise war kein positiver Effekt durch Zugabe von HFIP zu erkennen. Stattdessen scheint sich die Selektivität zugunsten des Ketons **15** zu verschieben, wenn HFIP als Cosolvens eingesetzt wird (Tabelle 3, Eintrag 3 & 4). Bei Zugabe von katalytischen Mengen HFIP (Tabelle 3, Eintrag 2) erhöht sich zwar die Gesamtausbeute marginal, jedoch sinkt die Selektivität bezüglich des Alkohols. Dies scheint auf den ersten Blick im Widerspruch zu den Beobachtungen der Literatur zu stehen, fügt sich jedoch nahtlos an die Beobachtungen, die im Zuge der Essigsäureoptimierungen getroffen wurden. Auch hier scheint die Zugabe von HFIP die Oxidationsstärke des Systems so weit zu erhöhen, dass Alkohol **4** auch weiter zu Keton **15** oxidiert werden kann.

Ziel der folgenden Optimierungen war es also, die Reaktion bezüglich Atomökonomie und Reaktionszeit zu verbessern, da letztere in direktem Zusammenhang mit der unerwünschten Überoxidation steht. Dazu wurde der Einfluss der Reaktionszeit auf die Ausbeuten untersucht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Einfluss der Reaktionszeit.

Eintrag ^a	Zeit t^b	Ausbeute 4 ^c	Ausbeute 15 ^c
1	1 + 0 h	34 %	5 %
2	2 + 0 h	32 %	8 %
3	4 + 0 h	31 %	8 %
4	2 + 1 h	34 %	8 %
5	2 + 15.5 h	36 %	8 %

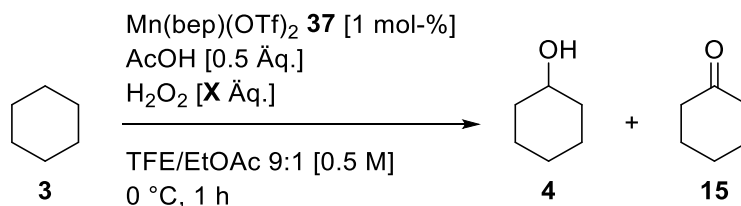
a: Zugabe von H₂O₂ und Katalysator als separate Lösungen mit Spritzenpumpe über den angegebenen Zeitraum.

b: Zugabezeit der Spritzenpumpen-Addition + Nachrührzeit ohne weitere Zugabe.

c: Ausbeute bestimmt mittels GC mit Nitrobenzol (1 Äq.) als internem Standard.

Die bisher verwendete Standardprozedur bestand darin, eine Lösung des Katalysators sowie eine Lösung von H₂O₂, jeweils im Lösungsmittelgemisch, per Spritzenpumpe über einen Zeitraum von zwei Stunden bei 0 °C hinweg gleichmäßig zuzugeben und anschließend noch eine Stunde bei gleichbleibender Temperatur nachzurühren (Tabelle 4, Eintrag 4). Eine Verlängerung der Nachrührzeit zeigte keinen Effekt (Tabelle 4, Eintrag 5). Wie aus vorhergehenden Versuchen bereits erkennbar war, ist die Reaktivität dieses Systems sehr hoch, so dass davon ausgegangen werden kann, dass das Wasserstoffperoxid direkt bei Zugabe zersetzt oder in der Reaktion verbraucht wird. Dementsprechend kann die Nachrührzeit sehr kurz ausfallen oder gar entfallen (Tabelle 4, Eintrag 2). Die Halbierung der Zugabegeschwindigkeit führte zu keiner Veränderung (Tabelle 4, Eintrag 3), während eine Verdopplung der Zugabegeschwindigkeit erfreulicherweise problemlos möglich war (Tabelle 4, Eintrag 1).

Mit der auf eine Stunde verkürzten Reaktionszeit sollte untersucht werden, ob ein Überschuss an Oxidationsmittel H₂O₂ verwendet werden muss. Dementsprechend erfolgte ein Screening der eingesetzten Menge an Oxidationsmittel (Tabelle 5).

Tabelle 5: Einfluss der Stöchiometrie des Oxidationsmittels.

Eintrag ^a	H ₂ O ₂	Ausbeute 4 ^b	Ausbeute 15 ^b
1	1 Äq.	33 %	5 %
2	2 Äq.	39 %	9 %
3	3.4 Äq.	43 %	9 %
4	5 Äq.	38 %	10 %
5 ^c	1 Äq.	36 %	6 %
6 ^d	1 Äq.	6 %	Spuren

a: Zugabe von H₂O₂ und Katalysator als separate Lösungen mit Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 1 h.

b: Ausbeute bestimmt mittels GC mit Nitrobenzol (1 Äq.) als internem Standard.

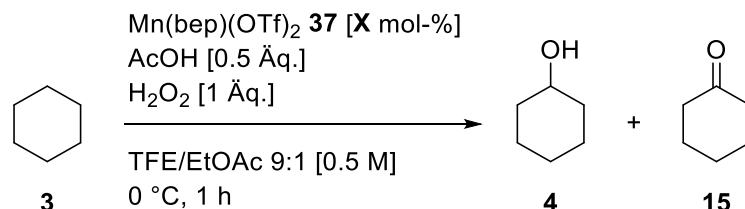
c: Nur H₂O₂ per Spritzenpumpe zugegeben, alle anderen Komponenten in Lösung vorgelegt.

d: Alle Komponenten bei Reaktionsbeginn zugegeben.

Eine Verringerung des Oxidationsmittels von 3.4 auf 2 Äquivalente verringerte den Umsatz zwar leicht, jedoch ist der Einsatz von weniger Wasserstoffperoxid diese Einbußen wert (Tabelle 5, Eintrag 2 & 3). Erfreulicherweise konnten auch bei äquimolarem Einsatz von Wasserstoffperoxid noch gute Ausbeuten und eine sehr gute Selektivität beobachtet werden (Tabelle 5, Eintrag 1). Durch Vermeidung von großem Überschuss an Oxidationsmittel stellte sich die Frage, ob es auch möglich wäre, die Reaktion ohne langsame Zugabe des Oxidationsmittels durchzuführen. Leider zeigte sich, dass sich beim Vorlegen von allen Komponenten der Reaktion recht schnell eine Braunfärbung beobachten lässt und die Ausbeuten deutlich einbrechen (Tabelle 5, Eintrag 6). Die braune Färbung lässt sich vermutlich auf die Bildung von Braunstein in Folge der Katalysatorzersetzung zurückführen. Es gelang jedoch, die Reaktion nur mit langsamer Zugabe des Oxidationsmittels mit gleichem Ergebnis durchzuführen (Tabelle 5, Eintrag 5). Damit muss nicht wie zuvor mittels zwei Spritzen sowohl Katalysator als auch Oxidationsmittel langsam zugegeben werden, sondern der Katalysator kann im Reaktionsgemisch vorgelegt werden.

Um die Aktivität des Katalysators **37** voll auszuschöpfen, wurde auch in einem Katalysatorscreening die benötigte Katalysatorladung untersucht (Tabelle 6).

Tabelle 6: Einfluss der Katalysatorladung.



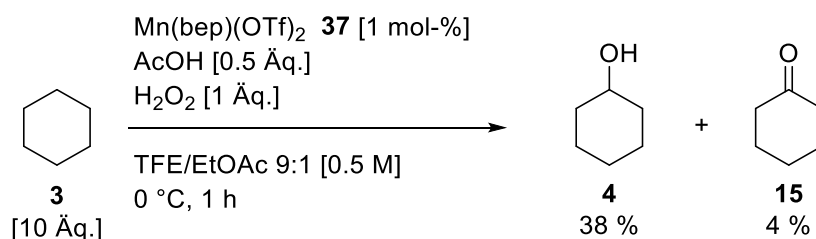
Eintrag ^a	Katalysatorladung	Ausbeute 4 ^b	Ausbeute 15 ^b
1	1 mol-%	33 %	5 %
2	0.5 mol-%	33 %	6 %
3	2 mol-%	31 %	5 %

a: Zugabe von H_2O_2 als separate Lösung mit Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 1 h.

b: Ausbeute bestimmt mittels GC mit Nitrobenzol als internem Standard

Es zeigte sich, dass eine Halbierung der Katalysatorladung auf 0.5 mol-% problemlos möglich ist (Tabelle 6, Eintrag 2). Eine Verdopplung der Katalysatorladung auf 2 mol-% zeigte jedoch keinen positiven Effekt (Tabelle 6, Eintrag 3) im Vergleich zur Reaktion mit 1 mol-% (Tabelle 6, Eintrag 1).

Um die limitierenden Faktoren dieser Reaktion zu ergründen und eine Diffusionslimitierung auszuschließen, wurde die Reaktion mit 10-fachem Überschuss an Cyclohexan **3** durchgeführt. (Schema 19).



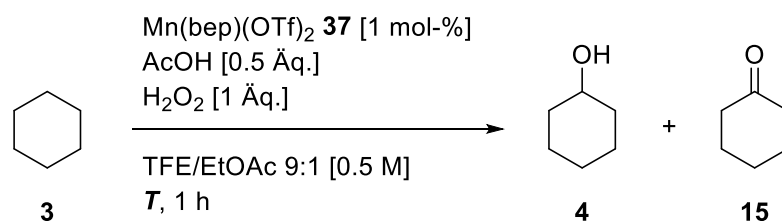
Ausbeuten bezogen auf H_2O_2

Schema 19: Untersuchung zu Substratlimitierung der Oxidation.

Im Gegensatz zu anderen Systemen ist in diesem System keine Substratlimitierung erkennbar und die Ausbeuten lassen sich nicht durch den Einsatz von Startmaterial im Überschuss erhöhen.

Um die Reaktionsbedingungen weiter zu optimieren, wurde der Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Oxidation untersucht (Tabelle 7).

Tabelle 7: Einfluss der Temperatur in der mangankatalysierten Oxidation.



Eintrag ^a	T	Ausbeute 4 ^b	Ausbeute 15 ^b
1	21 °C	28 %	5 %
2	0 °C	35 %	4 %
3	-10 °C	36 %	6 %
4	-20 °C	33 %	5 %
5 ^c	0 °C	35 %	6 %
6 ^d	0 °C	34 %	6 %

a: Zugabe von H₂O₂ als separate Lösung mit Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 1 h.

b: Ausbeute bestimmt mittels GC mit Nitrobenzol als internem Standard.

c: H₂O₂-Lösung während des Zugabevorgangs auf 0 °C gekühlt und vor Licht geschützt

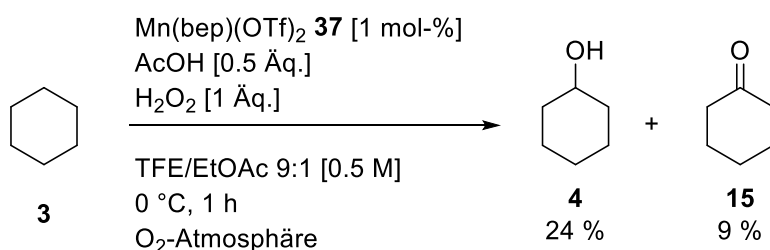
d: H₂O₂-Lösung ungekühlt zugetropft.

Leider zeigte sich, dass eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur mit einem Rückgang der Ausbeuten verbunden ist (Tabelle 7, Eintrag 1). Grund hierfür ist die beschleunigte Zersetzung von Wasserstoffperoxid durch die Anwesenheit von Metallsalzen (hier Mangan).^[85] Dies zeigte sich auch an der verstärkten Braunfärbung der Reaktion, die auf die Bildung von MnO₂ schließen lässt.

Um diese Hintergrundreaktion zu verlangsamen, muss die Reaktion unter Kühlung und langsamer Zugabe von Wasserstoffperoxid erfolgen. Weiteres Absenken der Reaktionstemperatur (Tabelle 7, Eintrag 3) führte zu einer minimalen Steigerung der Ausbeute, während ein Absenken auf -20 °C die Ausbeute wieder verringerte (Tabelle 7, Eintrag 4). Als Optimum wird daher die Reaktionstemperatur von 0 °C angenommen, da diese Temperatur mit herkömmlichen Methoden noch leicht zu erreichen ist. Für die Ausbeute spielt es jedoch keine

Rolle, ob die Lösung von H₂O₂ in TFE/EA gekühlt und vor Licht geschützt (Tabelle 7, Eintrag 5) oder ungekühlt zugetropft wird (Tabelle 7, Eintrag 6).

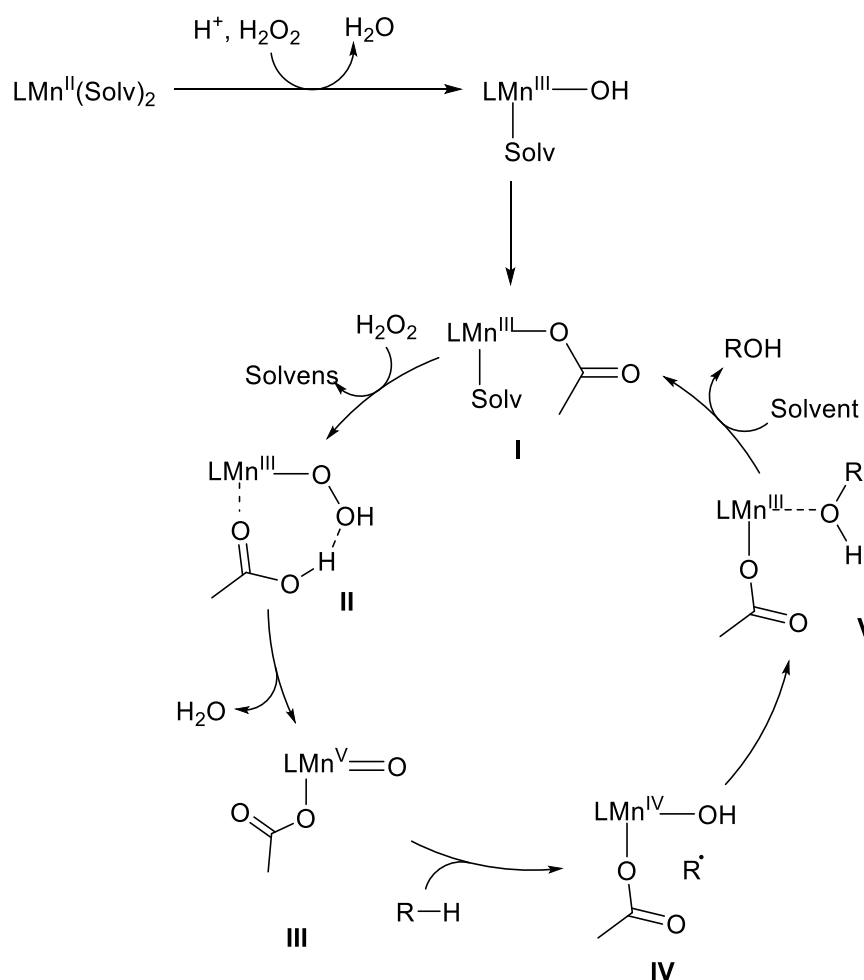
Um den Einfluss einer erhöhten Sauerstoffkonzentration zu untersuchen, wurde die Reaktion in Gegenwart einer Sauerstoffatmosphäre durchgeführt (Schema 20).



Schema 20: Untersuchung zur Auswirkung einer Sauerstoffatmosphäre in der mangankatalysierten Oxidationsreaktion.

Im Falle einer *Fenton*-artigen Reaktion (Schema 6 in Kapitel 1.2) findet der eigentliche C-H-Oxidationsschritt durch Reaktion eines Alkylradikals mit Sauerstoff statt.^[21] Eine zusätzliche Sauerstoffatmosphäre sollte daher zu einer Steigerung der Reaktivität führen. Jedoch ließ sich nur ein Absinken der Ausbeuten beobachten. Darüber hinaus liefern *Fenton*-artige Oxidationen nach Zerfall des Alkylhydroperoxids ein äquimolares Gemisch aus Alkohol und Keton.

Da Cyclohexanon **15** jedoch nur in Spuren zu beobachten ist, muss die zugrundeliegende C-H-Aktivierung einem anderen Mechanismus folgen. *Bryliakov*^[86] postulierte in seiner Arbeit die Bildung einer Mangan^V-Oxo-Spezies als die katalytisch aktive Metallspezies, welche in dem nachfolgend dargestellten Katalysezyklus die Oxidation von Alkanen katalysiert (Schema 21).



Schema 21: Oxidationsmechanismus nach *Bryliakov*.^[86]

Der zugrunde liegende Mechanismus ist dabei vom „oxygen rebound“-Mechanismus^[87] inspiriert, der eine Eisen-Oxo-Spezies als katalytisch aktive Spezies des Enzyms Cytochrom P450 definiert. Die Metall-Oxo-Verbindung **III** abstrahiert dem Substrat ein Proton, wodurch sich, neben dem Alkylradikal, eine Metall-Hydroxyspezies **IV** ausbildet. Im sog. „oxygen rebound“ verbleibt das Alkylradikal in der ersten Koordinationssphäre des Mangans und reagiert dann mit der Hydroxylgruppe zu einem Alkohol (Schema 21, **V**). Anschließend wird das Produkt durch Ligandenaustausch mit dem Solvens (TFE in unserem System) freigesetzt und der Zyklus geschlossen.

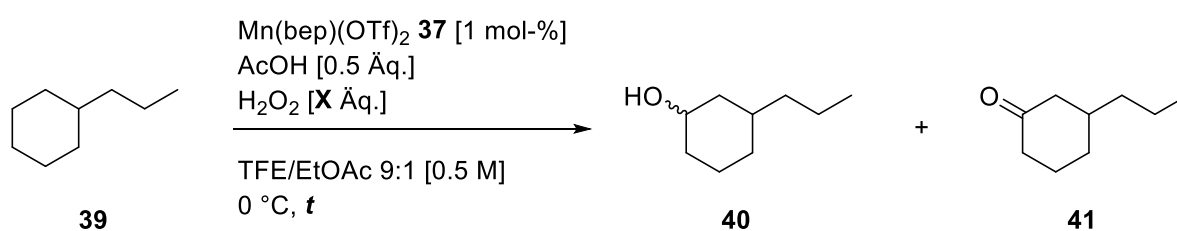
Allerdings existieren Studien zu sowohl eisen-^[88] als auch manganbasierten Systemen^[29c], die in DFT-Studien die Dissoziation des Alkylradikals als energetisch günstiger einschätzen. Die Energien der Übergangszustände sind dabei stark von der Struktur der Katalysatoren und Liganden abhängig. Eine pauschale Aussage über den Mechanismus lässt sich also nicht treffen

und daher bedarf es noch weiterer Untersuchungen zur Aufklärung des Mechanismus unseres Systems.

3.3 Erweiterung auf substituierte Cycloalkane

Um das Potential dieser Oxidationsmethode zu studieren, wurde die Regioselektivität des Systems in Gegenwart von tertiären C-H-Bindungen untersucht. Als Modellsubstrat wurde *n*-Propylcyclohexan **39** gewählt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Mangankatalysierte Oxidation von *n*-Propylcyclohexan **39**.



Eintrag ^a	H ₂ O ₂	Reaktionszeit <i>t</i>	Ausbeute 40 ^b	Ausbeute 41 ^b
1	1 Äq.	1 h	13 %	4 %
2	1 Äq.	2 h	13 %	4 %
3	1 Äq.	2 + 1 h	13 %	5 %
4	1 Äq.	2 + 16 h	4 %	13 %
5	3.4 Äq.	2 + 1 h	15 %	10 %
6 ^c	1 Äq.	1 h	12 %	4 %

a: Zugabe von H₂O₂ als separate Lösung mit Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 1 h.

b: Ausbeute bestimmt mittels GC mit Nitrobenzol als internem Standard.

c: Reaktionen mit 0.1 Äq. Cyclohexanon durchgeführt.

Es lässt sich eine exzellente Regioselektivität der Oxidation an Position 3 des Ringes beobachten. Diese steht im Einklang mit Beobachtungen der Gruppe um *White*, die mit einem eisenbasierten System ähnliche Regioselektivität beobachten konnte.^[23] Die zugrundeliegende Erklärung für die Bevorzugung der sekundären gegenüber der tertiären C-H-Bindungen ist im sterischen Anspruch des Liganden zu finden. Wie bereits zuvor postuliert, ist das Metallzentrum mit seinen Liganden auch am C-H-Oxidationsschritt beteiligt, daher ist die tertiäre C-H-Bindung durch sterische Abschirmung unreaktiver. Die vergleichsweise geringere Stabilität des

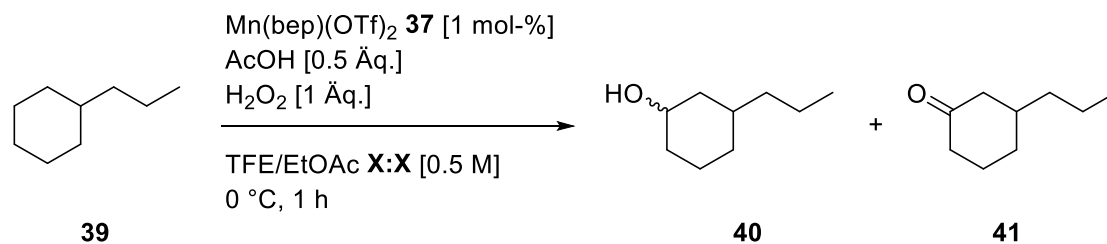
sekundären Radikals ist dabei nicht ausschlaggebend, da es sehr schnell zum „oxygen rebound“, der Rekombination von Hydroxylradikal mit dem Alkylradikal, kommt. Die Selektivität bezüglich der 3-Position in einem alkylsubstituierten Cyclohexan lässt sich durch 1,3-diaxiale Wechselwirkung der axialen C3-Protonen mit dem Alkylsubstituenten erklären (Abbildung 8). Daraus folgt eine Herabsetzung der Aktivierungsenergie.^[89]



Abbildung 8: Sesselkonformationen von alkylsubstituierten Cyclohexanen und damit einhergehende mögliche 1,3-diaxiale Wechselwirkung.

Leider konnte auch durch Verlängerung der Reaktionszeit (Tabelle 8, Eintrag 1-4) keine höhere Ausbeute des Alkohols **40** erzielt werden. Eine deutliche Erhöhung der Oxidationsäquivalente (Tabelle 8, Eintrag 5) führte nur zu vermehrter Überoxidation zu Produkt **41**. In allen Reaktionen wurde ein geringer Umsatz im Bereich von 30 % beobachtet. Um eine Deaktivierung des Katalysators durch Produktkoordination ausschließen zu können, wurde die Reaktion mit 0.1 Äq. Cyclohexanon durchgeführt. Bei fast unveränderten Ausbeuten kann nicht von einer Produktinhibierung ausgegangen werden (Tabelle 8, Eintrag 6). Ein weiterer Faktor könnte die schlechtere Löslichkeit von *n*-Propylcyclohexan **39** im Vergleich zu Cyclohexan **3** im Lösungsmittelgemisch sein.

Um das potentielle Löslichkeitsproblem des Startmaterials zu adressieren, wurde das Lösungsmittelgemisch erneut variiert (Tabelle 9).

Tabelle 9: Einfluss des Lösungsmittelgemisches.

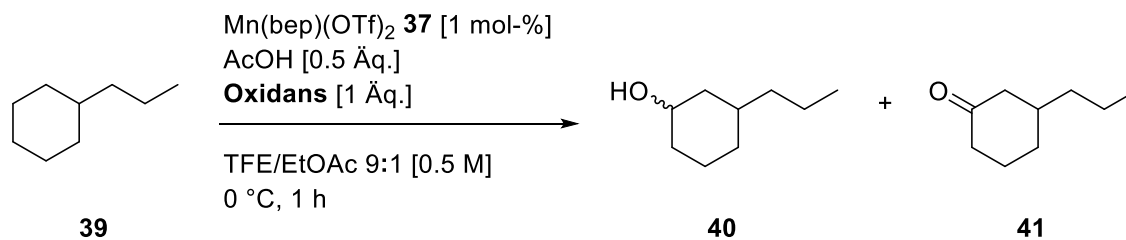
Eintrag ^a	Solvens (v/v)	Ausbeute 40 ^b	Ausbeute 41 ^b
1	9:2 TFE/EtOAc	11 %	5 %
2	9:4 TFE/EtOAc	13 %	4 %
3	9:6 TFE/EtOAc	6 %	6 %
4	9:1 TFE/MeCN	8 %	7 %
5	9:1 TFE/DEC	15 %	4 %

a: Zugabe von H₂O₂ als separate Lösung mit Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 1 h.

b: Ausbeute bestimmt mittels GC mit Nitrobenzol als internem Standard.

Eine Erhöhung des Anteils des Cosolvens Ethylacetat hatte nicht den gewünschten Effekt, ein zu hoher Anteil an EtOAc scheint die Reaktion gar zu erschweren (Tabelle 9, Eintrag 1-3). Auch die Verwendung von anderen Lösungsmitteln wie Acetonitril (Tabelle 9, Eintrag 4) oder Diethylcarbonat (Tabelle 9, Eintrag 5) konnte die Ausbeuten nicht weiter erhöhen.

Im Gegenzug wurde auch untersucht, ob das Löslichkeitsproblem durch Verwendung von organischen Peroxiden behoben werden kann (Tabelle 10).

Tabelle 10: Untersuchungen mit diversen organischen Peroxiden.

Eintrag ^a	Oxidans	Ausbeute 40 ^b	Ausbeute 41 ^b
1	CHP (80 %, technical grade)	7 %	1 %
2	Carbamidperoxid (35.1 gw-%)	7 %	3 %
3	TBHP (70 gw-% in H ₂ O)	13 %	5 %
4	TBHP (2.08 M in Benzol)	Spuren	Spuren
5	H ₂ O ₂	14 %	5 %

a: Zugabe von Oxidant als separate Lösung mit Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 1 h.

b: Ausbeute bestimmt mittels GC mit Nitrobenzol als internem Standard.

Die Verwendung eines rein organischen Peroxids wie Cumolhydroperoxid (Tabelle 10, Eintrag 1) sowie ein Peroxid in Salzform (Tabelle 10, Eintrag 2) führten zu deutlich verminderten Ausbeuten. Ob dies der Polarität des Lösungsmittelgemisches oder einer aktiven Rolle des Wassers im Katalysezyklus geschuldet ist, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden.

Aus anderen Arbeiten im Arbeitskreis war *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) bereits als Oxidationsmittel bekannt.^[71] Dabei wird das Peroxid von einer wässrigen Lösung in ein organisches Lösungsmittel (systembedingt Benzol) extrahiert. Auffallend ist, dass bei Verwendung einer ebenfalls wässrigen Lösung von *tert*-Butylhydroperoxid (Tabelle 10, Eintrag 3) identische Ausbeuten wie mit Wasserstoffperoxid (Tabelle 10, Eintrag 5) erzielt werden können, während es bei Verwendung von TBHP in Benzol zu einer schnellen Braunfärbung des Reaktionsgemisches kommt (Tabelle 10, Eintrag 4). Dies ist ein Indiz für eine Katalysatorzersetzung. Wie anfangs bereits deutlich wurde, scheint die Polarität von großer Bedeutung für die Reaktivität zu sein. Es scheint in diesem Falle bevorzugt die Katalase-

Reaktion zwischen dem Mangankomplex **37** und dem Peroxid stattzufinden, da kaum Produkt zu beobachten ist.

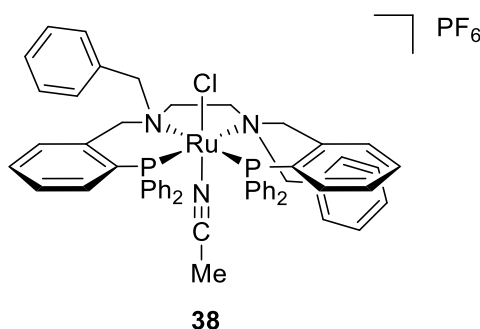
3.4 Zusammenfassung

In den hier aufgezeigten Studien zur Entwicklung einer mangankatalysierten Oxidation von nicht-aktivierten CH₂-Gruppen konnten erste Erfolge mit dem Komplex Mn(bep)(OTf)₂ **37** erzielt werden. So lässt sich die selektive Oxidation von Cyclohexan **3** zu Cyclohexanol **4** mit lediglich äquimolaren Mengen Wasserstoffperoxid und einer geringen Katalysatorladung von 1 mol-% realisieren. Nach einer kurzen Reaktionszeit von nur einer Stunde wird das Produkt Cyclohexanol **4** in guten Ausbeuten und hoher Selektivität erhalten. Die Erweiterung dieses Konzepts auf alkylsubstituierte Cyclohexane brachte eine hohe Selektivität zugunsten der Position 3 zutage und kann in weiterführenden Arbeiten weiter ergründet werden.

4 Rutheniumkatalysierte Oxidation von Phenylacetonitrilen

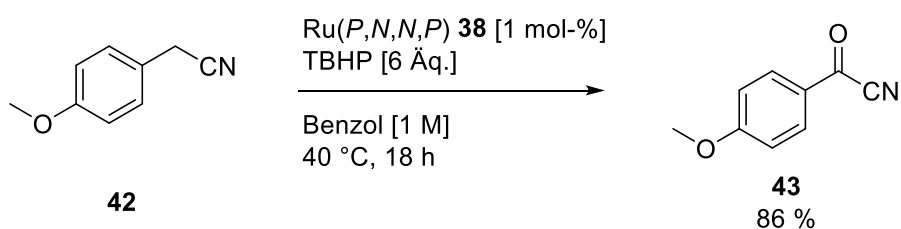
4.1 Stand der Forschung und Vorarbeiten

Neben Mangankomplex **37** konnte im Arbeitskreis *Plietker* der Komplex [Ru(*P,N,N,P*)(MeCN)(Cl)][PF₆] **38** in Oxidationsreaktionen eingesetzt werden. Beispielsweise konnte *Hsu* im Rahmen seiner Dissertation **38** erfolgreich in der Oxidation von benzylichen CH₂-Gruppen in Anwesenheit von TBHP in Benzol einsetzen.^[71]



Schema 22: [Ru(*P,N,N,P*)(MeCN)(Cl)][PF₆] **38**, kurz: Ru(*P,N,N,P*), nach *Hsu*^[90].

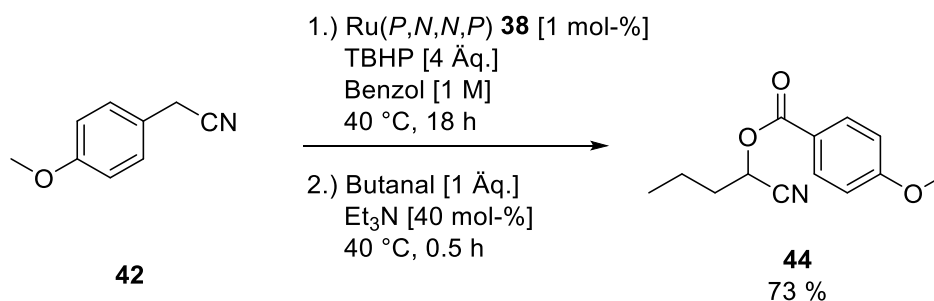
Hsu konnte ebenso die Ru(*P,N,N,P*)-katalysierte benzyliche Oxidation von 4-Methoxyphenylacetonitril **42** zu Benzoylcyanid **43** beobachten (Schema 23).^[90]



Schema 23: Rutheniumkatalysierte Oxidation von 4-Methoxyphenylacetonitril **42**.^[90]

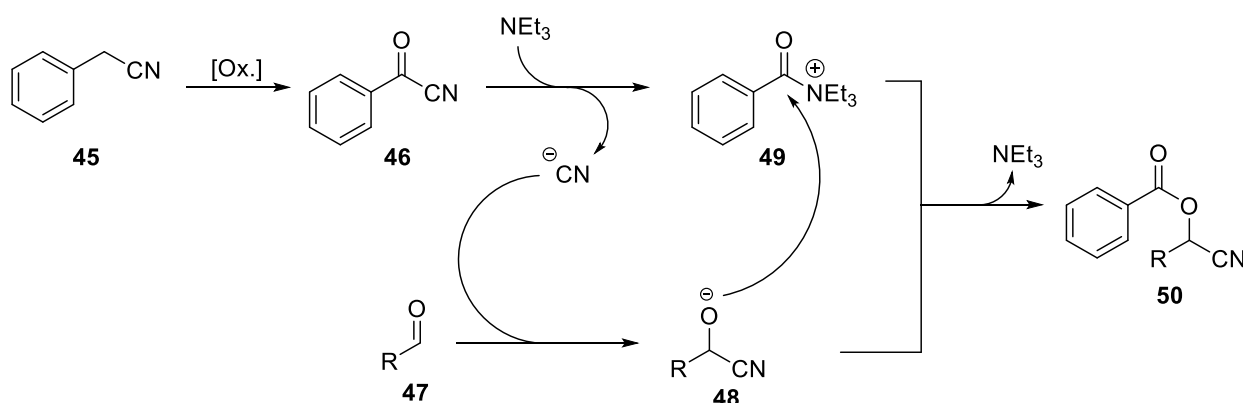
Diese sehr reaktive Carbonylverbindung lässt sich in eine Vielzahl verschiedener Verbindungen überführen.^[91] Beispielsweise wird in den Arbeiten der Gruppe *Plietker* auf dem Gebiet der polycyclischen polyprenylierten Acylphloroglucinole (PPAPs) die Benzoylierung mittels Säurecyaniden realisiert.^[92] Diese Säurecyanide müssen dabei aus den entsprechenden Säurechloriden unter Verwendung von TMSCN dargestellt werden. Eine weniger toxische Synthese ist daher erstrebenswert. Als Ausgangsverbindung soll eine nicht-toxische Cyanidverbindung eingesetzt werden.

Hsu konnte in Vorarbeiten des Weiteren bereits die Darstellung der Verbindungsklasse der Cyanhydrinester in einer Eintopfsequenz realisieren (Schema 24).^[90]



Schema 24: Rutheniumkatalysierte Eintopfsequenz zur Darstellung von Cyanhydrinester **44** nach *Hsu*.^[90]

Die Teilschritte des Mechanismus beinhalten eine benzyliche C-H-Oxidation und einen Angriff des Cyanidions an die Aldehydkomponente **47** (Schema 25). Das gebildete Cyanhydrin **48** wird abschließend mit der aktivierten Carbonylverbindung **49** verestert.



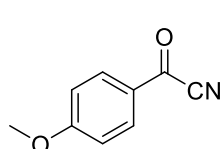
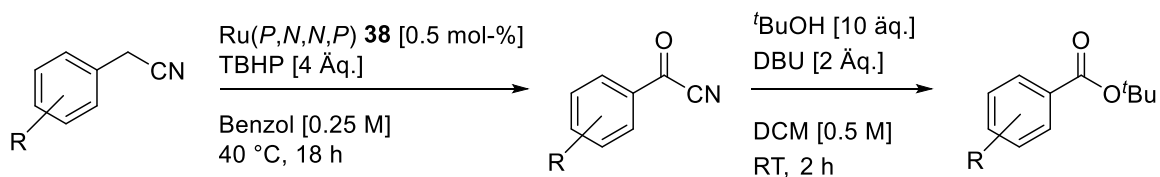
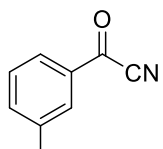
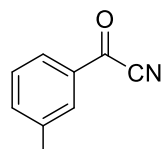
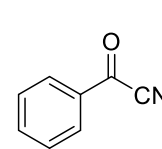
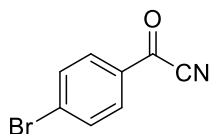
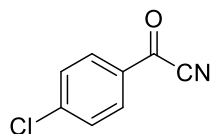
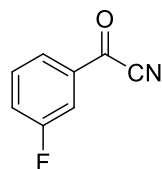
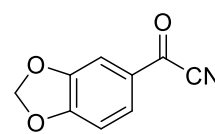
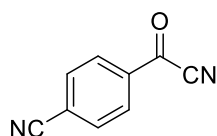
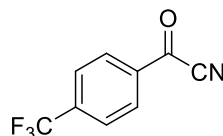
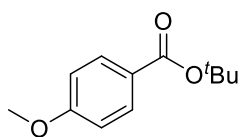
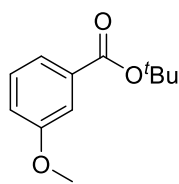
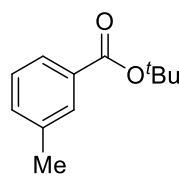
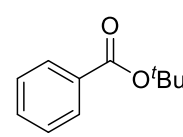
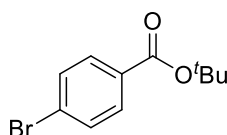
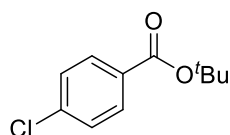
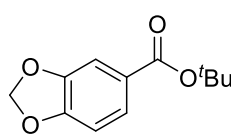
Schema 25: Mechanismus der Cyanhydrinesterbildung.^[90]

In Zusammenarbeit mit *Michael Bauder* wurde das Substratspektrum der benzyliischen Oxidation von Phenylacetonitrilderivaten und der Cyanhydrinester untersucht, sowie weitere Funktionalisierungsvarianten der Acylcyanide erschlossen.

4.2 Oxidation der benzyliischen CH₂-Gruppe

Die Oxidation von Phenylacetonitrilen liefert, wie eingangs erwähnt, die sehr reaktive Stoffgruppe der Acylcyanide. Da sich eine Aufreinigung von solchen Verbindungen sehr schwierig gestaltet, wurden die Ausbeuten der Oxidation nur spektroskopisch bestimmt und anschließend als Ester isoliert. Die Wahl des Esters fiel dabei auf den *tert*-Butylester, da der entsprechende Alkohol bereits als Nebenprodukt der Oxidation mit *tert*-Butylhydroperoxid vorhanden ist und es bei Verwendung von anderen Alkoholen zu Produktgemischen kommen kann, was die Ausbeuten verfälschen würde.

Nach Optimierungsarbeiten von *Bauder* konnte ein Protokoll einer schrittweisen Oxidation-Veresterungssequenz etabliert werden. Damit ließ sich das nachfolgend abgebildete Substratspektrum ausarbeiten (Tabelle 11).

Tabelle 11: Substratspektrum der rutheniumkatalysierten Oxidations-Veresterungssequenz.**43^a**
97 %**51^a**
71 %**52^a**
77 %**53^a**
51 %**54^a**
67 %**55^a**
41 %**56^a**
23 %**57**
22 %**58**
0 %**59**
0 %**60^a**
75 %**61^a**
58 %**62^a**
50 %**63^a**
27 %**64^a**
66 %**65^a**
20 %**66**
22 %

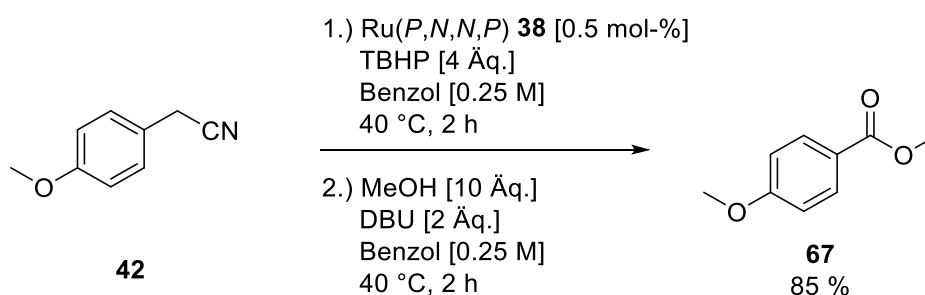
Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt und als isolierte Ausbeuten angegeben.
a: Von Michael Bauder durchgeführte Experimente.

Es zeigte sich, dass sich insbesondere elektronenreiche Verbindungen wie **43** in sehr guten Ausbeuten oxidieren lassen. Auch schwach elektronenziehende Substituenten wie Halogenide (**54** und **55**) konnten in guten bis moderaten Ausbeuten oxidiert werden. Wie in Verbindung **57** ersichtlich, werden Acetale ebenfalls toleriert. Stark elektronenziehende Substituenten wie die CF_3 -Gruppe (Verbindung **59**) brachten die Oxidation zum Erliegen. Wie auch in anderen Studien wurden Verbindungen mit stickstoffhaltigen Aromatensubstituenten (Verbindung **58**) nicht toleriert. Die Erklärung hierfür liefert eine Betrachtung des Katalysators. Der Acetonitrilligand lässt sich auch durch einen Benzonitrilliganden ersetzen, dies konnte *Bauder* in seiner Masterarbeit zeigen.^[93] Eine Koordination des Substrats an den Komplex über den Stickstoff der Nitrilgruppe ist sehr wahrscheinlich. Nach der Oxidation der benzyllischen Position sind diese Nitrile jedoch bedeutend weniger elektronenreich und können daher leicht durch ein elektronenreicheres Nitril (unreagiertes Edukt) ersetzt werden, um den Katalysezyklus zu schließen. Eine Koordination des 4-Cyanophenylacetonitril könnte daher irreversibel sein, da keine Verringerung der Elektronendichte des aromatischen Nitrils durch Oxidation möglich ist.

Durch Abfangen des Acylcyanids mit *tert*-Butanol konnten die korrespondierenden Ester in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 11, Verbindung **60-66**).

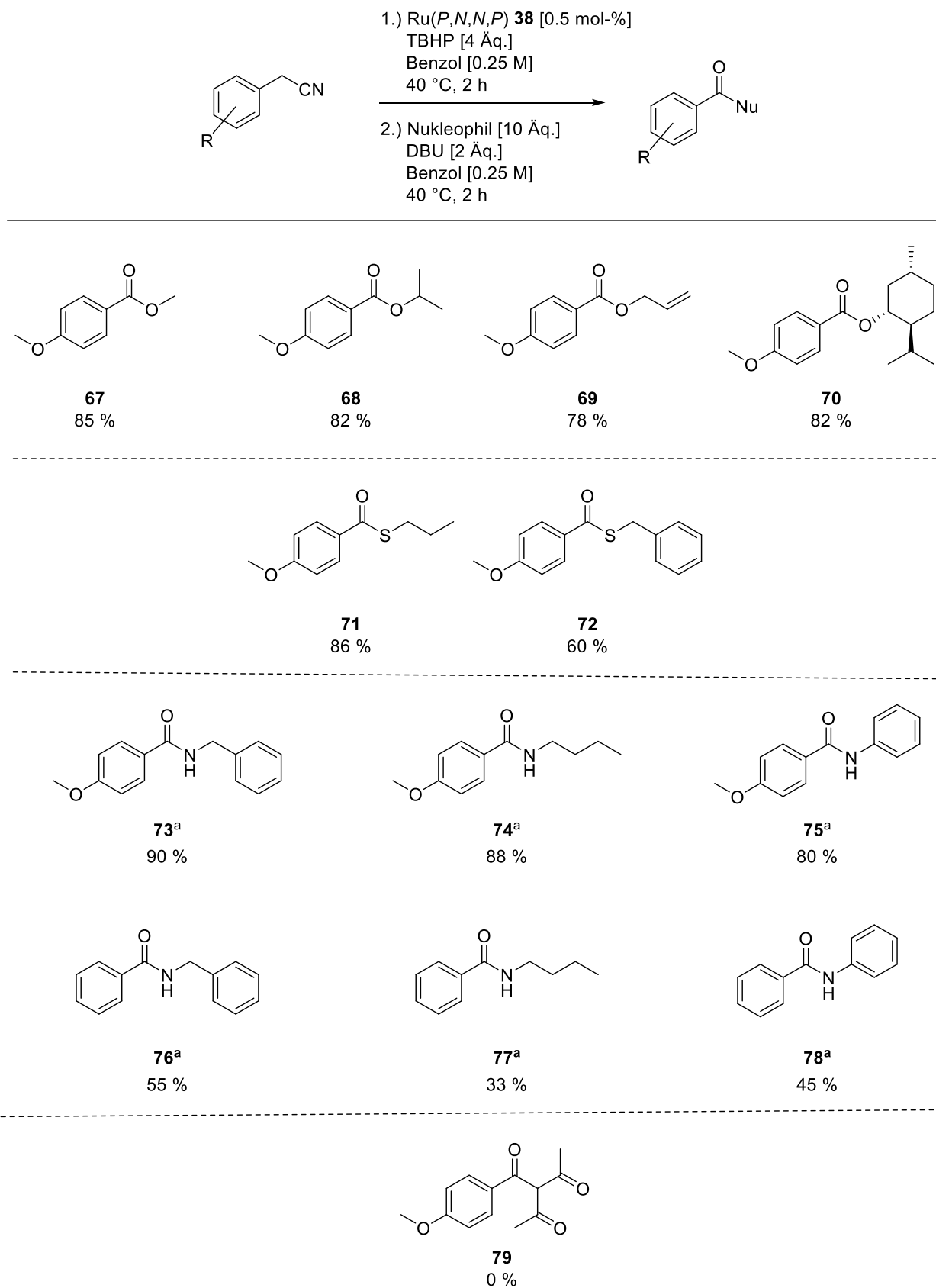
4.3 Abfangen der Acylcyanide mit diversen Nukleophilen

Die Darstellung anderer Carbonylverbindungen durch Variation des zugegebenen Nukleophils konnte ebenfalls realisiert werden. Ein von *Bauder* entwickeltes sequenzielles Eintopfverfahren ermöglicht die Darstellung von Methylestern ohne dass eine Aufarbeitung nötig ist (Schema 26).



Schema 26: Sequenzielle Eintopfsynthese von Estern.

Mit diesem Protokoll ist es möglich, nach Ende des Oxidationsschritts durch direkte Zugabe des Nukleophils zum entsprechenden Ester zu gelangen. Dieses Protokoll wurde hinsichtlich seines Substratspektrums untersucht und sollte neben Estern auch zur Darstellung von Thioestern und Amiden genutzt werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Substratspektrum der nukleophil abgefangenen Acylcyanide.

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt und als isolierte Ausbeuten angegeben.
a: Zur Amidbildung war nur 1 Äq. Nukleophil und keine zusätzliche Aminbase notwendig .

Erfreulicherweise lassen sich mit diesem Protokoll die Ester verschiedener Alkohole in sehr guten Ausbeuten darstellen. Neben primären Alkoholen (Verbindungen **67** & **69**) können so auch sekundäre Alkohole (Verbindungen **68** & **70**) zu den entsprechenden Estern umgesetzt werden. Die Erweiterung der Methode zur Darstellung von Thioestern konnte erfolgreich realisiert und die Verbindungen **71** und **72** in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden.

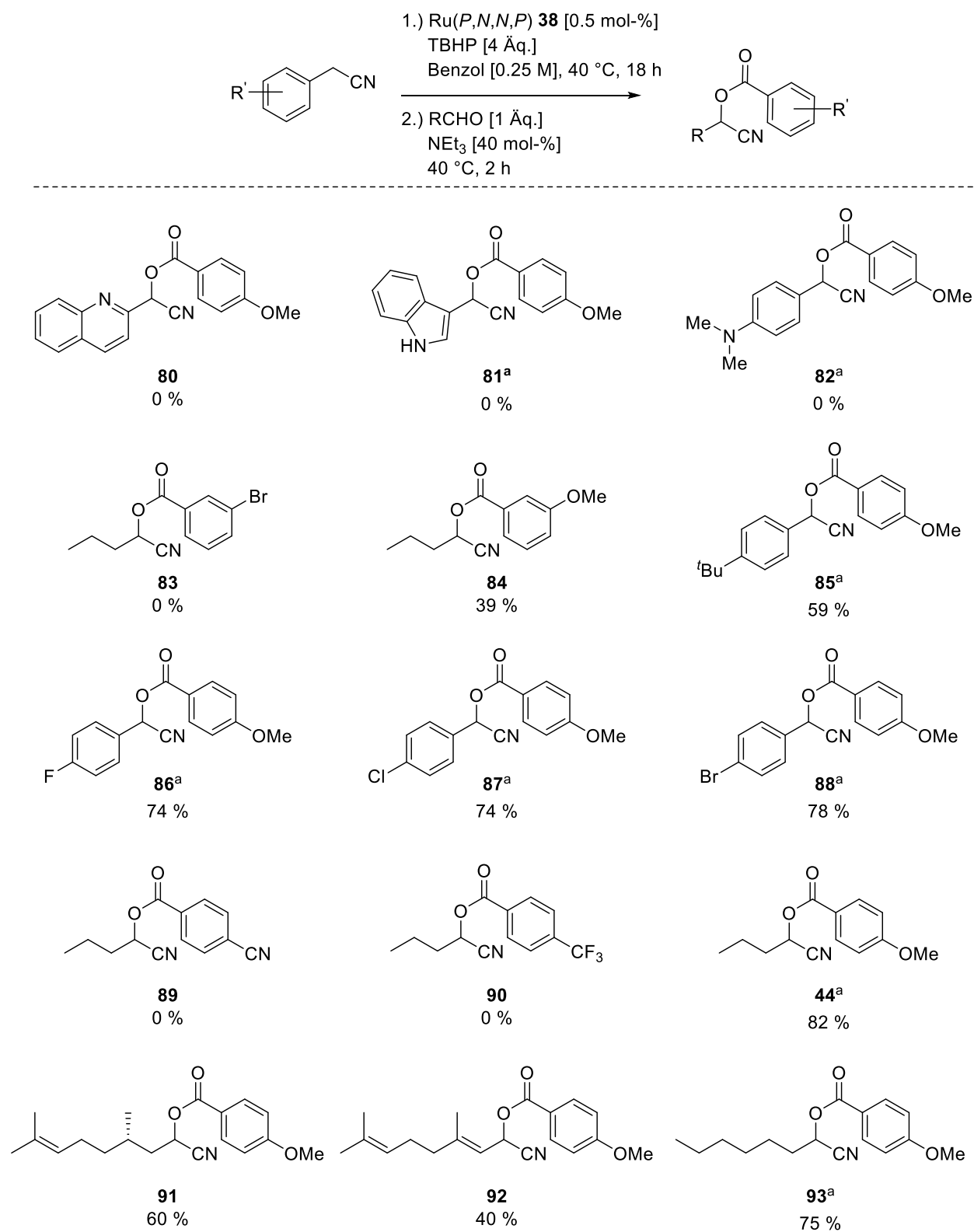
Die Darstellung von Ketonen (Verbindung **79**) durch Verwendung von C-zentrierten Nukleophilen konnte leider weder mit Na(acac) noch mit Cu(acac)₂ realisiert werden. Gründe hierfür können die Stabilität der eingesetzten C-Nukleophile, der deutlich erhöhte sterische Druck am nukleophilen Zentrum oder die Instabilität des Produkts sein. Das (α , α , α)-Triketonmotiv **79** führt zu einer sehr aziden C-H-Bindung, die unter den Reaktionsbedingungen deprotoniert werden könnte und Folgereaktionen unterlaufen könnte.

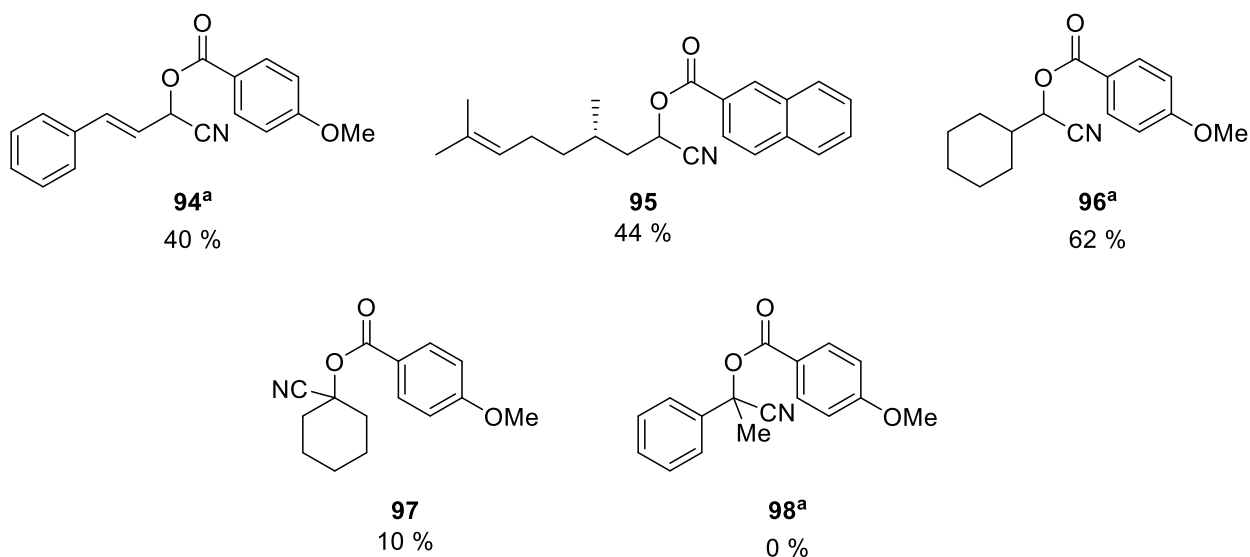
Zur Darstellung von Amidinen konnte die Stöchiometrie durch einige Optimierungen erheblich verbessert werden. So ist lediglich ein Äquivalent des Amins notwendig und auf den Zusatz einer weiteren Base kann verzichtet werden. Werden die Ausbeuten der Verbindungen **73-75** mit den Ausbeuten der Verbindungen **76-78** verglichen, so zeigt sich, dass höhere Ausbeuten bei den 4-methoxysubstituierten Derivaten erzielt wurden. Dies spiegelt die bisherigen Beobachtungen wider, dass elektronenreiche Aromaten zu höheren Ausbeuten der Oxidation führen.^[71]

Da Acylcyanide äußerst vielfältige und reaktive Verbindungen sind, lassen sich damit eine Vielzahl an Transformationen durchführen.^[91a] Damit können mit dieser Methode stabile und kommerziell erhältliche Verbindungen wie Phenylacetonnitrilderivate in hochreaktive Acylierungskomponenten überführt werden, ohne mit Halogenierungsreagenzien arbeiten zu müssen.

Eine weitere Anwendung finden Acylcyanide in der Synthese von Cyanhydrinestern.^[94] Die Syntheseroute beinhaltet meist den Einsatz von hoch toxischen Cyanidsalzen wie KCN.^[95] Im Zuge der bisherigen Ergebnisse stellte sich die Frage, ob sich unser Oxidationsprotokoll auch zur Darstellung von Cyanhydrinestern in einer Eintopfsequenz eignen würde. *Hsu* konnte in ersten Studien bereits erste Erfolge^[90] erzielen und das Protokoll wurde von *Bauder* weiter optimiert.^[93] Im Rahmen dieser Arbeit wurde, ebenfalls in Kooperation mit *Michael Bauder*, dem Protokoll der letzte Feinschliff verpasst und das Substratspektrum erforscht. Nachfolgend ist das Substratspektrum des optimierten Prozesses dargestellt.

Tabelle 13: Substratspektrum der rutheniumkatalysierten Cyanhydrinestersynthese im Eintopfverfahren.





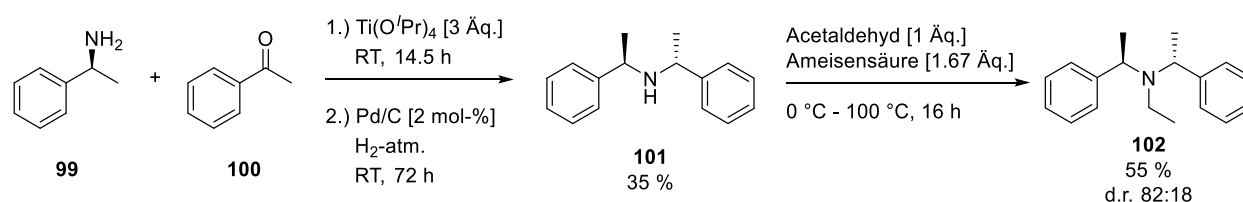
Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt und sind als isolierte Ausbeuten angegeben.
a: Von Michael Bauder durchgeführte Reaktionen.

Die Methode konnte auf eine Vielzahl an Aldehyden angewandt werden. Auch hier werden Substrate mit koordinierenden Stickstoffmotiven (Verbindungen **80**, **81**, **82** & **89**) nicht toleriert, auch elektronenarme Aromaten liefern keine Ausbeuten (Verbindungen **90**). Davon abgesehen lassen sich jedoch sowohl *ortho*- als auch *meta*-substituierte Aromaten oxidieren und zu den entsprechenden Cyanhydrinestern umsetzen (**83**, **84** & **85**). Die Reihe der halogenidsubstituierten Aromaten zeigt keinen Einbruch der Reaktivität (Verbindungen **86**, **87** & **88**).

Die Verwendung von sekundären Carbonylverbindungen wie Ketonen lieferte keine (**98**) oder sehr geringe Ausbeuten (**97**). Da jedoch als Nebenprodukt große Mengen an Cyanhydrin beobachtet werden konnten, kann davon ausgegangen werden, dass nicht der Teilschritt der Cyanidaddition an die Carbonylverbindung erschwert ist, sondern die anschließende Veresterung des resultierenden Cyanhydrins mit dem Acylrest.

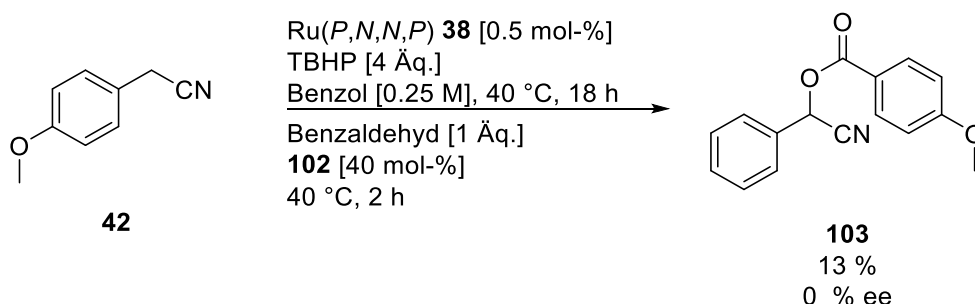
Auch konjugierte Aldehyde (Verbindung **92**), benzyliche Aldehyde (Verbindung **85**) und aliphatische Aldehyde (Verbindungen **44**, **93** & **96**) können als Bausteine eingesetzt werden. Des Weiteren konnten bei Verwendung des enantiomerenreinen Aldehyds (*S*)-(-)-Citronellal die Produkte **91** und **95** diastereomerenrein erhalten werden.

Neben der substratinduzierten Chiralität wäre es von großer Bedeutung, wenn in der Reaktion auch durch Einsatz einer chiralen Base Enantioselektivität erzielt werden könnte. Dazu wurde das chirale tertiäre Amin **102** synthetisiert und die Diastereomere per HPLC getrennt (Schema 27).



Schema 27: Darstellung des chiralen tertiären Amins **102**.

Leider konnte mit dieser Base keine Enantioselektivität erzielt werden (Schema 28). Stattdessen ist ein Rückgang der Ausbeute zu beobachten. Dies lässt sich auf den erhöhten sterischen Anspruch der Base zurückführen. Die zu große sterische Abschirmung des Stickstoffzentrums der Base erschwert den Angriff am intermediär gebildeten Acylcyanid **46**. Dies führt zu einer verringerten Konzentration freier Cyanidionen, die durch einen nukleophilen Angriff am Aldehyd **47** erst die nukleophile Spezies **48** erzeugen.

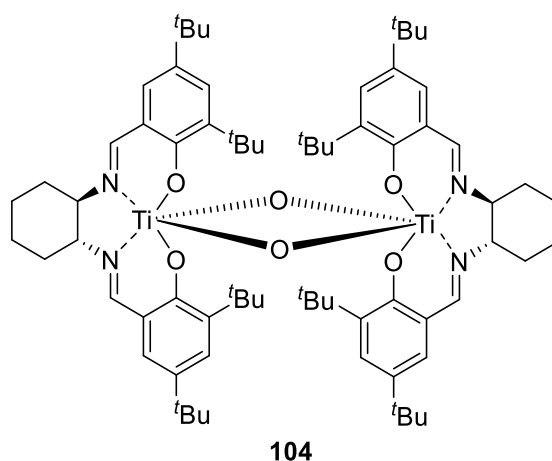


Schema 28: Rutheniumkatalysierte Cyanhydrinestersynthese mit chiraler Base **102**.

Um dieses Problem zu umgehen, müsste entweder die Sterik deutlich verringert oder die Chiralität auf den Stickstoff verlagert werden. Die Sterik kann jedoch nicht ohne weiteres verringert werden, da das Chiralitätszentrum benachbart zum Stickstoff verbleiben muss.

Die Übertragung der Chiralität auf das Stickstoffatom ist möglich, wenn der Stickstoff in einer Brückenkopfstellung am Durchschwingen gehindert wird, wie beispielsweise in der *Trögerschen* Base. Jedoch ist auch dieses Strukturmotiv sterisch sehr anspruchsvoll, sodass auch hier Einbußen im Umsatz zu erwarten sind.

Eine weitere Möglichkeit wäre eine koordinierende Aktivierung des Aldehyds durch eine chirale Lewisäure, wie es in den Arbeiten von *Moberg* mit einem chiralen Titan(salen)-Komplex **104** der Fall ist (Schema 28).^[96]

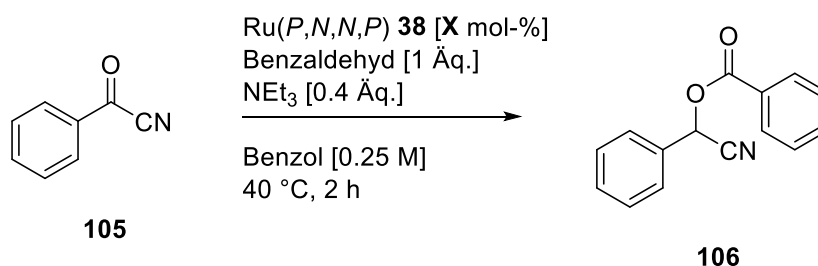


Schema 28: Titanbasierte Lewisäure nach *Moberg*.^[96b]

Auch in dem von uns verwendeten Komplex $[\text{Ru}(\text{P},\text{N},\text{N},\text{P})(\text{MeCN})(\text{Cl})]\text{PF}_6$ **38** könnte das auf einem Ethylendiamin aufbauende Grundgerüst in analoger Weise zum Salenliganden des Komplexes **104** modifiziert werden. Dazu muss jedoch gewährleistet sein, dass eine Aktivierung des Aldehyds durch Koordination an den Komplex erfolgt.

In ersten Studien zeigte sich jedoch, dass der Komplex **38** im Cyanhydrinesterbildungsschritt nicht involviert ist (Tabelle 14, Eintrag 1 & 2).

Tabelle 14: Cyanhydrinesterbildungsschritt, Einfluss des Ru-Katalysators.



Eintrag	Katalysator	Ausbeute 106
1	0 mol-%	17 %
2	0.5 mol-%	16 %

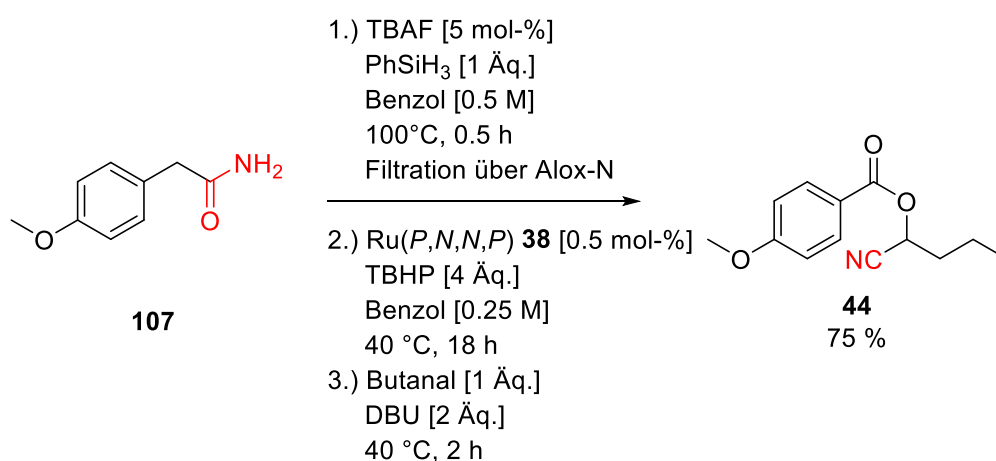
Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt und die Ausbeute mittels ^1H NMR mit 1,3,5-Trimethylbenzol (1 Äq.) als internem Standard bestimmt.

Wäre eine Koordination des Komplexes **38** möglich, so sollte dies zu einer Aktivierung des Carbonylkohlenstoffes und damit einhergehender Steigerung der Reaktivität führen. Die beobachteten Ausbeuten widerlegen diese Hypothese.

Aufgrund dieses Ergebnisses erscheint es unwahrscheinlich, dass sich die enantiotopen Halbräume durch Modifikation des Rutheniumkomplexes diskriminieren lassen. Gründe dafür könnten die nicht ausreichend ausgeprägten Lewis-sauren Eigenschaften des Komplexes **38** sein.

In weiteren Untersuchungen könnte daher der Einfluss einer chiralen stärkeren Lewisäure studiert werden.

Eine Bandbreite an synthetischen Zugängen zu Nitrilen ist in der Literatur zu finden.^[97] Neben der klassischen nukleophilen Substitutionsreaktion mit Cyanidsalzen^[98] ist die Dehydratisierung von Carbonsäureamiden^[99] eine gängige Methode zur Darstellung von Nitrilen. Klassische Methoden mit stöchiometrischen Reagenzien wie P_2O_5 , PCl_5 , etc. benötigen meist harsche Konditionen.^[100] Doch auch für diese Reaktion wurden katalytische Methoden entwickelt, wie beispielsweise die fluoridkatalysierte Dehydratisierung von *Beller*.^[101] Um die synthetische Anwendbarkeit unserer Methode zu demonstrieren, wurden diese Dehydratisierung mit unserer Methode kombiniert (Schema 29).



Schema 29: Sequenzielle Darstellung von Cyanhydrinestern ohne Verwendung von toxischen Cyanoverbindungen.

Erfreulicherweise können die beiden Methoden miteinander kombiniert werden, wenn die Nebenprodukte der Dehydratisierung (Siloxane) durch Filtration über Alox-N entfernt werden. Damit lässt sich der Cyanhydrinester **44** in guten Ausbeuten darstellen, ohne dass Cyanoverbindungen gehandhabt werden müssen. Diese Methode stellt eine deutlich weniger toxische Alternative zur Synthese von Cyanhydrinen und Cyanhydrinestern dar, als die Addition von Cyanidsalzen zu Aldehyden.

4.4 Zusammenfassung

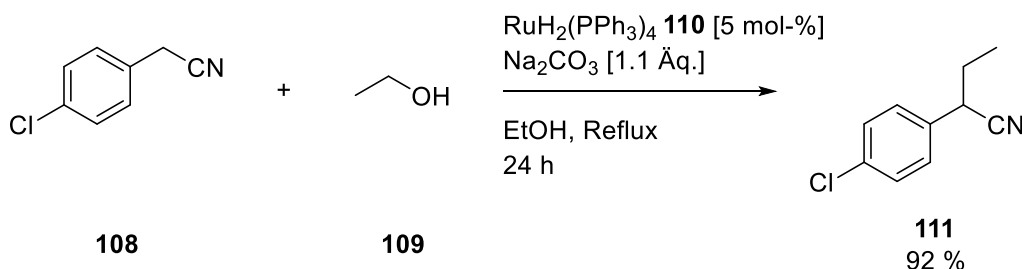
Aufbauend auf den Vorarbeiten von *Bauder* und *Hsu* zur Oxidation von Phenylacetonitrilen zu Acylcyaniden konnte dieses Konzept ausgebaut werden. Die hoch reaktive Spezies der Acylcyanide lässt sich mit einer Reihe von nukleophilen Reagenzien zu einer Breite an Verbindungen wie Amide, Ester und Thioester umsetzen. Darüber hinaus konnte in einem

Eintopfverfahren eine Vielzahl an Derivaten der interessanten Stoffklasse der Cyanhydrinester dargestellt werden. In ersten Studien konnte beim Einsatz von chiraler Base kein enantiomerer Überschuss am Stereozentrum der Cyanhydrinester beobachtet werden. Abschließend konnte das Eintopfverfahren der Cyanhydrinesterherstellung ausgeweitet werden. Die Darstellung von Cyanhydrinester **44** konnte ausgehend vom nicht-toxischen Amid **107** demonstriert werden, die Darstellung des Phenylacetonitrils erfolgt dabei *in situ* durch eine literaturbekannte Dehydratisierung.

5 Rutheniumkatalysierte Nitrilalkylierung durch Wasserstoffautotransfer

5.1 Stand der Forschung

Der eher elektronenreiche Charakter des Ru(*P,N,N,P*)-Komplexes **38** ermöglicht neben der Oxidation noch eine weitere interessante Reaktivität, die Abstraktion und Übertragung von Wasserstoff, das so genannte „Borrowing Hydrogen“-Prinzip (s. Kapitel 1.4). Mit dieser Methode können schwach nukleophile Alkohole in elektrophile Carbonylverbindungen umgepolt werden und mit einer Breite an Nucleophilen umgesetzt werden.^[62] Unter anderem können dabei auch Nitrile als Nucleophile dienen, da sie sich aufgrund ihrer α -Acidität leicht deprotonieren lassen. Als Produkte entstehen dabei α -alkylierte Nitrile. Damit stellt der „Borrowing Hydrogen“-Prozess eine deutlich atomökonomischere Alternative zur Alkylierung mittels Alkylhalogeniden dar. Schon früh erkannte *Grigg* das Potential von Ruthenium- und Rhodiumkatalysatoren in dieser Reaktion (Schema 30).^[102]



Schema 30: Ethylierung von Arylacetonitrilen durch Wasserstoffautotransfer nach *Grigg*.

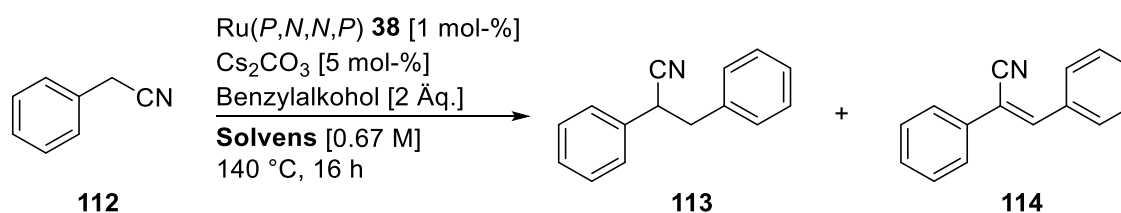
In diesen Studien konnte der Komplex $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ **110** als sehr reaktiver Katalysator identifiziert werden, jedoch waren harsche Bedingungen, eine lange Reaktionszeit sowie große Mengen Base nötig, um zufriedenstellende Ausbeuten zu erzielen. Die Entwicklung heterogener

Katalysatoren^[103] mit höherer Stabilität ermöglicht noch höhere Reaktionstemperaturen und damit höhere Ausbeuten. Auf dem Gebiet der homogenen Katalyse bleiben die bisher bekannten Systeme unter den Erwartungen. So lässt sich mit dem Dialkylcyclopentadienyl-Rutheniumkomplex von *Lau* nur mäßiger Umsatz trotz großem Überschuss Alkohol erzielen.^[104] Dies war unsere Motivation, auch unseren Rutheniumkomplex **38** in dieser Reaktion zu testen.

5.2 Studien zur rutheniumkatalysierten alkylierenden Wasserstoffautotransferreaktion

Aufbauend auf den Ergebnissen von *Hsu* zur Transferhydrierung von Ketonen^[72] und den Ergebnissen meiner Masterarbeit wurde Phenylacetonitril als Substrat ausgewählt und mit Benzylalkohol und Cäsiumcarbonat in Benzol umgesetzt (Tabelle 15, Eintrag 1).

Tabelle 15: Lösemittelscreening der alkylierenden Wasserstoffautotransferreaktion.



Eintrag	Solvens	Ausbeute 113 ^a	Ausbeute 114 ^a
1	Benzol	98 %	n.d.
2	Toluol	99 % (92 %)	n.d.
3	1,2-DCE	n.r.	n.r.
4	MeCN	14 %	10 %
5	EtOAc	n.r.	n.r.
6	DMF	97 %	n.d.

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt.

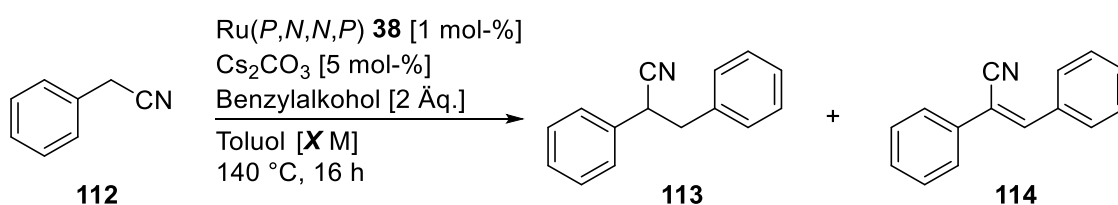
a: Bestimmt mittels ¹H NMR und Mesitylen als internem Standard, isolierte Ausbeuten in Klammern

Schon unter den gewählten Ausgangsbedingungen konnte das Produkt **113** in guten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 15, Eintrag 1). Mit der weniger toxischen Alternative Toluol konnte jedoch die Ausbeute noch weiter erhöht werden (Tabelle 15, Eintrag 2). Andere Lösungsmittelsysteme wie 1,2-DCE, Acetonitril oder EtOAc (Tabelle 15, Eintrag 3-5) erwiesen

sich als untauglich. Lediglich DMF (Tabelle 15, Eintrag 6) zeigte ebenfalls gute Reaktivität, allerdings muss unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen in Anwesenheit der Base schon mit dem Auftreten von Zersetzungsprodukten gerechnet werden. Als optimales Lösungsmittel wurde daher Toluol identifiziert.

In einer anschließenden Optimierung der Konzentration konnte gezeigt werden, dass eine Verdünnung zum Absinken der Ausbeute führt (Tabelle 16, Eintrag 1). Höhere Konzentrationen begünstigen die Reaktion und das Optimum wurde für eine Konzentration von 0.5 M ermittelt (Tabelle 16, Eintrag 2).

Tabelle 16: Optimierung der Reaktionskonzentration.



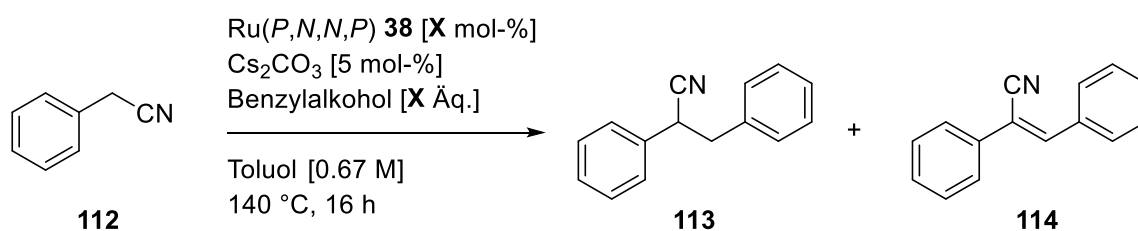
Eintrag	Konzentration [mol/l]	Ausbeute 113 ^a	Ausbeute 114 ^a
1	0.25	80 %	16 %
2	0.5	98 % (90 %)	<2 %
3	0.67	95 %	4 %
4	1	93 %	2 %

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt.

a: Bestimmt mittels ¹H NMR und Mesitylen als internem Standard, isolierte Ausbeuten in Klammern

Die Optimierung der Katalysatorladung wurde in Abhängigkeit der Alkoholstöchiometrie untersucht (Tabelle 17).

Tabelle 17: Screening der Katalysatorladung bei stöchiometrischem und überstöchiometrischem Einsatz von Benzylalkohol.



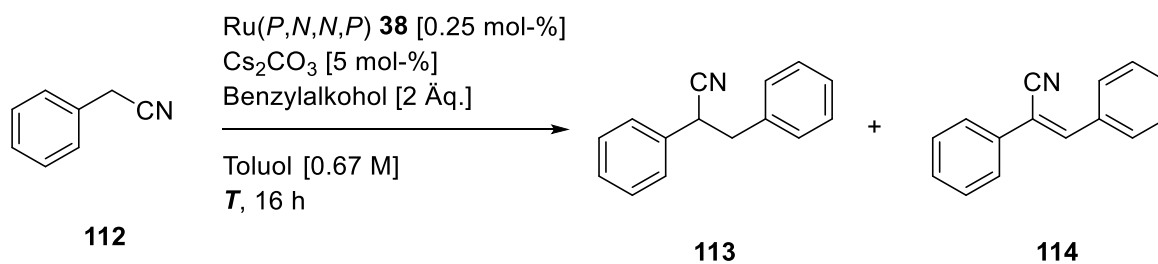
Eintrag	Alkohol	Katalysator 38	Ausbeute 113 ^a	Ausbeute 114 ^a
1	2 Äq.	0 mol-%	n.r.	<2 %
2	2 Äq.	0.25 mol-%	99 %	n.d.
3	2 Äq.	0.5 mol-%	70 %	30 %
4	2 Äq.	1 mol-%	95 %	5 %
5	2 Äq.	2 mol-%	83 %	3 %
6	1.1 Äq.	0.25 mol-%	62 %	30 %
7	1.1 Äq.	0.5 mol-%	55 %	45 %
8	1.1 Äq.	1 mol-%	50 %	46 %
9	1.1 Äq.	2 mol-%	53 %	27 %

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt.

a: Bestimmt mittels ¹H NMR und Mesitylen als internem Standard

Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktion ohne den Rutheniumkatalysator **38** nicht stattfinden kann (Tabelle 17, Eintrag 1). Des Weiteren zeigte sich, dass bei annähernd stöchiometrischem Einsatz von Benzylalkohol erhebliche Mengen des ungesättigten Produkts **114** gebildet werden. Dies lässt sich auf den mangelnden Überschuss des Benzylalkohols zurückführen, der in dieser Reaktion auch die Wasserstoffquelle darstellt (Tabelle 17, vergleiche Eintrag 1-5 mit Eintrag 6-9). In beiden Fällen zeigte sich, dass das Maximum des gesättigten Produkts **113** bei einer Katalysatorladung von 0.25 mol-% zu beobachten ist (Tabelle 17, Eintrag 2 & 6). Damit konnte die Katalysatorladung gegenüber den Ausgangsbedingungen deutlich reduziert werden.

In weiteren Studien wurde versucht, die Reaktionstemperatur abzusenken (Tabelle 18).

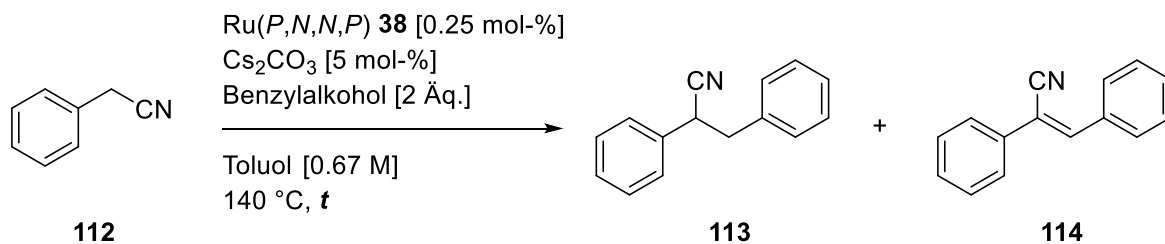
Tabelle 18: Screening der Reaktionstemperatur.

Eintrag	<i>T</i>	Ausbeute 113 ^a	Ausbeute 114 ^a
1	80 °C	n.r.	n.r.
2	100 °C	7 %	9 %
3	120 °C	39 %	22 %
4	140 °C	95 %	n.d.

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt.
 a: Bestimmt mittels ¹H NMR und Mesitylen als internem Standard.

Ein Absenken der Temperatur führte zu einem erhöhten Anteil des ungesättigten Produkts **114**. Damit scheint die Dehydrogenierung und Kondensation bei niedrigen Temperaturen ablaufen zu können, während die Reduktion der Doppelbindung hohe Temperaturen erfordert. Dies deckt sich mit anderen Arbeiten auf dem Gebiet des Ru-katalysierten Wasserstoffautotransfers.^[105]

Auch eine Verkürzung der Reaktionszeit wurde untersucht (Tabelle 19).

Tabelle 19: Einfluss der Reaktionszeit.

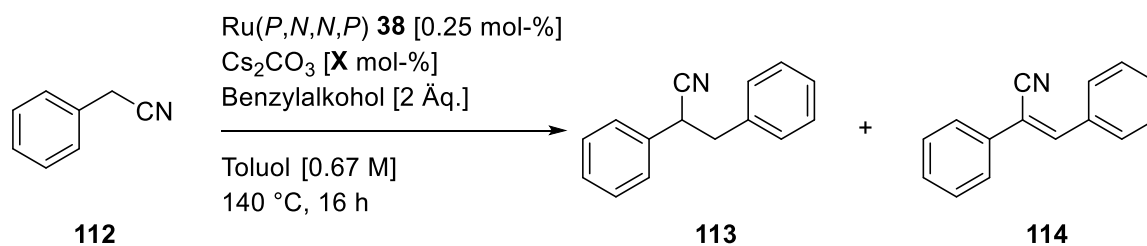
Eintrag	Reaktionszeit <i>t</i>	Ausbeute 113 ^a	Ausbeute 114 ^a
1	6 h	73 %	20 %
2	8 h	80 %	14 %
3	10 h	95 %	n.d.
4	16 h	93 %	7 %

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt.

a: Bestimmt mittels ¹H NMR und Mesitylen als internem Standard.

Eine deutliche Verkürzung der Reaktionszeit (Tabelle 19, Eintrag 1 & 2) führte zwar zu keiner Veränderung des Umsatzes, aber zu einer schlechteren Selektivität bezüglich des gesättigten Produkts **113**. Dies bestätigt erneut, dass der Hydrierungsschritt des ungesättigten Produkts **114** zu **113** deutlich langsamer abläuft als die *Knoevenagel*-Kondensation. Die Reaktion lieferte schon nach zehn Stunden sehr gute Ergebnisse; aus Gründen der Zweckmäßigkeit wurden die weiteren Optimierungen aber mit einer Reaktionszeit von 16 Stunden durchgeführt.

Auch eine Optimierung der Basenstöchiometrie wurde in Anbetracht der Abfallvermeidung durchgeführt (Tabelle 20).

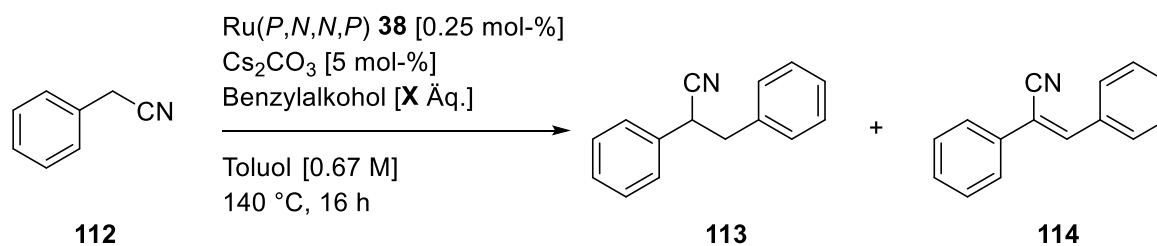
Tabelle 20: Einfluss der Stöchiometrie des Additivs.

Eintrag	Cs ₂ CO ₃	Ausbeute 113 ^a	Ausbeute 114 ^a
1	1 mol-%	77 %	22 %
2	2.5 mol-%	83 %	14 %
3	5 mol-%	91 %	8 %
4	10 mol-%	94 %	3 %

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt.
 a: Bestimmt mittels ¹H NMR mit Mesitylen als internem Standard.

Bei der Optimierung der Basenmenge zeigte sich, dass bei sehr geringen Mengen (Tabelle 20, Eintrag 1 & 2) das ungesättigte Produkt nicht vollständig reduziert wird. Erst ab 5 mol-% Cs₂CO₃ (Tabelle 20, Eintrag 3) wird eine gute Selektivität erreicht. Die Verdopplung der Basenäquivalente (Tabelle 20, Eintrag 4) führt lediglich zu einer geringfügigen Erhöhung der Ausbeute des gesättigten Produkts **113**, dementsprechend wird 5 mol-% als die optimale Menge definiert.

Auch die Stöchiometrie des Benzylalkohols wurde noch genauer untersucht (Tabelle 21).

Tabelle 21: Einfluss der Stöchiometrie des Benzylalkohols.

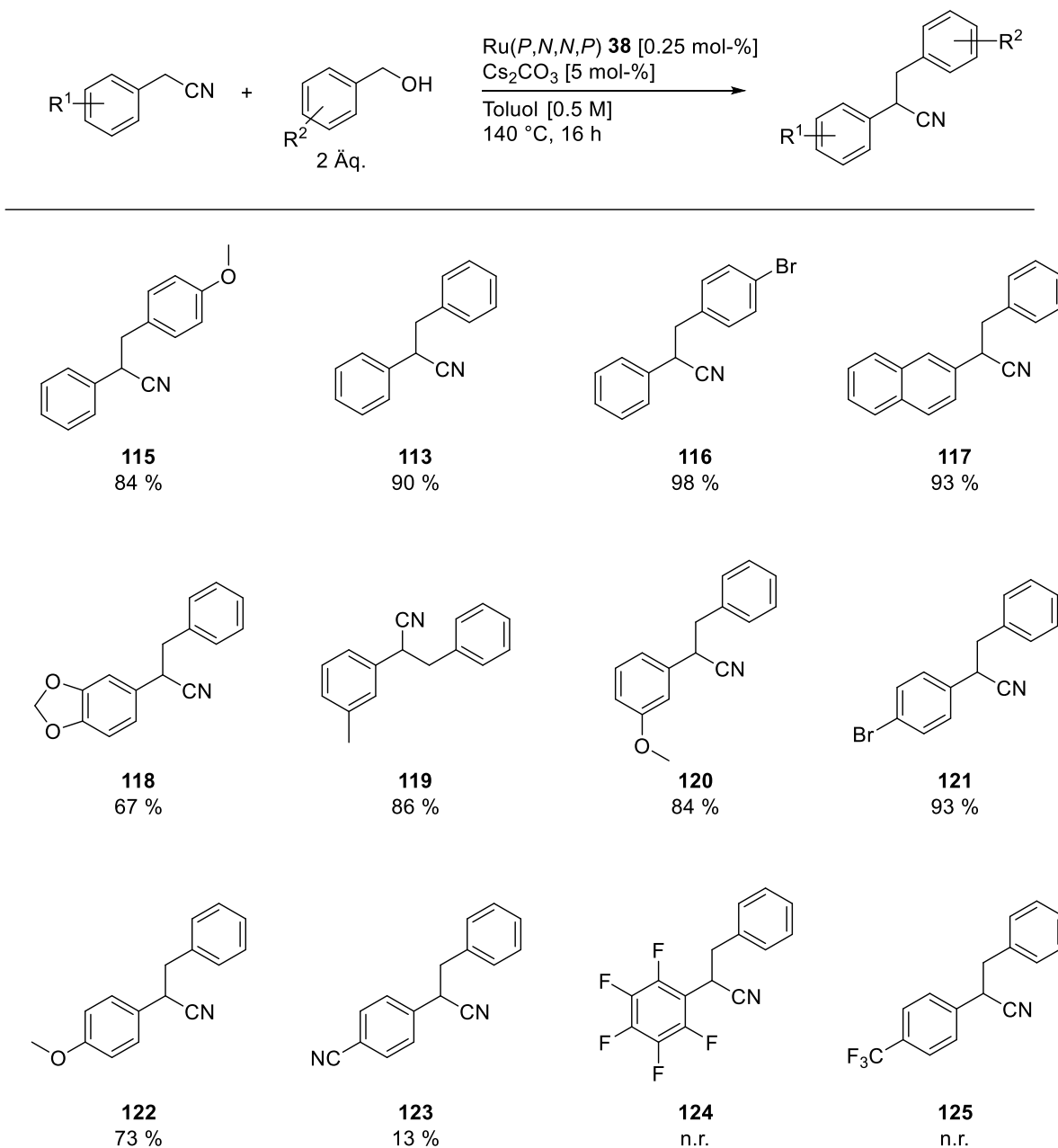
Eintrag	Benzylalkohol	Ausbeute 113 ^a	Ausbeute 114 ^a
1	0 Äq.	n.r.	n.r.
2	1 Äq.	74 %	25 %
3	1.25 Äq.	74 %	26 %
4	1.5 Äq.	84 %	16 %
5	2 Äq.	96 %	4 %
6	3 Äq.	95 %	5 %

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt.
 a: Bestimmt mittels ¹H NMR mit Mesitylen als internem Standard.

Wie zuvor zeigte sich, dass bei der Verwendung von stöchiometrischen Mengen Benzylalkohol (Tabelle 21, Eintrag 2 & 3) erhebliche Mengen des ungesättigten Produkts **114** erhalten werden. Dies bestätigt noch einmal, dass der Benzylalkohol als Reduktionsmittel im Überschuss zugegeben werden muss. Als optimale Stöchiometrie konnten 2 Äquivalente Benzylalkohol ermittelt werden (Tabelle 21, Eintrag 5). Weitere Erhöhung der Äquivalente (Tabelle 21, Eintrag 6) führte nicht zu einer nennenswerten Verbesserung der Ausbeute.

5.3 Substratspektrum der Ru-katalysierten alkylierenden Wasserstoffautotransferreaktion

Die optimierten Reaktionsbedingungen sollten anschließend auf eine Reihe substituierter Benzylalkohole und Phenylacetonitrile angewendet werden. Das Substratspektrum und die erhaltenen Ausbeuten sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

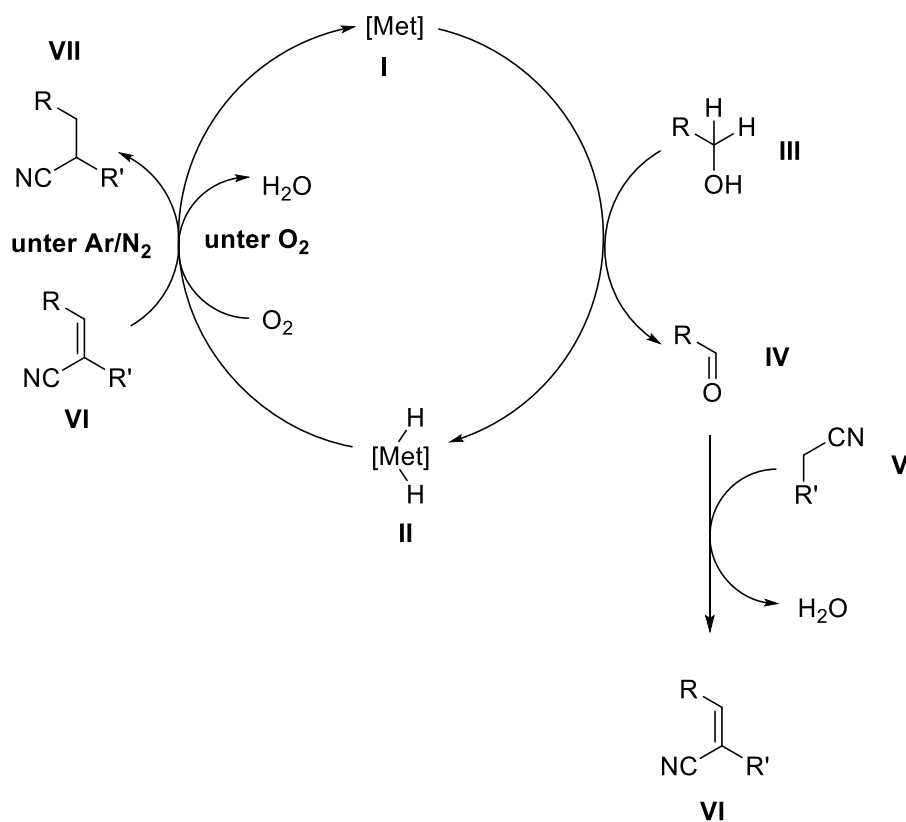
Tabelle 22: Substratspektrum der Nitrilalkylierung.

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt und als isolierte Ausbeuten angegeben.

Es konnten diverse *para*-substituierte als auch *meta*-substituierte Edukte erfolgreich umgesetzt werden (Substrate **119**, **120**, **121** & **122**). Substrate mit stark koordinierenden funktionellen Gruppen am Aromaten (z.B. Nitrile, Amine, Amide) stellten das Katalysesystem um den Komplex **38** bereits in der Oxidation vor Herausforderungen. Auch in diesem Fall wird das *para*-nitrilsubstituierte Edukt nur in geringen Ausbeuten zum Produkt **123** umgesetzt. Stark desaktivierte Substrate wie das perfluorierte Phenylacetonitril oder ein *p*-CF₃-Aromat konnten

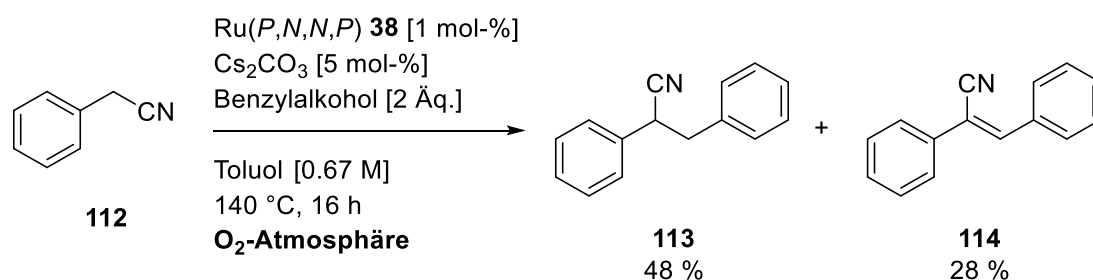
ebenfalls nicht umgesetzt werden (Verbindungen **124** & **125**). Eine Acetal-Funktion wurde hingegen toleriert (Substrat **118**).

In einer parallel veröffentlichten Arbeit von *Gunanathan*^[106] wurde eine Ruthenium-Dihydrido-Spezies als das reaktive Intermediat postuliert. Zeitgleich konnte die Gruppe um *Wang* ein ähnliches System beschreiben, welches jedoch auf einem binuklearen Rhodium-Komplex basiert.^[107] Dabei konnte in Studien durch den Austausch der Reaktionsatmosphäre ein Wechsel der Chemoselektivität erzeugt werden (Schema 31).



Schema 31: Reaktionspfade einer Metall-Dihydrido-Spezies in Abhängigkeit der Reaktionsatmosphäre nach *Wang*.^[107]

Auch unser Reaktionssystem wurde auf diese mögliche Chemoselektivitätssteuerung getestet (Schema 32).



Schema 32: Alkylierender Wasserstoffautotransfer unter O_2 -Atmosphäre.

Leider gelingt es unter Sauerstoffatmosphäre nicht, die Selektivität komplett umzukehren. Gegenüber den Bedingungen unter Stickstoff wird zwar deutlich mehr des ungesättigten Produkts **114** beobachtet, jedoch ist auch der Umsatz deutlich verringert. Eine mögliche Erklärung könnte eine intermediär gebildete Ruthenium-Hydrid-Spezies sein, die in Gegenwart von Sauerstoff instabil ist, ähnlich dem von *Wang* postulierten System (Schema 31).

Hydrierungsreaktionen von Ru-Komplexen mit Diaminliganden können (in Abhängigkeit ihrer Ligandenstruktur) auch unter Ausbildung einer Ru-N-Doppelbindung (analog zu einem Imin) erfolgen, anschließend wird Wasserstoff durch Reduktion der Ru-N-Doppelbindung im Katalysator eingebaut.^[108] Dieses Prinzip wurde unter Anderem von *Beller* am Beispiel von Cobalt-Pincerkomplexen als „Outer-sphere“-Mechanismus beschrieben.^[109] Im Ligandenmotiv des Rutheniumkomplexes **38** ist dies jedoch nicht möglich, da bereits mit einem tertiären Amin gestartet wird, was die Ausbildung einer Ru-N-Doppelbindung verhindert. In einem ähnlichen eisenbasierten System beschreibt *Morris* die Bildung einer Eisen-Monohydrid-Spezies, die sich aufgrund ihrer Instabilität nicht isolieren lässt.^[110] Eine analoge Ruthenium-Monohydrid-Spezies könnte sich unter Sauerstoffatmosphäre zersetzen und steht damit auch nicht mehr zur Dehydrogenierung des Benzylalkohols zur Verfügung, was schlussendlich zum Einbruch der Reaktivität führt.

Dass dieses Thema noch immer von großem Interesse ist, zeigt sich an den kürzlich publizierten Systemen von *Maji*^[111] (manganbasiert) sowie *Wang*^[112] (eisenbasiert) (Abbildung 9).

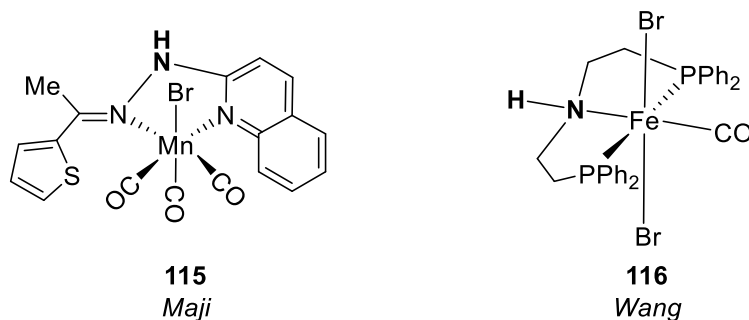


Abbildung 9: Katalysatoren zur „Borrowing Hydrogen“ Alkylierung von Nitrilen.

Beiden Systemen ist dabei eine strukturelle Ähnlichkeit des Ligandengrundgerüsts gemein. In beiden Fällen ist im Rückgrat des Liganden ein sekundäres Amin zu finden, welches eine essenzielle Rolle in der Reaktivität einnimmt. *Maji* konnte zeigen, dass bei Überführung des sekundärenamins in ein tertiäres Amin durch Methylierung die Reaktivität stark einbricht^[111], eine Beobachtung, die sich auf die Ergebnisse von *Beller*^[109] stützt.

In unserem System hingegen ist im Ligandenrückgrat kein sekundäres Amin zu finden, sondern ein tertiäres. Damit scheint sich der Mechanismus der Dehydrogenierung von den zuvor genannten Systemen zu unterscheiden. Des Weiteren kann in unserem System mit sehr geringen Mengen an Base und niedriger Katalysatorladung gearbeitet werden.

Dies demonstriert die Aktivität des Komplexes **38** in der Wasserstoffautotransfer-Reaktion, die daher Gegenstand weiterer Untersuchungen im folgenden Kapitel wurde.

5.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel konnte die ausgezeichnete Reaktivität des Komplexes Ru(*P, N, N, P*) **38** in der Wasserstoffautotransferkatalyse aufgezeigt werden. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde das Substratspektrum der Alkylierung von Phenylacetonitrilen mit Benzylalkohol erforscht und es konnten 10 Beispiele in guten bis sehr guten Ausbeuten aufgezeigt werden. Erste mechanistische Untersuchungen lieferten einen Hinweis auf die Existenz einer Rutheniumhydridspezies als intermediärer Wasserstoffshuttle.

6 Rutheniumkatalysierte Oxidations-Kondensation-Reduktionssequenz

6.1 Einführung

Die Komplexität der Zielstrukturen in der chemischen Synthese ist in den vergangenen Jahrzehnten immer weiter angestiegen. Dies führte zu einer kontinuierlichen Entwicklung von hochselektiven Transformationen, die vor allem im Bereich der Stereoselektivität nahe an die Selektivität der enzymatischen Prozesse grenzt.^[113] Jedoch glänzt die Natur nicht nur durch ihre hohe Selektivität, sondern auch mit herausragender Effizienz. So werden komplexe Strukturen in der Biosynthese oft in sequenziellen Reaktionen dargestellt, während die chemischen Synthesen meist aus konsekutiven Transformationen bestehen. Der schrittweise Aufbau einer Zielstruktur und die nötigen Aufarbeitungsschritte führen zu einem deutlich erhöhten Energie- und Ressourcenverbrauch gegenüber der Biosynthese. Daher ist neben der Entwicklung von Biosyntheserouten auch die Entwicklung von sequenziellen Transformationen von großem Interesse. Im Falle des Tropanmotivs von Kokain lieferte die Biosynthese^[114] die Inspiration für eine sequenzielle Syntheseroute zur Darstellung des Tropangerüsts, welches zuvor über eine lineare Syntheseroute dargestellt wurde.^[115]

Auch wenn die Definitionen von „Eintopf“- , Tandem- und Sequenzkatalysen nicht universell definiert sind^[116], so ist sich die Chemiewelt doch einig, dass die Darstellung von komplexen Zielstrukturen nicht in der traditionellen „stop-and-go“ Synthese erfolgen kann.^[117] Insbesondere die pharmazeutische Industrie hat ein großes Interesse an der Entwicklung von Reaktionen mit hoher Atomökonomie, um den Einsatz von Startmaterial im Überschuss sowie die Bildung von großen Mengen Abfallprodukten zu vermeiden.^[118] So wurden bereits einige Eintopfsyntheserouten zur Darstellung von pharmazeutisch aktiven Substanzen entwickelt.^[119]

Mit Hilfe der Organokatalyse lässt sich bereits eine Vielzahl anspruchsvoller Struktur motive stereoselektiv darstellen^[120], jedoch bleibt die Metallkatalyse für viele atomökonomische Transformationen das Maß aller Dinge. Daher wird auch auf diesem Gebiet intensiv nach Möglichkeiten der sequenziellen oder Eintopfreaktionsführung geforscht.^[121]

Dabei kann nach der Definition nach *Fogg*^[116b] in folgende Klassifikationen unterteilt werden (Abbildung 10).

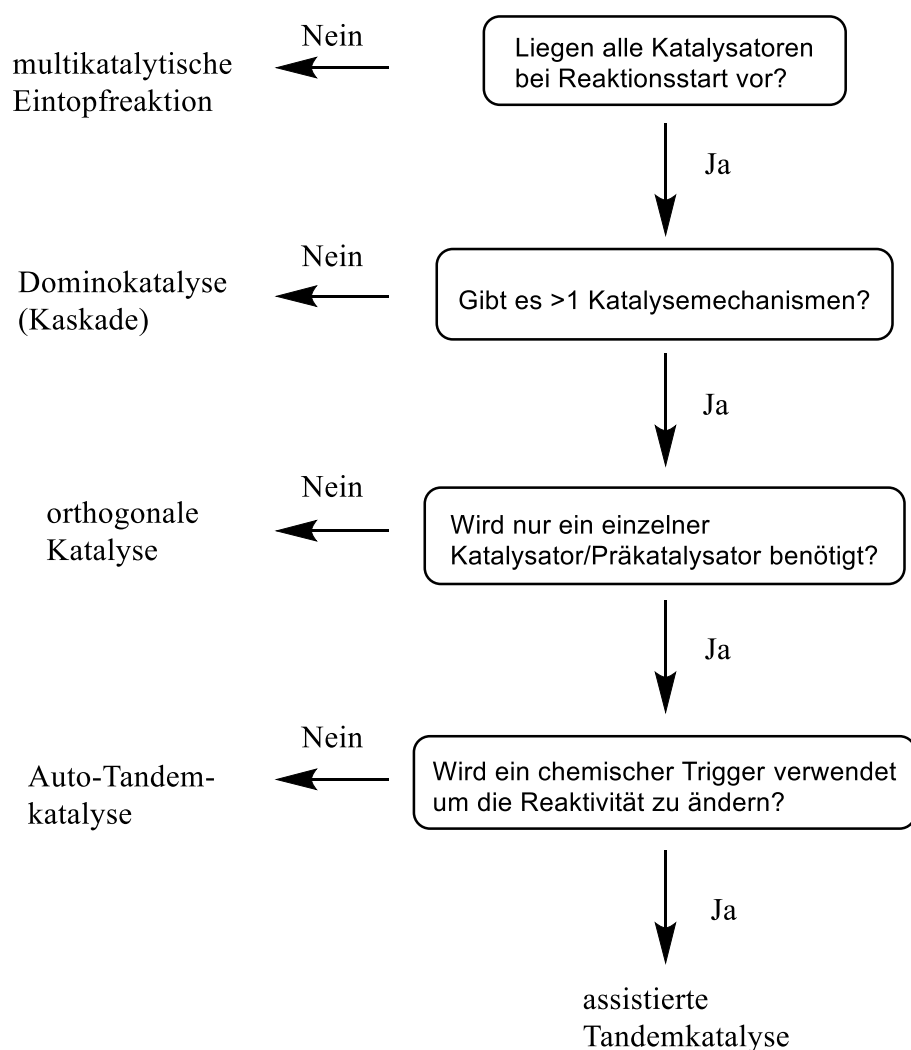
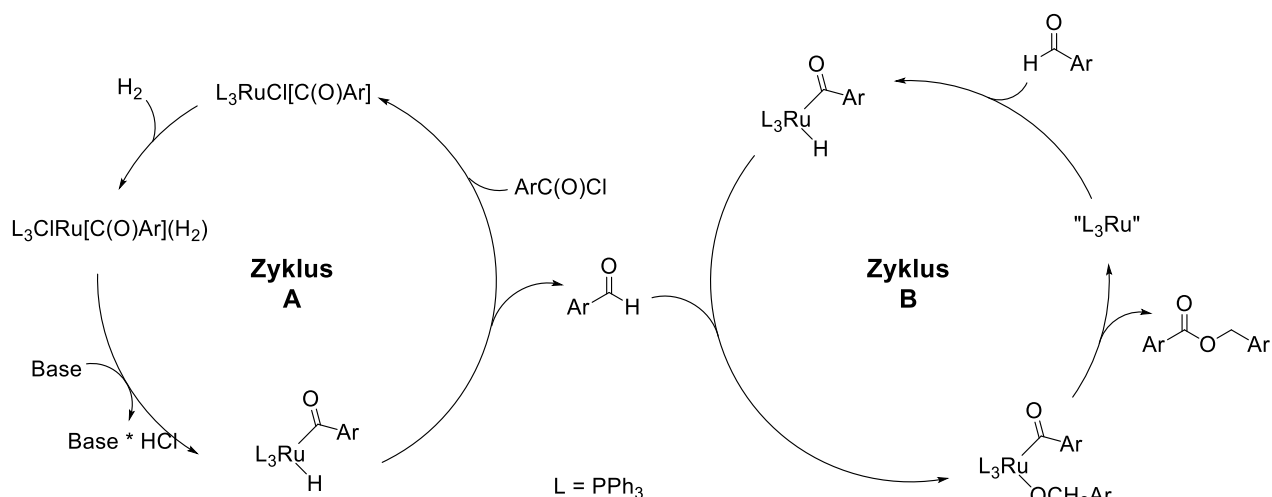


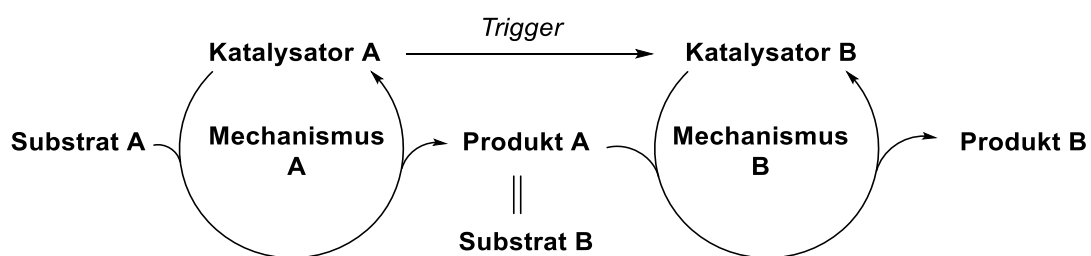
Abbildung 10: Unterteilung von Eintopfprozessen mit katalytischen Transformationen nach Fogg.^[116b]

Besonders die Verwendung von nur einem Katalysator für zwei oder mehr Transformationen stellt eine große Herausforderung dar. In einer Auto-Tandemkatalyse ist meist das Produkt der ersten Transformation das Substrat für die zweite Transformation. Beide Reaktionen laufen also spontan und parallel ab, wie beispielsweise die sequenzielle Ru-katalysierte *Rosenmund-Tishchenko*-Reaktion nach Grushin (Schema 33).^[122]



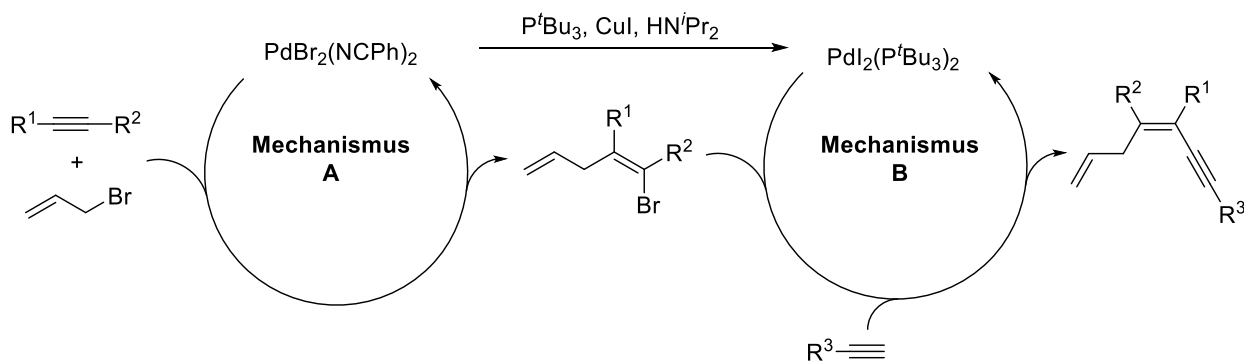
Schema 33: Ru-katalysierte sequenzielle *Rosenmund-Tishchenko*-Reaktion nach *Grushin*.^[122]

Dem gegenüber steht die assistierte Tandemkatalyse. Hier wird die Reaktivität des Systems durch Zugabe eines Additivs geändert, in diesem Zusammenhang kann von einem Trigger gesprochen werden. Dieser transformiert den Katalysator (Schema 34.)



Schema 34: Schematische Darstellung des Reaktivitätswechsels, ausgelöst durch einen Trigger.^[116b]

In vielen Fällen wird der Wechsel der Reaktivität des Komplexes durch Zugabe eines Additivs getriggert wie beispielsweise in der gekoppelten Bromoallylierung-*Sonogashira*-Kreuzkupplungssequenz nach *Rawal* (Schema 35).^[123]



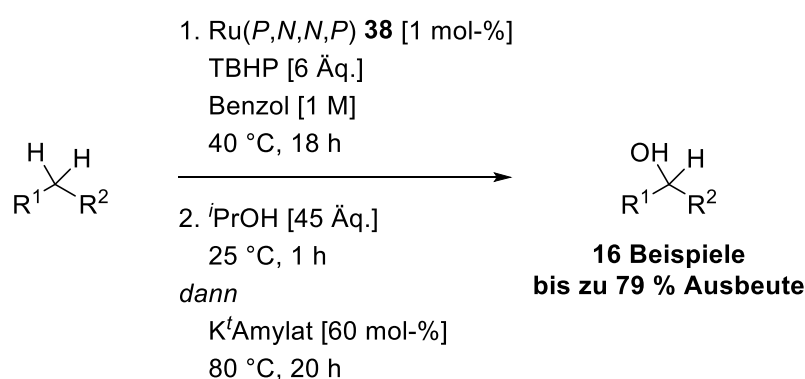
Schema 35: Allylierungs-Kreuzkupplungssequenz nach *Rawal*.^[123]

Die Zugabe von CuI als Additiv ermöglicht den Übergang in den Katalysezyklus des Mechanismus B. Zwar liegt in diesem Fall kein eindeutiges Erliegen des Mechanismus A vor, jedoch ist mit Anliegen der *tert*-Alkylphosphinliganden Mechanismus B bevorzugt.

Sowohl Auto-Tandemkatalyse als auch assistierte Tandemkatalyse haben gemeinsam, dass keine intermediäre Aufarbeitung nötig ist. Ebenso bietet sich die Möglichkeit den Katalysator zu reisolieren, da nur eine Metallspezies vorliegt. Je nach Prozess können die Teilschritte einzeln optimiert werden, was zu einer sehr hohen Gesamtausbeute führen kann. Diese Argumente machen Tandemkatalysen zu sehr interessanten Syntheseansätzen, die wir auch mit unserem vielseitigen Rutheniumsystem ergründen wollen.

6.2 Vorarbeiten

Mit dem Wissen um die oxidativen Eigenschaften des Katalysators $[\text{Ru}(\text{P},\text{N},\text{N},\text{P})(\text{Cl})(\text{MeCN})][\text{PF}_6]$ **38** aus Kapitel 4 und den Ergebnissen der Wasserstoffautotransferchemie aus Kapitel 5, stellte sich nun die Frage, ob sich diese beiden Aspekte der Rutheniumkatalyse kombinieren lassen. *Hsu* konnte zeigen, dass sich der Komplex **38** nach der Oxidationskatalyse in unverändertem Zustand beobachten lässt.^[71] Dementsprechend sollte eine Veränderung der Reaktivität ohne Regeneration des Katalysators möglich sein. *Hsu* konnte mit dem Komplex **38** bereits eine Sequenz aus benzylicher Oxidation mit anschließender Reduktion der gebildeten Carbonylfunktion etablieren (Schema 36).^[90]



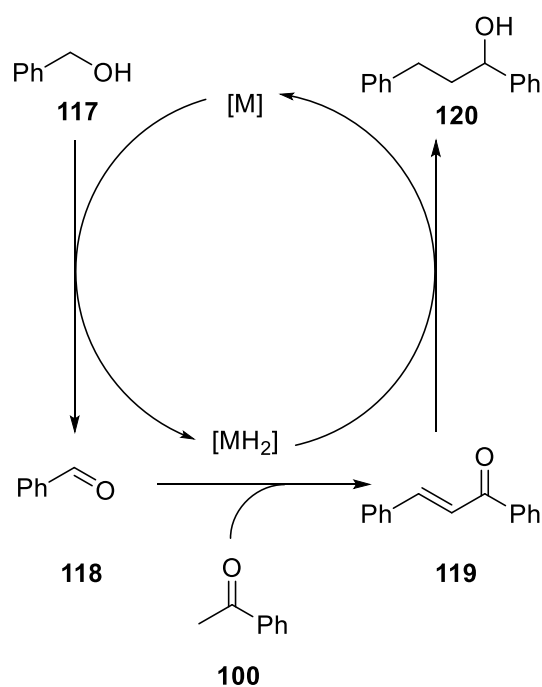
Schema 36: Assistierte Tandem-Oxidations-Reduktionssequenz nach *Hsu*.^[90]

Diese zweistufige Abfolge stellt eine elegante Methode zur selektiven Hydroxylierung von benzylichen Methylengruppen dar.

Betrachtet man das Produkt des Oxidationsschrittes genauer, so fällt auf, dass für $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ eine α -acide Verbindung, genauer gesagt ein Keton, vorliegt. Die Chemie der α -aciden

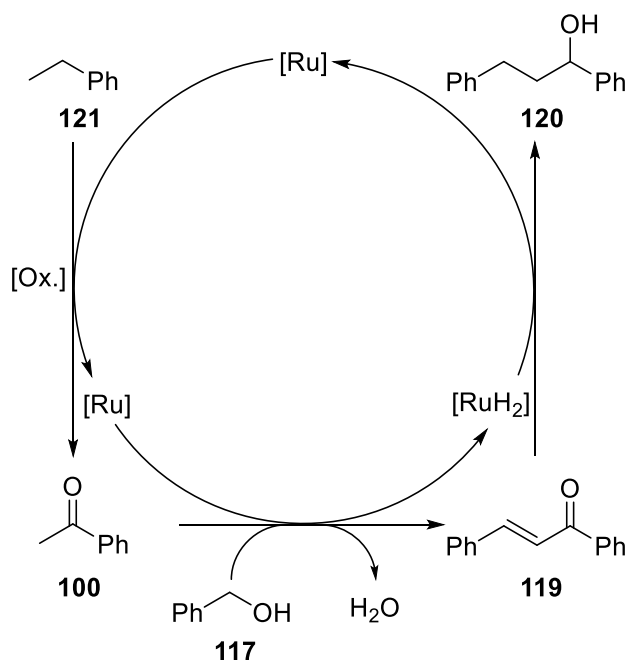
Carbonylverbindungen ist äußerst vielfältig^[124] und ein sehr prominentes Beispiel ist die Aldolkondensation.^[125]

Die Alkylierung von Ketonen mittels Aldolkondensation und anschließender Reduktion des konjugierten Systems ist bereits in der Literatur beschrieben (Schema 37).^[126]



Schema 37: Alkylierung von Acetophenon mittels „Borrowing Hydrogen“ und Aldolkondensation.

In diesen Systemen wird jedoch als Ausgangsmaterial stets das Keton vorausgesetzt. Werden nun die bekannten Reaktivitäten des Komplexes $[\text{Ru}(\text{P},\text{N},\text{N},\text{P})(\text{Cl})(\text{MeCN})][\text{PF}_6]$ **38** kombiniert, so lässt sich das folgende mögliche Reaktionsschema skizzieren (Schema 38).

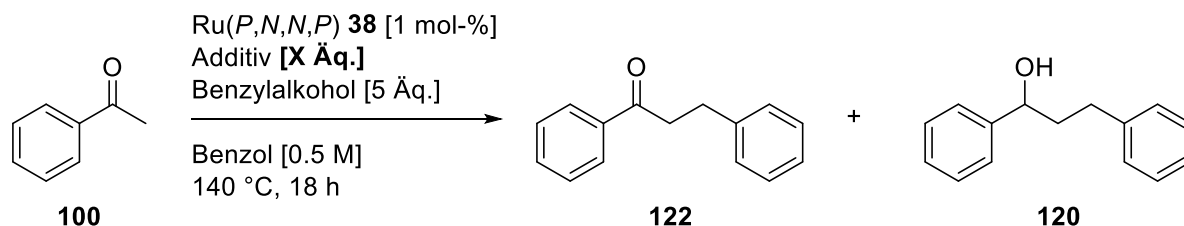


Schema 38: Sequenzielle 1,2-Difunktionalisierung mittels einer Oxidations-Kondensation-Reduktionssequenz.

Ausgehend von Ethylbenzol **121** wird durch Oxidation Acetophenon **100** gebildet. Der Katalysator steht nach diesem Oxidationsschritt noch chemisch unverändert zur Verfügung und erzeugt Benzaldehyd mittels Dehydrogenierung aus Benzylalkohol **117**. Dabei wird der Wasserstoff in einer Rutheniumhydridspezies zwischengelagert („Borrowing Hydrogen“-Prinzip). Benzaldehyd reagiert mit Acetophenon **100** in einer Aldolkondensation zum konjugierten Produkt **119**, das dann durch die Rutheniumhydridspezies zum gesättigten Alkohol **120** reduziert wird. Die Nettoreaktion entspricht dabei einer 1,2-Difunktionalisierung eines Ethylbenzols.

6.3 Entwicklung und Optimierung der rutheniumkatalysierten Oxidations-Kondensation-Reduktionssequenz

In einem ersten Screening wurde eine Reihe von Additiven auf ihre Reaktivität in der kombinierten Aldolkondensation-Wasserstoffautotransfer-Sequenz getestet (Tabelle 23). Als Modellsubstrat wurde dabei Acetophenon **100** verwendet.

Tabelle 23: Erstes Additivscreening in der Aldolkondensation mit anschließender Reduktion.

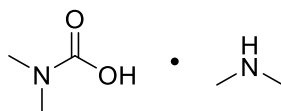
Eintrag	Additiv	Keton 122 ^a	Alkohol 120 ^a
1	DIMCARB [1 Äq.]	-	-
2	K ^t Amylat [0.05 Äq.]	50 %	48 %
3	Cs ₂ CO ₃ [0.1 Äq.]	39 %	51 %
4	HBF ₄ [0.1 Äq.]	-	-
5	-	-	-
6	Cs ₂ CO ₃ [0.1 Äq.] ^b	15 %	-

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt.

a: Ausbeute bestimmt mittels ¹H NMR mit Mesitylen als internem Standard.

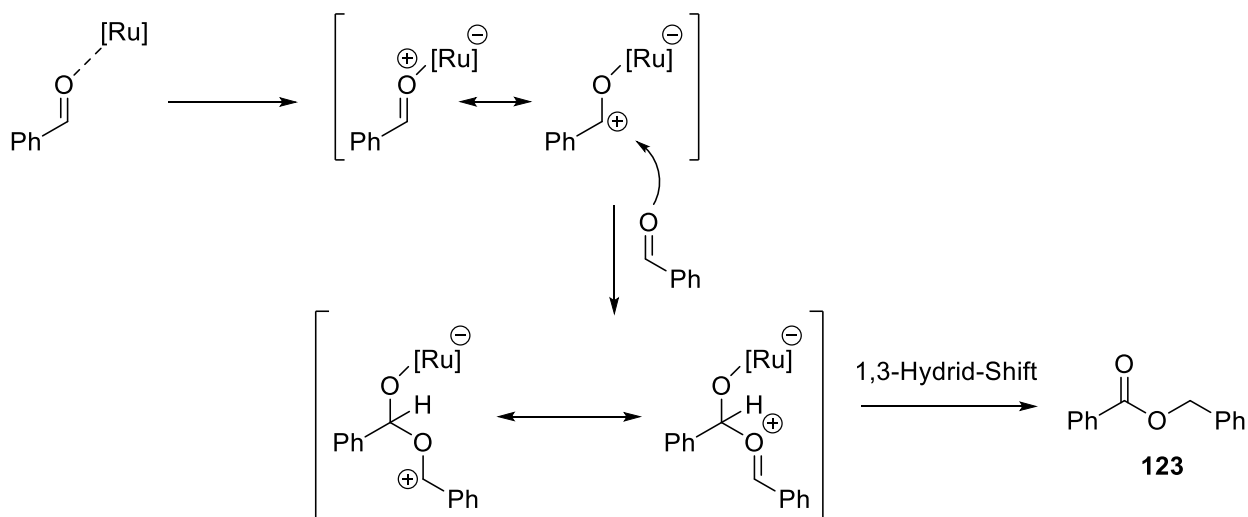
b: ohne Katalysator Ru(PNNP) 38.

In einem ersten Screening konnten zwei mögliche Basen identifiziert werden, eine Carbonatbase (Tabelle 23, Eintrag 3) und eine Alkoxybase (Tabelle 23, Eintrag 2). Die ionische Flüssigkeit DIMCARB gilt als effizientes Reagenz zur Darstellung von α,β -ungesättigten Ketonen und Aldehyden durch Aldolkondensation.^[127]

**Abbildung 11:** Struktur von DIMCARB.

Leider konnte unter unseren Reaktionsbedingungen mit diesem Reagenz keine Reaktion beobachtet werden (Tabelle 23, Eintrag 1). In einer säurekatalysierten Variante (Tabelle 23, Eintrag 4) konnte ebenso kein Umsatz beobachtet werden, wie ohne den Einsatz einer Base. Erwartungsgemäß lässt sich ohne Rutheniumkatalysator nur die Bildung geringer Mengen Produkt beobachten (Tabelle 23, Eintrag 6).

Die Verwendung von sehr harten Basen wie Hydroxidbasen wurde nicht weiter verfolgt, da in einer ersten Testreaktion bedeutende Mengen des Esters **123** beobachtet wurden. Dies könnte das Produkt der *Tishchenko*-Reaktion (Schema 39) sein, die als Nebenreaktion abläuft.

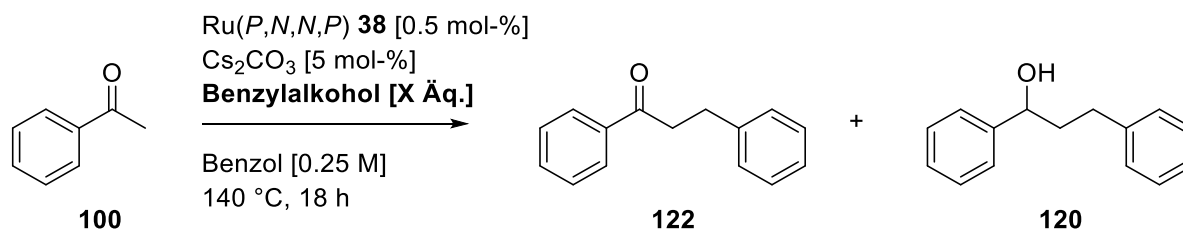


Schema 39: *Tishchenko*-Reaktion als Nebenreaktion.

Im Falle von Hydroxidbasen kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass durch eine *Cannizzaro*-Reaktion Benzoesäure entsteht.

Da Benzylalkohol in dieser Reaktion auch die Wasserstoffquelle darstellt, wurde in einer kurzen Studie der Einfluss der Stöchiometrie auf die Produktverteilung untersucht (Tabelle 24).

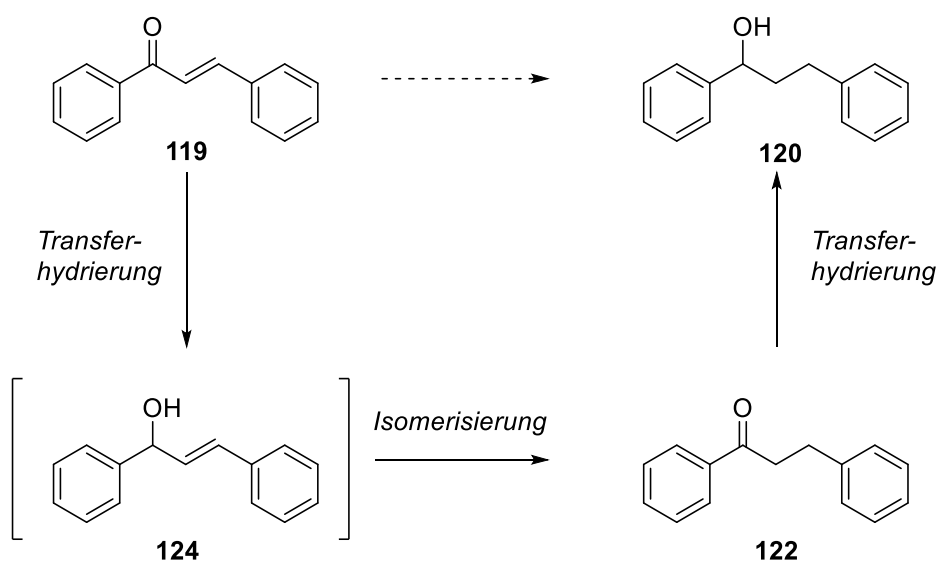
Tabelle 24: Screening der Benzylalkoholstöchiometrie.



Eintrag	Benzylalkohol	Ausbeute 122	Ausbeute 120
1	5 Äq.	39 %	51 %
2	25 Äq.	20 %	65 %
3	50 Äq.	20 %	80 %

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt und als isolierte Ausbeuten angegeben.

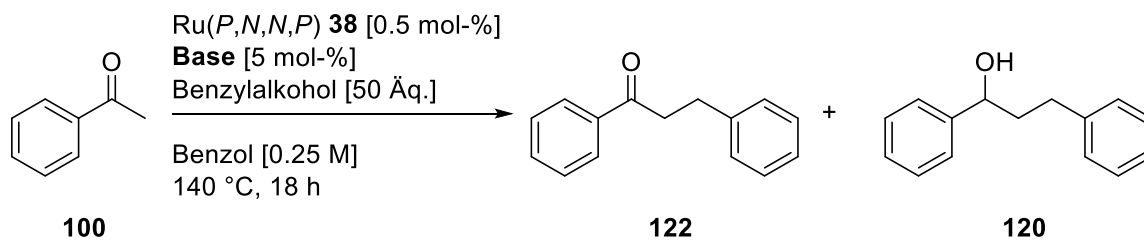
Hier wurde ein eindeutiger Trend ersichtlich. Mit steigendem Überschuss an Benzylalkohol kann die Reduktion des Aldolkondensationsprodukts weiter auf Seiten des vollständig reduzierten Produkts **120** verschoben werden (Tabelle 24, Eintrag 3). Es ist bekannt, dass auf Ruthenium basierende Systeme eine hohe Affinität zur Reduktion von Ketonen in Gegenwart von Olefinen aufweisen.^[128] Dies führt zu einem intermediär gebildeten Allylalkoholmotiv **124**, das zum entsprechenden gesättigten Keton **122** isomerisiert wird (Schema 40).^[129] Erst die anschließende Reduktion dieses Ketons **122** liefert den gesättigten Alkohol **120**.



Schema 40: Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen *via* Transferhydrierung und Isomerisierung.

Die Geschwindigkeit der einzelnen Teilschritte ist dabei sehr stark abhängig von der sterischen Umgebung des Substrats und des Katalysators, so berichtet beispielsweise *Cadierno* dass die primäre Reduktion des Carbonyls sowie die Isomerisierung sehr schnell eintritt, jedoch die finale Reduktion des gesättigten Ketons langsam erfolgt.^[129a] Hier ist jedoch zu erwähnen, dass in dem von *Cadierno* beschriebenen System die Reduktion in *iso*-Propanol als Solvens stattfindet, der Überschuss des Reduktionsmittels dürfte daher also noch deutlich höher ausfallen als in unserem System.

Mit der Erkenntnis über den Einfluss der Benzylalkoholäquivalente wurden die Basen erneut untersucht, sowie einige weitere Basen in Betracht gezogen (Tabelle 25).

Tabelle 25: Basenscreening in der Kondensation-Reduktionssequenz mit Alkoholüberschuss.

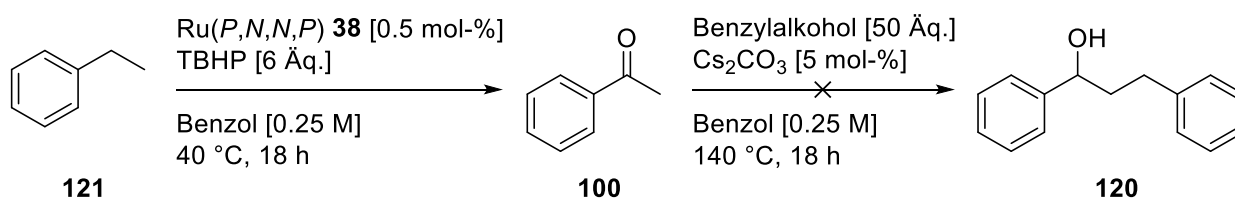
Eintrag	Base	Ausbeute 122 ^a	Ausbeute 120 ^a
1	Cs ₂ CO ₃	19 %	79 %
2	NaO ^t Bu	29 %	70 %
3	K ^t Amylat	36 %	33 %
4	DBU	2 % ^a	-
5	NEt ₃	-	-
6	DIPEA	-	-
7	(NH ₄) ₂ CO ₃	-	-
8	CuCO ₃ *Cu(OH) ₂	-	-

Alle Reaktionen wurden im 0,5 mmol Maßstab durchgeführt.

a: Ausbeute bestimmt mittels ¹H NMR und Mesitylen als internem Standard.

Die Veränderung der Stöchiometrie des Benzylalkohols zeigt keine Trendänderung bei den Basen, weiterhin bleiben Cäsiumcarbonat sowie Natrium-*tert*-butanolat die Basen der Wahl (Tabelle 25, Eintrag 1 & 2).

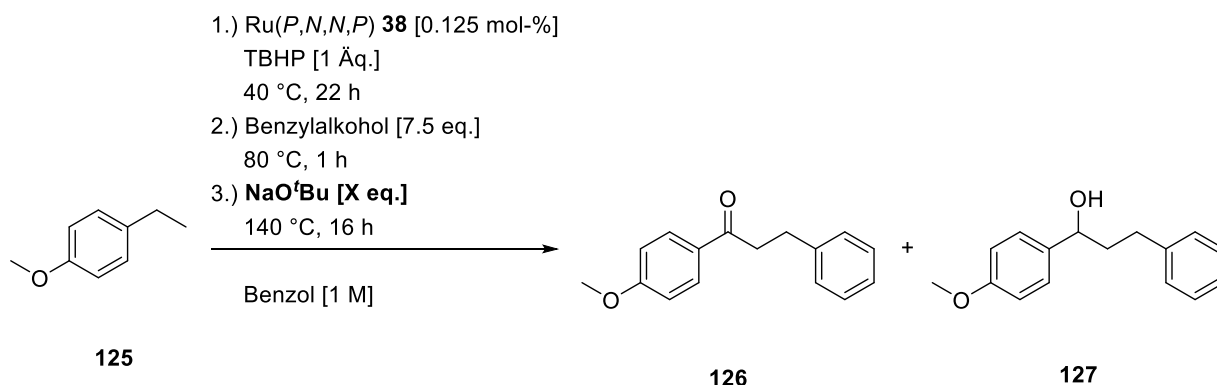
Mit diesen Bedingungen wurde anschließend die Reaktion in Sequenz durchgeführt (Schema 41).

**Schema 41:** Sequenzielle Transformation von Ethylbenzol 121 zu 1,3-Diphenylpropan-1-ol 120.

Überraschenderweise konnte nach Ende der Reaktionssequenz die Bildung des Alkohols **120** nicht beobachtet werden. Stattdessen konnte nur Acetophenon **100** nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist jedoch, dass bei Zugabe des Cäsiumcarbonats und Benzylalkohols starke Gasentwicklung zu beobachten war. Dies könnte ein Hinweis sein, dass nach Ende des Oxidationsschrittes noch große Mengen überschüssiges Peroxid vorliegen, welches sich dann bei Zugabe der weiteren Reagenzien oxidativ unter Sauerstoffentwicklung zersetzt. Wenn dieser Prozess das gesamte Cäsiumcarbonat verbraucht, so ist die für den Transferhydrierungsschritt notwendige Base nicht mehr verfügbar und die Reaktion kann nicht stattfinden.

Um überschüssiges Peroxid thermisch zu zersetzen, wurde nach dem Oxidationsschritt das Reaktionsgemisch für 1 h bei 80 °C gerührt, jedoch konnte noch immer eine Gasentwicklung statt einer Produktbildung beobachtet werden.

Aus diesem Grunde wurde die Base NaO^tBu, die im Basenscreening nach Cäsiumcarbonat die besten Ergebnisse erzielte (Tabelle 25, Eintrag 2), getestet. Um die Konzentration des Peroxides noch weiter zu senken, wurde das Startmaterial im Überschuss eingesetzt. Ebenfalls wurde auf das 4-Methoxyderivat des Startmaterials umgestellt, da mit diesem Substrat höhere Ausbeuten bei der Oxidation erzielt werden können. Die Stöchiometrien sind bezogen auf die eingesetzte Menge Startmaterial. Erfreulicherweise konnte unter diesen Bedingungen das Produkt **127** sowie das gesättigte Keton **126** beobachtet werden (Tabelle 26).

Tabelle 26: Sequenzreaktion mit NaO^tBu als Base.

Eintrag	NaO ^t Bu	Ausbeute 126 ^a	Ausbeute 127 ^a
1	0.5 Äq.	11 %	25 %
2	0.375 Äq.	22 %	29 %
3	1.25 Äq.	13 %	26 %

Alle Reaktionen wurden mit 2 mmol Startmaterial durchgeführt, alle Stöchiometrien beziehen sich auf das Startmaterial.

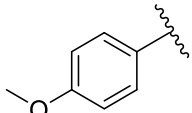
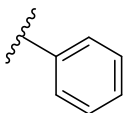
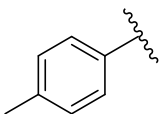
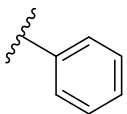
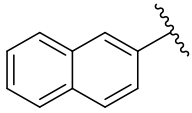
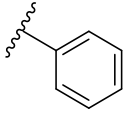
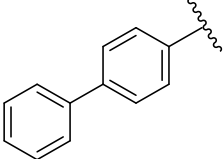
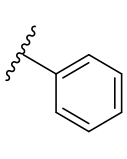
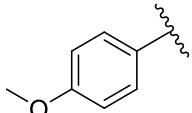
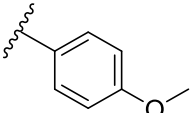
a: Isolierte Ausbeute basierend auf reisoliertem Startmaterial

Durch den thermischen Zersetzungsschritt sowie dem Überschuss an Startmaterial kann verhindert werden, dass die Base vor dem Transferhydrogenierungsschritt verbraucht wird. Daher ist es nicht nötig, die Basenkonzentration in stöchiometrischen Mengen einzusetzen (vgl. Tabelle 26, Eintrag 1 & 2 mit Eintrag 3).

6.4 Substratspektrum der rutheniumkatalysierten Oxidations-Kondensations-Reduktionssequenz

Mit diesen Bedingungen wurde das Substratspektrum dieser Sequenz ergründet (Tabelle 27).

Tabelle 27: Erste Untersuchungen zum Substratspektrum der Katalyse.

$ \begin{array}{c} \text{Ar}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \xrightarrow[\text{Benzol [1 M], 40 }^\circ\text{C, 22 h}]{\text{Ru(PNNP) XX [0.125 mol-\\%], TBHP [1 \text{ \AA}q.]}} \text{Ar}^1\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_3 \xrightarrow[\text{Benzol [1 M], 140 }^\circ\text{C, 16 h}]{\text{Ar}^2\text{CH}_2\text{OH [7.5 \text{ \AA}q.], NaO}^t\text{Bu [0.375 \text{ \AA}q.]}} \text{Ar}^1\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}^2 + \text{Ar}^1\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}^2 \\ \text{Keton} \qquad \qquad \qquad \text{Alkohol} \end{array} $					
Eintrag	Ar ¹ =	Ar ² =	Umsatz ^a	Ausbeute Keton ^b	Ausbeute Alkohol ^b
1			65 %	22 % (126)	29 % (127)
2			100 % ^c	6 % (128)	15 % (129)
3			41 %	7 % (130)	20 % (131)
4			34 %	15 % (132)	53 % (133)
5			65 %	17 % (134)	21 % (135)

Alle Reaktionen wurden mit 2 mmol Startmaterial durchgeführt, alle Stöchiometrien beziehen sich auf das Startmaterial.

a: Bestimmt mittels ¹H NMR mit Mesitylen als internem Standard

b: Isolierte Ausbeute basierend auf reisoliertem Startmaterial

c: Sehr flüchtiges Edukt

Die Trends der Ausbeuten folgen dabei den Limitierungen der Oxidation, wonach Substrate mit elektronenziehenden Gruppen leichter oxidiert werden können.^[71] So ist beispielsweise die Ausbeute der Oxidation von 4-Methoxyethylbenzol mit 57 % beschrieben, jedoch wird diese Ausbeute durch Zugabe von 6 Äquivalenten Oxidationsmittel erreicht.^[90] Wird dies mit der Gesamtausbeute der Sequenz von 51 % verglichen, so scheint der limitierende Schritt dieser Sequenz aktuell der Oxidationsschritt zu sein.

Unter diesen Bedingungen lässt sich das Gleichgewicht der Reaktion nur durch Zugabe eines Überschusses an Benzylalkohol auf die Seite des vollständig reduzierten Produkts verschieben. In ersten Studien konnte dieser Überschuss nicht durch die Zugabe einer Wasserstoffquelle wie 2-Propanol gesenkt werden. Stattdessen war ein Gemisch an Aldolkondensationsprodukten zu beobachten. Auch die Zugabe von Aceton als Wasserstoffmediator führte zum selben Problem.

Alternativ könnte untersucht werden, ob sich durch Anlegen einer Wasserstoffatmosphäre die Stöchiometrie des Benzylalkohols verringern lässt.

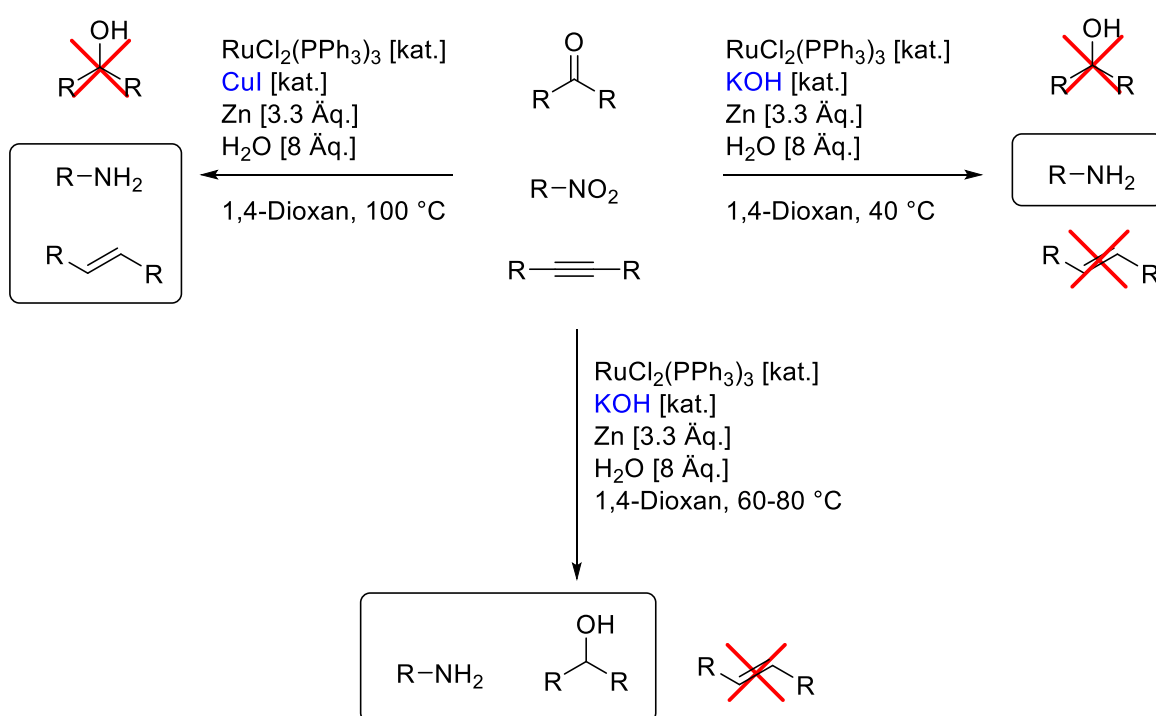
In weiteren Arbeiten könnte das Spektrum ausführlicher evaluiert werden, es ist jedoch zu erwarten, dass wie in Kapitel 5 eine große Bandbreite an substituierten Benzylalkoholen (siehe auch Tabelle 27, Eintrag 5) umgesetzt werden kann. Die Verwendung von nicht-benzylischen Alkoholen konnte in ersten Vorversuchen am Beispiel von Methanol und Ethanol nicht realisiert werden. Ebenfalls zeigte sich, dass ein sekundärer benzylicher Alkohol (1-Phenylethanol) nur sehr geringe Ausbeuten liefert, was auf die deutlich langsamere Dehydrogenierungsgeschwindigkeit zurückzuführen ist.

6.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel konnte das Konzept einer sequenziellen 1,2-Difunktionalisierung am Beispiel von Ethylarylen realisiert werden. Eine bis dato nicht beschriebene Sequenz aus Oxidation, Aldolkondensation und Reduktion lässt sich mit demselben Katalysator durch Zugabe von Additiven regulieren. Dabei katalysiert ein strukturell unveränderter Katalysator sowohl einen radikalischen Prozess als auch eine Hydrierung. Dies ist nach bestem Wissen das erste System dieser Art. In ersten Studien konnten 5 Beispiele für diese neuartige Reaktionssequenz aufgezeigt werden.

7 Rutheniumkatalysierte Deuterierung

Aufbauend auf den wegweisenden Arbeiten der Olefinaddition an Aromaten von *Murai*^[55a], konnte das Konzept der dirigierenden Gruppen von *Peris*^[56] und *Nolan*^[57] auch auf H-D-Austauschreaktionen erweitert werden (s. Kapitel 1.3, Schema 13). Neben der Steuerung der Regioselektivität ist es für die Syntheseplanung von Vorteil, wenn orthogonale Chemoselektivitäten erzielt werden können. Dies kann durch die Zugabe von Additiven gelingen, wie es *Schabel* und *Plietker* eindrucksvoll am Beispiel eines additivgesteuerten Reduktionssystems zeigen konnten (Schema 42).^[73]



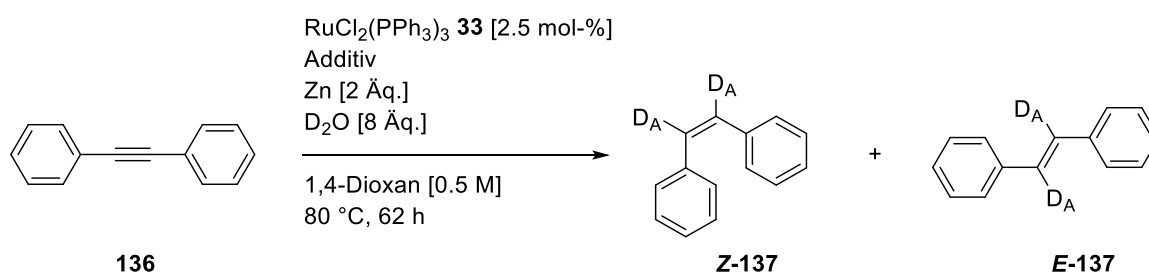
Schema 42: Additiv-gesteuerte Reduktion nach *Schabel*^[73] und *Scholz*^[130].

Es sollte daher möglich sein, die Wasserstoffquelle H_2O durch eine Deuteriumquelle in Form von D_2O zu ersetzen. Reduktive Deuterierung von Carbonylkohlenstoffen^[43a], Doppelbindungen^[43b] sowie Aromaten^[43c] sind bereits beschrieben, jedoch stets mit eingeschränktem Substratspektrum. Eine Erweiterung des von *Schabel* entwickelten Systems auf komplexe Moleküle wäre für eine selektive Deuterierung von Wirkstoffen von großer Bedeutung.^[131] Nach kleineren Optimierungen der Vorarbeiten von *Scholz* konnte die für eine reduktive Deuterierung benötigte Menge Zink bereits auf 2 Äquivalente reduziert werden. Mit diesen optimierten Bedingungen wurde in Zusammenarbeit mit *Franziska Ullwer* das Substratspektrum der Reaktion elaboriert.

7.1 Rutheniumkatalysierte reduktive Deuterierung

In ersten Studien wurde die reduktive Eigenschaft des Systems untersucht. Als erste Substratklasse wurde Tolan **136** gewählt, um einen reduktiven Einbau von Deuterium in eine Alkinbindung zu beobachten (Tabelle 28, durchgeführt von *Franziska Ullwer*), sowie Acetophenone um eine reduktive Deuterierung von Carbonylfunktionen zu untersuchen (Tabelle 30).

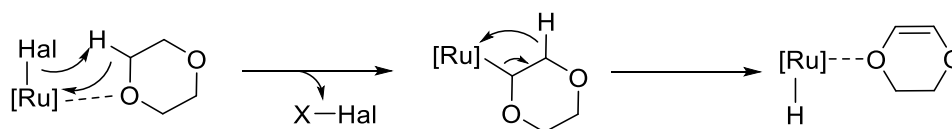
Tabelle 28: Reduktive Deuterierung von Tolan **136**, durchgeführt von *Ullwer*.



Additiv	t	Resultat
CuI [10 mol-%]	16 h	 Z-137 80 % E-137 13 %
	62 h	 E-137 98 %
KOD/Zn [25 mol-%]	16 h	keine Reaktion
	62 h	keine Reaktion

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab nach AAV9 durchgeführt und sind als isolierte Ausbeuten angegeben.

Erfreulicherweise konnte direkt in den ersten Versuchen beobachtet werden, dass das Alkin zum Olefin reduziert wird. Dabei ist ein Rückgang des olefinischen Protonensignals (hier deklariert als D_A) um knapp 80 % zu beobachten. Der Grund für den nicht vollständigen Isotopenaustausch an der olefinischen Position könnte die reduktive Eliminierung eines Protons des Lösungsmittels Dioxan sein (Schema 43).

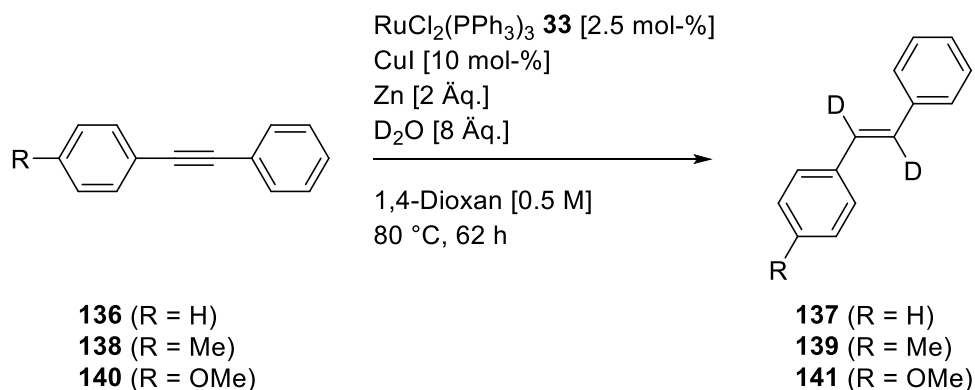


Schema 43: Bildung einer Rutheniumhydrid-Spezies durch reduktive Eliminierung an Dioxan.

Eine analoge Beobachtung beschrieb *Wilkinson*^[132] mit THF als Lösungsmittel. Die gebildete Ruthenium-Hydrid-Spezies liefert dann das nicht-deuterierte Olefinsignal.

Es zeigte sich, dass nach einer Reaktionszeit von lediglich 16 Stunden noch ein Gemisch der *trans/cis*-Isomere zu beobachten ist, während nach verlängerter Reaktionszeit (62 Stunden) ausschließlich das *trans*-Produkt **E-137** erhalten wird. Es konnte jedoch gezeigt werden dass **Z-137** in Lösung (z.B. in $CDCl_3$) langsam zu **E-137** isomerisieren kann. Dies konnte auch in anderen rutheniumbasierten Systemen zur Reduktion von Alkinen beobachtet werden. So zeigte sich auch in einem von *Skrydstrup* beschriebenen System zur Reduktion von Olefinen, dass das System zwar eine ausgezeichnete *trans*-Selektivität aufweist, diese jedoch eher der Isomerisationsgeschwindigkeit der gebildeten *cis*-Olefine in ihrem Katalysatorsystem geschuldet ist.^[133] Auch *de Vries* konnte in einer Studie die Isomerisierung von Olefinen durch einen Ru-(*P,N,N*)-Pincer-Komplex demonstrieren. Die Isomerisierung erfolgt dabei durch Hydrierung und Dehydrierung des gebildeten Olefins, sodass schlussendlich das thermodynamisch stabilere Isomer vorliegt.^[134] Die Isomerisierungsgeschwindigkeit wird dabei deutlich erhöht, wenn ein Wasserstoffakzeptor zugegeben wird.

Aufgrund des etwas geringeren Isomerisierungspotential von $RuCl_2(PPh_3)_3$ **33** ist eine Reaktionszeit von 62 Stunden nötig um selektiv das *trans*-Produkt **E-137** zu erhalten. Erwartungsgemäß konnte bei Verwendung von KOD als Additiv keine Reduktion des Alkins beobachtet werden. Diese Bedingungen wurden nun auf einige Tolanderivate angewendet (Tabelle 29).

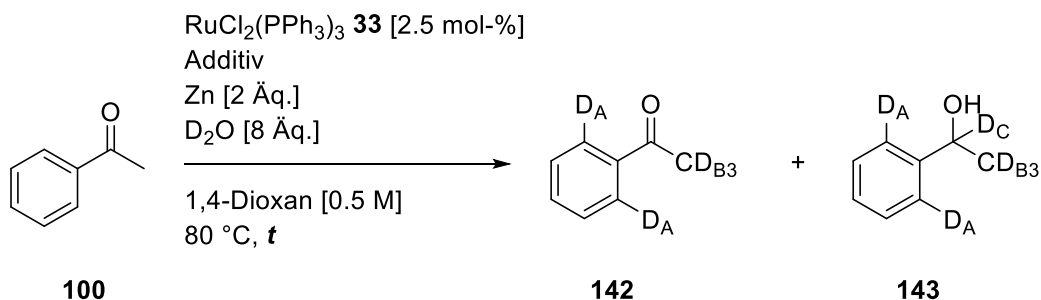
Tabelle 29: Deuterierungsgrade von Tolanderivaten.

Eintrag	R=	D	Ausbeute
1	H (136)	80 %	98 % (137)
2	Me (138)	77 %	99 % (139)
3	OMe (140)	77 %	99 % (141)

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab nach AAV9 durchgeführt und als isolierte Ausbeuten angegeben.

Für die *para*-substituierten Tolane **136-140** konnten mit verlängerter Reaktionszeit sehr gute Ausbeuten und hohe Deuterierungsgrade erzielt werden. Damit konnte dieser Aspekt der Chemoselektivität des Systems von *Schabel* erfolgreich auf eine Deuterierung übertragen werden.

In den Arbeiten von *Schabel* konnte mit diesem System auch die Reduktion von Acetophenon realisiert werden. Im Folgenden wurde untersucht, ob sich daher auch eine reduktive Deuterierung von Acetophenon erzielen lässt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 30 zusammengefasst.

Tabelle 30: Reduktive Deuterierung von Acetophenon.

Eintrag	Additiv	Reaktionszeit <i>t</i>	Resultat
1	CuI ^a	16 h	<p style="text-align: center;">142 98 %</p>
2	KOD/Zn ^b	16 h	<p style="text-align: center;">142 25 %</p> <p style="text-align: center;">143 45 %</p>
3		32 h	<p style="text-align: center;">143 78 %</p>

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt und als isolierte Ausbeuten angegeben.

a: CuI-Bedingungen: RuCl₂(PPh₃)₃ [2.5 mol-%], CuI [10 mol-%], Zn [2 Äq.], D₂O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C

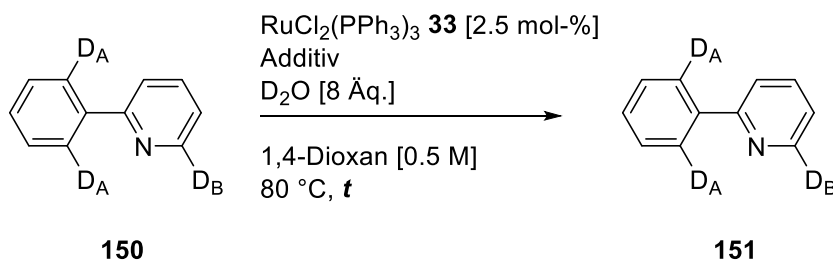
b: KOD/Zn-Bedingungen: RuCl₂(PPh₃)₃ [2.5 mol-%], KOD [25 mol-%], Zn [2 Äq.], D₂O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C

c: Von *Franziska Ullwer* durchgeführt

Schon nach 16 Stunden zeigte sich eine reduktive Deuterierung der Carbonylfunktion (Tabelle 30, Eintrag 2), jedoch ist ein Gemisch aus reduzierter (**143**) und unreduzierter Carbonylverbindung (**142**) zu beobachten. Auffallend ist, dass Position D_B sich auf den gleichen Deuterierungsgrad einstellt. Diese α -acide Position wird durch die Anwesenheit der Base KOD

sehr schnell deprotoniert und von D₂O reprotoniert. Aus dieser Reaktion entsteht jedoch HOD, welches aufgrund eines möglichen KIE der Reprotonierung dafür verantwortlich sein könnte, dass keine vollständige Deuterierung erzielt werden konnte. Interessanterweise konnten wir unter KOD/Zn-Bedingungen (Tabelle 30, Eintrag 2 & 3) auch einen H/D-Austausch an den *ortho*-ständigen Positionen des Aromaten (D_A) beobachten. Auch die Deuterierung der Position A (D_A) erhöhte sich bei verlängerter Reaktionszeit nicht signifikant (Tabelle 30, Eintrag 3). Dies ist ein weiteres Indiz für ein vorliegendes Gleichgewicht. Jedoch kann durch die Verlängerung der Reaktionszeit das Produktverhältnis zugunsten des reduzierten Produkts **143** (vgl. Eintrag 2 & 3) verschoben werden. Um eine mögliche selektive aromatische Deuterierung zu untersuchen, wurde Acetophenon mit CuI als Additiv in der Reaktion umgesetzt (Tabelle 30, Eintrag 1). Erfreulicherweise konnte dabei schon nach 16 Stunden ein hoher Deuterierungsgrad an Position D_A mit sehr guten Ausbeuten erzielt werden. Eine Reduktion der Carbonylfunktion wurde dabei nicht beobachtet.

Damit konnte für die Substratklasse der Acetophenone ein System entwickelt werden, das sich durch die Wahl der Additive zu orthogonalen Selektivitäten manipulieren lässt. Um dies zu verdeutlichen, wurden zwei weitere Acetophenonderivate umgesetzt (Tabelle 31).

Tabelle 32: Aromatische C-H-Deuterierung *via* Pyridin als dirigierende Gruppe.

Eintrag	Additiv(e)	<i>t</i>	D _A	D _B	Ausbeute 151
1	CuI ^a	16 h	84 %	n.d.	>99 %
2 ^d	KOD/Zn ^b	16 h	67 %	20 %	>99 %
3 ^d	KOD ^c	16 h	71 %	n.d.	>99 %

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt und als isolierte Ausbeuten angegeben.

a: CuI-Bedingungen: $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ [2.5 mol-%], CuI [10 mol-%], Zn [2 Äq.], D_2O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 16 h

b: KOD/Zn-Bedingungen: $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ [2.5 mol-%], KOD [25 mol-%], Zn [2 Äq.], D_2O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 16 h

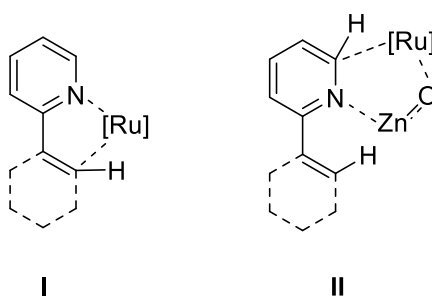
c: KOD-Bedingungen: $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ [2.5 mol-%], KOD [25 mol-%], D_2O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 16 h

d: Von *Franziska Ullwer* durchgeführtes Experiment

Tatsächlich konnte mit beiden Protokollen eine Deuterierung und ausgezeichnete Umsätze beobachtet werden (Tabelle 32, Eintrag 1 & 2). Im Falle des CuI-Protokolls wurde auch ein hoher selektiver Deuterierungsgrad erzielt (Tabelle 32, Eintrag 1). Unter dem KOD/Zn-Protokoll kam es zu einer unerwarteten *ortho*-Deuterierung des Heterozyklus (Tabelle 32, Eintrag 2). Diese Selektivität lässt sich mit dem zugegebenen Additiv erklären. *Scholz* konnte in seiner Dissertation in mechanistischen Studien die Rolle des Zinks im Reduktionssystem von *Schabel* näher beleuchten.^[130] Das Zink liegt in der Reaktion dabei als Zinkat $\text{K}_2[\text{Zn}(\text{OH})_4]$ oder als die Nebenprodukte $\text{Zn}(\text{OH})_2$ und ZnO vor. Unabhängig von der exakten Natur der Zinkverbindung, weisen alle Verbindungen einen Lewis-aciden Charakter auf. Auffallend ist, dass neben der unerwarteten Deuterierung an C5 des Pyridinrings auch der Deuterierungsgrad an der Zielposition sinkt.

Ohne das Additiv Zink ist ein Übergangszustand formulierbar, bei dem die Aktivierung der *ortho*-ständigen C-H-Bindung erfolgt (Schema 44, Übergangszustand **I**). Diese Art der Aktivierung ist bereits aus den zahlreichen Arbeiten zur chelatgesteuerten *ortho*-Funktionalisierung von Arenen bekannt.^[140] Durch Zugabe von Zink und der daraus resultierenden Koordination an das Stickstoffatom, lässt sich ein anderer, aber ebenfalls fünfgliedriger, Übergangszustand formulieren (Schema 44, Übergangszustand **II**). Die

Hypothese beruht darauf, dass das Zink in Gegenwart des D_2O in einer Oxo- oder Hydroxoform vorliegt. Die Affinität des Rutheniums für Koordination *via* Sauerstoffatom konnte bereits mit Acetophenonen als dirigierende Gruppen aufgezeigt werden und so lässt sich durch Koordination des Rutheniums an den Sauerstoff der Zn-Oxo-Verbindung ebenfalls ein Übergangszustand formulieren, der die Deuterierung der *ortho*-Position des Heteroaromaten bevorzugt. Zusätzlich führt die Koordination von Lewis-aciden Verbindungen wie dem Zink zu einer Erhöhung der Acidität der C-H-Bindungen in *ortho*-Position. Dieser Effekt wurde auch in der Nickel-katalysierten Olefinierung von Pyridinen nach *Hiyama* genutzt, eingesetzt werden dabei Lewis-acide Organozinkverbindungen.^[141]



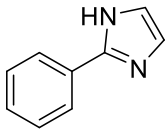
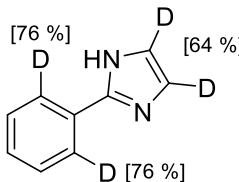
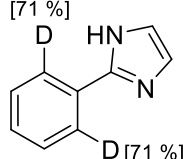
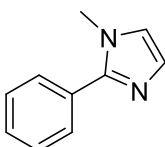
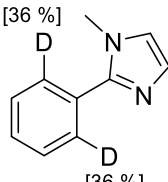
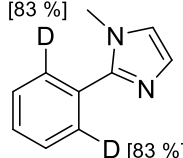
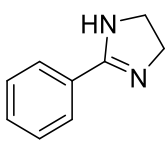
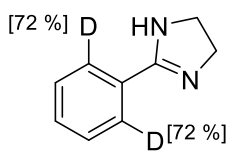
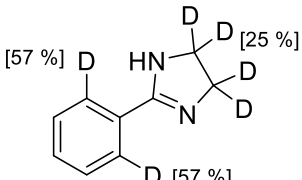
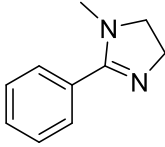
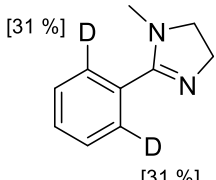
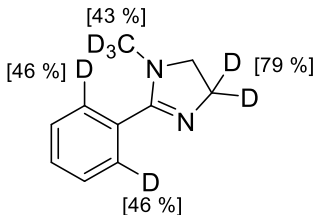
Schema 44: Änderung der Koordinationssphäre des Ru-Komplexes durch Zugabe einer Lewis-aciden Zn-Verbindung.

Dementsprechend wäre eine Insertion des Rutheniumkomplexes in die *ortho*-C-H-Bindung des Pyridinrings begünstigt. Dies erklärt den gesunkenen Deuterierungsgrad am Aromaten und das Auftreten einer Deuterierung am Heteroaromaten.

Da der geplante aromatische H/D-Austausch in der Summe einen redoxneutralen Prozess darstellt, wurde die Reaktion ohne Zink wiederholt (Tabelle 32, Eintrag 3). Tatsächlich konnte unter diesen Bedingungen die selektive Deuterierung des Aromaten mit gutem Umsatz beobachtet werden. Ohne die Zugabe des Zinks ist keine konkurrierende Deuterierung des Heteroaromaten mehr zu beobachten. Auch in der Kupfer(I)-Iodidvariante der Deuterierung (Tabelle 32, Eintrag 1) kommt Zink zum Einsatz, jedoch war hierbei keine Deuterierung des Heteroaromaten zu beobachten. Dies liefert einen Hinweis darauf, dass das Zink in diesem Reaktionsprotokoll einen anderen Reaktionspfad beschreitet als unter dem KOD/Zn-Protokoll. So postulierte *Scholz*^[130], dass im Falle der CuI-Variante das Zink in Form eines Zink/Kupfer-Paares vorliegt. Dieser Zustand des Zinks wäre deutlich weniger Lewis-acide als ein Zinkat oder eine Zink-Oxo-Spezies, dementsprechend lässt sich das Ausbleiben der Heteroaromatendeuterierung erklären.

In weiteren Studien wurden nun gemeinsam mit *Franziska Ullwer* weitere dirigierende Gruppen untersucht. Im Folgenden sind die als optimal erachteten Ergebnisse dargestellt. Eine vollständige Auflistung aller Reaktionen ist im experimentellen Teil (Kapitel 16) zu finden.

Tabelle 33: Weitere *N*-Heterozyklen als dirigierende Gruppen nach 16 Stunden Reaktionszeit.

Eintrag	Substrat	KOD-Protokoll ^a	CuI-Protokoll ^b
1	 152	 153 >99 % ^e	 154 41 %
2	 155	 156 84 % ^e	 157 52 %
3	 158	 159 97 %	 160 >99 % ^e
4	 161	 162 74 % ^{c,e}	 163 83 % ^{c,e}

a: KOD-Protokoll: RuCl₂(PPh₃)₃ [2.5 mol-%], KOD [25 mol-%], D₂O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 16 h.

b: CuI-Protokoll: RuCl₂(PPh₃)₃ [2.5 mol-%], CuI [10 mol-%], Zn [2 Äq.], D₂O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 16 h.

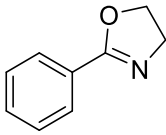
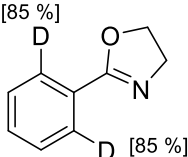
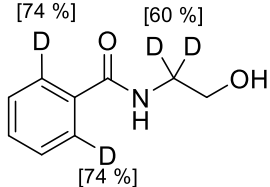
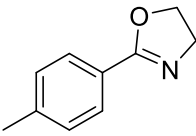
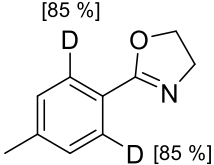
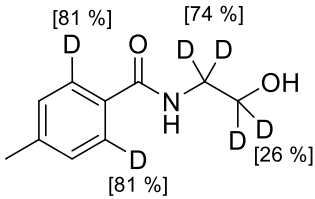
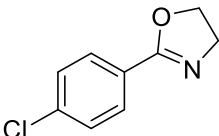
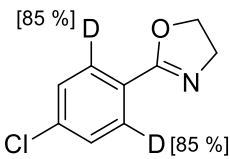
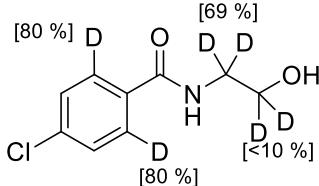
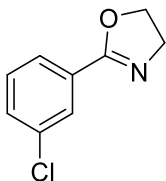
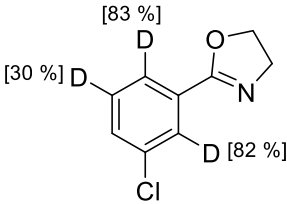
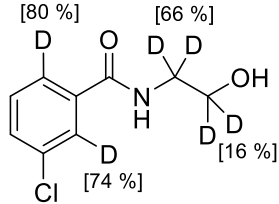
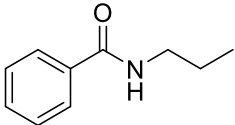
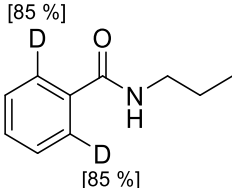
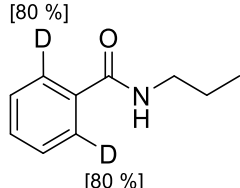
c: In THF-d₈

d: Zusatz von 2 Äq. Zink

e: Von *Franziska Ullwer* umgesetzte Substrate

Sowohl Imidazole (Tabelle 33, Eintrag 1 & 2) als auch Imidazoline (Eintrag 3 & 4) konnten als dirigierende Motive verwendet werden. In einigen Fällen ließ sich bei Verwendung des CuI-Protokolls auch eine Deuterierung der C(*sp*³)-Bindung beobachten (Eintrag 3 & 4). Im Falle des nicht-methylierten Imidazolins **158** gelang es jedoch nicht, die beiden Methylengruppen im NMR voneinander zu unterscheiden. Um eine Differenzierung der Methylengruppen im Rückgrat des Heterozyklus zu ermöglichen, wurde eine Reihe von Oxazolinen in der Deuterierung umgesetzt (Tabelle 34).

Tabelle 34: Deuterierung diverser Oxazoline.

Eintrag	Substrat	KOD-Protokoll ^a	CuI-Protokoll ^b
1	 <p>164</p>	 <p>165 >99 %^d</p>	 <p>166 69 %^{c,d}</p>
2	 <p>167</p>	 <p>168 83 %^{c,d}</p>	 <p>169 98 %</p>
3	 <p>170</p>	 <p>171 93 %^c</p>	 <p>172 68 %^d</p>
4	 <p>173</p>	 <p>174 96 %^c</p>	 <p>175 93 %^d</p>
5	 <p>176</p>	 <p>177 >99 %^{c,d}</p>	 <p>178 >99 %^{c,d}</p>

a: KOD-Protokoll: $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ [2.5 mol-%], KOD [25 mol-%], D_2O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 16 h.

b: CuI-Protokoll: $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ [2.5 mol-%], CuI [10 mol-%], Zn [2 Äq.], D_2O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 16 h.

c: 62 h Reaktionszeit

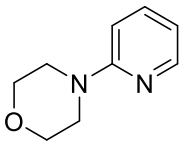
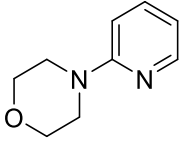
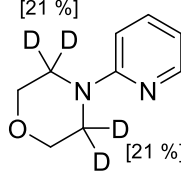
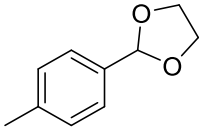
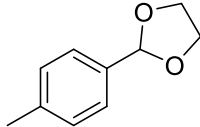
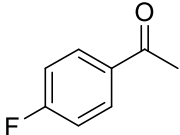
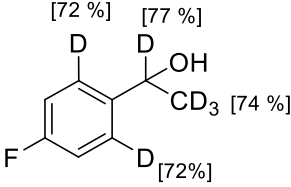
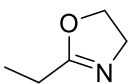
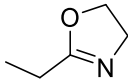
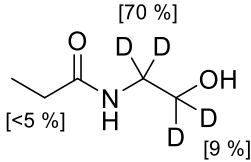
d: Von *Franziska Ullwer* umgesetzte Substrate

Im Falle der Oxazoline ist bei der Anwendung des CuI-Protokolles eine Öffnung des Oxazolingerüsts zu beobachten. Da bei diesem Protokoll Zink zu den Additiven gehört, ist dies nicht weiter überraschend.

Amide als dirigierende Gruppen konnten in einer Vielzahl verschiedener Systeme zur selektiven C-H-Funktionalisierung eingesetzt werden^[142], daher wurde auch in unserem System ein Amid als dirigierende Gruppe untersucht (Tabelle 34, Eintrag 5). Hier ist jedoch nur die aromatische Deuterierung zu beobachten, die von der Carbonylgruppe, analog zu den Acetophenonen (Tabelle 31), gesteuert wird. Die fehlende Deuterierung der Alkylkette des Amids liefert den Hinweis, dass die Deuterierung der sp^3 -Kohlenstoffe der Substrate **167**, **170** und **173** vor der Öffnung des Oxazolins erfolgt.

Um mehr über die Limitierungen dieser Reaktion zu erfahren, wurden einige spezielle Substrate eingesetzt (Tabelle 35).

Tabelle 35: Spezielle Substrate zur Bestimmung der Limitierungen der rutheniumkatalysierten Deuterierung.

Eintrag	Substrat	KOD-Protokoll ^a	CuI-Protokoll ^b
1	 179	 180 n.r.	 181 93 % ^f
2	 182	---	 183 n.r.
3	 184	 185 46 % ^{c,e}	---
4	 186	 186 n.r.	 187 >99 % ^d

a: KOD-Protokoll: RuCl₂(PPh₃)₃ [2.5 mol-%], KOD [25 mol-%], D₂O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 16 h.

b: CuI-Protokoll: RuCl₂(PPh₃)₃ [2.5 mol-%], CuI [10 mol-%], Zn [2 Äq.], D₂O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 16 h.

c: 62 h Reaktionszeit.

d: In THF-*d*₈.

e: Zusatz von 2 Äq. Zink.

f: Von *Franziska Ullwer* umgesetzte Substrate.

Um das Potential des Systems zur Deuterierung von C(*sp*³)-H-Bindungen zu bestimmen, wurde 4-(Pyridin-2-yl)morpholin **179** mit beiden Protokollen umgesetzt (Tabelle 35, Eintrag 1). Wie bereits bei den Imidazolininen (Tabelle 33) ist nur unter dem CuI-Protokoll eine Deuterierung der C(*sp*³)-H-Bindungen zu beobachten.

Anstelle des Stickstoffs als Koordinationsmotiv wurde auch die mögliche Koordination von Sauerstoff untersucht. Dazu wurde das Acetal **182** umgesetzt (Tabelle 35, Eintrag 2). Leider ist mit diesem dirigierenden Sauerstoffmotiv unter Verwendung beider Systeme keine Deuterierung des Aromaten zu beobachten.

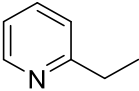
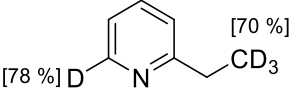
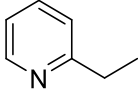
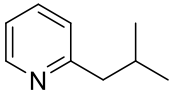
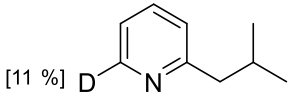
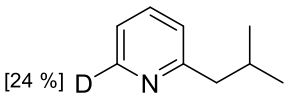
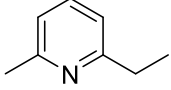
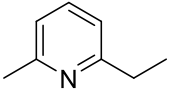
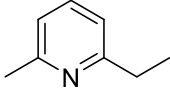
Eine reduktive Deuterierung einer Halogenid-Aryl-Bindung bietet eine Alternative zum Einsatz von Zinnverbindungen^[143] oder Halogen-Lithiumaustausch. Der Einsatz von Zink ist dabei schon seit längerem bekannt^[144], aber auch elektrochemische Alternativen gewinnen an Bedeutung.^[145]

Um unser System auf einen möglichen Halogen-Deuterium-Austausch zu testen, wurde 4-Fluoracetophenon **184** mit dem KOD/Zn-Protokoll umgesetzt (Tabelle 35, Eintrag 3). Dabei war wie erwartet die reduktive Deuterierung der Carbonylfunktion sowie die Deuterierung der α -aciden Position und der *ortho*-Position des Aromaten zu beobachten. Ein Austausch des Fluors gegen ein Deuterium konnte nicht festgestellt werden.

Auch ein nicht-aromatisches Oxazolin **186** wurde eingesetzt (Tabelle 35, Eintrag 4). Im KOD-Protokoll ist dabei keine Reaktion zu beobachten. Diese Beobachtung deckt sich mit vorigen Erkenntnissen, da zur Deuterierung von $C(sp^3)$ -H-Bindungen bisher stets das CuI-Protokoll nötig war. Aber auch unter den CuI-Bedingungen wird nur ein Isotopeneinbau in der Alkylkette des Amids beobachtet, die noch vor Öffnung des Oxazolins erfolgt. Eine $C(sp^3)$ -H-Deuterierung kann *ergo* nicht mit Oxazolinen als dirigierende Gruppen erfolgen.

Als alternative dirigierende Gruppe zur Deuterierung von $C(sp^3)$ -H-Bindungen wurde erneut die Pyridingruppe untersucht. Dazu wurde eine Reihe von Alkylpyridine synthetisiert und umgesetzt (Tabelle 36). Da diese Substrate eher flüchtiger Natur sind, wurden diese Versuche in deuteriertem THF durchgeführt und ohne Aufarbeitung direkt per NMR untersucht.

Tabelle 36: Rutheniumkatalysierte Deuterierung von Alkylpyridinen.

Eintrag	Substrat	KOD-Protokoll ^a	CuI-Protokoll ^b
1	 188	 189 [78 %] D [70 %] 90 % ^{c,d}	 190 n.r. ^e
2	 191	 192 [11 %] D >99 %	 193 [24 %] D >99 %
3	 194	 194 n.r. ^d	 194 n.r. ^e

a: KOD-Protokoll: RuCl₂(PPh₃)₃ [2.5 mol-%], KOD [25 mol-%], D₂O [8 Äq.], THF-*d*₈ [0.5 M], 80 °C, 16 h.

b: CuI-Protokoll: RuCl₂(PPh₃)₃ [2.5 mol-%], CuI [10 mol-%], Zn [2 Äq.], D₂O [8 Äq.], THF-*d*₈ [0.5 M], 80 °C, 16 h.

c: 62 h Reaktionszeit.

d: Zusatz von 2 Äq. Zink.

e: Von *Franziska Ullwer* umgesetzte Substrate.

Entgegen der Erwartung erfolgt unter dem CuI-Protokoll keine Deuterierung der C(*sp*³)-H-Bindungen der Alkylkette (Tabelle 36, Eintrag 1). Stattdessen liefert das KOD/Zn-Protokoll neben der Deuterierung des Heteroaromaten auch eine Deuterierung der Alkylkette. Auffallend ist dabei, dass keine Deuterierung der Methylengruppe zu beobachten ist, sondern der Isotopenaustausch an der terminalen Methylgruppe stattfindet. Diese Position deckt sich jedoch mit der Deuterierung der *ortho*-Position des Phenylsubstituenten der Phenylpyridine (s. Schema 44, Übergangszustand I).

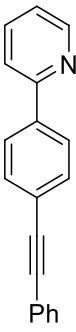
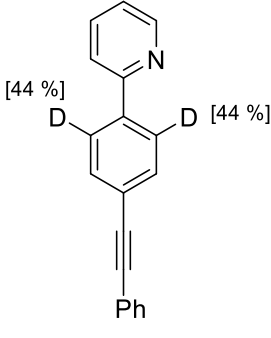
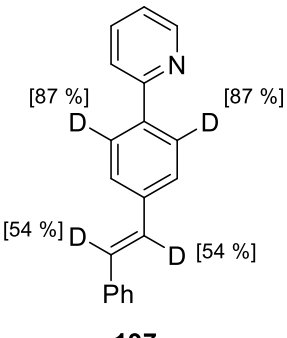
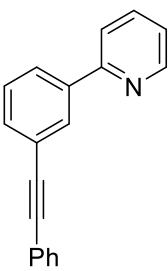
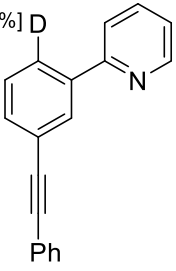
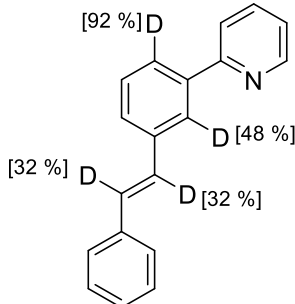
Wird der Ethylsubstituent des Pyridins durch einen Isobutylrest ersetzt, so erfolgt aufgrund des erhöhten sterischen Drucks keine Deuterierung des Alkylsubstituenten mehr (Tabelle 36, Eintrag 2). Jedoch ist bei diesem Substitutionsmuster weiterhin eine schwache *ortho*-Deuterierung des Heteroaromaten zu beobachten, in diesem Falle mit beiden Protokollen. Werden beide *ortho*-Positionen des Heteroaromaten mit Alkylsubstituenten geblockt, so ist unter beiden Bedingungen kein Isotopenaustausch mehr zu beobachten (Tabelle 36, Eintrag 3). Der

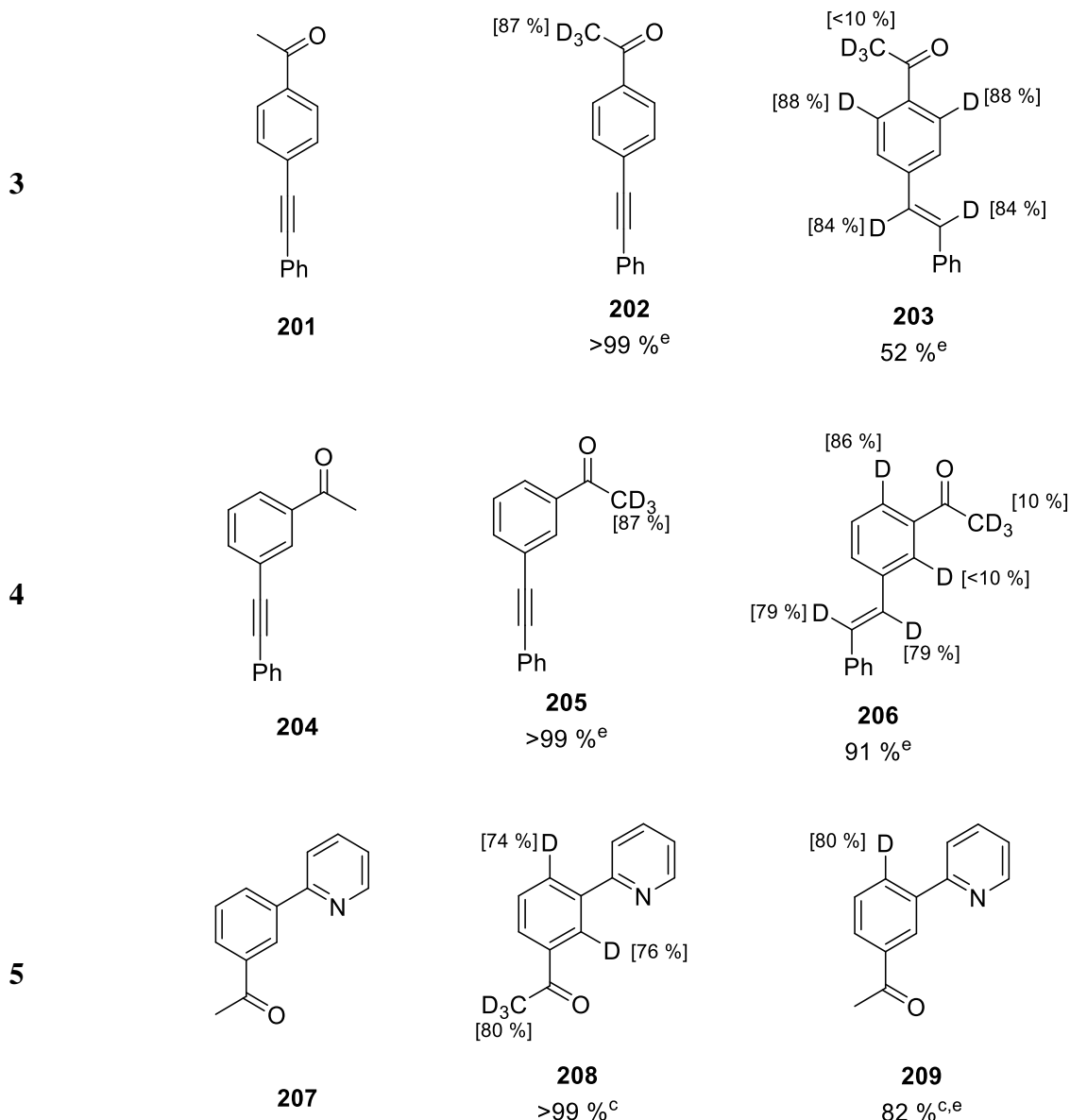
erhöhte sterische Anspruch der Alkylreste könnte die Koordination des Rutheniums an das Stickstoffatom soweit erschweren, dass keine Chelatbildung mehr möglich ist.

7.3 Entwicklung einer rutheniumkatalysierten chemo- und regioselektiven Deuterierungsmethode

In den vorherigen beiden Unterkapiteln konnte sowohl die reduktive Deuterierung als auch die Reaktivitätssteuerung mittels dirigierender Gruppen erarbeitet werden. Um ein hochselektives System zur Deuterierung von komplexeren Zielstrukturen zu entwickeln, wurden nun Substrate synthetisiert und umgesetzt, in denen sowohl eine reduktive Deuterierung als auch ein aromatischer Isotopenaustausch möglich ist. Diese Substrate wurden unter Berücksichtigung der zuvor gewonnenen Erkenntnisse umgesetzt (Tabelle 37).

Tabelle 37: Rutheniumkatalysierte Deuterierung von polyfunktionalen Substraten.

Eintrag	Substrat	KOD-Protokoll ^a	CuI-Protokoll ^b
1	 <p>195</p>	 <p>196 93 %^e</p>	 <p>197 67 %^e</p>
2	 <p>198</p>	 <p>199 92 %</p>	 <p>200 50 %</p>



a: KOD-Protokoll: RuCl₂(PPh₃)₃ [2.5 mol-%], KOD [25 mol-%], D₂O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 62 h.

b: CuI-Protokoll: RuCl₂(PPh₃)₃ [2.5 mol-%], CuI [10 mol-%], Zn [2 Äq.], D₂O [8 Äq.], 1,4-Dioxan [0.5 M], 80 °C, 62 h.

c: 16 h Reaktionszeit.

d: Zusatz von 2 Äq. Zink.

e: Von *Franziska Ullwer* umgesetzte Substrate.

Unter Beibehaltung der Pyridinfunktion als dirigierende Gruppe wurde ein Alkinstubstituent eingeführt (Substrate **195** und **198**). Unter Verwendung des KOD-Protokolls erfolgt die Deuterierung stets ohne Reduktion des Alkins sowohl für *meta*- als auch für *para*-substituierte Aromaten (Tabelle 37, Eintrag 1 & 2). Zu beobachten ist eine selektive Deuterierung der aromatischen *ortho*-Position. Im Falle des *meta*-alkinstubstituierten Aromaten (**198**) erfolgt die Deuterierung nicht an der C-H-Bindung zwischen den Substituenten, sondern an der sterisch weniger abgeschirmten *ortho*-Position. Bei Verwendung des CuI-Protokolls ist eine Reduktion des Alkins zu beobachten. Wird die Reaktion bereits nach 16 Stunden abgebrochen, so ist ein

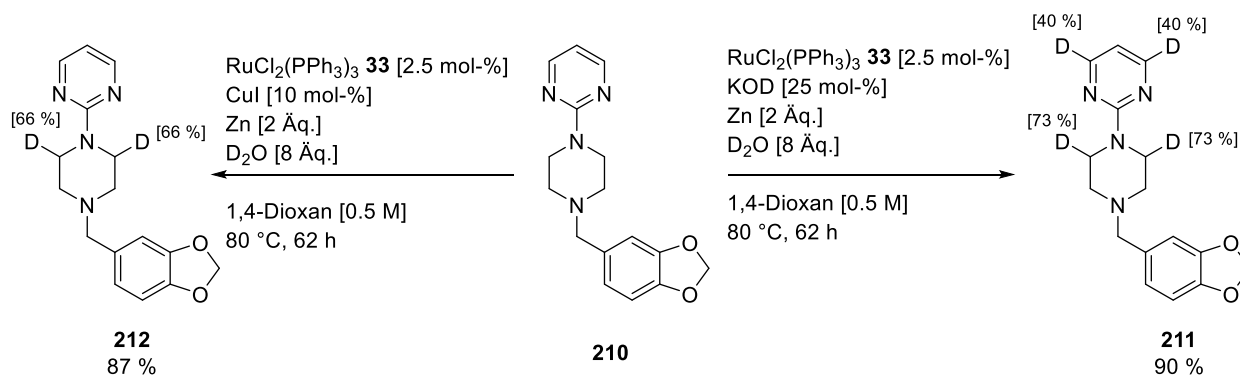
Gemisch der *E/Z*-Isomere zu beobachten (s. Experimenteller Teil, Kapitel 16.5). Wird die Reaktion jedoch erst nach 62 Stunden beendet, so liegt ausschließlich das *E*-Produkt vor. Neben der reduktiven Deuterierung des Alkins ist auch eine Deuterierung des Aromaten zu beobachten. Analog zu den Beobachtungen der KOD-Bedingungen, korreliert auch hier die Stereoselektivität mit dem zugrundeliegenden sterischen Druck.

Wird als dirigierende Gruppe die Carbonylfunktion verwendet und diese ebenfalls mit einem Alkin versehen, so werden die beiden Substrate **201** und **204** erhalten. Interessanterweise erfolgt mit diesen Substraten unter KOD-Bedingungen keine Deuterierung des Aromaten, lediglich die Deuterierung der carbonylgebundenen Methylgruppe wird beobachtet. Wird jedoch das CuI-Protokoll angewendet, wird die Methylgruppe nur in sehr geringem Umfang deuteriert, stattdessen findet nun neben der reduktiven Deuterierung des Alkins auch die *ortho*-Deuterierung des Aromaten statt (Tabelle 37, Eintrag 3 & 4, Produkte **203** & **206**). Auch mit einer Carbonylgruppe als dirigierende Gruppe ist bei einem *meta*-Substituenten die Präferenz gegenüber der sterisch weniger gehinderten *ortho*-C-H-Bindung des Aromaten zu beobachten (Produkt **206**).

Um zu untersuchen, ob sich dieser Effekt durch das Anbringen von zwei dirigierenden Gruppen verstärken oder aufheben lässt, wurde das Substrat **207** umgesetzt (Tabelle 37, Eintrag 5). Tatsächlich konnte nun auch unter Verwendung des KOD-Protokolls eine Deuterierung beider aromatischer *ortho*-C-H-Bindungen beobachtet werden. Dabei ist keine Präferenz des Isotopenaustausches für die sterisch weniger gehinderte C-H-Bindung zu beobachten (Produkt **208**). Im Gegensatz zu dieser Beobachtung steht unser Fund beim Einsatz des CuI-Protokolls. Hier ist ausschließlich die Deuterierung der sterisch weniger beanspruchten aromatischen C-H-Bindung zu beobachten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte erneut das Zink sein, das sich in diesem Falle zwischen dem Sauerstoff und dem Stickstoff in einer chelatartigen Koordination befinden kann und diese Position abschirmt.

Um den Nutzen unseres Systems unter Beweis zu stellen, sollte die Deuterierung von medizinischen Wirkstoffen untersucht werden. Der Isotopenaustausch gewinnt in der Wirkstoffchemie immer mehr an Bedeutung.^[146] Neben dem offensichtlichen Markieren von C-H-Bindungen zur Verfolgung von Stoffwechselwegen^[147] wird der Austausch einer C-H-Bindung gegen eine C-D-Bindung auch dazu verwendet, die Metabolisierung von Wirkstoffen zu verlangsamen.^[148]

Aus diesen Gründen sollte unser Protokoll an dem Parkinson-Wirkstoff Piribedil **210** getestet werden (Schema 45).



Schema 45: Anwendung der rutheniumkatalysierten Deuterierung an dem Parkinson-Wirkstoff Piribedil **210**.

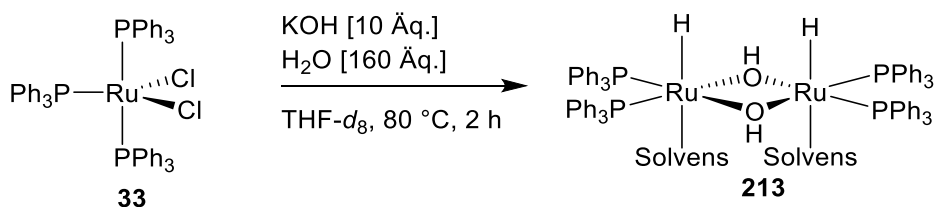
Mit Hilfe des CuI -Protokolls können hochselektiv die aktivierten Methylengruppen des Piperazinrings deuteriert werden. Die Stickstoffe des Pyrimidins agieren dabei als die dirigierenden Gruppen. In Übereinstimmung mit vorausgegangenen Experimenten können durch Anwendung des KOD/Zn -Protokolls die benachbarten C-H-Bindungen des Heteroaromaten aktiviert werden. Daher ist sowohl die Deuterierung der aktivierten Methylengruppen des Piperazins als auch des Heteroaromaten zu beobachten (Produkt **211**). Der Deuterierungsgrad lässt sich durch Aufarbeitung und erneutem Umsetzen unter den gegebenen Reaktionsbedingungen weiter erhöhen (s. Experimenteller Teil, Kapitel 16.5). Mit diesem ersten Experiment konnte gezeigt werden, dass mit dieser Methode die Regioselektivität auch in komplexen Strukturmotiven gezielt gesteuert werden kann. Damit konnte ein Werkzeug zu Deuterierung hochfunktionalisierter Verbindungen entwickelt werden, das den Isotopenaustausch im finalen Produkt ermöglicht. Dies stellt eine eindeutige Verbesserung gegenüber dem Isotopeneinbau durch isotopenmarkierte Synthesebausteine dar.

7.4 Mechanistische Studien

Um mehr über die katalytisch aktive Spezies zu erfahren, wurden die bereits zuvor von *Scholz* extensiv erforschten und identifizierten Intermediate^[130] soweit möglich synthetisiert und in der Katalyse eingesetzt. Um die Bildung von Rutheniumhydridverbindungen beobachten zu können, wurde KOH statt KOD verwendet. Den folgenden Studien liegt die Annahme zugrunde, dass der KIE bei der Bildung der katalytisch aktiven Spezies vernachlässigbar gering ist.

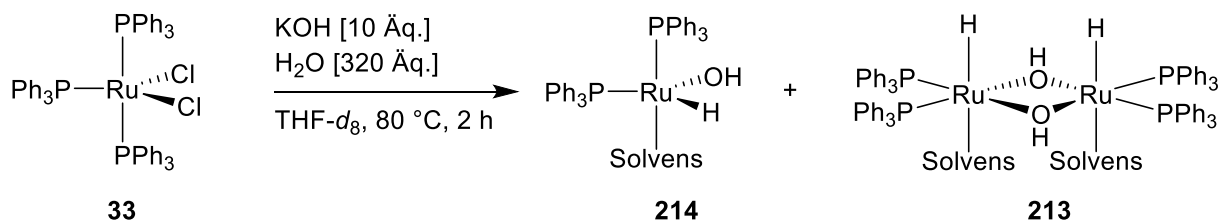
7.4.1 KOD-Bedingungen

In einer ersten Studie wurde der Komplex **33** in THF- d_8 mit KOH und H₂O umgesetzt (Schema 46).



Schema 46: Bildung des dimeren Komplex **213** unter KOH-Bedingungen.

Der dimere Ru-Komplex [RuH(OH)(PPh₃)₂(H₂O)(solv)]₂ **213** konnte durch Vergleich mit der Literatur^[132] identifiziert werden. *Wilkinson* beschreibt hier die Ausbildung von sowohl der dimeren als auch der monomeren Rutheniumhydroxidspezies **214**. Tatsächlich konnte durch Annäherung der Stöchiometrie (insbesondere einer Verdopplung der Wasseräquivalente) an die Reaktionsstöchiometrie beobachtet werden, dass neben dem dimeren Komplex **213** auch die monomere Koordinationseinheit **214** auftritt (Schema 47).



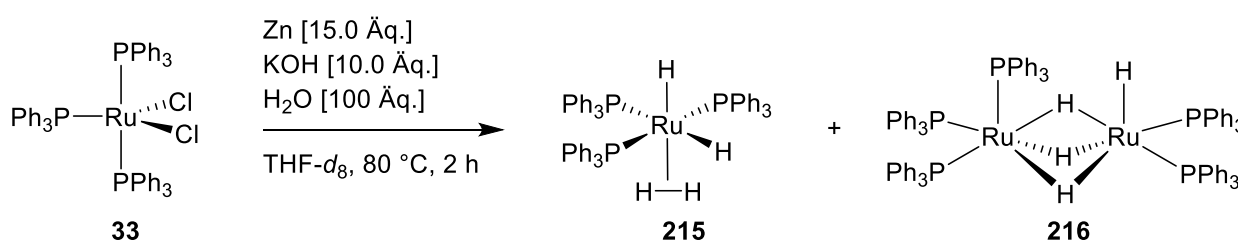
Schema 47: Komplexbildung unter angepasster Stöchiometrie.

Anhand der von *Wilkinson*^[132] beschriebenen Signale kann ein deutlicher Zuwachs der monomeren Rutheniumhydroxidspezies RuH(OH)(PPh₃)₂(H₂O) **214** beobachtet werden. *Wilkinson* berichtet, dass die Konzentration des Wassers maßgeblich bestimmt, ob THF oder H₂O die Koordination des Rutheniums übernimmt. Bei einem Volumenanteil des Wassers oberhalb von 10 % ist das koordinierende Solvens Wasser.^[132] In unserem Falle lag der Wasseranteil bei etwa 28 % vol, dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass hier der Komplex RuH(OH)(PPh₃)₂(H₂O) **214** oder sein Dimer [RuH(OH)(PPh₃)₂(H₂O)]₂ **213** vorliegt. Leider war es aufgrund der Instabilität der Verbindungen nicht möglich, die beiden Komplexe zu isolieren und getrennt auf ihre katalytischen Eigenschaften zu untersuchen. Dennoch wird der monomere Komplex RuH(OH)(PPh₃)₂(H₂O) **214** als die katalytische aktive Spezies angenommen, da *Wilkinson* die dimere Spezies **213** als schwerlöslich beschreibt. Aufgrund der

angenommenen homogen katalysierten Reaktion sollte sich der löslichere Komplex reaktiver zeigen.

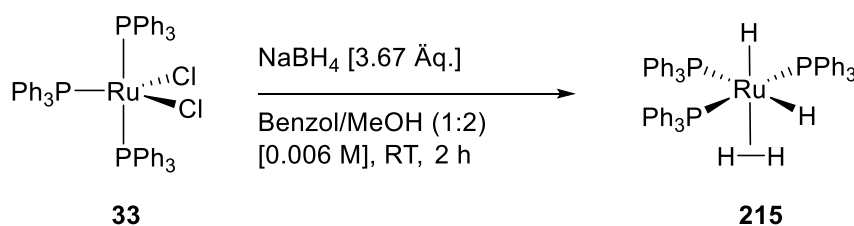
7.4.2 KOD/Zn-Bedingungen

Wird nun zu den KOD-Bedingungen das Reduktionsmittel Zink hinzugefügt, so lässt sich eine Änderung der Reaktivität beobachten. Dies lässt darauf schließen, dass sich auch die katalytisch aktive Spezies geändert hat. *Scholz*^[130] konnte unter den reduktiven KOH-Bedingungen die Bildung zweier Rutheniumspezies beobachten (Schema 48).



Schema 48: Bildung von Rutheniumhydridokomplexen unter reduktiven Bedingungen.^[130]

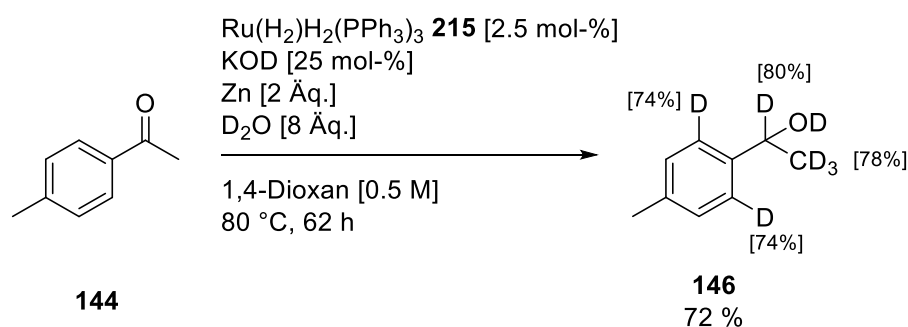
Der monomere Tetrahydrido-Rutheniumkomplex **215** ist aus der Literatur als sehr potenter Reduktionskatalysator bekannt.^[149] Um die Reaktivität dieses Komplexes in unserem Deuterierungsprotokoll zu beweisen, wurde der Katalysator nach einer modifizierten Vorschrift von *Grushin*^[150] synthetisiert (Schema 49).



Schema 49: Synthese von Ru(H₂)H₂(PPh₃)₃ **215** nach *Grushin*.^[150]

Bei der Handhabung des Komplexes lässt sich die extreme Empfindlichkeit gegenüber Luft beobachten. Die Synthese erfolgte unter Argon, denn selbst Spuren von Stickstoff führen eine Zersetzung des Komplexes herbei.

Um die katalytischen Eigenschaften dieses Komplexes zu evaluieren, wurde der Komplex in unserem Deuterierungsprotokoll getestet (Schema 50).

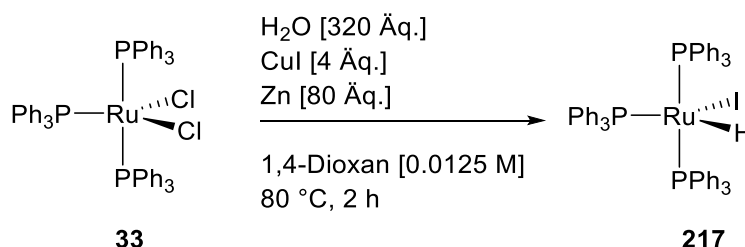


Schema 50: Deuterierung des Substrates **144** mit Komplex **215**.

Tatsächlich kann mit dem Tetrahydrido-Rutheniumkomplex **215** bei diesem Substrat derselbe Deuterierungsgrad beobachtet werden, wie bei Verwendung des Präkursor $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33**. Lediglich die Ausbeute fällt etwas geringer aus, dies kann jedoch der hohen Sensibilität des Komplexes **215** geschuldet sein. Diese Beobachtungen liefern einen deutlichen Hinweis, dass Komplex **215** die katalytisch aktive Spezies bei Verwendung des KOD/Zn-Protokolls sein könnte.

7.4.3 CuI-Bedingungen

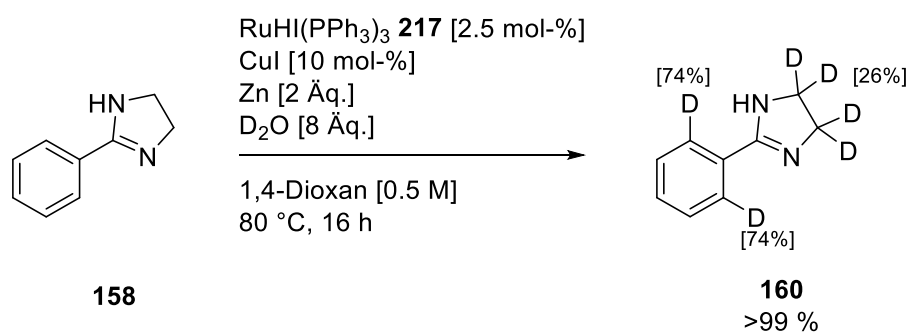
Im Falle der CuI/Zn-Bedingungen wurde folgender Katalysator als katalytisch aktiv vermutet (Schema 51).



Schema 51: Katalytisch aktive Ru-Spezies unter CuI/Zn-Bedingungen.

Tatsächlich konnte *Franziska Ullwer* den Komplex **217** nach den in Schema 51 gezeigten Bedingungen isolieren.

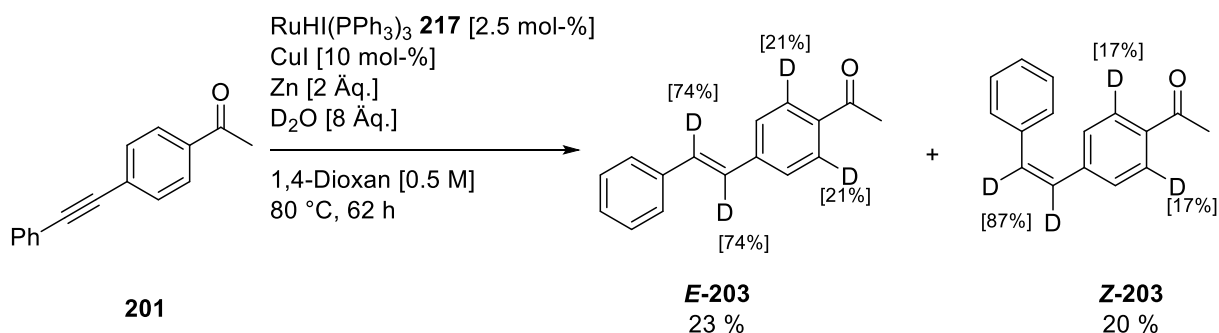
Auch dieser Komplex wurde nun an einem geeigneten Substrat getestet (Schema 52).



Schema 52: Deuterierung von Imidazol **158** mit Komplex **217**.

Wie zuvor liefern diese Beobachtungen starke Hinweise auf ein Zutreffen der Hypothese, da mit Komplex **217** eine identische Regioselektivität erzielt werden kann. Der Deuterierungsgrad liegt sogar noch über den Resultaten der Deuterierung ausgehend von Präkursor $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33**.

Die Chemoselektivität bei der Deuterierung des Substrats **201** könnte sich ebenfalls durch die Bildung des Komplexes **217** erklären lassen. Um diese Hypothese zu belegen, wurde auch das Substrat **201** in Gegenwart des Komplex **217** dem Deuterierungsprotokoll ausgesetzt (Schema 53).



Schema 53: Chemoselektive reduktive Deuterierung der Alkinfunktion des Substrats **201**.

Wird der Komplex **217** für die Deuterierung des Substrats **201** unter CuI -Bedingungen verwendet, so ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei Generierung des aktiven Katalysators *in situ*. Die Gesamtausbeute liegt mit 43 % nur unwesentlich niedriger als der Vergleichswert unseres Systems (52 %). Auch der Deuterierungsgrad liegt niedriger, jedoch ist es die identische Chemoselektivität, die unsere Hypothese bestätigt. Auch beim Einsatz des Ruthenium-Hydrido-Iodido-Komplexes **217** ist keine Reduktion der Carbonylgruppe zu beobachten.

7.4.4 Hinweis auf D_2 -Gas

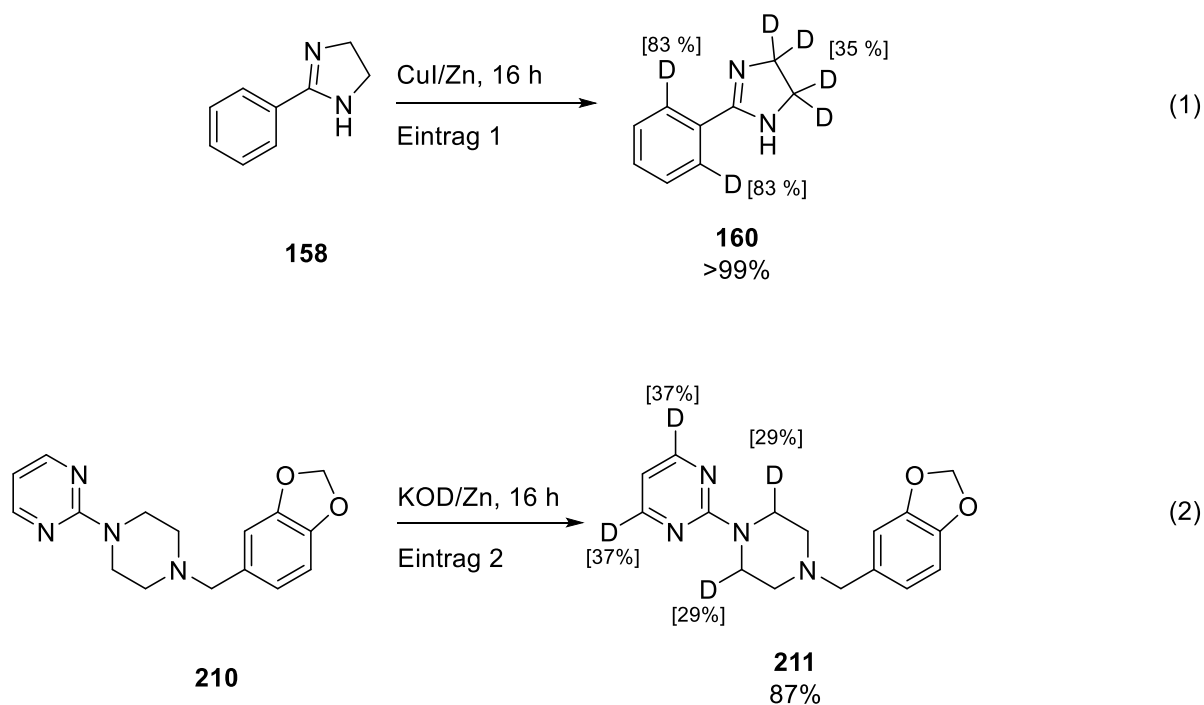
Um die Entstehung von D_2 aus D_2O und Zn zu belegen, wurde die Deuterierungsreaktion in einem speziell angefertigten Doppelschlenk durchgeführt (Abbildung 12). Hierbei kann die

Erzeugung von D_2 -Gas in einer abgetrennten Kammer separat von der Deuterierungsreaktion ablaufen, beide Kammern sind jedoch über die Gasatmosphäre verbunden.



Abbildung 12: Doppelrohrschlenk zur getrennten Reaktionsführung.

Im Folgenden wird eine Kammer als die „ D_2 -Kammer“ bezeichnet, hier soll das D_2 -Gas erzeugt werden. Die andere Kammer wird „Deuterierungskammer“ benannt, da hier der Einbau des D_2 -Gases in der Deuterierungsreaktion erfolgen soll. Für diese Studie wurden zwei geeignete Substrate ausgewählt (Schema 54) und die Kammern entsprechend beladen (Tabelle 38).



Schema 54: Deuterierung von geeigneten Substraten in getrennten Reaktionskammern.

Tabelle 38: Nachweisreaktionen zur Bildung von D₂-Gas.

Eintrag	D ₂ -Kammer				Deuterierungskammer			
	CuI	Zn	[Ru]	D ₂ O	CuI	Zn	[Ru]	Substrat
	[mol-%]	[Äq.]	[mol-%]	[Äq.]	[mol-%]	[Äq.]	[mol-%]	[mmol]
1	10	2	2.5	8	10	2	2.5	0.5
2	KOD	Zn	[Ru]	D ₂ O	KOH	Zn	[Ru]	Substrat
	[mol-%]	[Äq.]	[mol-%]	[Äq.]	[mol-%]	[Äq.]	[mol-%]	[mmol]
	25	2	2.5	8	25	2	2.5	0.5

Jede Kammer enthielt zusätzlich 1 ml 1,4-Dioxan und wurde für den angegebenen Zeitraum bei 80 °C gerührt.

Im Falle der KOD/Zn-Bedingungen (Tabelle 38, Eintrag 2) musste eine kleine Anpassung vorgenommen werden. Da KOD als Lösung in D₂O geliefert wird, wurde KOD für diesen Versuch durch gepulvertes KOH ersetzt, um eine Anreicherung von Deuterium in der Deuterierungskammer vor Versuchsbeginn zu vermeiden. Durch die Zugabe von 25 mol-% der nicht deuterierten Hydroxidbase wurde ein niedrigerer Deuterierungsgrad erwartet, da schneller eine höhere Konzentration des gemischtisotopen Wassers HOD entsteht. Dies könnte durch

einen kinetischen Isotopeneffekt zu einem beschleunigten Einbau von Wasserstoff statt Deuterium führen. Interessanterweise erhöht sich jedoch der Deuterierungsgrad im Falle der C(sp^2)-H-Bindung des Aromaten (37 % statt 21 %), während gleichzeitig an den C(sp^3)-H-Bindungen weniger Isotopenaustausch zu beobachten ist (29 % statt 48 %). Jedoch bleibt die Quintessenz, dass der Isotopeneinbau über D₂-Gas als Isotopenquelle abläuft.

Auch im Falle der CuI-Bedingungen (Tabelle 38, Eintrag 1) zeigt sich deutlich, dass die Deuterierung mittels D₂-Gas gelingt. Auch hier ist ein erhöhter Deuterierungsgrad der C(sp^2)-H-Bindungen des Aromaten zu beobachten (83 % statt 57 %). Die Gründe für die Veränderung des Deuterierungsgrades konnten nicht abschließend geklärt werden.

7.5 Zusammenfassung

Im vorliegenden Kapitel konnte ein rutheniumkatalysiertes System zur selektiven Deuterierung von C-H-Bindungen entwickelt werden. Katalysiert durch den kommerziell erhältlichen Komplex RuCl₂(PPh₃)₃ **33** und unter Einsatz von D₂O als preiswerte und nicht-toxische Isotopenquelle konnte ein System entwickelt werden, dessen Selektivität durch Zugabe von Additiven gesteuert werden kann. Dies ermöglicht wahlweise die Deuterierung von C(sp^2)-H-Bindungen, C(sp^3)-H-Bindungen oder die reduktive Deuterierung von Alkinen und Carbonylen. Durch Einsatz von dirigierenden Gruppen lassen sich hochselektiv Aromaten deuterieren. Zusätzlich konnte dieses Protokolls erfolgreich zur Deuterierung des Wirkstoffs Piribedil **210** eingesetzt werden. In mechanistischen Studien konnte gezeigt werden, dass der additivgesteuerte Wechsel der Reaktivität durch das Ausbilden verschiedener katalytisch aktiver Spezies zu erklären ist. Diese konnten spektroskopisch nachgewiesen und in einigen Fällen sogar isoliert und auf ihre Reaktivität untersucht werden.

8 Immobilisierung von Rutheniumkatalysatoren

8.1 Einleitung

Die Entwicklung von katalytischen Reaktionen ermöglicht die Darstellung von Chemikalien und Materialien mit hoher Effizienz und Atomökonomie.^[151] Sowohl heterogene als auch homogene Katalyse sind zu integralen Bestandteilen von großindustriellen Prozessen geworden.^[152] Während heterogene Prozesse noch den größeren Anteil der industriellen Nutzung darstellen, liegt der Schwerpunkt der Entwicklung auf dem Gebiet der homogenen Katalyse.^[153] Dies liegt zum einen daran, dass homogene Systeme mechanistisch sehr gut erforscht sind und reaktive Intermediate leicht identifiziert und charakterisiert werden können. Des Weiteren erlauben homogene Systeme weitaus mehr Flexibilität bezüglich ihrer Modifizierbarkeit. Neben der Wahl des Zentralatoms kann, durch Modifikation der Ligandenstruktur, die Reaktivität maßgeblich beeinflusst werden. Doch trotz aller Optimierungen und Innovationen auf dem Gebiet des Ligandendesigns, verbleiben doch einige Reaktionen, die sich nur unzureichend bezüglich ihrer Selektivität kontrollieren lassen. Um diese Hürden zu überwinden, lässt sich die Forschung von den Katalysesystemen der Natur inspirieren. So konnten von der Natur inspirierte eisenbasierte Oxidationssysteme^[154] oder enzymmimetische Esterhydrolysesysteme^[155] bemerkenswerte Reaktivitäten erzielen. Obwohl noch immer nicht jedes Detail der Enzymkatalyse ergründet ist^[156], ist schon fundamentales Wissen gewonnen worden, das sich auf die Katalysatorentwicklung übertragen lässt. So ist, neben der direkten Koordinationssphäre des aktiven Metallzentrums, auch die Geometrie der Enzymtasche maßgeblich für die Reaktivität und Selektivität des Enzyms verantwortlich.^[156] Die das aktive Zentrum umgebende Proteinstruktur schafft damit eine sogenannte „zweite Koordinationssphäre“, die die räumliche Anordnung der Reaktanden, sowie die Stabilität von Intermediaten und Übergangszuständen beeinflusst.^[157]

Diesen Ansatz verfolgt die supramolekulare Chemie auch für Metallkatalysatoren. Durch das Einbringen von Katalysatoren in molekulare Käfige wird hier ebenfalls die räumliche Anordnung der Reaktanden vorgegeben. Dabei kann sowohl die Präorientierung der Reaktanden, als auch die Stabilisierung von Intermediaten zu einer deutlich erhöhten Reaktionsrate führen.^[158]

Neben den klassischen porösen Materialien wie Zeoliten existieren auch Trägermaterialien wie polymere Monolithen^[159], Blockcopolymertemplate^[160], Covalent Organic Frameworks

(COF)^[161] und viele mehr. Insbesondere das Einbringen von Katalysatoren in COFs ist ein vielversprechendes Gebiet, da sich hier das Wissen um die Ligandenkoordination („erste Koordinationssphäre“) mit dem Gebiet der räumlichen Confinement kreuzt. Unter „Confinement“ wird in der Katalyse dabei das Prinzip der sterischen Restriktion durch eine sekundäre Koordinationssphäre verstanden. Analog zu der umgebenden Proteinstruktur der Enzyme wird für Metallkatalysatoren ebenfalls eine sekundäre Koordinationssphäre geschaffen, sei es durch große Liganden oder Einbringen in Käfigstrukturen. Dies kann zu einer Änderung der Energien verschiedener Intermediate und Reaktionspfade führen, sodass sich damit verbesserte Selektivitäten erzielen lassen.^[162] Die Konstruktion von chiralen COFs ermöglicht beispielsweise asymmetrische Katalyse^[163] oder chirale Trennung^[164].

Im Rahmen des Collaborative Research Center 1333 (CRC 1333) der Universität Stuttgart soll die molekulare heterogene Katalyse im räumlichen Confinement untersucht werden. Das in drei große Themengebiete unterteilte CRC beinhaltet ein Theorie- und Simulations-Segment, ein Katalysator-Segment und ein Material-Segment.

Im Gebiet der Katalysatorentwicklung sollen dabei vor allem bekannte Katalysatoren dahingehend modifiziert werden, dass sie auf einem Trägermaterial immobilisiert werden können.

8.2 Vorarbeiten

Das für den Arbeitskreis *Plietker* vorgesehene Teilprojekt sieht die Modifizierung des Katalysators $[\text{Ru}(\text{N},\text{N},\text{N},\text{N})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)][\text{PF}_6]$ **218** vor (Abbildung 13).

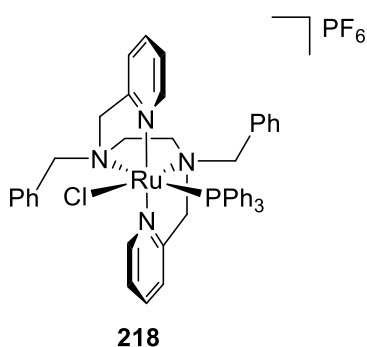
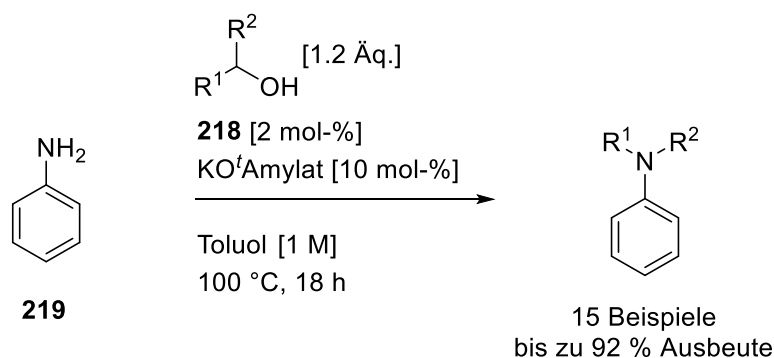


Abbildung 13: Rutheniumkomplex **218** nach *Weickmann*.^[139]

Dieser Katalysator konnte in der Alkylierung von Anilinen durch Wasserstoffautotransfer sehr erfolgreich eingesetzt werden (Schema 55).^[139]



Schema 55: Rutheniumkatalysierte dehydrative Alkylierung von Anilin nach *Weickmann*.^[139]

Um die elektronischen Eigenschaften des Zentralatoms möglichst wenig zu verändern, wurde eine Immobilisierung an einem möglichst weit entfernten Punkt des Metallzentrums angestrebt. Eine plausible Möglichkeit dies zu erreichen, wäre die Verknüpfung des Liganden am Phenylmotiv eines der Benzylreste mit dem Trägermaterial (Abbildung 14).

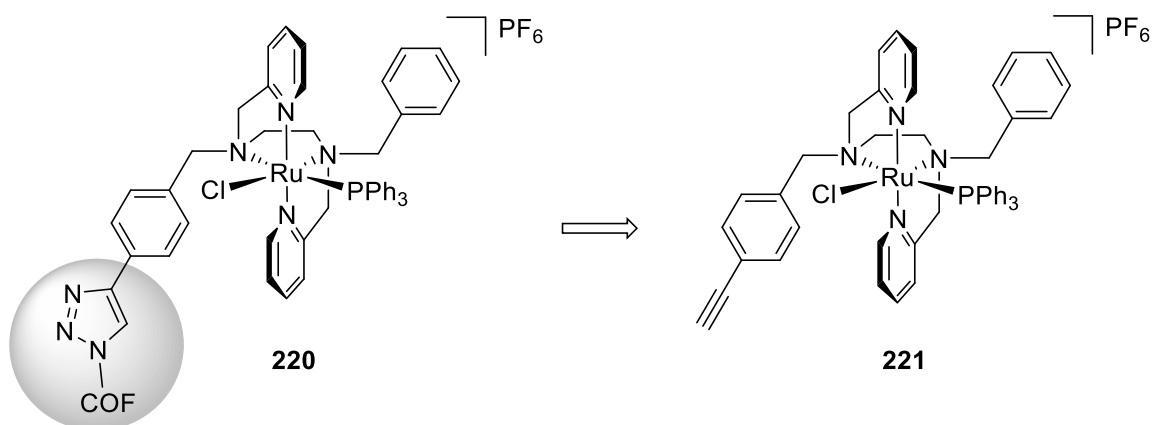
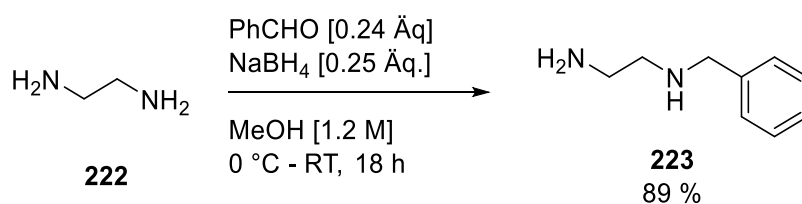


Abbildung 14: Mögliche Verknüpfungsstelle des Komplexes **221**.

Als Bindungsmotiv soll dabei ein Triazol dienen. Dieses Strukturmotiv konnte sich bereits in zahlreichen Beispielen als Linkerstruktur beweisen^[165] und die dafür benötigten funktionellen Gruppen (Azid oder Alkin) lassen sich leicht auf den Oberflächen der Trägermaterialien bereitstellen.^[166] Die ersten Untersuchungen sollten sich damit beschäftigen, die Alkinfunktion in den Liganden zu integrieren, ohne seine katalytischen Eigenschaften im Wesentlichen zu verändern.

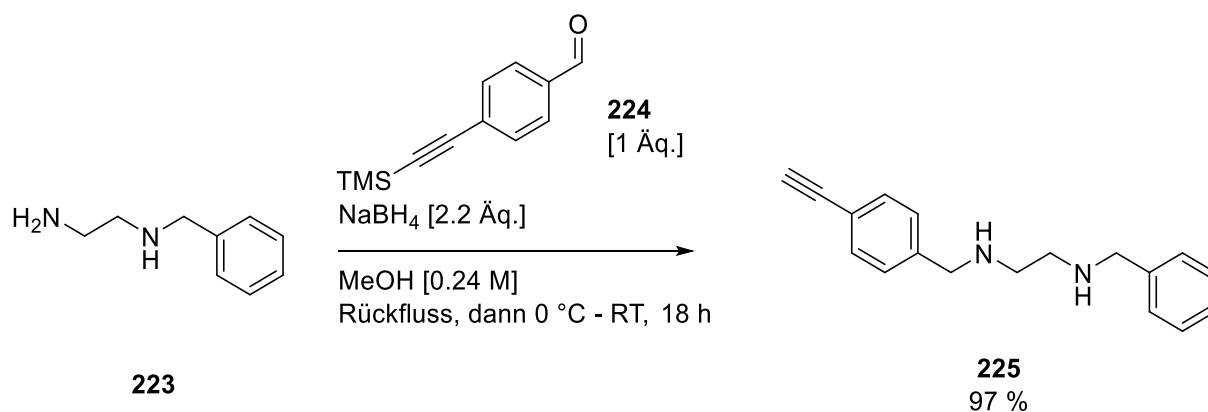
8.3 Synthese des Liganden

Um die Symmetrie in der bisherigen Ligandensynthese zu brechen, wurde eine reduktive Monobenzilylierung von Ethylendiamin **222** entwickelt (Schema 56).



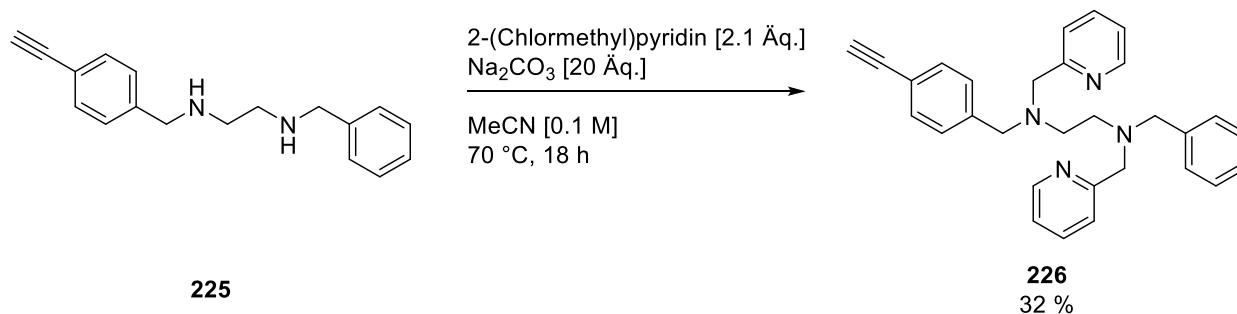
Schema 56: Reduktive Monobenylierung von Ethylendiamin **222**.

Der Benzaldehyd **224** wurde mittels *Sonogashira*-Kreuzkupplung nach *Rutledge*^[167] dargestellt und anschließend ebenfalls in der reduktiven Benzylierung von **223** eingesetzt (Schema 57).



Schema 57: Darstellung des Ethylendiamingerüsts des Liganden.

Im letzten Schritt wurde nach einer abgewandelten Vorschrift von *Orvig*^[168] das Ligandengerüst mit den Pyridinsubstituenten dekoriert (Schema 58).

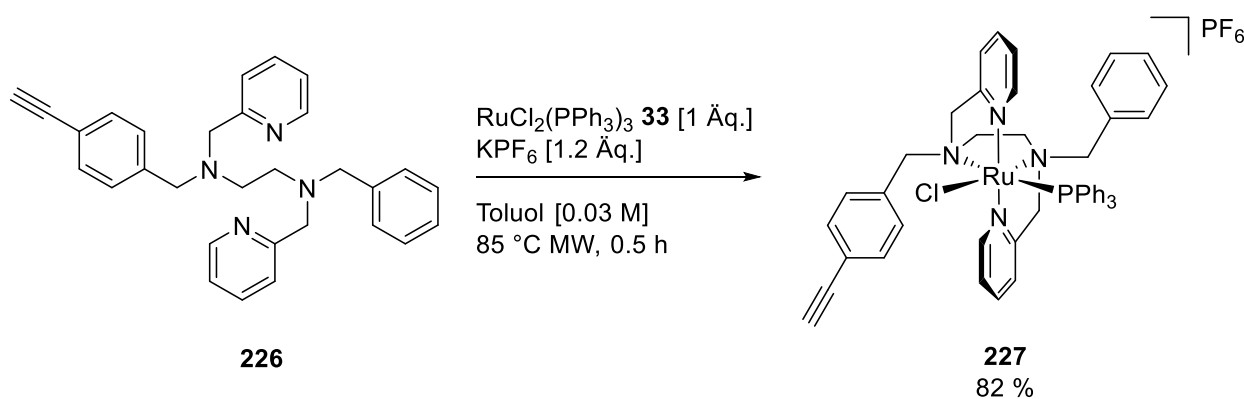


Schema 58: Synthese des Liganden **226**.

Damit konnte die Synthese des asymmetrischen Liganden **226** in drei Stufen mit guter Ausbeute realisiert werden, lediglich im letzten Schritt ist erheblicher Substanzverlust bei der Aufreinigung zu beobachten. Mit einem synthetischen Zugang zu diesem Liganden soll nun die Komplexierung mit RuCl₂(PPh₃)₃ **33** untersucht werden.

8.4 Synthese des Komplexes und Click-Reaktion

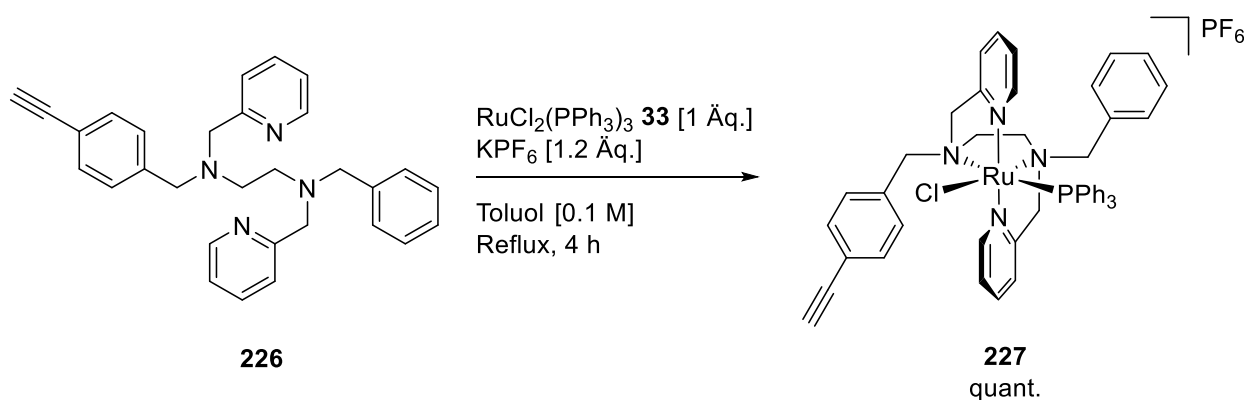
In einem ersten Versuch wurde die von *Weickmann* beschriebene Mikrowellen-Synthese des Komplexes **218**^[139] auf den modifizierten Liganden angewendet (Schema 59).



Schema 59: Synthese des Komplexes **227** analog zur Prozedur von *Weickmann*.^[139]

Der Komplex **227** konnte mit dieser Methode erfolgreich dargestellt werden. Jedoch konnte der Komplex **227** nicht aus Acetonitril/Et₂O umkristallisiert werden, so dass eine Verunreinigung (Signal einer oxidierten Triphenylphosphinspezies) nicht entfernt werden konnte.

Um die Entstehung dieser Spezies zu unterbinden, wurde untersucht, ob diese Synthese auch thermisch unter Schutzgasatmosphäre durchführbar ist (Schema 60).

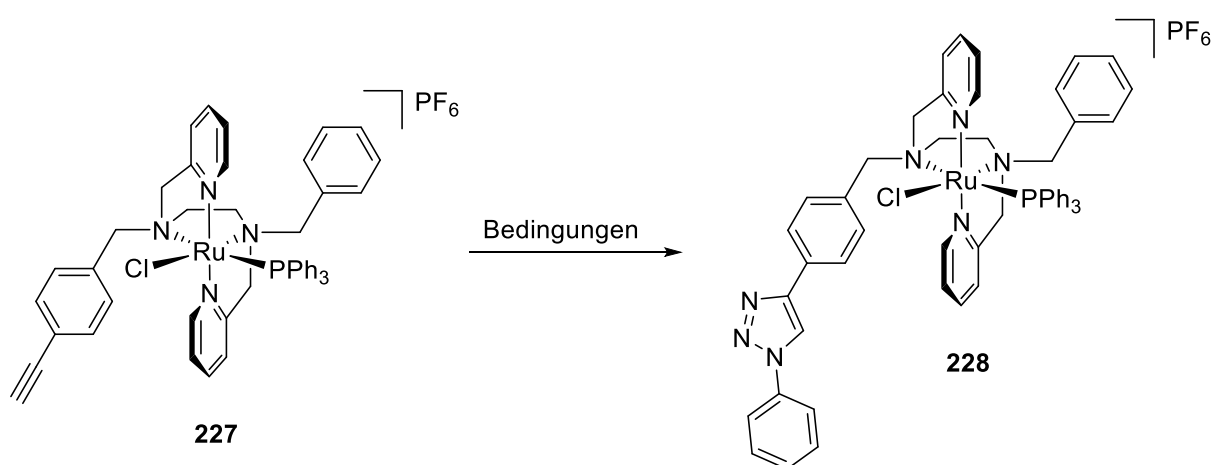


Schema 60: Thermische Synthese des Komplexes **227** unter Schutzgasatmosphäre.

Erfreulicherweise konnte der Komplex **227** unter thermischen Bedingungen in besseren Ausbeuten und sehr rein dargestellt werden. Besonders das Entgasen des Lösungsmittels vor Zugabe des $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33** ist dabei verantwortlich für die verbesserte Ausbeute und höhere Reinheit.

Nach der erfolgreichen Synthese des Komplexes **227**, wurde nach möglichen Reaktionsbedingungen zur Immobilisierung des Katalysators auf porösen Materialien gesucht. Da die Fixierung durch eine Triazolbildung erfolgen soll, wurden nun ersten Studien zur Machbarkeit einer 1,3-dipolaren Cycloaddition auf dem Komplex **227** durchgeführt. Die als *Huisgen*-Cycloaddition bekannte Reaktion zwischen einem Alkin und einem Azid gehört zur Klasse der „Click-Reaktionen“.^[169] Als Modellsubstrat für die Azidspezies wurde Phenylazid gewählt (Tabelle 39).

Tabelle 39: Click-Reaktionen an Komplex **227**.



Eintrag	Bedingungen	Resultat
1 ^a [170]	PhN ₃ [1 Äq.], Natriumascorbat [0.1 Äq.] CuSO ₄ · 5 H ₂ O [0.02 Äq.], tBuOH/H ₂ O (1:1) [0.08 M] RT, 18 h	Edukt löst sich nicht im Lösungsmittel, kein Umsatz
2 ^b	CuI [0.25 Äq.], DIPEA [1.25 Äq.] PhN ₃ [1 Äq.] MeCN [0.1 M] RT, 72 h	78 %

a: Reaktion wurde im 0.1 mmol Maßstab durchgeführt.

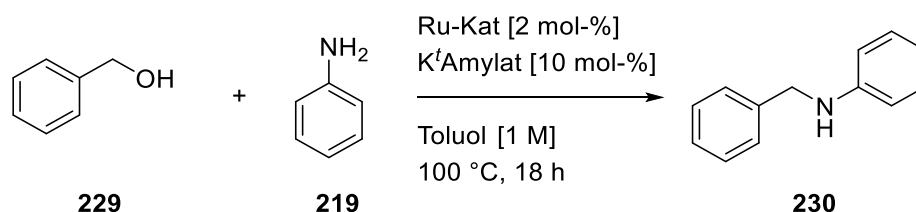
b: Reaktion wurde im 0.08 mmol Maßstab durchgeführt.

Eine Cu-katalysierte Click-Reaktion im wässrigen Medium war aufgrund der schlechten Löslichkeit des Ausgangsmaterials nicht möglich (Tabelle 39, Eintrag 1). Ebenso wurde untersucht, ob sich die Click-Reaktion noch vor der Komplexbildung des Rutheniums auf dem Liganden **226** durchführen lässt. Hier konnte jedoch das gewünschte Produkt nicht beobachtet werden und auch das Startmaterial **226** konnte nicht wieder vollständig isoliert werden. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass der Ligand das Kupferion komplexiert.

Beispiele für Cu^{I} -Komplexe mit tetradentaten Pyridylliganden sind bereits zahlreich beschrieben.^[171] Dies führt zum Erliegen der Reaktion und möglicherweise auch Verlusten an Startmaterial durch wässrige Aufarbeitung. Aus anderen Projekten war bekannt, dass sich tetradentate Rutheniumkomplexe gut in Acetonitril lösen, daher wurde die Click-Reaktion in eben jenem Lösungsmittel untersucht (Tabelle 39, Eintrag 2). Unter diesen Bedingungen konnte das Triazol in guter Ausbeute dargestellt werden.

Um zu überprüfen, ob das Einbringen eines Triazolmotivs in die Ligandenstruktur negativen Einfluss auf die Reaktivität hat, wurde der Komplex **228** in der von *Weickmann* beschriebenen Wasserstoffautotransfer-Reaktion^[139] mit Komplex **218** verglichen (Tabelle 40).

Tabelle 40: Vergleich der Reaktivität zwischen Katalysator **208** und modifiziertem Katalysator **228**.



Eintrag	Ru-Kat	Ausbeute 230
1	218	85 %
2	228	78 %

Alle Reaktionen wurden im 0.5 mmol Maßstab durchgeführt und als isolierte Ausbeuten angegeben.

Es konnte gezeigt werden, dass der modifizierte Katalysator **228** (Tabelle 40, Eintrag 2) die Wasserstoffautotransfer-Reaktion mit ähnlicher Aktivität katalysiert wie der Standardkomplex **218**. Dies zeigt, dass eine Immobilisierung an dieser Stelle des Liganden problemlos stattfinden kann, ohne die Reaktivität signifikant zu senken.

8.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel konnte der Grundstein für die Immobilisierung des Rutheniumkatalysators **228** gelegt werden. Die Synthese des Komplexes **227** erlaubt die Verknüpfung des Katalysators mit einem Trägermaterial oder einer Linkerverbindung ohne die elektronischen Eigenschaften des Zentralatoms zu verändern.

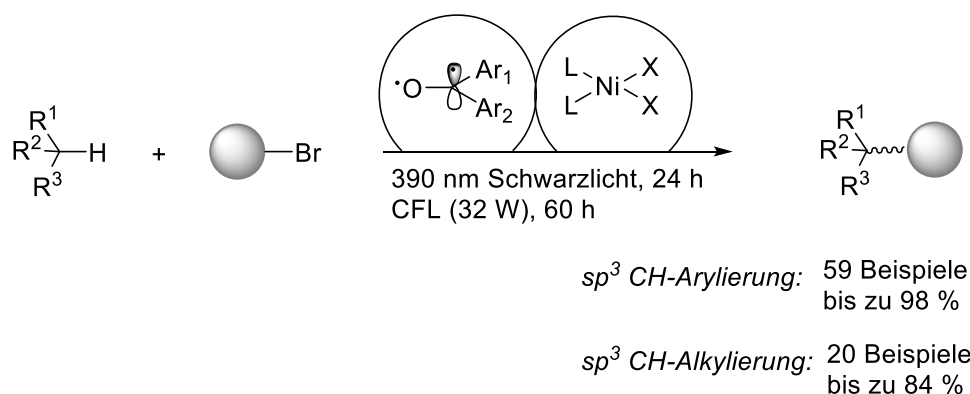
In weiteren Arbeiten soll nun eine Reihe starrer und flexibler Linkerverbindungen synthetisiert und untersucht werden. Anschließend soll die Reaktivität des Komplexes in porösen Trägermaterialien untersucht werden.

9 Photokatalytische enantioselektive C-H-Arylierung

9.1 Stand der Forschung

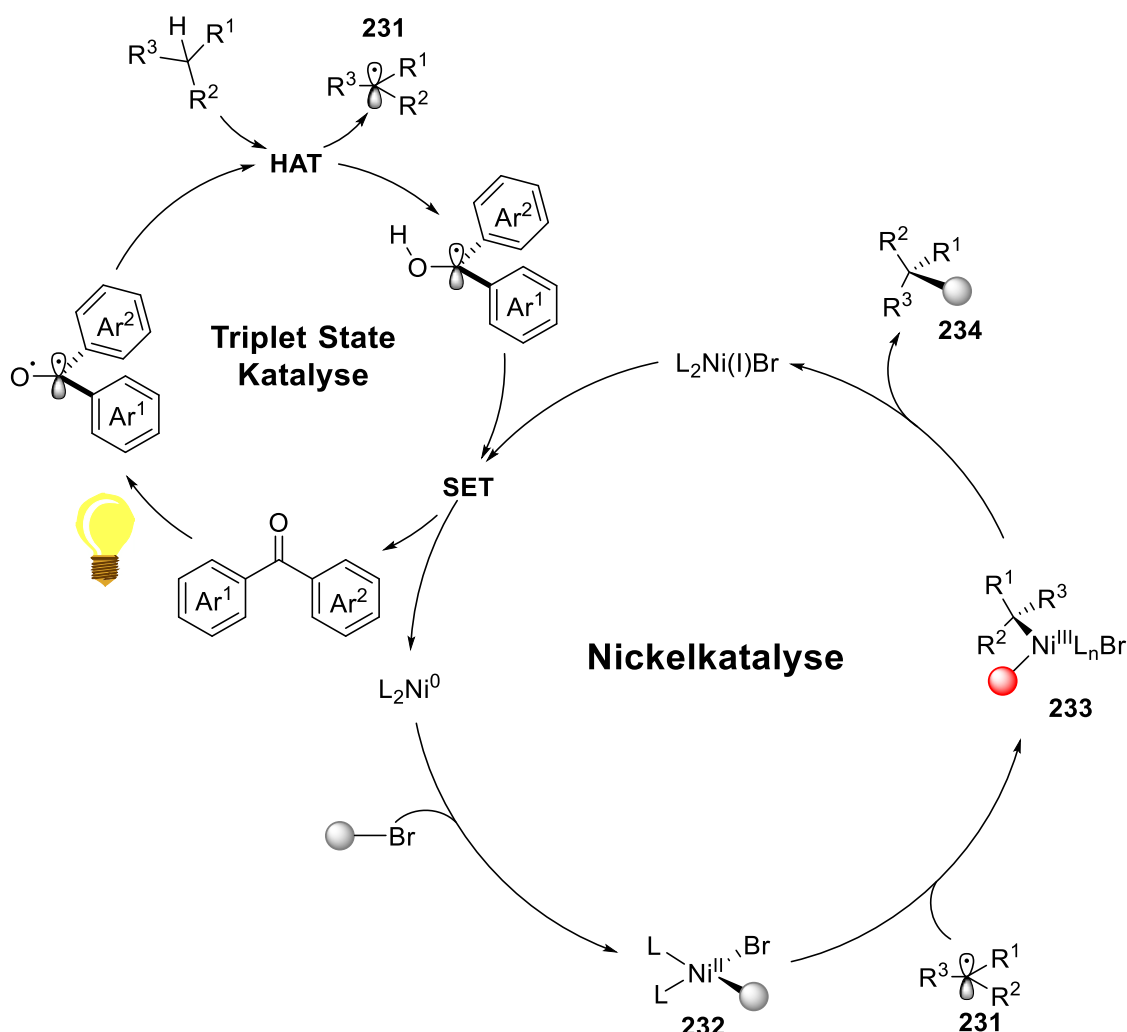
Neben den klassischen metallkatalysierten Varianten der Alkylierung wie sie in Kapitel 5 und 6 untersucht wurden, hat die Photokatalyse in den letzten Jahren auf diesem Gebiet enorm an Bedeutung gewonnen. Im Rahmen eines dreimonatigen Forschungsaufenthalts am Institute for Chemical Research of Catalonia (ICIQ) in Tarragona konnte ich mich in der Gruppe von Prof. *Ruben Martin* der Problemstellung der enantioselektiven C-H-Alkylierung mittels Triplett-Zustands-Katalyse widmen.

In Vorarbeiten der Gruppe konnte bereits die Arylierung von C(*sp*³)-H-Bindungen mittels Triplett-Zustands-Katalyse erarbeitet werden (Schema 61).^[172]



Schema 61: Photokatalytische Nickel-assistierte C-H-Arylierung nach *Martin*.^[172]

Die zentrale intermediäre Spezies ist dabei ein C(*sp*³)-Radikal **231**, das in α -Position zum Heteroatom des THFs gebildet wird. Jenes Radikal **231** reagiert dabei mit Nickel-Aryl-Spezies **232** und bildet Intermediat **233**, aus dem durch reduktive Eliminierung das Produkt **234** gebildet wird (Schema 62).



Schema 62: Mechanismus der photokatalytischen Nickel-assistierten C-H-Arylierung.

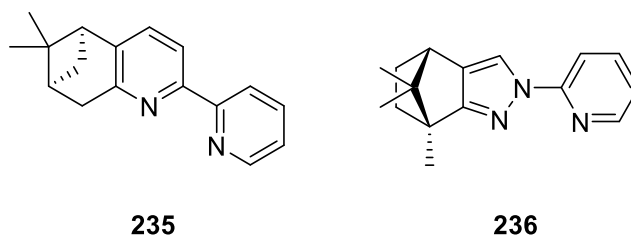
Um in diesem Reaktionsverlauf nun eine Enantioselektivität zu erzielen, soll untersucht werden, ob sich die Koordination des Radikals **231** an Intermediat **232** durch Manipulation der Liganden in eine bevorzugte Präorientierung zwingen lässt.

Vor diesem Hintergrund sollen verschiedene Ligandenstrukturen synthetisiert und auf ihren Einfluss untersucht werden.

9.2 Studien zum Ligandendesign für die enantioselective photokatalytische Arylierung

Im von *Martin* etablierten System wurden ausschließlich Bipyridinliganden untersucht. Daher sollten diese auch als Startpunkt für die Untersuchungen dienen. Jedoch sollten auch andere Motive wie Pyrazole sowie Bipyridyl-Oxazoline untersucht werden.

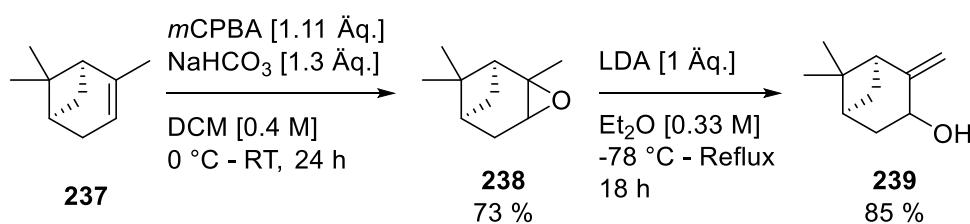
Als mögliches chirales Bipyridinmotiv wurden die beiden Liganden **235** und **236** (Schema 63) gewählt.



Schema 63: Chirale Pyridinliganden.

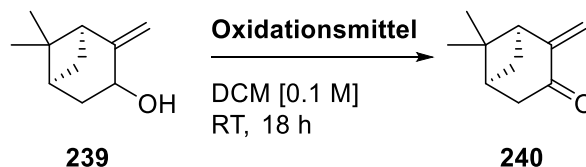
Als chirales Ausgangsmotiv wurde (+)- α -Pinen **237** gewählt. Der Aufbau des Bipyridingerüsts sollte dabei nach der *Kröhnke*-Pyridinsynthese erfolgen.

Dazu wurde (+)- α -Pinen **237** durch Epoxidierung^[173] mit anschließender baseninduzierter Umlagerung^[174] zu Alkohol **239** umgesetzt (Schema 64).



Schema 64: Epoxidierung von (+)- α -Pinen **237** mit anschließender baseninduzierter Umlagerung.

Die anschließende Oxidation des allylischen Alkohols **239** zum korrespondierenden Enon **240** erfolgte selektiv mit dem Oxidationsmittel DMP (Tabelle 41, Eintrag 2), während bei der Verwendung des BAIB/TEMPO-Systems deutlich geringere Ausbeuten sowie ein Isomergemisch zu beobachten war (Tabelle 41, Eintrag 1).

Tabelle 41: Einfluss des Oxidationsmittels auf die Selektivität der Oxidation von Allylalkohol **239**.

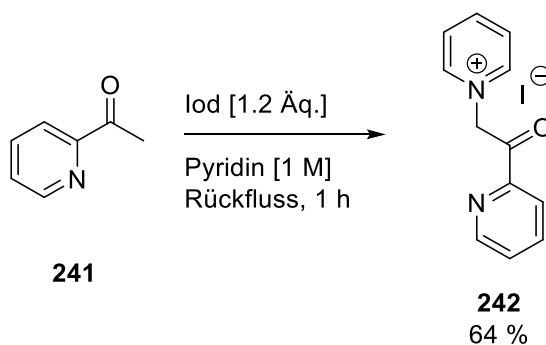
Eintrag	Oxidationsmittel	Ergebnis
1 ^{a[175]}	TEMPO [0.07 Äq.] BAIB [1.2 Äq.]	Viele Isomere, nur 5% 240 isoliert.
2 ^{b[176]}	DMP [1.3 Äq.]	70% 240 isoliert

a: Reaktion im 9.2 mmol Maßstab durchgeführt.
 b: Reaktion im 4.74 mmol Maßstab durchgeführt.

Leider zeigte sich, dass die preiswerteren Reagenzien eine deutlich geringere Chemoselektivität aufweisen (Tabelle 41, Eintrag 1). Dementsprechend ist die Verwendung von DMP präferiert, da sich nur ein Isomer beobachten lässt (Tabelle 41, Eintrag 2).

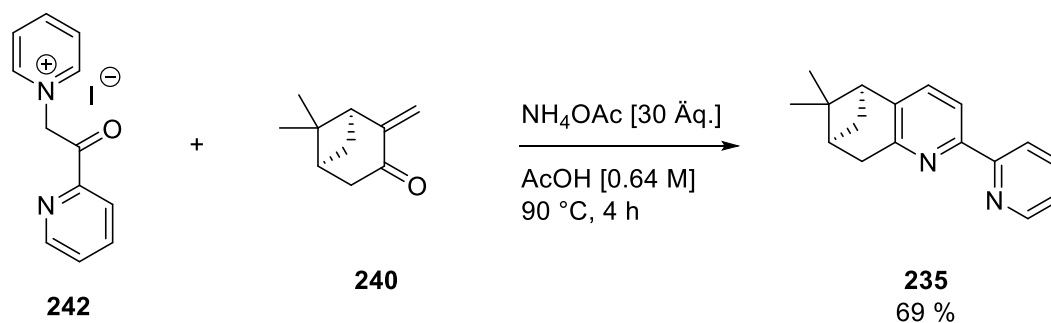
Enon **240** wurde nun mit einem *Kröhnke*-Salz **242** umgesetzt.

Diese Salze lassen sich recht einfach aus dem entsprechenden Keton darstellen, daher bietet diese Methode hohe Flexibilität bezüglich ihrer Substratbreite.

**Schema 65:** Darstellung des *Kröhnke*-Salzes **242** durch Refluxieren in Pyridin.^[177]

Das so gewonnene Salz konnte durch Filtration und Waschen vom Edukt befreit und ohne weitere Aufreinigung in der Pyridinsynthese eingesetzt werden.

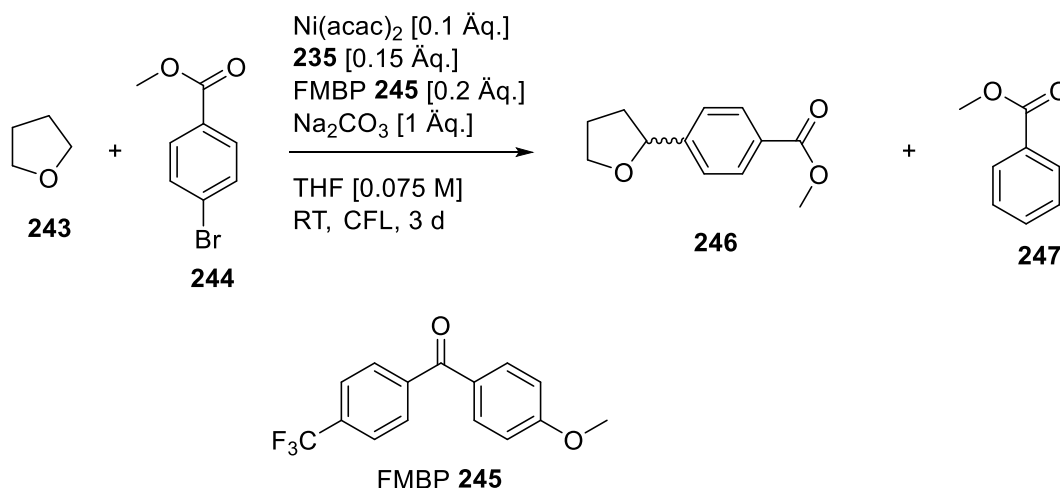
In einer Kondensationsreaktion wurde dann die Synthese des Bipyridingerüsts vollendet (Schema 66).



Schema 66: Kröhnke-Pyridinsynthese zur Darstellung des Liganden **235**.^[176]

Der Ligand **235** konnte in guter Ausbeute nach Säulenchromatographie erhalten und in der photokatalysierten Arylierung von THF **243** eingesetzt werden (Tabelle 41).

Tabelle 41: Ergebnisse der photokatalysierten Arylierung von THF mit Ligand **235**.



Eintrag	Umsatz 244 ^a	Ausbeute 246	Nebenprodukt 247 ^a	ee ^b
1	48 %	10 %	26 %	0 %

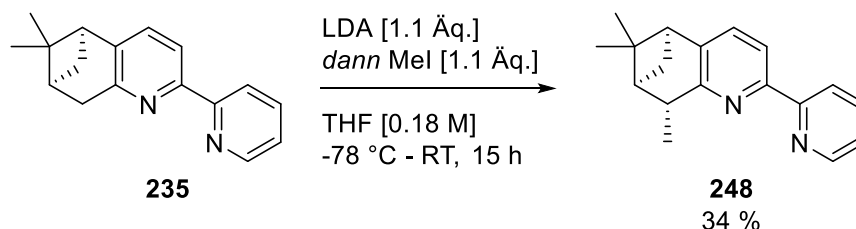
Reaktion im Maßstab 0.15 mmol durchgeführt.

a: Bestimmt mittels GC mit Decan (1 Äq.) als internem Standard.

b: Bestimmt mittels chiraler HPLC.

Leider zeigte sich, dass bei Verwendung dieses Liganden kein Enantiomerenüberschuss erzielt werden konnte. Wurden zuvor noch sehr hohe Umsätze (>95%) beobachtet, so bricht dieser nun auf die Hälfte ein. Dies warf die Frage auf, ob das Ligandenmotiv zu sterisch anspruchsvoll für das Zentralatom ist und daher die oxidative Insertion von Nickel in die Aryl-Brom-Bindung gehemmt wird. Auch das Auftreten von Benzoesäuremethylester **247** deutet auf zu hohen sterischen Anspruch des Liganden hin, denn dieses Nebenprodukt ist zu beobachten, wenn keine Reaktion der Aryl-Nickel-Spezies mit dem C(sp³)-Radikal erfolgt. Dies kann auch in Folge von sterischer Abschirmung auftreten.

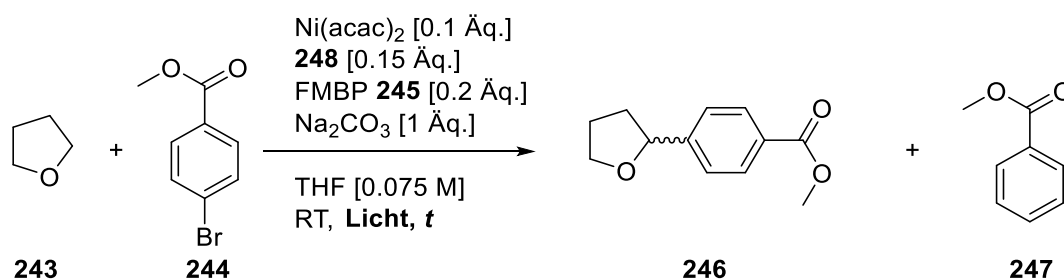
Dem Problem der fehlenden Enantioselektivität wurde höhere Priorität beigemessen, daher wurde versucht, das Stereozentrum näher am Zentralatom zu positionieren. Dazu konnte im Ligand **235** durch Methylierung ein Chiralitätszentrum näher am Zentralatom generiert werden (Schema 67).



Schema 67: Installation eines Stereozentrums näher am koordinierenden Motiv.^[178]

Auch dieser Ligand wurde in der Photokatalyse getestet, dabei wurden beide Protokolle der Vorarbeiten^[172] untersucht (Tabelle 42).

Tabelle 42: Bipyridinligand **248** in der photokatalysierten Arylierung von Tetrahydrofuran **243**.



Eintrag	Lichtquelle	Zeit <i>t</i>	Umsatz 244 ^a	Ausbeute 246 ^a	Nebenprodukt 247 ^a	ee ^b
1	CFL	3 d	99 %	42 %	52 %	22 %
2	Schwarzlicht (390 nm)	18 h	54 %	14 %	22 %	22 %

Alle Reaktionen wurden im 0.15 mmol Maßstab durchgeführt.

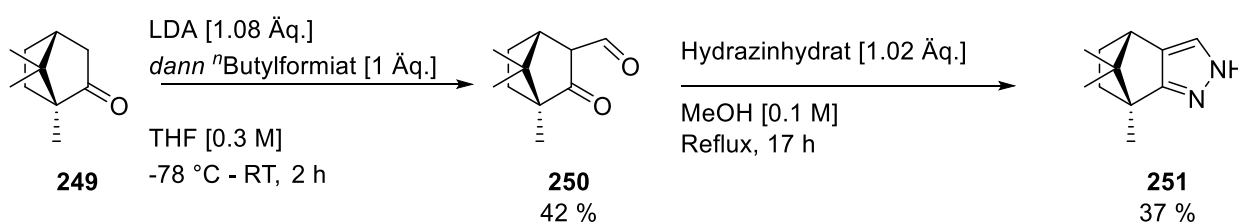
a: Bestimmt mittels GC mit Decan (1 Äq.) als internem Standard.

b: Bestimmt mittels chiraler HPLC.

Es zeigte sich, dass das neu eingeführte Stereozentrum den erwünschten Effekt hat. Es konnte geringer ee erzielt werden. Auch der Umsatz konnte gesteigert werden (Tabelle 42, Eintrag 1), jedoch wurde erneut das Nebenprodukt **247** in zu hohen Ausbeuten gebildet. Auch die etwas harscheren Konditionen durch den Einsatz von Schwarzlicht (Tabelle 42, Eintrag 2) lieferten einen hohen Anteil an Nebenprodukt **247**.

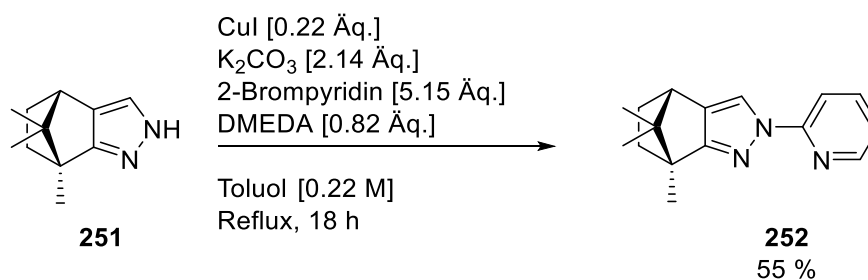
Um den sterischen Druck des Liganden auf das Zentralatom zu mildern, wurde das koordinierende Motiv etwas verändert. Statt dem Bipyridin wurde nun ein Pyridin-Pyrazol-Gerüst aufgebaut. Damit sollte eine Veränderung der Ausrichtung des Liganden im Komplex erzielt werden.

Dazu wurde ausgehend von (+)-Campher **249** eine α -Formylierung^[179] durchgeführt und anschließend mit Hydrazin der Pyrazolring **251** gebildet (Schema 68).^[180]



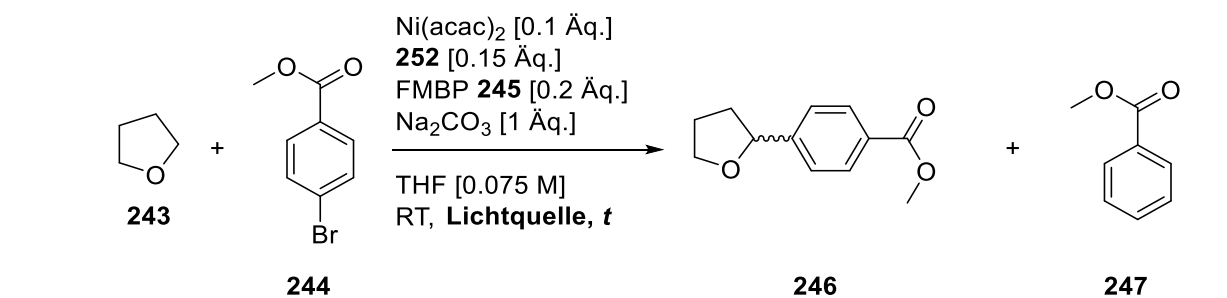
Schema 68: Darstellung des Pyrazolrings **251** ausgehend von Chiral Pool Verbindung **249**.

Mittels einer kupferkatalysierten Kupplungsreaktion konnte der Pyridinring verknüpft werden (Schema 69).^[181]



Schema 69: Kupferkatalysierte Kupplungsreaktion.

Somit konnte der Ligand **252** in moderaten Ausbeuten erhalten werden. Auch dieser Ligand wurde in der Photokatalyse auf seine Enantioselektivität untersucht (Tabelle 43).

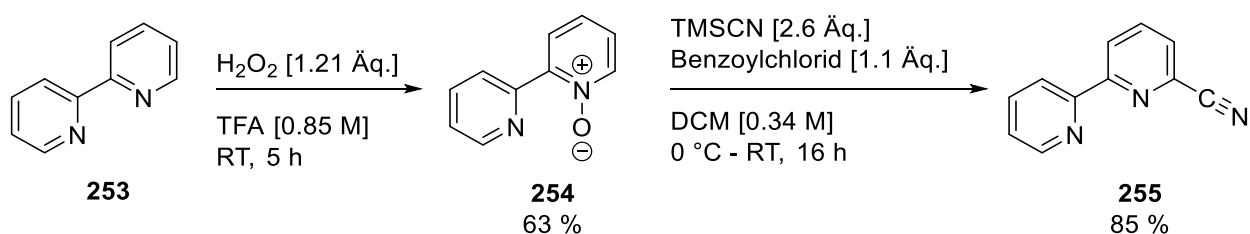
Tabelle 43: Pyrazol-Pyridinligand **252** in der photokatalysierten Arylierung von THF .

Eintrag	Lichtquelle	<i>t</i>	Umsatz 244 ^a	Ausbeute 246 ^a	Nebenprodukt 247 ^a	ee
1	CFL	3 d	>99 %	58 %	40 %	14 %
2	Schwarzlicht	18 h	>99 %	55 %	45 %	14 %

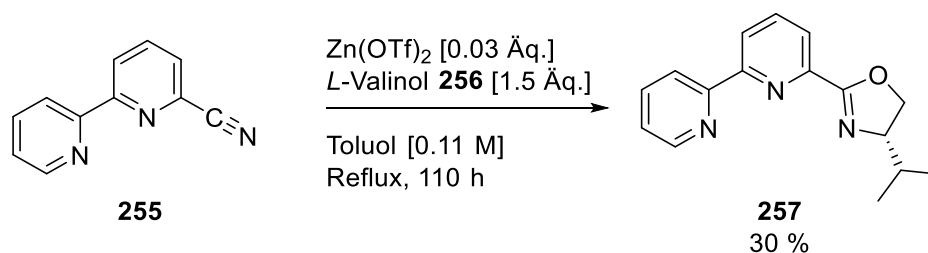
Alle Reaktionen wurden im 0.15 mmol Maßstab durchgeführt.
 a: Bestimmt mittels GC mit Decan (1 Äq.) als internem Standard.
 b: Bestimmt mittels chiraler HPLC.

Mit diesem Ligandenmotiv konnte zwar die Ausbeute an Produkt **246** gesteigert werden, jedoch bleibt der Anteil des Nebenprodukts **247** nach wie vor zu hoch. Möglicherweise ist der Ligand noch immer sterisch zu anspruchsvoll. Interessanterweise sinkt auch der Enantiomerenüberschuss, obwohl sich das Stereozentrum der Methylgruppe (relativ zum koordinierenden Atom betrachtet) nicht weiter entfernt hat. Dies lässt darauf schließen, dass sich die Koordination des Ligands **252** mit seinen drei Stickstoffatomen von der des Bipyridinliganden **248** unterscheidet.

Um weitere Koordinationsmöglichkeiten zu erforschen, wurde der Bipyridin-Oxazolin-Ligand **256** ausgewählt. Die Darstellung erfolgte ausgehend von Bipyridin **253** über die Bildung des entsprechenden *N*-Oxids **254** und anschließender Cyanierungsreaktion (Schema 70).^[182]

**Schema 70:** Darstellung von [2,2'-Bipyridin]-6-carbonitril **255** mittels Aromatenaktivierung.

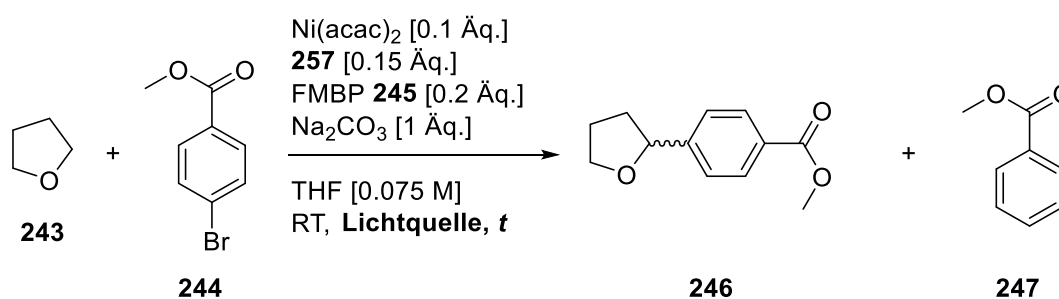
Das so erhaltene Nitril wurde mit *L*-Valinol **256** zum entsprechenden Oxazolin **257** umgesetzt (Schema 71).



Schema 71: Oxazolin-Synthese nach *Thomas*.^[182]

Dieser Ligand wurde nun ebenfalls in der Katalyse getestet (Tabelle 44).

Tabelle 44: Ligand **257** in der photokatalysierten Arylierung von THF.



Eintrag	Lichtquelle	Zeit <i>t</i>	Umsatz 244 ^a	Ausbeute 246 ^a	Nebenprodukt 247 ^a	ee ^b
1	CFL	3 d	29 %	10 %	9 %	n.d
2	Schwarzlicht	18 h	65 %	26 %	24 %	6 %

Alle Reaktionen wurden im 0.15 mmol Maßstab durchgeführt.

a: Bestimmt mittels GC mit Decan (1 Äq.) als internem Standard.

b: Bestimmt mittels chiraler HPLC.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind sehr unterschiedlich. Anhand der Struktur des Liganden wäre zu erwarten, dass der korrespondierende Komplex, dank seiner erhöhten Elektronendichte, sehr reaktiv in der oxidativen Insertion sein sollte. Jedoch zeigte sich, dass nur bei Verwendung der harschen Konditionen (Tabelle 44, Eintrag 2) moderater Umsatz erzielt werden kann. Jedoch ist, bedingt durch die Struktur des tridentaten Liganden **257**, die räumliche Abschirmung des Nickels deutlich erhöht gegenüber den vorigen Ligandenmotiven. Dies könnte dazu führen, dass auch der oxidativen Insertion sterische Hinderung entgegensteht. Leider zeigte dieser Ligand keinen Enantiomerenüberschuss, so dass deshalb und aufgrund des niedrigen Umsatzes, dieses Ligandenmotiv nicht weiter untersucht wurde.

Die Gründe für die Differenzen im Umsatz zwischen den harschen (Tabelle 44, Eintrag 2) und mildereren Bedingungen (Tabelle 44, Eintrag 1) konnten zum Abschluss dieser Untersuchungen

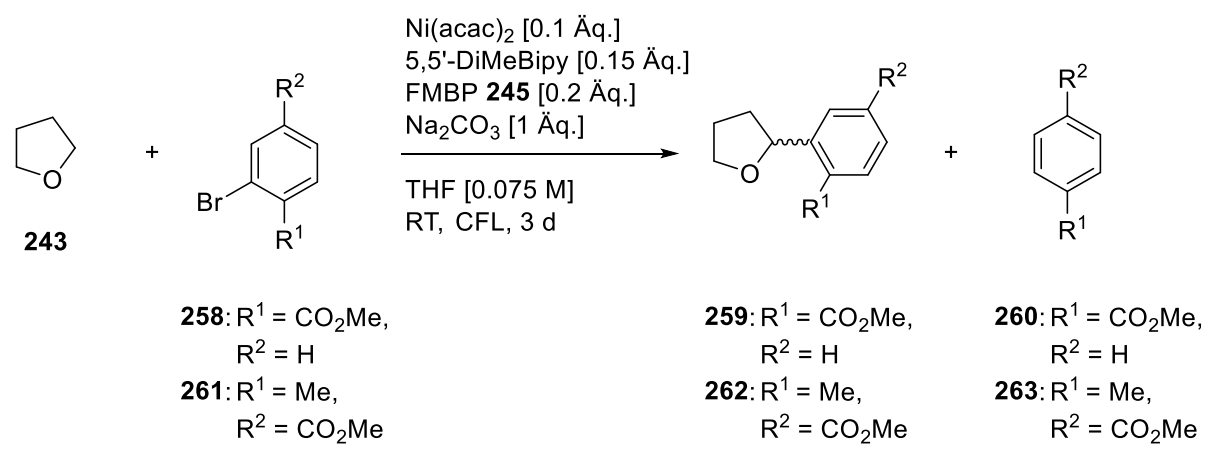
nicht festgestellt werden. Mögliche Gründe könnten eine altersbedingte Schwächung der Lichtquelle sein, diese konnte aber zum Ende des Projektes nicht mehr rechtzeitig gegen neue CFL-Lampen ausgetauscht werden.

9.3 Modifikation des Substrates

Um dem Problem des niedrigen Umsatzes entgegenzuwirken, wurden Untersuchungen zur optimalen Substratstruktur durchgeführt.

Mit dem Ziel die oxidative Insertion in die Aryl-Bromid-Bindung zu erleichtern, wurde das Arylsubstrat auf den Einfluss eines *ortho*-Effekts untersucht. Dazu wurden die beiden Substrate **258** und **259** unter den nicht-stereoselektiven Bedingungen umgesetzt (Tabelle 45).

Tabelle 45: *Ortho*-Substituierte Arylbromide unter nicht-stereoselektiven Reaktionsbedingungen.



Eintrag	Substrat	Umsatz ^a	Ausbeute ^a	Nebenprodukt ^a
1	258	42 %	20 % (259)	3 % (260)
2	261	85 %	82 % (262)	3 % (263)

Alle Reaktionen wurden im 0.15 mmol Maßstab durchgeführt.

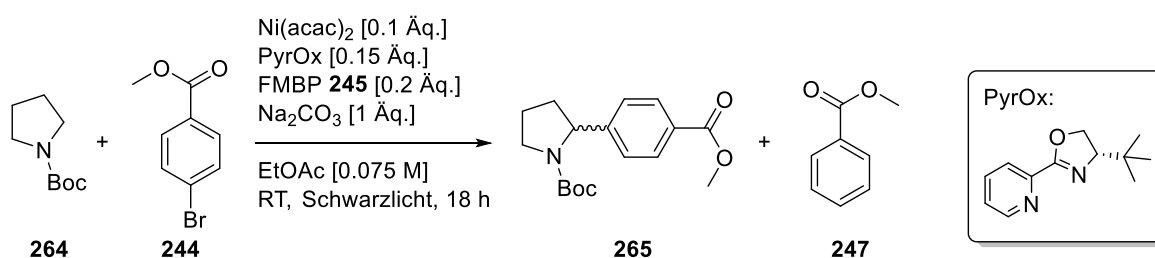
a: Bestimmt mittels $^1\text{H NMR}$ und 1,3,4-Trimethoxybenzol (1 Äq.) als internem Standard.

Für das Substrat **258** wurde eine Stabilisierung des Aryl-Nickel-Intermediates **232** erwartet, wovon sich eine Steigerung des Umsatzes erhofft wurde. Leider zeigte sich, dass das Substrat **258** in der Katalyse ebenfalls geringen Umsatz zeigt (Tabelle 45, Eintrag 1). Hingegen zeigt Substrat **261** sehr guten Umsatz und eine ausgezeichnete Selektivität (Tabelle 45, Eintrag 2). Aus Zeitmangel konnten die Optimierungsarbeiten auf diesem Substrat nicht mehr

fortgeführt werden, jedoch sind die Ergebnisse der nicht-stereoselektiven Reaktion sehr vielversprechend.

Das Sauerstoffatom in Tetrahydrofuran **243** kann durch seine beiden freien Elektronenpaare als isolobal zu den CH₂-Gruppen angenommen werden. Um die Differenzierung der enantiotopen C-H-Bindungen in *ortho*-Position zum Heteroatom zu erleichtern, muss die Symmetrie des Substrates aufgebrochen werden. Dazu wurde statt Tetrahydrofuran das *Boc*-geschützte Pyrrolidin **264** eingesetzt (Tabelle 46).

Tabelle 46: Pyrrolidin **264** in der Photokatalyse.



Eintrag	Äq. 264	Umsatz 244 ^a	Ausbeute 265 ^a	Nebenprodukt 247 ^a
1	1	68 %	20 %	19 %
2	2	45 %	35 %	10 %
3	5	50 %	25 %	17 %

Alle Reaktionen wurden im 0.15 mmol Maßstab durchgeführt.

a: Bestimmt mittels ¹H NMR und 1,3,5-Trimethoxybenzol (1 Äq.) als internem Standard.

Es zeigte sich, dass der Umsatz des Substrats **244** doch niedriger ausfällt als erwartet. Dies überrascht insofern, als dass die Stabilität des intermediär gebildeten Radikals für das Pyrrolidin eigentlich höher zu erwarten wäre, als für Tetrahydrofuran. Jedoch lässt sich, auch beim Einsatz von Startmaterial im Überschuss, keine deutliche Steigerung des Umsatzes beobachten. Lediglich beim Einsatz von 2 Äquivalenten Pyrrolidin **264** kann moderater Umsatz mit guter Selektivität (Tabelle 46, Eintrag 2) erzielt werden. Als Problem stellte sich jedoch die Analyse mittels chiraler HPLC dar. Bedingt durch den Einbau von einem Stickstoffatom kommt es zu deutlich stärkeren Wechselwirkungen zwischen der stationären Phase und dem Edukt, bzw. Produkt, daher konnte zum Abschluss des Forschungsaufenthalts keine Methode zur erfolgreichen Trennung der Enantiomere gefunden werden.

Die Beweggründe zur Wahl des Pyrrolidins als Strukturmotiv waren, neben dem oben genannten Aufbrechen der Symmetrie, auch die höhere Stabilität des gebildeten $C(sp^3)$ -Radikals. Durch den *ortho*-Effekt der benachbarten *Boc*-Gruppe sowie den induktiven Effekten wurde ein positiver Effekt auf das Radikalzentrum erhofft. Dies sollte sich in erhöhtem Umsatz gegenüber dem Tetrahydrofuran zeigen. Das Experiment konnte diese These leider nicht belegen und auch mit diesem Substrat bleiben die Umsätze sehr niedrig. In zukünftigen Arbeiten sollte die Schutzgruppe des Amins verändert werden, sowie der Enantiomerenüberschuss (sofern vorhanden) bestimmt werden.

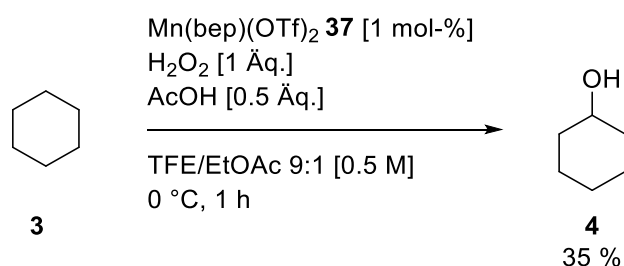
9.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde zur Untersuchung der Stereoselektivität der photokatalysierten Arylierung von CH_2 -Gruppen eine Reihe von Liganden synthetisiert und ihr Einfluss auf die Stereoselektivität untersucht. Erster geringer enantiomerer Überschuss konnte mit einem Bipyridin- und einem Pyridin-Pyrazolliganden erzielt werden. Als besonders wichtig stellte sich die räumliche Nähe des Stereozentrums des Liganden zum reaktiven Zentrum des Komplexes heraus. Jedoch konnte kein zufriedenstellender enantiomerer Überschuss erzielt werden ohne hohe Einsatzeinbußen in Kauf zu nehmen. Modifikationen des Arylbromids zeigten vielversprechende Ergebnisse und können in weiteren Studien zu höheren Umsätzen und Ausbeuten führen.

10 Zusammenfassung

In den vorausgegangenen Kapiteln konnten verschiedene C-H-Aktivierungsprinzipien anhand von relevanten chemischen Transformationen erforscht werden.

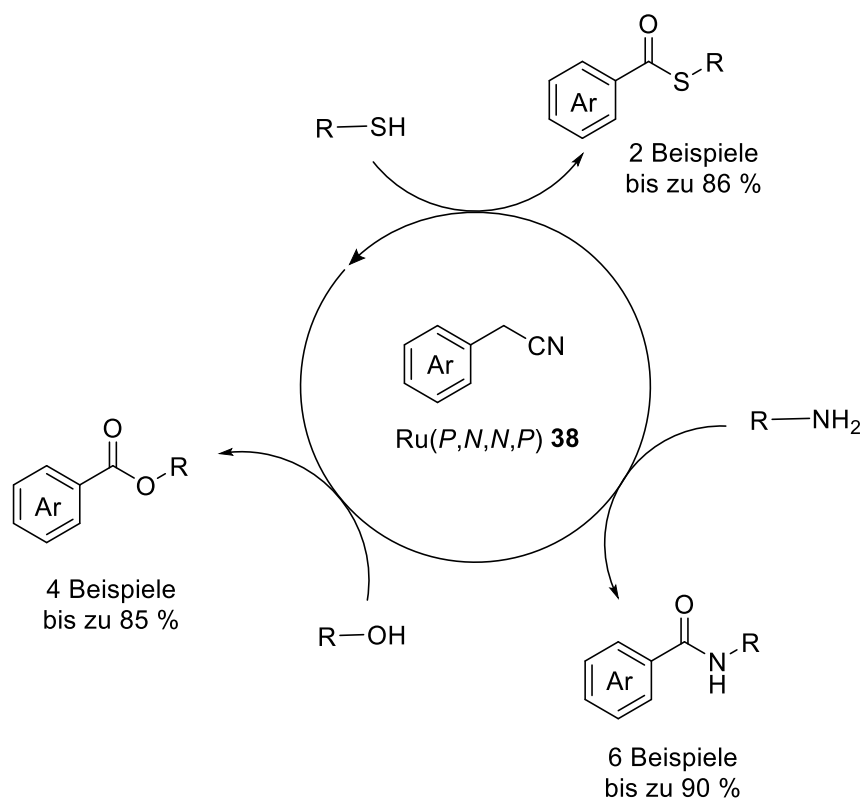
Mit dem tetradentat koordinierten Komplex $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{bep})(\text{OTf})_2$ **37** konnte ein System zur selektiven Oxidation von Cyclohexan **3** zu Cyclohexanol **4** ausgearbeitet werden (Schema 72), während vergleichbare Systeme zur Überoxidation neigen.



Schema 72: Selektive mangankatalysierte Oxidation von Cyclohexan **3** zu Cyclohexanol **4**.

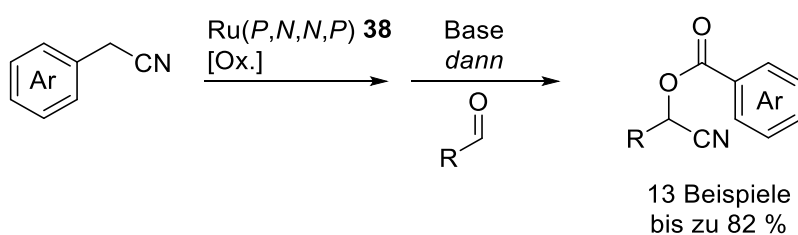
Da in diesem System mit hoher Selektivität nur bis zum Alkohol oxidiert wird, kann der zugrunde liegende Mechanismus nicht dem von *Fenton* vorgeschlagenen Hydroxylradikal-Oxidationsschritt entsprechen (Schema 6 in Einleitung). Naheliegender ist der mechanistische Vorschlag von *Bryliakov*^[86], jedoch sind noch weitere Studien nötig, um nähere Aussagen über den Mechanismus zu treffen. Die Erweiterung dieses Systems auf Alkylcyclohexane ist möglich, jedoch schränken Löslichkeitsprobleme dieses System ein.

Mit einem strukturell verwandten tetradentaten $\text{Ru}^{\text{II}}(\text{P},\text{N},\text{N},\text{P})$ -Komplex **38** gelang die Oxidation von Phenylacetonitrilen zu den versatilen Bausteinen der Acylcyanide. Diese konnten dann durch Abfangen mit diversen Nukleophilen zu den entsprechenden Estern, Thioestern oder Amiden umgesetzt werden (Schema 73).



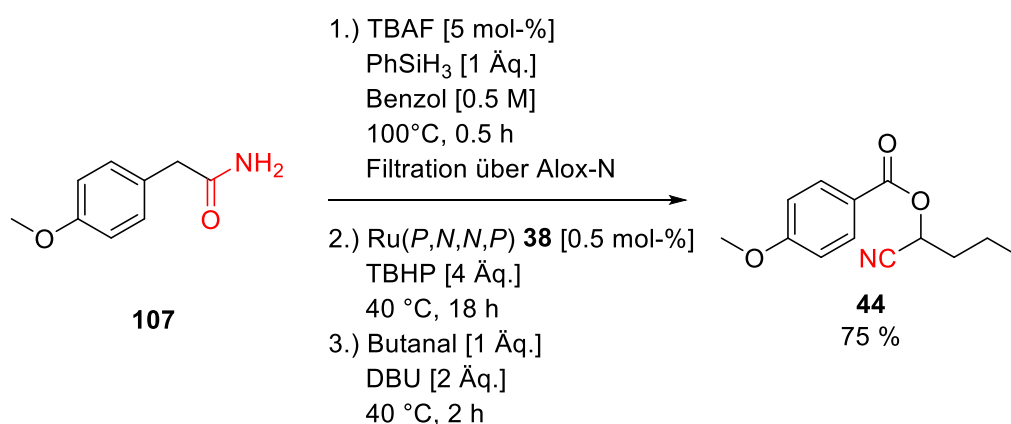
Schema 73: Rutheniumkatalysierte Oxidation und Derivatisierung von Phenylacetonitrilen.

Nach der Oxidation kann durch Zugabe von katalytischen Mengen an Base und einer geeigneten Aldehydverbindung in einem Eintopfprozess direkt ein Cyanhydrinester gewonnen werden (Schema 74).



Schema 74: Rutheniumkatalysierte Eintopfsynthese zur Darstellung von Cyanhydrinestern.

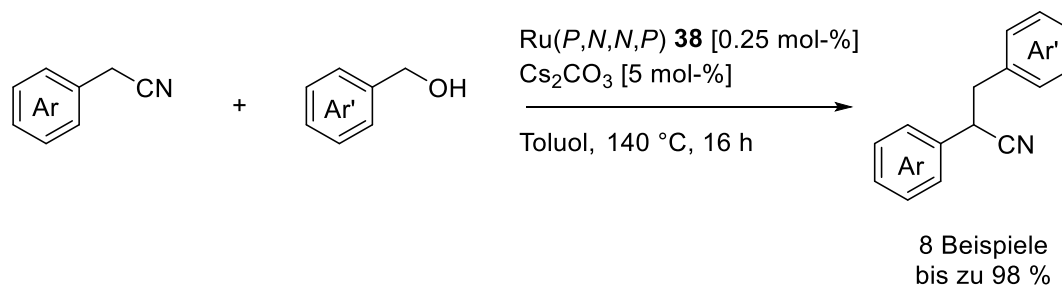
Erfreulicherweise konnte unser Protokoll in Sequenz mit einer Dehydratisierung nach *Beller*^[101] geschaltet werden (Schema 75).



Schema 75: Cyanidfreie Darstellung von Cyanhydrinestern in einer Eintopfreaktion.

Diese Methode ermöglicht die Darstellung der synthetisch relevanten Cyanhydrinester^[183] ohne dass mit toxischen Cyanidreagenzien gearbeitet werden muss.

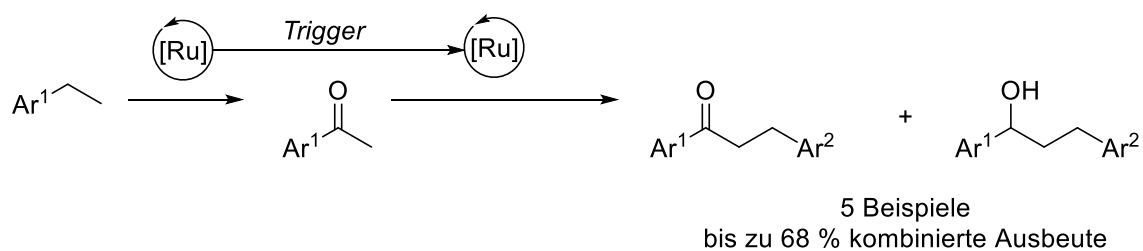
Mit demselben Katalysator konnte eine weitere Form der C-H-Aktivierung und die daraus resultierende Funktionalisierung ausgehend von Phenylacetonitrilen entwickelt werden. In einer Wasserstoffautotransferreaktion wurde eine Alkylierung mit Benzylalkoholen realisiert (Schema 76).



Schema 76: Rutheniumkatalysierte Alkylierung von Phenylacetonitrilen.

Das System besticht dabei durch seine sehr niedrige Katalysatorladung, geringe Basenmenge und guten Ausbeuten. In weiteren Untersuchungen könnte das Substratspektrum noch auf aliphatische Alkohole erweitert werden, sowie noch weitere nicht aromatische Nitrile getestet werden.

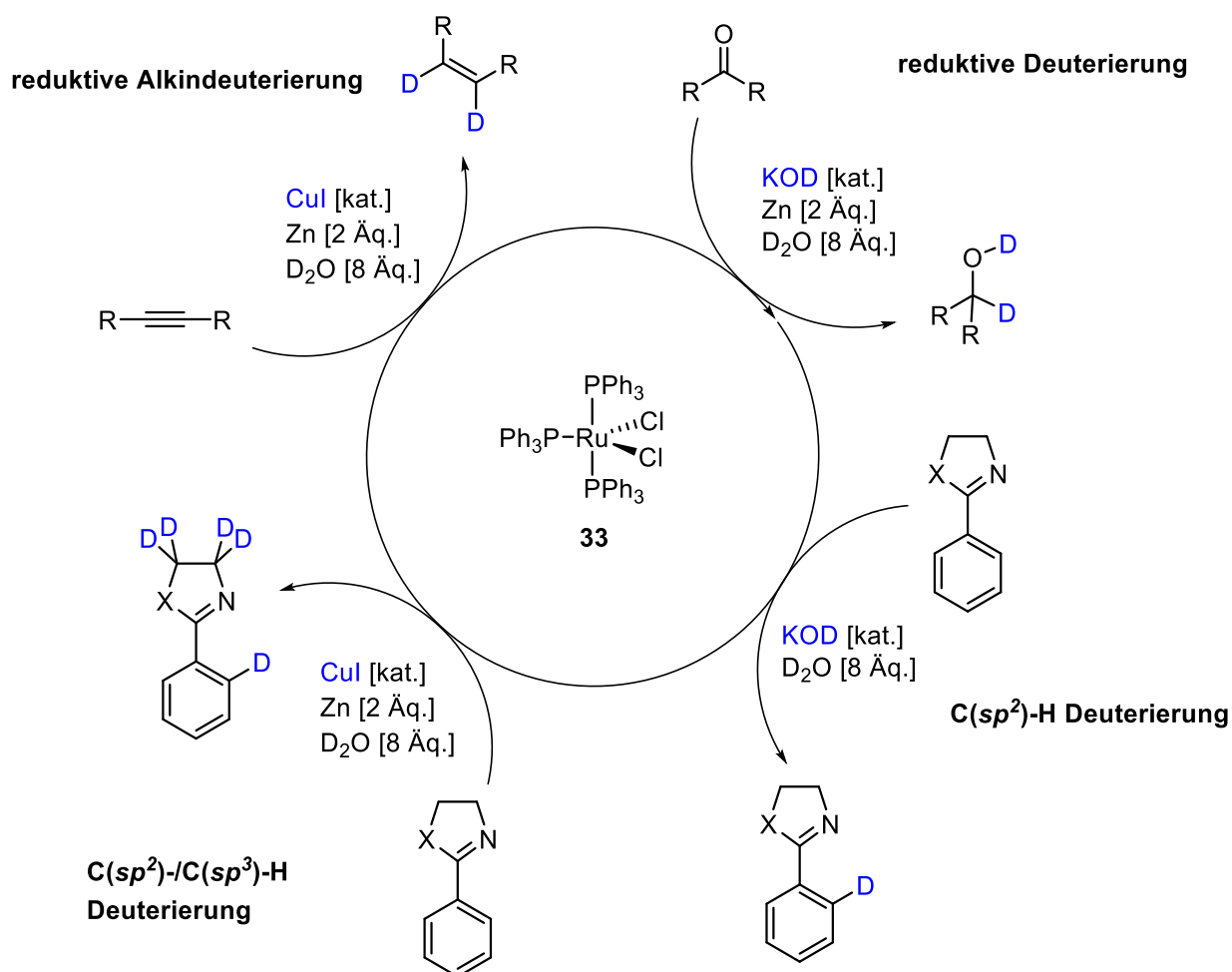
Da der Komplex Ru^{II}(*P,N,N,P*) **38** nachweislich sowohl in der Oxidation als auch in der Transferhydrierung erfolgreich eingesetzt werden konnte, sollten diese Eigenschaften kombiniert werden. In einem ersten Modellsystem konnte daher eine assistierte sequenzielle Tandemkatalyse entwickelt werden, bei der nach einem Oxidationsschritt ohne weitere Aufarbeitung eine reduktive Alkylierung möglich ist (Schema 77).



Schema 77: Assistierte Tandemkatalyse zur 1,2-Difunktionalisierung von Ethylaromaten.

Dies ist, unseres Wissens nach, das erste System einer assistierten Tandemkatalyse, bei der ein Katalysator sowohl eine radikalische Reaktion als anschließend auch eine Wasserstofftransferreaktion katalysiert, ohne dass die Katalysatorstruktur verändert werden muss.

Aufbauend auf ein im Arbeitskreis *Plietker* entwickelten orthogonal-chemoselektiven Reduktionssystem wurde, durch Einbeziehung der zuvor gewonnenen Erkenntnisse über C-H-Aktivierung, eine Methode zur orthogonal-chemoselektiven Deuterierung entwickelt (Schema 78).



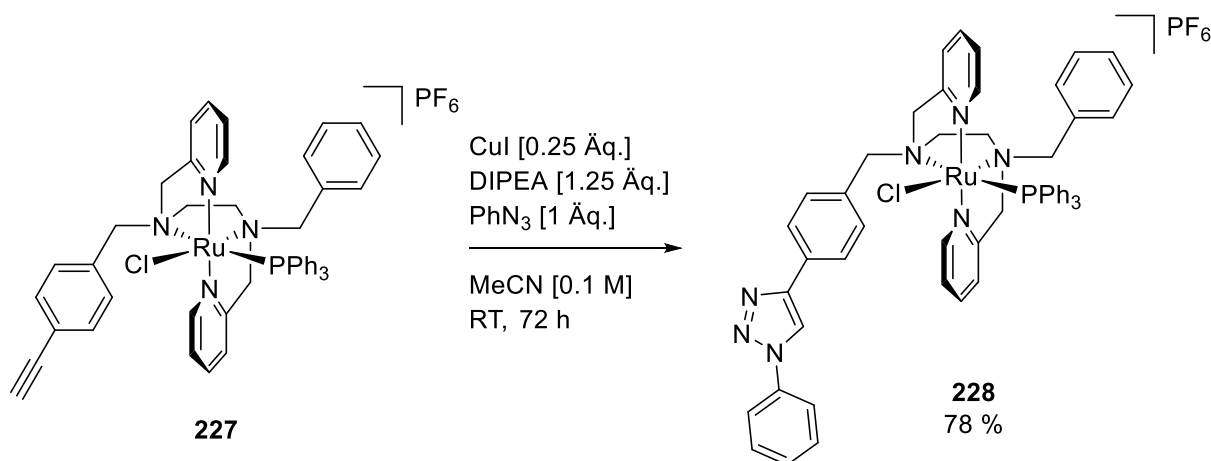
Schema 78: Rutheniumkatalysierte orthogonal-chemoselektive Deuterierung.

In mechanistischen Studien konnte dabei gezeigt werden, dass sich die Chemoselektivität durch Erzeugung verschiedener Katalysatorspezies mithilfe der Additive steuern lässt. Für jede Additivkombination konnte die korrespondierende katalytisch aktive Spezies spektroskopisch identifiziert werden. In zwei Fällen gelang es, die katalytisch aktive Spezies zu synthetisieren und die Hypothese durch Vergleich der Reaktivität und Selektivität zu bekräftigen. Diese Methode erlaubt die selektive Deuterierung von funktionellen Molekülen wie beispielsweise Piribedil **210**. Dies macht diese Methode besonders interessant für die Deuterierung von Naturstoffen oder Wirkstoffen, da der Isotopeneinbau zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Synthese erfolgen kann.

Die vorgestellten C-H-Funktionalisierungsreaktionen beruhen allesamt auf homogener Katalyse. Um solche Katalysesysteme noch weiter zu verbessern, muss erreicht werden, dass sich der Katalysator nach der Reaktion abtrennen lässt und unter den Reaktionsbedingungen weniger empfindlich gegenüber Zersetzungsprozessen ist. Eine Möglichkeit diese Zielsetzung zu

erreichen, ist das Auftragen des Katalysators auf ein Trägermaterial. Die simpelste Methode einen Katalysator auf einem Trägermaterial zu fixieren, ist durch Knüpfen einer kovalenten Bindung. Um dies zu erreichen, muss eine entsprechende Bindungsstelle am Katalysator bereitgestellt werden.

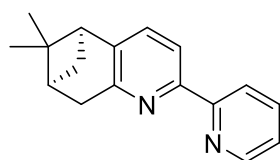
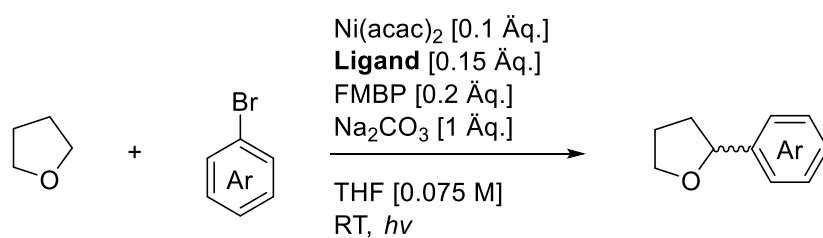
In ersten Untersuchungen konnte der Ligand **226** in seiner Struktur mit einem Alkin als potentiell Kupplungsmotiv versehen und der resultierende Rutheniumkomplex **227** dargestellt werden. In einer Folgereaktion konnte das Alkin durch eine *Huisgen*-Reaktion (CuAAC) in das entsprechende 1,2,3-Triazolderivat **228** des Rutheniumkomplexes überführt werden (Schema 79).



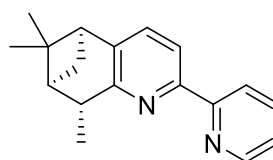
Schema 79: *Huisgen*-Reaktion auf Komplex **227**.

Dieser triazol-funktionalisierte Komplex konnte in der katalysierten reduktiven Alkylierung von Anilin ebenfalls mit guter Aktivität eingesetzt werden. Dies eröffnet einen potentiellen Zugang zu einer Immobilisierung von Ru(*N,N,N,N*)-Komplexen.

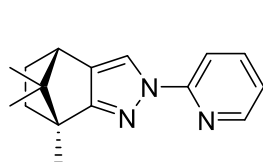
Abschließend wurde im Rahmen eines Forschungsaufenthalts in Tarragona eine stereoselektive radikalische C-H-Funktionalisierung untersucht. Dazu wurde eine Reihe von chiralen pyridinbasierten Liganden synthetisiert und in der Arylierung von THF getestet (Schema 80).



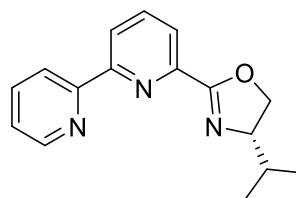
235
0 % ee



248
22 % ee



252
14 % ee



257
6 % ee

Schema 80: Übersicht der synthetisierten und getesteten Liganden.

In ersten Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen Position des Stereozentrums in Relation zum Zentralatom und dem enantiomeren Überschuss beobachtet werden. Diese Erkenntnisse liefern einen Hinweis darauf, in welche Richtung sich das Ligandendesign entwickeln muss.

TEIL II

Experimenteller Teil

11 Allgemeine Informationen

Alle verwendeten Lösungsmittelzusammensetzungen stellen Volumenverhältnisse dar. Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders beschrieben, unter Stickstoffschutzgasatmosphäre durchgeführt.

11.1 Lösungsmittel und allgemeine Chemikalien

Die verwendeten Lösungsmittel wurden im Allgemeinen vor Gebrauch destilliert. Verwendetes THF wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator destilliert und so von Wasserspuren und Sauerstoff befreit. Diethylether, Dichlormethan, *n*-Pentan, Acetonitril, MTBE und Toluol wurden trocken aus einer Lösungsmitteltrocknungsanlage MBRAUN MB-SPS-800 bezogen. Methanol wurde über Magnesiumspänen getrocknet und abdestilliert. Benzol, Triethylamin und 1,4-Dioxan wurden über CaH₂ refluxiert und abdestilliert. *N,N'*-DMF wurde über P₂O₅ refluxiert und abdestilliert.

Reagenzien wurden von Sigma-Aldrich/Merck/Fluka, Alfa Aesar oder TCI bezogen und soweit nicht anders beschrieben, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

KOD in D₂O (40 gew% in D₂O, 98 atom% D) und RuCl₂(PPh₃)₃ (97 %) wurden von Sigma-Aldrich (Merck) bezogen.

RuCl₂(DMSO)₄ wurde nach einer Literaturvorschrift^[184] synthetisiert.

TBHP in H₂O wurde analog zu einer Literaturvorschrift^[185] in Benzol extrahiert.

11.2 Allgemeine Methoden

11.2.1 NMR-Spektroskopie

NMR Spektren wurden auf den Geräten Bruker *Avance 300* mit 300 MHz (¹H NMR), 122 MHz (³¹P NMR) und 75 MHz (¹³C NMR), *Bruker Ascend 400* mit 400 MHz (¹H NMR), 162 MHz (³¹P NMR) und 101 MHz (¹³C NMR), *Bruker Avance 500* mit 500 MHz (¹H NMR) und 126 MHz (¹³C NMR) oder *Bruker Avance 700* mit 700 MHz (¹H NMR), 176 MHz (¹³C NMR) aufgenommen.

Die Auswertung erfolgte mithilfe des Computerprogramms TopSpin, das ebenfalls von der Firma Bruker entwickelt wurde. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und

beziehen sich auf das als Standard verwendete Tetramethylsilan-Signal ($\delta = 0$ ppm) oder das jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittel. Die Angaben bezüglich der Signale bedeuten:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sext. = Sextett, sept. = Septett, m = Multipllett.

11.2.2 IR-Spektroskopie

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an einem Spektrometer der Firma Bruker Typ *Vector 22 mit Specac Golden Gate Single Reflection Diamant ATR-System*. Die Proben wurden entweder als Feststoff oder als Lösung aufgetragen und nach Abdampfen des Lösungsmittels vermessen. Die erhaltenen Messwerte sind dabei in reziproken Wellenlängen (cm^{-1}) angegeben. Die Bandenintensitäten werden mit folgenden Abkürzungen beschrieben:

b = breit, vs = sehr stark, s = stark, m = mittelstark, w = schwach.

11.2.3 Chromatographie

Für Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Dm 0.040-0.063 mm mesh) von Macherey-Nagel verwendet. Dünnschichtchromatographie wurde auf vorbeschichteten Platten ALUGRAM Xtra Sil G/UV254 (Kieselgel auf Aluminiumplatten) von Macherey-Nagel durchgeführt.

HPLC wurde mit einer Knauer K-501 Pumpe, Knauer RI-Detektor K2400 und der Säule VP250/21 Nucleodur 100-5 von Macherey-Nagel durchgeführt. Soweit nicht anders angegeben wurde eine Flussrate von 10 ml/min eingestellt.

Als Färbereagenz wurde PMA-Lösung oder Cer(IV)-Sulfat-Reagenz verwendet, die wie folgt darzustellen sind:

PMA-Lösung: 10 g Molybdätophosphorsäure in 100 ml Ethanol lösen

Cer(IV)sulfat-Reagenz: 25 g Molybdänsäure, 10 g Cer(IV)sulfat, 60 mL konz. Schwefelsäure, 940 mL dest. Wasser

Beide Reagenzien müssen zur Entwicklung der Färbung erwärmt werden.

11.2.4 Massenspektrometrie

Massenspektren inklusive der hochaufgelösten Massenspektren wurden an den Geräten *Bruker microTOF-Q* (ESI) und *Finnigan MAT-95* (EI) aufgenommen.

12 Mangankatalysierte Oxidation von Cycloalkanen

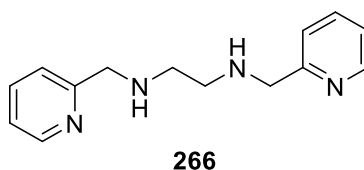
12.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

12.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1) zur Oxidation von Cycloalkanen:

Die Reaktion wird unter regulärer Atmosphäre durchgeführt, da N₂-Gegenstrom nicht notwendig und sogar hinderlich ist. In einem 10 ml-Einhalskolben wird das Ausgangsmaterial (1.0 mmol, 1 Äq.) in 2 ml Lösungsmittelgemisch (TFE/EA 9:1 v/v) vorgelegt. Nach Zugabe von Essigsäure (29 µl, 0.5 mmol, 0.5 Äq.) wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Der Katalysator Mn(bep)(OTf)₂ **37** (7.8 mg, 0.01 mmol, 0.01 Äq.) wird in einer Portion hinzugegeben. H₂O₂ (30 wt% in H₂O, 114 µl) wird in 1.1 ml des Lösungsmittelgemisches (TFE/EA 9:1) gelöst und per Spritzenpumpe (Fluss 1010.4 µl/h) über einen Zeitraum von 1 h bei 0 °C zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktion mit Na₂S₂O₃-Lösung und NaHCO₃-Lösung gequencht. Der interne Standard Nitrobenzol (53 µl, 0.5 mmol, 0.5 Äq.) wird zugegeben und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 3 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Nach Filtration über Kieselgel (Eluent Et₂O) wird die Lösung direkt per GC untersucht und die Ausbeute mittels internem Standard bestimmt.

12.2 Synthese des Komplexes

N,N'-Bis-(2-Pyridylmethyl)-ethylendiamin **266**^[74]



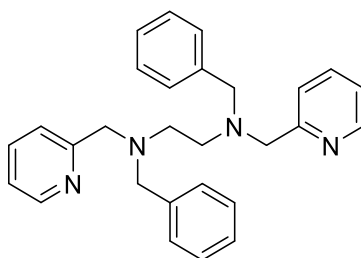
Pyridin-2-carbaldehyd (4 ml, 42 mmol, 2 Äq.) wird in EtOH (60 ml, 0.35 M) vorgelegt. Zu dieser Lösung wird Ethylendiamin (1.4 ml, 21 mmol, 1 Äq.) zugetropft. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt und dann portionsweise mit NaBH₄ (1.59 g, 42 mmol, 2 Äq.) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch für 3 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohgemisch wird mit 2 N HCl auf pH<2 justiert und mit Et₂O (2 x 70 ml) gewaschen. Anschließend wird die wässrige Phase mit 2.5 N NaOH auf pH>12 justiert und mit EtOAc (3 x 70 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden

über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **266** wird als viskoses rotes Öl (3.06 g, 12.6 mmol, 60 %) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.59 – 8.50 (m, 2H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.32 (dq, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 2.83 (s, 4H) ppm.

Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[74]

N,N'-bis-Benzyl-*N,N'*-bis(2-pyridylmethyl)-ethylendiamin (bep) **267**^[74]



267

Zu einer Suspension von NaH (60 wt%, 1.51 g, 37.8 mmol, 3 Äq.) in trockenem THF (23 ml) wird eine Lösung von Diamin **266** (3.05 g, 12.6 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (40 ml) langsam zugetropft. Das Gemisch wird 20 min bei RT gerührt und dann mit Benzylbromid (4.5 ml, 37.8 mmol, 3 Äq.) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wird mit 2 N HCl auf pH < 2 justiert und dann mit demin. H₂O (80 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 40 ml) gewaschen und dann mit 2.5 N NaOH auf pH > 12 justiert. Dann wird mit DCM (3 x 40 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt aus EtOH/H₂O umkristallisiert. Das Produkt **267** wird als blassgelbe Kristalle (2.93 g, 6.93 mmol, 55 %) erhalten.

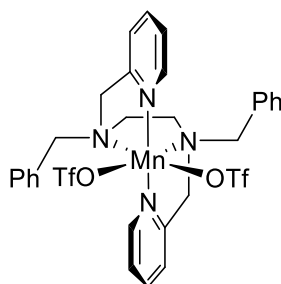
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.52 – 8.42 (m, 2H), 7.57 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.44 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 10H), 7.10 (ddd, *J* = 7.4, 4.9, 1.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.58 (s, 4H), 2.69 (s, 4H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.2, 148.8, 139.3, 136.3, 128.8, 128.2, 126.9, 122.7, 121.8, 60.6, 59.0, 51.8 ppm.

IR (Film) ν = 2808 (w), 1590 (s), 1433 (m), 757 (s), 733 (s), 698 (s) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) 422 (11), 422 (10) $[M^+]$, 330 (35), 211 (100), 91 (25).

[(*N,N'*-bis-Benzyl)-(*N,N'*-bis-(2-pyridylmethyl)-ethylendiamin)-bis-trifluoromethansulfonato-Mangan(II)] **37^[74]**



Mn(bep)(OTf)₂ **37**

Die Reaktion wird nicht unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Ligand **267** (422.6 mg, 1 mmol, 1 Äq.) und Mn(OTf)₂ (353.1 mg, 1 mmol, 1 Äq.) werden in Acetonitril (2 ml) vorgelegt und 1 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck aufkonzentriert, der Rückstand in möglichst wenig Acetonitril aufgenommen und mit Et₂O überschichtet. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Et₂O gewaschen. Dieser Vorgang wird mehrfach wiederholt bis das Produkt **37** als weiße kristalline Plättchen (310.2 mg, 0.4 mmol, 40 %) erhalten wird.

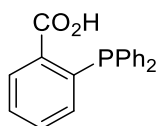
MS (ESI) m/z (%): 798 (3), 626 (90) $[M-OTf]^+$, 522 (100), 445 (20), 423 (13), 385 (38).

Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[74]

13 Rutheniumkatalysierte Oxidation von Phenylacetonitrilen

13.1 Synthese des Komplex

o-Diphenylphosphinobenzoesäure **268**^[186]



268

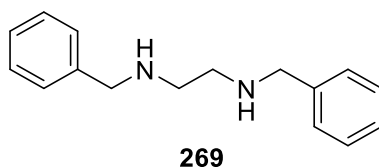
In einen 1 L-Dreihals-Kolben werden 300-400 ml Ammoniak bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ einkondensiert. Natrium (6.79 g, 295.1 mmol, 2.1 Äq.) wird von Mineralöl befreit und innerhalb von 5 min Stückchenweise unter N_2 -Gegenstrom zugegeben. Es wird 10 min gerührt und dann unter N_2 -Gegenstrom PPh_3 (37.22 g, 140.5 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wird 2.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend 2-Chlorbenzoesäure (22.0 g, 140.5 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wird für weitere 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, mit trockenem THF (223 ml) versetzt und das Kühlbad entfernt. Das Gemisch wird über Nacht in einem gut ventilierten Abzug gerührt und NH_3 dampft ab. Der Rückstand wird mit demin. H_2O (630 ml) aufgeschlämmt. Die gelbe Suspension wird mit Et_2O (2 x 150 ml) gewaschen und dann mit 1 N HCl auf pH = 1-2 gebracht. Es wird mit DCM (3 x 130 ml + 60 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit demin. H_2O (250 ml) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Zum Rückstand wird MeOH (80 ml) zugegeben und über Nacht bei $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Die ausgefallenen gelben Kristalle werden abfiltriert, mit MeOH (2 x 15 ml) trituiert und erneut abfiltriert. Der Filterkuchen wird mit kaltem MeOH (20 ml) gewaschen und zweimal in DCM aufgenommen und coevaporiert. Das Produkt **268** wird als gelbe Kristalle (24.7 g, 80.6 mmol, 57 %) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 8.23 – 8.17 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 10H), 7.06 – 6.98 (m, 1H) ppm.

^{31}P NMR (162 MHz, Methylenchloride- d_2) δ -4.3 ppm.

Die analytischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[186]

N,N'-(Dibenzyl)ethyldiamin **269**^[187]



Ethyldiamin und Benzaldehyd werden unter Vakuum destillativ aufgereinigt. Direkt anschließend wird Ethyldiamin (3.34 ml, 50 mmol, 1 Äq.) in trockenem MeOH (125 ml, 0.4 M) vorgelegt. Nach Zugabe von Benzaldehyd (10.11 ml, 100 mmol, 2 Äq.) wird das Reaktionsgemisch 4 h unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und es

wird portionsweise NaBH_4 (8.13 g, 215 mmol, 4.3 Äq.) zugegeben. Nach Rühren bei RT über Nacht wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit einer ges. Lösung von NaHCO_3 (50 ml) und demin. Wasser (50 ml) aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit CHCl_3 (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **269** wird als gelbes Öl (12.09 g, 50 mmol, 100 %) erhalten.

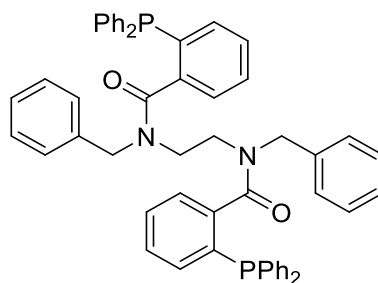
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 (d, $J = 4.0$ Hz, 8H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.76 (s, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 140.6, 128.5, 128.2, 127.0, 53.9, 48.8 ppm.

IR (ATR, in EtOAc) $\nu = 3026$ (w), 2819 (m), 1452 (m), 1115 (w), 734 (s), 697 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2+\text{H}^+$: 242.1731, gefunden: 242.1719.

N,N'-(Ethan-1,2-diyl)bis(*N*-benzyl-2-(diphenylphosphanyl)benzamid) **270**^[71]



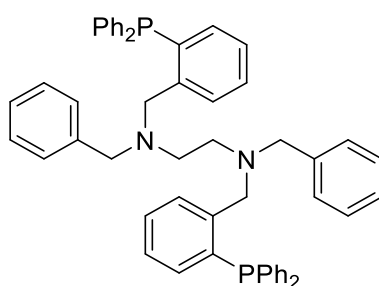
270

o-Diphenylphosphinbenzoesäure **268** (1.23 g, 4 mmol, 2 Äq.) wird in trockenem DCM (8 ml) suspergiert und auf 0 °C gekühlt. Trockenes NEt_3 (1.39 ml, 10 mmol, 5 Äq.) wird tropfenweise hinzugegeben und für 15 min bei 0 °C gerührt. Diphenylchlorophosphat (0.83 ml, 4 mmol, 2 Äq.) wird zugetropft und das Gemisch für 1 h bei 0 °C gerührt. Zur nun gelben Lösung wird *N,N'*-(Benzyl)ethyldiamin **269** (480.7 mg, 2 mmol, 1 Äq.) in einer Portion zugegeben, dann 2 h bei 0 °C und weitere 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von demin. Wasser (10 ml) gequench und mit DCM (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in heißem EtOAc (10-15 ml) gelöst und 1 h bei RT gerührt. Der

ausgefallene weiße Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem EtOAc (20 ml) gewaschen. Das Produkt **270** wird als weißgelber Feststoff (1.33 g, 1.63 mmol, 81 %) isoliert.

Das Produkt **270** wird ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

N,N'*-Dibenzyl-*N,N'*-bis(2-(diphenylphosphino)benzyl)ethan-1,2-diamin **271*^[71]



271

N,N'-(Ethan-1,2-diyl)bis(*N*-benzyl-2-(diphenylphosphanyl)benzamid) **270** (2.17 g, 2.66 mmol, 1 Äq.) wird in trockenem THF (53 ml, 0.05 M) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. LiAlH₄ (201.5 mg, 5.31 mmol, 2 Äq.) wird langsam und portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch für 5 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird langsam Na₂SO₄ x 10 H₂O zugegeben bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Die zähe Mischung wird mit CHCl₃ (50 ml) verdünnt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird über Celite[®] filtriert und mit heißem CHCl₃ (3 x 50 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc/CHCl₃ 20/1/2) aufgereinigt. Das Produkt **271** wird als weißer Feststoff (1.15 g, 1.46 mmol, 55 %) erhalten. Zur weiteren Aufreinigung kann aus Chloroform/MeOH umkristallisiert werden.

R_f = 0.53 (in PE/EtOAc/CHCl₃ 20:1:2).

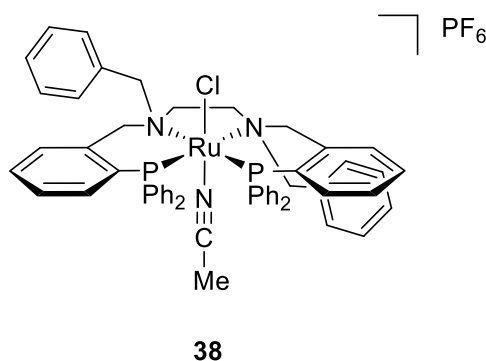
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.4 (ddd, *J* = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 2H), 7.5 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.4 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 7.2 – 7.1 (m, 30H), 7.0 (ddd, *J* = 7.3, 4.8, 1.2 Hz, 2H), 3.6 (s, 4H), 3.5 (s, 4H), 2.6 (s, 4H) ppm.

IR (ATR, in EtOAc) ν = 2929 (w), 2815 (m), 2365 (w), 1589 (m), 1569 (w), 1432 (s), 758 (s), 699 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $C_{28}H_{30}N_4+Na^+$: 446.2394, gefunden: 446.2389.

Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[71]

[Ru(*P,N,N,P*)(MeCN)(Cl)][PF₆] 38^[71]



RuCl₂(DMSO)₄ (300 mg, 0.62 mmol, 1 Äq.) wird in trockenem MeCN (62 ml, 0.01 M) gelöst und der Ligand *N,N'*-Dibenzyl-*N,N'*-bis(2-(diphenylphosphino)benzyl)ethan-1,2-diamin **271** (489 mg, 0.62 mmol, 1 Äq.) hinzugefügt. Das Gemisch wird 10 min mit N₂-Strom entgast und anschließend für 3 h unter Rückfluss gerührt. Die entstandene klare gelbe Lösung wird über Celite[®] filtriert und mit MeCN (3 x 20 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in möglichst wenig MeOH aufgenommen. Zu dieser tiefgelben Lösung wird eine Lösung von NH₄PF₆ (202 mg, 1.24 mmol, 2 Äq.) in demin. H₂O zugetropft. Anschließend wird 12 h bei RT gerührt. Die resultierende hellgelbe Suspension wird filtriert und der Filterkuchen mit demin. H₂O (3 x 20 ml) gewaschen. Anschließend wird der Filterkuchen mit DCM (30 ml) gelöst und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent DCM/Aceton 100:1) aufgereinigt. Das erhaltene dunkelgelbe Rohprodukt (Gemisch aus *cis*- und *trans*-Isomer) wird 5 h unter Hochvakuum (0.5 mbar) auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird direkt DCM (30 ml) in den noch heißen Kolben gegeben, was zu einem schlagartigen Farbwechsel von dunkelgelb zu tiefbraun führt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Prozedur wird zweimal wiederholt und abschließend wird das Produkt im Hochvakuum für 1 h bei RT getrocknet. Das Produkt **38** wird als rot-brauner Feststoff (566 mg, 0.51 mmol, 82 %) erhalten.

R_f = 0.1 (in DCM/Aceton 100/1).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.60 – 6.80 (m, 36H), 6.50 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.98 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.70 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 1.64 (m, 3H) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, Chloroform-*d*) δ 46.5 (d, $J = 25.5$ Hz, 1P), 45.8 (d, $J = 25.5$ Hz, 1P), -146.5 (septet, $J = 676$ Hz, 1PF₆) ppm.

MS (ESI) m/z (%): 966 (3) [M⁺], 925 (100) [M-CH₃CN]⁺, 889 (23) [M-CH₃CN-HCl]⁺.

13.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

13.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2) zur Oxidation von Phenylacetonitrilen zu Acylcyaniden:

In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr werden unter Stickstoffgegenstrom Komplex **38** (2.8 mg, 0.0025 mmol, 0.5 mol-%), das Phenylacetonitrilderivat (0.5 mmol, 1 Äq.), Benzol (2 ml, 0.25 M) und TBHP (2 mmol, 4 Äq.) vorgelegt. Nach Verschließen des Schlenkrohrs wird 18 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Gemisch über Celite[®] filtriert (Eluent EtOAc) und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Ausbeute wird durch Zugabe von Mesitylen (69 μ l, 0.5 mmol, 1 Äq.) und Integration im ¹H NMR bestimmt.

13.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV3) zur Darstellung von *tert*-Butylestern aus Phenylacetonitrilen:

In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr werden unter Stickstoffgegenstrom Komplex **38** (2.8 mg, 0.0025 mmol, 0.5 mol-%), das Phenylacetonitrilderivat (0.5 mmol, 1 Äq.), Benzol (2 ml, 0.25 M) und TBHP (2 mmol, 4 Äq.) vorgelegt. Nach Verschließen des Schlenkrohrs wird 18 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Gemisch über Celite[®] filtriert (Eluent EtOAc) und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Ausbeute wird durch Zugabe von Mesitylen (69 μ l, 0.5 mmol, 1 Äq.) und Integration im ¹H NMR bestimmt.

Die Probe wird wieder vereinigt und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das Rohprodukt unter Stickstoffgegenstrom in DCM (1.0 ml, 0.5 M) gelöst und in ein ausgeheiztes 10 ml-Schlenkrohr überführt. Nach Zugabe von *tert*-Butanol (0.47 ml,

5.0 mmol, 10 Äq) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) (0.15 ml, 1.0 mmol, 2 Äq.) wird das Schlenkrohr verschlossen und 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc) aufgereinigt.

13.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV4) zur Darstellung von Estern und Thioestern aus Phenylacetonitrilen:

In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr werden unter Stickstoffgegenstrom Komplex **38** (2.8 mg, 0.0025 mmol, 0.5 mol-%), das Phenylacetonitrilderivat (0.5 mmol, 1 Äq.), Benzol (2 ml, 0.25 M) und TBHP (2 mmol, 4 Äq.) vorgelegt. Nach Verschließen des Schlenkrohrs wird 18 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT werden 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) (0.15 ml, 1.0 mmol, 2 Äq.) und das entsprechende Nukleophil (5.0 mmol, 10 Äq.) zugeben, das Schlenkrohr verschlossen und erneut für 2 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc) aufgereinigt.

13.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5) zur Darstellung von Amiden aus Phenylacetonitrilen:

In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr werden unter Stickstoffgegenstrom Komplex **38** (2.8 mg, 0.0025 mmol, 0.5 mol-%), das Phenylacetonitrilderivat (0.5 mmol, 1 Äq.), Benzol (2 ml, 0.25 M) und TBHP (2 mmol, 4 Äq.) vorgelegt. Nach Verschließen des Schlenkrohrs wird 18 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das entsprechende Amin (0.5 mmol, 1 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch erneut für 2 h bei 40 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc) aufgereinigt.

13.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV6) zur Darstellung von Cyanhydrinestern aus Phenylacetonitrilen:

In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr werden unter Stickstoffgegenstrom Komplex **38** (2.8 mg, 0.0025 mmol, 0.5 mol-%), das Phenylacetonitrilderivat (0.5 mmol, 1 Äq.), Benzol (2 ml, 0.25 M) und TBHP (2 mmol, 4 Äq.) vorgelegt. Nach Verschließen des Schlenkrohrs wird 18 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT werden frisch destillierter Aldehyd (0.5 mmol, 1 Äq.) und trockenes NEt_3 (28 μl , 0.2 mmol, 40 mol-%) zugegeben und erneut für 2 h bei 40 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc) aufgereinigt.

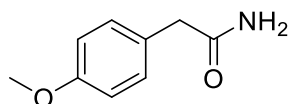
13.2.6 Sequenzielle Arbeitsvorschrift (SAV1) zur Darstellung von Cyanhydrinestern ausgehend von Amidien.

In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr werden unter Stickstoffgegenstrom 2-(4-Methoxyphenyl)acetamid **107** (82.6 mg, 0.5 mmol, 1 Äq.) und Phenylsilan (0.39 ml, 0.5 mmol, 1 Äq.) in Benzol (1 ml, 0.5 M) vorgelegt. Nach Zugabe von TBAF (1 M Lösung in THF, 25 μl , 0.025 mmol, 5 mol-%) wird das Gemisch für 30 min bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Gemisch über Alox neutral filtriert und mit Benzol (1 ml) nachgewaschen. Zum Filtrat wird Komplex **38** (2.8 mg, 0.0025 mmol, 0.5 mol-%) und TBHP (5.08 M in Benzol, 0.4 ml, 2 mmol, 4 Äq.) hinzugefügt und anschließend für 18 h bei 40 °C gerührt. Zur abgekühlten Mischung wird MeOH (0.21 ml, 5 mmol, 10 Äq.) und DBU (0.15 ml, 1 mmol, 2 Äq.) gegeben und für 2 h bei 40 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird über Celite[®] filtriert (Eluent EtOAc), das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) aufgereinigt. Das Produkt **44** wird als weiße Kristalle (62.3 mg, 0.37 mmol, 75 %) isoliert.

Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit dem Produkt, das nach **AAV4** erhalten wird.

13.3 Spektroskopische Daten

2-(4-Methoxyphenyl)acetamid **107**

**107**

4-Methoxyphenylglycinsäure (1.662 g, 10 mmol, 1 Äq.) wird in DCM (100 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Thionylchlorid (1.09 ml, 15 mmol, 1.5 Äq.) wird langsam hinzugegeben und das resultierende Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Ammoniaklösung (25 wt%, 6.5 ml) wird langsam hinzugefügt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem demin. Wasser (2 x 10 ml) gewaschen und unter Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **107** wird als weiße Kristallblättchen (713.2 mg, 4.3 mmol, 43 %) isoliert.

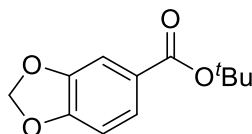
¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 5.42 (bd, $J = 31.6$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.9, 159.0, 130.5, 126.8, 114.5, 55.3, 42.4 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) $\nu = 3349$ (b), 3172 (b), 1637 (s), 1612 (m), 1515 (m), 1414 (m), 1247 (s), 1026 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₉H₁₁NO₂+Na⁺: 188.0682, gefunden: 188.0682.

Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-Carbonsäure-*tert*-Butylester **66**

**66**

3,4-Methylenedioxyphenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV3** zu Produkt **66** umgesetzt. Das Produkt **66** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 90/1) als farbloses Öl (23.6 mg, 0.11 mmol, 22 %) isoliert.

R_f = 0.20 (in PE/EtOAc 90/1).

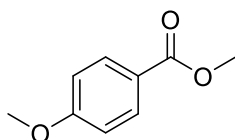
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 1.57 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.2, 151.1, 147.6, 126.1, 125.0, 109.5, 107.8, 101.7, 80.9, 28.2 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) ν = 2978 (w), 1706 (s), 1504 (w), 1488 (m), 1440 (s), 1368 (m), 1289 (s), 1154 (s), 1105 (s), 1039 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$: 274.0838, gefunden: 274.0840.

4-Methoxybenzoesäuremethylester **67**



67

4-Methoxyphenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV4** mit Methanol zu Produkt **67** umgesetzt. Das Produkt **67** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) als weiße Kristalle (71.0 mg, 0.43 mmol, 85 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[188]

R_f = 0.50 (in PE/EtOAc 10/1).

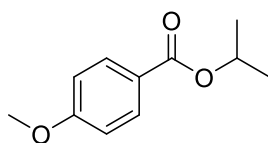
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.0, 163.5, 131.7, 122.8, 113.7, 55.6, 52.0 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) ν = 2953 (w), 1714 (s), 1606 (s), 1512 (m), 1435 (m), 1317 (w), 1280 (s), 1256 (s), 1169 (s), 1104 (m), 1030 (w) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 166 (42), 135 (100), 107 (9), 92 (10), 77 (13).

4-Methoxybenzoesäureisopropylester **68**

**68**

4-Methoxyphenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV4** mit 2-Propanol zu Produkt **68** umgesetzt. Das Produkt **68** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) als weiße Kristalle (79.4 mg, 0.41 mmol, 82 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[188]

$R_f = 0.48$ (in PE/EtOAc).

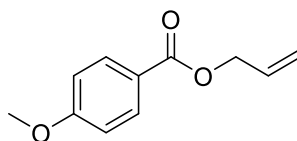
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.22 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.0, 163.3, 131.6, 123.5, 113.6, 68.0, 55.5, 22.1 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 2979$ (w), 2937 (w), 1704 (s), 1605 (s), 1510 (m), 1464 (w), 1273 (m), 1250 (s), 1166 (s), 1096 (s), 1029 (m) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 194 (24), 179 (6), 152 (42), 135 (100), 107 (5), 92 (9).

4-Methoxybenzoesäureallylester **69**

**69**

4-Methoxyphenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV4** mit Prop-2-en-1-ol zu Produkt **69** umgesetzt. Das Produkt **69** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 20/1 \rightarrow 10/1) als farbloses Öl (75.5 mg, 0.39 mmol, 78 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[189]

$R_f = 0.45$ (in PE/EtOAc 10/1).

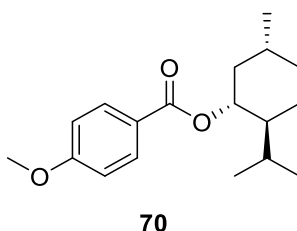
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.02 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.09 - 5.98 (m, 1H), 5.40 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.27 (dq, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.80 (dt, $J = 5.6, 1.4$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.1, 163.5, 132.6, 131.8, 122.7, 118.1, 113.8, 65.4, 55.6 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) $\nu = 1709$ (s), 1605 (s), 1580 (w), 1510 (m), 1360 (w), 1316 (w), 1249 (s), 1165 (s), 1097 (s), 1027 (m) cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 258 (79), 227 (14), 215 [M+Na]⁺ (100), 209 (14), 191 (17), 135 (24).

(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl-4-methoxybenzoat 70



4-Methoxyphenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV4** mit L-(-)-Menthol zu **70** umgesetzt. Das Produkt **70** wurde nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 10/1 → 5/1) als farbloses Öl (119.3 mg, 0.41 mmol, 82 %) isoliert.

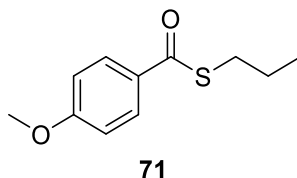
$R_f = 0.72$ (in PE/EtOAc 5/1).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.90 (td, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.19 - 1.05 (m, 2H), 0.99 - 0.85 (m, 1H), 0.92 (dd, $J = 6.8, 4.7$ Hz, 6H), 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (176 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.0, 163.3, 131.7, 123.5, 113.7, 74.6, 55.6, 47.4, 41.2, 34.5, 31.6, 26.6, 23.8, 22.2, 20.9, 16.7 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) $\nu = 2954$ (w), 2869 (w), 1705 (s), 1606 (s), 1510 (m), 1457 (w), 1420 (w), 1252 (s), 1166 (s), 1114 (m), 1101 (s), 1032 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₈H₂₆O₃+Na⁺: 313.1774, gefunden: 313.1767.

S-(*n*-Propyl)-4-methoxybenzothioat 71

4-Methoxyphenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV4** mit Propan-1-thiol zu **71** umgesetzt. Das Produkt **71** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 20/1 → 10/1) als farbloses Öl (91.1 mg, 0.43 mmol, 86 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[190]

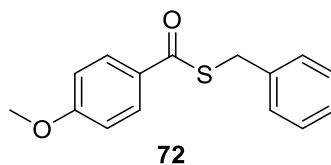
R_f = 0.30 (in PE/EtOAc 20/1).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.70 (dq, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 190.6, 163.4, 130.2, 129.3, 113.7, 55.5, 30.8, 23.1, 13.5 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) ν = 2963 (w), 2932 (w), 1652 (s), 1600 (s), 1577 (m), 1507 (m), 1458 (w), 1308 (m), 1256 (s), 1211 (s), 1131 (m), 1028 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für C₁₁H₁₄O₂S+H⁺: 211.0787, gefunden: 211.0782.

S-Benzyl-4-methoxybenzolcarbothioat 72

4-Methoxyphenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV4** mit Benzylmercaptan zu **72** umgesetzt. Das Produkt **72** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 40/1 → 20/1) als farbloses Öl (77.6 mg, 0.3 mmol, 60 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[191]

$R_f = 0.48$ (in PE/EtOAc 20/1).

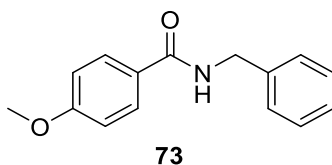
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.40 - 7.21 (m, 5H), 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 189.9, 163.9, 137.9, 129.8, 129.6, 129.1, 128.8, 127.4, 113.9, 55.6, 33.3 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 2933$ (w), 2838 (w), 1652 (s), 1599 (s), 1577 (m), 1507 (m), 1454 (w), 1308 (m), 1258 (s), 1213 (s), 1165 (s), 1029 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}+\text{Na}^+$: 281.0607, gefunden: 281.0601.

***N*-Benzyl-4-methoxybenzamid 73**



4-Methoxyphenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV5** mit Benzylamin zu **73** umgesetzt. Das Produkt **73** wurde nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 5/1 \rightarrow 2/1) als weiße Kristalle (109.3 mg, 0.45 mmol, 90 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[192]

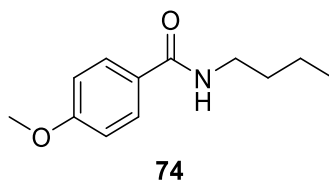
$R_f = 0.32$ (in PE/EtOAc 2/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.31 (bs, 1H), 4.64 (d, $J = 5.64$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.0, 162.4, 138.6, 128.9, 128.9, 128.1, 127.7, 126.8, 113.9, 55.6, 44.2 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 3310$ (b), 1633 (m), 1606 (m), 1543 (w), 1503 (s), 1296 (w), 1254 (s), 1178 (m), 1029 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%): 241(53), 135 (100).

***N*-Butyl-*p*-methoxybenzamid 74**

4-Methoxyphenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV5** mit *n*-Butylamin zu **74** umgesetzt. Das Produkt **74** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 2/1) als blassgelbes Öl (91.9 mg, 0.44 mmol, 88 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[193]

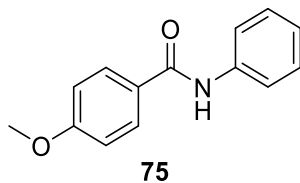
R_f = 0.28 (in PE/EtOAc 2/1).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.59 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.41 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.2, 162.1, 128.7, 127.2, 113.8, 55.5, 39.9, 31.9, 20.3, 13.9 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) ν = 3321 (b), 2958 (w), 2932 (w), 1632 (s), 1607 (s), 1546 (m), 1505 (s), 1464 (w), 1303 (w), 1253 (s), 1179 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für C₁₂H₁₇NO₂+Na⁺: 230.1151, gefunden: 230.1155.

4-Methoxy-*N*-phenylbenzamid 75

4-Methoxyphenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV5** mit Anilin zu **75** umgesetzt. Das Produkt **75** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 5/1 → 2/1) als blassgelbe Kristalle (91.3 mg, 0.40 mmol, 80 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[192]

$R_f = 0.22$ (in PE/EtOAc 5/1).

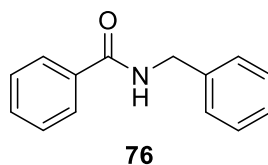
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 3H), 3.84 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform- d) δ 164.8, 161.8, 139.3, 129.5, 128.5, 126.9, 123.4, 120.3, 113.5, 55.4 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 3335$ (s), 1653 (s), 1597 (m), 1526 (m), 1508 (m), 1437 (m), 1256 (m), 1182 (w), 1029 (m) cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%): 250 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (55), 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 135 (88).

***N*-Benzylbenzamid 76**



Phenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV5** mit Benzylamin zu **76** umgesetzt. Das Produkt **76** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 2/1) als gelbe Kristalle (58.0 mg, 0.27 mmol, 55 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[194]

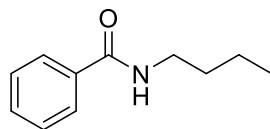
$R_f = 0.50$ (in PE/EtOAc 2/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 4H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.35 (bs, 1H), 4.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform- d) δ 167.5, 138.3, 134.4, 131.6, 128.8, 128.6, 127.9, 127.6, 127.1, 44.1 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 3307$ (b), 1637 (s), 1577 (m), 1536 (s), 1488 (m), 1453 (m), 1420 (w), 1294 (s), 1078 (w), 1028 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%): 211 (100), 105 (89), 91 (10), 77 (29).

N-Butylbenzamid 77**77**

Phenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV5** mit *n*-Butylamin zu **77** umgesetzt. Das Produkt **77** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 5/1 → 2/1) als blassgelber Feststoff (29.4 mg, 0.16 mmol, 33 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[193]

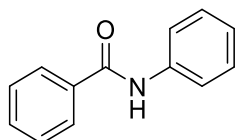
R_f = 0.63 (in PE/EtOAc 2/1).

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.13 (bs, 1H), 3.46 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.61 (quint, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.42 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.6, 135.0, 131.4, 128.7, 126.9, 39.9, 31.9, 20.3, 13.9 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) $\nu = 3314$ (b), 2958 (w), 2931 (w), 1637 (s), 1578 (m), 1541 (s), 1491 (m), 1308 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₁H₁₅NO+Na⁺: 200.1046, gefunden: 200.1048.

N-Phenylbenzamid 78**78**

Phenylacetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV5** mit Anilin zu **78** umgesetzt. Das Produkt **78** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) als weißer Feststoff

(44.6 mg, 0.23 mmol, 45 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[195]

$R_f = 0.30$ (in PE/EtOAc 10/1).

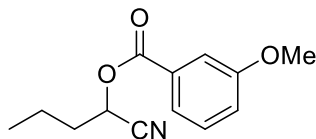
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.80 (bs, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.7, 137.9, 135.1, 131.9, 129.1, 128.8, 127.0, 124.6, 120.2 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 2984$ (w), 1736 (s), 1372 (m), 1233 (s), 1043 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO} + \text{Na}^+$: 220.0733, gefunden: 220.0736.

1-Cyanobutyl 3-methoxybenzoat **84**



84

2-(3-Methoxyphenyl)acetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV6** mit Butanal zu Produkt **84** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) wird **84** als farbloses Öl (45.7 mg, 0.20 mmol, 39 %) isoliert.

$R_f = 0.44$ (in PE/EtOAc 10/1).

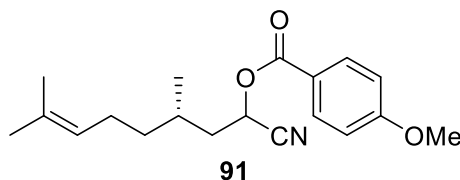
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 8.3, 2.7, 1.0$ Hz, 1H), 5.59 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.63 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.9, 159.8, 129.8, 129.7, 122.5, 120.5, 117.1, 114.6, 61.6, 55.7, 34.5, 18.2, 13.5 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 2984$ (w), 1728 (s), 1601 (w), 1586 (m), 1488 (m), 1272 (s), 1214 (s), 1094 (m), 1072 (m), 1040 (s), 752 (s), 682 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $C_{13}H_{15}NO_3+H^+$: 234.1125, gefunden: 234.1125.

(3S)-1-Cyano-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl 4-methoxybenzoat 91



2-(4-Methoxyphenyl)acetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV6** mit (*S*)-(-)Citronellal umgesetzt. Produkt **91** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) als farbloses Öl (95.3 mg, 0.3 mmol, 60 %) isoliert.

R_f = 0.34 (in PE/EtOAc 10/1).

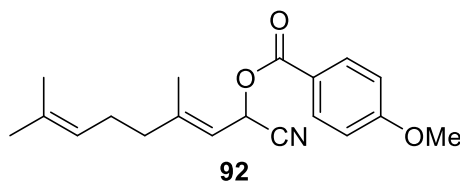
1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.08 – 7.91 (m, 2H), 7.01 – 6.88 (m, 2H), 5.68 – 5.53 (m, 1H), 5.17 – 5.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.18 – 1.92 (m, 3H), 1.92 – 1.73 (m, 2H), 1.67 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 3H), 1.60 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 3H), 1.48 – 1.37 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H), 1.02 (dd, J = 11.4, 6.4 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.4 (d), 164.3, 132.2, 124.0 (d), 120.7 (d), 117.5 (d), 114.0, 60.2 (d), 55.6, 39.5 (d), 36.8 (d), 29.0 (d), 25.8 (d), 25.2 (d), 19.4 (d), 17.8 (d) ppm.

IR (ATR, in $CDCl_3$) ν = 2963 (w), 2915 (w), 2853 (w), 1722 (s), 1604 (s), 1511 (s), 1459 (m), 1317 (m), 1252 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $C_{19}H_{25}NO_3+H^+$: 316.1907, gefunden: 316.1917.

(*E*)-1-Cyano-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl 4-methoxybenzoat 92



2-(4-Methoxyphenyl)acetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV6** mit Geranial ((*E*)-3,7-Dimethylocta-2,6-dienal) umgesetzt. Produkt **92** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) und anschließender HPLC (PE/EtOAc 15/1) als farbloses Öl (63.6 mg, 0.2 mmol, 40 %) isoliert.

$R_f = 0.38$ (in PE/EtOAc 10/1).

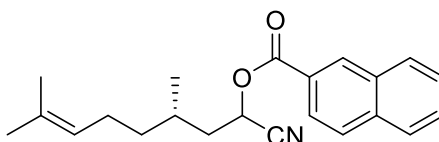
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 – 7.97 (m, 2H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 9.5, 1.6$ Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (ddd, $J = 11.7, 10.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.15 (dt, $J = 10.4, 8.5, 5.2$ Hz, 3H), 1.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.3, 164.1, 147.4, 133.4, 132.1, 122.6, 120.8, 116.9, 116.4, 113.9, 58.0, 55.5, 32.6, 26.1, 25.7, 23.4, 17.7 ppm.

IR (ATR, in DCM) $\nu = 2970$ (w), 1720 (s), 1604 (s), 1511 (m), 1249 (s), 1167 (s), 1079 (s), 1025 (m), 981 (w), 847 (m), 767 (s), 696 (w) cm^{-1} .

HRMS (EI) m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 313.1678, gefunden: 313.1679.

(3*S*)-1-Cyano-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl 2-naphthoat **95**



95

2-(Naphthalen-2-yl)acetonitril (0.5 mmol) wird nach **AAV6** mit (*S*)-(-)Citronellal umgesetzt. Das Produkt **95** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 15/1) und HPLC (PE/EtOAc 15/1) als farbloses Öl (73.2 mg, 0.22 mmol, 44 %) dargestellt.

$R_f = 0.4$ (in PE/EtOAc 15/1).

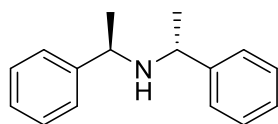
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.63 (s, 1H), 8.04 (dt, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 2H), 7.61 (dtd, $J = 16.2, 8.1, 7.6, 6.2$ Hz, 2H), 5.76 – 5.67 (m, 1H), 5.14 – 5.03 (m, 1H), 2.25 – 1.78 (m, 5H), 1.66 (d, $J = 9.7$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.52 – 1.41 (m, 1H), 1.38 – 1.23 (m, 1H), 1.06 (dd, $J = 10.4, 6.5$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.2, 165.1, 136.1, 132.5, 132.0, 129.6, 129.0, 128.7, 128.0, 127.1, 125.7 (d), 125.2 (d), 124.0 (d), 117.4 (d), 60.6 (d), 39.7 (d), 36.8, 29.1 (d), 25.8 (d), 25.3 (d), 19.5 (d), 17.9 (d) ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) ν = 2918 (w), 1726 (s), 1278 (m), 1223 (m), 1192 (s), 1129 (m), 1084 (s), 777 (s), 762 (m) cm^{-1} .

HRMS (EI) m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: 335.1885, gefunden: 335.1886.

(*R*)-Bis(*R*)-1-phenylethyl)amin **101^[196]**



101

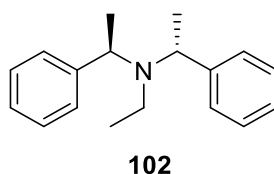
Acetophenon (1.05 ml, 9 mmol, 1 Äq.) und (*S*)-Phenylethanol (1.15 mmol, 9 mmol, 1 Äq) werden mit Tetraisopropylorthotitanat (8 ml, 27 mmol, 3 Äq.) vermennt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wird Palladium auf Kohle (10 gw%, 192 mg, 0.18 mmol, 2 mol-%) zugegeben und die Atmosphäre gegen Wasserstoffgas ausgetauscht. Die Reaktion wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird 2.5 M NaOH-Lösung (10 ml) zugegeben und 10 min gerührt. Anschließend wird mit EtOAc (5 x 10 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Celite[®] filtriert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird in Diethylether (10 ml) aufgenommen. Zu dieser Lösung wird 37%-HCl-Lösung getropft bis ein $\text{pH} < 4$ erreicht ist und anschließend wird mit DCM (3x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 1 M NaOH (75 ml) versetzt, mit DCM extrahiert (3 x 25 ml), über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) und anschließender HPCL (Eluent PE/EtOAc 10/1) aufgereinigt. Das Produkt **101** wird als farbloses Öl (788.5 mg, 3.5 mmol, 35 %) dargestellt.

R_f = 0.26 (in PE/EtOAc 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.32 (dd, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 4H), 7.27 – 7.18 (m, 6H), 3.50 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit der Literatur.^[197]

(*R*)-*N*-Ethyl-1-phenyl-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)ethan-1-amin **102**



Amin **101** (209.6 mg, 0.93 mmol) wird in Ameisensäure (60 μl , 1.55 mmol, 1.67 Äq.) vorgelegt. Das Gemisch wird auf 0 °C abgekühlt und langsam Acetaldehyd (52 μl , 0.93 mmol, 1 Äq.) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch für 16 h bei 100 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird Diethylether (10 ml) zugegeben und mit 1 M HCl (10 ml) gewaschen. Nach Phasentrennung wird das Lösungsmittel der organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 10 N NaOH (10 ml) aufgenommen und mit DCM (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 10/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 2/1) und anschließender HPLC (Eluent PE/EtOAc 90/1) aufgereinigt.

$R_f = 0.45$ (in PE/EtOAc 10/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.35 (m, 4H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 6.7$ Hz, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.67 (dq, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.48 (dq, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

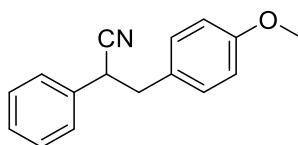
14 Rutheniumkatalysierte Nitrilalkylierung durch Wasserstoffautotransfer

14.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV7) zur Nitrilalkylierung:

In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr werden der Katalysator **38** (1.4 mg, 0.00125 mmol, 0.25 mol-%), Cs_2CO_3 (8.1 mg, 0.025 mmol, 5 mol-%) und das Substrat (0.5 mmol, 1 Äq.) in trockenem Toluol (0.5 ml) vorgelegt. Nach Zugabe des entsprechenden Benzylalkoholderivats (1 mmol, 2 Äq.) wird mit trockenem Toluol (0.5 ml) nachgespült. Das Schlenkrohr wird verschlossen und für 16 h bei 140 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Rohgemisch über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc) und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc) aufgereinigt.

14.2 Spektroskopische Daten

3-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylpropannitril **115**



115

Gemäß **AAV7** wird 2-Phenylacetonitril (57 μl , 0.5 mmol) mit 4-Methoxybenzylalkohol (124 μl , 1 mmol) zu Produkt **115** umgesetzt. Das Produkt **115** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 5/1) als weißer Feststoff (77.2 mg, 0.33 mmol, 66 %) isoliert.

$R_f = 0.63$ (in PE/EtOAc 5/1).

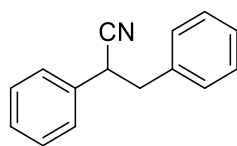
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.31 (m, 3H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.87 – 6.77 (m, 2H), 3.96 (dd, $J = 8.1, 6.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.18 – 3.03 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 158.9, 135.3, 130.3, 129.0, 128.3, 128.2, 127.5, 120.5, 114.0, 55.3, 41.4, 40.1 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 2933$ (w), 1612 (w), 1512 (s), 1442 (m), 1302 (w), 1247 (s), 1178 (m), 1032 (m), 698 (m) cm^{-1} .

HRMS (EI) m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$: 237.1154, gefunden: 237.1154.

2,3-Diphenylpropannitril **113**

**113**

Gemäß **AAV7** wird 2-Phenylacetonitril (57 μ l, 0.5 mmol) mit Benzylalkohol (104 μ l, 1 mmol) zu Produkt **113** umgesetzt. Das Produkt **113** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 5/1) als weißer Feststoff (95.5 mg, 0.46 mmol, 92 %) isoliert.

$R_f = 0.65$ (in PE/EtOAc 5/1).

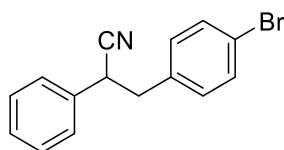
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.20 (m, 8H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 8.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.26 – 3.07 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 136.3, 135.2, 129.2, 129.0, 128.6, 128.2, 127.5, 127.4, 120.3, 42.2, 39.8 ppm.

IR (ATR, in EtOAc) $\nu = 3031$ (w), 2241 (w), 1497 (m), 1455 (s), 1075 (w), 1031 (w), 755 (s), 698 (s) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 207.1 [M^+] (22), 91.1 (100).

3-(4-Bromphenyl)-2-phenylpropannitril **116**

**116**

Gemäß **AAV7** wird 2-Phenylacetonitril (57 μ l, 0.5 mmol) mit 4-Brombenzylalkohol (187 mg, 1 mmol) zu Produkt **116** umgesetzt. Das Produkt **116** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) als weißer Feststoff (139.6 mg, 0.49 mmol, 98 %) isoliert.

$R_f = 0.41$ (in PE/EtOAc 10/1).

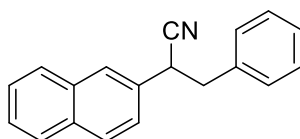
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (td, $J = 5.9, 2.8$ Hz, 3H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 7.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.16 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 135.1, 134.7, 131.7, 131.0, 129.1, 128.4, 127.5, 121.5, 120.1, 41.5, 39.5 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 3031$ (w), 1986 (w), 1489 (s), 1454 (m), 1406 (w), 1072 (m), 1012 (s), 699 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}+\text{Na}^+$: 308.0045, gefunden: 308.0022.

2-(Naphthalen-2-yl)-3-Phenylpropannitril **117**



117

Gemäß **AAV7** wird 2-(Naphthalen-2-yl)acetonitril (83.6 mg, 0.5 mmol) mit Benzylalkohol (104 μl , 1 mmol) zu Produkt **117** umgesetzt. Das Produkt **117** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) als weißer Feststoff (119.7 mg, 0.47 mmol, 93 %) isoliert.

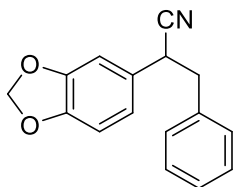
$R_f = 0.38$ (in PE/EtOAc 10/1).

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 – 7.78 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (dt, $J = 6.1, 3.4$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 7.18 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 2H), 4.19 (dd, $J = 8.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.35 – 3.20 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 136.4, 133.4, 133.0, 132.6, 129.4, 129.1, 128.8, 128.0, 127.9, 127.6, 126.8, 126.8, 126.7, 125.1, 120.5, 42.3, 40.1 ppm.

IR (ATR, in EtOAc) $\nu = 3059$ (w), 3029 (w), 1601 (m), 1509 (m), 1497 (m), 1454 (s), 859 (s), 747 (s), 699 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}+\text{Na}^+$: 280.1097, gefunden: 280.1083.

2-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-3-phenylpropannitril 118**118**

Gemäß **AAV7** wird 2-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)acetonitril (80.6 mg, 0.5 mmol) mit Benzylalkohol (104 μ l, 1 mmol) zu Produkt **118** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 5/1) und anschließender HPLC (Eluent PE/EtOAc 8/1) wird das Produkt **118** als weißer Farbstoff (83.9 mg, 0.33 mmol, 67 %) isoliert.

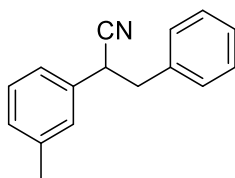
R_f = 0.54 (in PE/EtOAc 5/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 6.72 – 6.65 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.90 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 1H), 3.21 – 3.05 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 148.2, 147.5, 136.2, 129.2, 128.8, 128.7, 127.4, 121.0, 120.4, 108.5, 107.9, 101.4, 42.3, 39.5 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) ν = 2979 (m), 1705 (s), 1440 (m), 1368 (m), 1288 (s), 1256 (s), 1153 (s), 1105 (m), 1039 (s), 764 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$: 274.0838, gefunden: 274.0836.

3-Phenyl-2-(*m*-tolyl)propannitril 119**119**

Gemäß **AAV7** wird 2-(*m*-Tolyl)acetonitril (65 μ l, 0.5 mmol) mit Benzylalkohol (104 μ l, 1 mmol) zu Produkt **119** umgesetzt. Das Produkt **119** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) als farbloses Öl (97.7 mg, 0.43 mmol, 86 %) isoliert.

$R_f = 0.53$ (in PE/EtOAc 10/1).

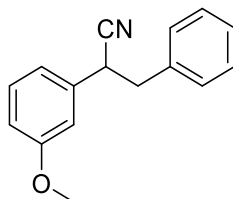
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.32 – 7.18 (m, 4H), 7.16 – 7.00 (m, 5H), 3.92 (dd, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.20 – 3.03 (m, 2H), 2.32 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 138.9, 136.5, 135.2, 129.2, 128.9, 128.9, 128.6, 128.1, 127.4, 124.5, 120.5, 42.3, 39.8, 21.4 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 3030$ (w), 2240 (w), 1607 (m), 1496 (m), 1454 (m), 783 (s), 698 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N} + \text{Na}^+$: 244.1097, gefunden: 244.1084.

2-(3-Methoxyphenyl)-3-phenylpropannitril **120**



120

Gemäß **AAV7** wird 2-(3-Methoxyphenyl)acetonitril (70 μl , 0.5 mmol) mit Benzylalkohol (104 μl , 1 mmol) zu Produkt **120** umgesetzt. Das Produkt **120** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 5/1) und anschließender HPLC (Eluent PE/EtOAc 5/1) als farbloses Öl (99.3 mg, 0.42 mmol, 84 %) isoliert.

$R_f = 0.60$ (in PE/EtOAc 5/1).

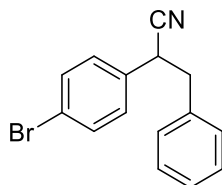
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.21 (m, 4H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 2H), 6.77 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.16 (qd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.0, 136.6, 136.3, 130.1, 129.2, 128.7, 127.4, 120.3, 119.7, 113.8, 113.2, 55.3, 42.1, 39.8 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 2936$ (w), 2241 (w), 1602 (s), 1587 (m), 1492 (s), 1455 (s), 1265 (s), 1148 (m), 1049 (m), 782 (m), 697 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z berechnet für $C_{16}H_{15}NO+Na^+$: 260.1046, gefunden: 260.1024.

2-(4-Bromphenyl)-3-phenylpropannitril **121**



121

Gemäß **AAV7** wird 4-Bromphenylacetonitril (98.0 mg, 0.5 mmol) mit Benzylalkohol (104 μ l, 1 mmol) zu Produkt **121** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 5/1) wird das Produkt **121** als blassgelber Feststoff (133 mg, 0.46 mmol, 93 %) isoliert.

R_f = 0.65 (in PE/EtOAc 5/1).

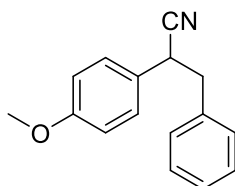
1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 4H), 7.13 – 7.07 (m, 3H), 3.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.27 – 3.01 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 135.8, 134.1, 132.2, 129.2, 129.2, 128.7, 127.5, 122.3, 119.9, 42.0, 39.2 ppm.

IR (ATR, in $CDCl_3$) ν = 3030 (w), 1488 (s), 1455 (m), 1406 (w), 1074 (m), 1012 (s), 700 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $C_{15}H_{12}BrN+Na^+$: 308.0045, gefunden: 308.0042.

2-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylpropannitril **122**



122

Gemäß **AAV7** wird 4-Methoxyphenylacetonitril (68 μ l, 0.5 mmol) mit Benzylalkohol (104 μ l, 1 mmol) zu Produkt **122** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 5/1) und anschließender HPLC wird das Produkt **122** als weißer Feststoff (86.6 mg, 0.37 mmol, 73 %) isoliert.

$R_f = 0.50$ (in PE/EtOAc 5/1).

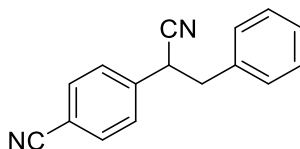
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 7.14 (td, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 4H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.14 (qd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.5, 136.5, 129.4, 128.8, 128.7, 127.5, 127.3, 120.8, 114.5, 55.5, 42.4, 39.1 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 1612$ (m), 1513 (s), 1455 (w), 1303 (w), 1253 (s), 1181 (m), 1032 (m), 700 (m) cm^{-1} .

MS (ESI) m/z : 260.11 [$\text{M} + \text{Na}^+$] (100), 123.05 (18).

4-(1-Cyano-2-phenylethyl)benzonitril **123**



123

Gemäß **AAV7** wird 4-(Cyanomethyl)benzonitril (71.1 mg, 0.5 mmol) mit Benzylalkohol (104 μ l, 1 mmol) zu Produkt **123** umgesetzt. Das Produkt **123** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 5/1 \rightarrow 3/1) als weißer Feststoff (15.3 mg, 0.065 mmol, 13 %) isoliert.

$R_f = 0.30$ (in PE/EtOAc 5/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 4.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.27 – 3.09 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 140.2, 135.1, 132.8, 129.2, 128.8, 128.4, 127.8, 119.2, 118.1, 112.5, 41.8, 39.7 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 2934$ (w), 2228 (s), 1605 (w), 1498 (m), 835 (s), 701 (s), 575 (s) cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 255.09 $[\text{M}+\text{Na}^+]$ (100), 250.13 (67).

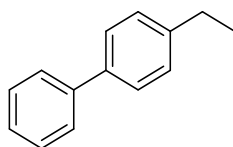
15 Rutheniumkatalysierte Oxidations-Kondensationssequenz

15.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV8) zur sequenziellen 1,2-Difunktionalisierung:

In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr werden der Katalysator **38** (2.8 mg, 0.0025 mmol, 0.125 mol-%), das Startmaterial (2 mmol, 1 Äq.) und TBHP (2 mmol, 1 Äq.) in trockenem Benzol (2.0 ml, 1 M) vorgelegt. Das Schlenkrohr wird verschlossen und für 22 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wird für 1 h bei 80 °C gerührt, um überschüssiges TBHP zu zersetzen. Nach Abkühlen auf RT wird erst das entsprechende Benzylalkoholderivat (15 mmol, 7.5 Äq.) und anschließend NaOtBu (0.75 mmol, 37.5 mol-%) zugegeben. Das Schlenkrohr wird verschlossen und für 16 h bei 140 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Rohgemisch über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohgemisch wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc) und ggf. per anschließender HPLC aufgereinigt. Die Ausbeuten sind basierend auf reisoliertem Startmaterial angegeben.

15.2 Synthese von Startmaterialien

4-Ethyl-1,1'-biphenyl **272**^[198]



272

1-Brom-4-Ethylbenzol (1.11 g, 6 mmol, 1 Äq.) und K_2CO_3 (3.32 g, 24 mmol, 4 Äq.) werden in einem Solvensgemisch (Toluol/ H_2O /EtOH 2/1/1 v/v/v, 6 ml, 0.1 M) vorgelegt. Die Lösung wird für 1 h mit N_2 -Strom entgast und anschließend $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (346.7 mg, 0.3 mol, 5 mol-%) und Phenylboronsäure (951.1 mg, 7.8 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wird auf 95 °C

erwärmt und für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben (10 ml) und mit DCM (10 ml) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (2 x 5 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit demin. H_2O (1 x 40 ml), ges. NaHCO_3 -Lösung (1 x 40 ml) und ges. NaCl -Lösung (1 x 30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 90/1 \rightarrow 40/1 \rightarrow 20/1) aufgereinigt. Das Produkt **272** wird als weißer Feststoff (1.04 g, 5.72 mmol, 95 %) isoliert.

$R_f = 0.72$ (in PE/EtOAc 40/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 2.68 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm.

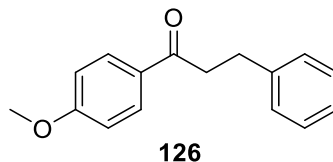
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 144.0, 141.5, 138.8, 129.1, 128.7, 127.4, 127.3, 127.2, 28.9, 15.9 ppm.

IR (ATR, in DCM) $\nu = 2963$ (m), 1601 (w), 1485 (m), 1451 (m), 834 (s), 758 (s), 695 (s), 503 (m) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 182 (52), 167 (100), 152 (14).

15.3 Spektroskopische Daten

1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylpropan-1-on **126**



4-Ethylanisol wird mit Benzylalkohol nach **AAV8** zu **126** und **127** umgesetzt.

Produkt **126** wird als weißer Feststoff (67.3 mg, 0.28 mmol, 22 %) isoliert.

$R_f = 0.58$ (in PE/EtOAc 5/1).

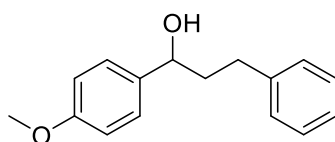
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.17 – 3.08 (m, 2H), 2.94 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 197.8, 163.5, 141.5, 130.3, 128.5, 128.5, 126.1, 113.8, 113.6, 55.5, 40.1, 30.4 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 1668$ (m), 1599 (s), 1574 (w), 1254 (s), 1208 (w), 1170 (s), 1027 (m), 905 (s), 839 (m), 727 (s), 697 (s) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 240 (48), 135 (100).

1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylpropan-1-ol **127**



127

Produkt **127** als farbloses Öl (92.1 mg, 0.38 mmol, 29 %) isoliert.

$R_f = 0.34$ (in PE/EtOAc 5/1).

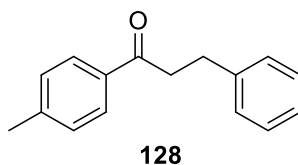
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.30 – 7.24 (m, 4H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 4.62 (dd, $J = 7.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.77 – 2.58 (m, 2H), 2.13 (dddd, $J = 13.6, 9.5, 7.5, 5.9$ Hz, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.84 (bs, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.2, 142.0, 136.8, 128.6, 128.5, 127.3, 125.9, 114.0, 73.6, 55.4, 40.5, 32.3 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 3392$ (bw), 2933 (w), 1610 (w), 1511 (s), 1454 (w), 1302 (w), 1244 (s), 1175 (m), 1032 (s), 831 (m), 699 (m), 548 (w) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 224 (100), 209 (17), 193 (23), 137 (29), 115 (32),

3-Phenyl-1-(*p*-tolyl)propan-1-on **128**



1-Ethyl-4-methylbenzol wird mit Benzylalkohol nach **AAV8** zu **128** und **129** umgesetzt.

Produkt **128** wird als weißer Feststoff (26.9 mg, 0.12 mmol, 6 %) isoliert.

$R_f = 0.73$ (in PE/EtOAc 5/1).

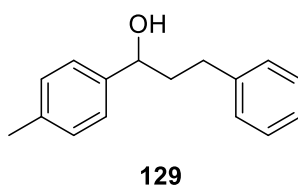
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 7H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 3.06 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 199.0, 144.0, 141.5, 134.5, 129.4, 128.6, 128.6, 128.3, 126.2, 40.5, 30.4, 21.8 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 1679$ (s), 1606 (s), 1453 (m), 1180 (m), 974 (m), 745 (m), 699 (s) cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 247 (54), 235 (21), 119 (100).

3-Phenyl-1-(*p*-tolyl)propan-1-ol **129**



Produkt **129** wird als farbloses Öl (70.2 mg, 0.31 mmol, 15 %) isoliert.

$R_f = 0.47$ (in PE/EtOAc 5/1).

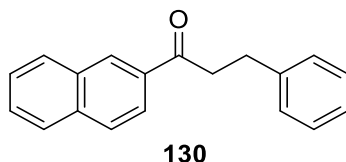
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.14 (m, 9H), 4.66 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.70 (qdd, $J = 13.9, 9.4, 6.3$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 – 1.95 (m, 2H), 1.74 (bs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 142.0, 141.7, 137.5, 129.3, 128.6, 128.5, 126.0, 126.0, 73.9, 40.5, 32.2, 21.3 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 3352$ (bw), 2921 (w), 1496 (w), 1454 (m), 818 (s), 749 (m), 699 (s), 540 (m) cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%): 249 [M+Na] (100), 117 (21), 105 (20).

1-(Naphthalen-2-yl)-3-phenylpropan-1-on 130



2-Ethyl-naphthalen wird mit Benzylalkohol nach AAV8 zu **130** und **131** umgesetzt.

Produkt **130** wird als gelber Feststoff (14.1 mg, 0.05 mmol, 7 %) isoliert.

R_f = 0.60 (in PE/EtOAc 10/1).

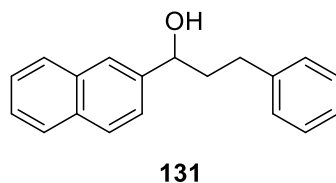
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 8.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.50 (dddd, J = 20.3, 8.1, 6.9, 1.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 7.12 (ddt, J = 6.5, 4.9, 3.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 198.8, 141.5, 135.5, 134.3, 132.6, 129.6, 129.5, 128.4, 128.4, 128.3, 127.7, 126.7, 126.0, 123.7, 40.4, 30.1 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) ν = 1678 (s), 1626 (m), 1598(w), 1494 (m), 1453 (m), 1367 (m), 1182 (s), 822 (m), 747 (s), 699 (s), 476 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}+\text{Na}^+$: 285.1250, gefunden: 285.1251.

1-(Naphthalen-2-yl)-3-phenylpropan-1-ol 131



Produkt **131** wird als weißer Feststoff (42.0 mg, 0.16 mmol, 20 %) isoliert.

R_f = 0.52 (in PE/EtOAc 5/1).

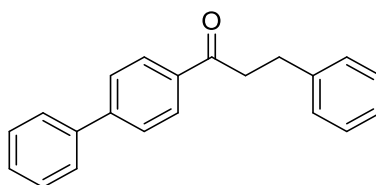
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.85 – 7.77 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.82 (dd, $J = 7.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.72 (qdd, $J = 13.9, 9.2, 6.4$ Hz, 2H), 2.27 – 2.04 (m, 2H), 1.96 (bs, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 141.9, 141.8, 133.3, 133.0, 128.5, 128.4, 128.4, 128.0, 127.7, 126.2, 125.9, 125.9, 124.7, 124.1, 74.0, 40.4, 32.1 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) $\nu = 3353$ (bw), 1601 (m), 1495 (m), 1453 (m), 1059 (m), 817 (s), 745 (s), 698 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z berechnet für C₁₉H₁₈O+Na⁺: 285.1250, gefunden: 285.1251.

1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-3-phenylpropan-1-on **132**



132

4-Ethyl-1,1'-biphenyl wird mit Benzylalkohol nach **AAV8** zu **132** und **133** umgesetzt.

Produkt **132** wird als weißer Feststoff (28.6 mg, 0.1 mmol, 15 %) isoliert.

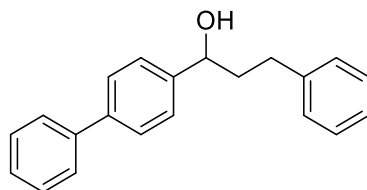
R_f = 0.69 (in PE/EtOAc 5/1).

¹H NMR (300 MHz, Methylenchlorid-*d*₂) δ 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.46 (tt, $J = 6.4, 1.1$ Hz, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 2H), 3.05 (dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, Methylenchlorid-*d*₂) δ 198.9, 145.9, 141.9, 140.2, 129.3, 128.9, 128.8, 128.6, 127.6, 127.5, 126.4, 40.8, 30.5 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) $\nu = 1679$ (s), 1602 (m), 1404 (w), 1195 (m), 754 (s), 728 (m), 693 (s), 522 (m) cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%): 309 [M+Na]⁺ (100), 287 (40), 181 (18), 105 (18).

1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-3-phenylpropan-1-ol 133**133**

Produkt **133** wird als weißer Feststoff (103.8 mg, 0.36 mmol, 53 %) isoliert.

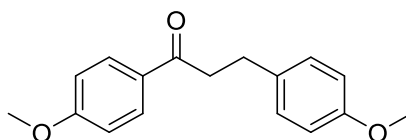
$R_f = 0.52$ (in PE/EtOAc 5/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 7.59 (dq, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 4H), 7.47 – 7.38 (m, 4H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 2.81 – 2.61 (m, 2H), 2.17 – 1.98 (m, 2H), 1.96 (bs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 144.4, 142.4, 141.2, 140.7, 129.2, 128.8, 128.7, 127.7, 127.5, 127.4, 126.8, 126.2, 73.9, 41.1, 32.5 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 3274$ (bw), 1486 (m), 1453 (s), 1028 (m), 1003 (m), 837 (s), 764 (s), 731 (m), 697 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O} + \text{Na}^+$: 311.1406, gefunden: 311.1401.

1,3-Bis(4-methoxyphenyl)propan-1-on 134**134**

Ausgehend von 4-Ethylanisol wird mit 4-Methoxybenzylalkohol nach **AAV8** zu **134** und **135** umgesetzt.

Produkt **134** wird als weißer Feststoff (59.5 mg, 0.22 mmol, 17 %) isoliert.

$R_f = 0.60$ (in PE/EtOAc 5/1).

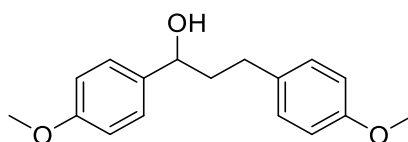
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.87 – 6.80 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 198.1, 163.5, 158.1, 133.6, 130.4, 130.1, 129.4, 114.0, 113.8, 55.6, 55.4, 40.5, 29.6 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 1672$ (m), 1597 (s), 1575 (w), 1509 (s), 1301 (w), 1241 (s), 1209 (m), 1167 (s), 1028 (s), 977 (m), 822 (s) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 270 (46), 135 (100), 121 (47).

1,3-Bis(4-methoxyphenyl)propan-1-ol **135**



135

Produkt **135** wird als weißer Feststoff (73.5 mg, 0.27 mmol, 21 %) isoliert.

$R_f = 0.40$ (in PE/EtOAc 5/1).

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 4.62 (dd, $J = 7.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.71 – 2.53 (m, 2H), 2.10 (dddd, $J = 13.7, 9.3, 7.7, 6.0$ Hz, 1H), 1.97 (ddt, $J = 13.5, 9.5, 6.1$ Hz, 1H), 1.78 (bs, $J = 6.6$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.2, 157.9, 136.9, 134.0, 129.4, 127.3, 114.0, 113.9, 73.6, 55.4, 55.4, 40.7, 31.3 ppm.

IR (ATR, in EtOAc) $\nu = 2934$ (w), 1610 (m), 1509 (s), 1300 (w), 1239 (s), 1175 (s), 1032 (s), 829 (s) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 272 (1), 254 (100), 239 (15), 223 (42), 208 (7), 145 (20), 137 (34).

16 Rutheniumkatalysierte Deuterierung

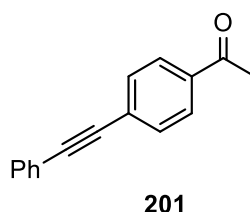
16.1 Allgemeine Hinweise

E/Z-Verhältnisse wurden aus dem NMR des Rohgemisches mit internem Standard bestimmt. Der Deuterierungsgrad wurde durch Vergleich der Integrale von deuteriertem Substrat mit den Integralen des nicht-deuterierten Substrats bestimmt. Im Falle der isomerielabilen (*Z*)-Verbindungen einiger Olefine wurde das aufgenommene Spektrum mit Literaturwerten verglichen und so der Deuterierungsgrad bestimmt. Deuterierungsgrade niedriger als 10 % wurden aus Gründen der Messungengenauigkeit nicht als Deuterierung markiert. Im Falle von leicht flüchtigen Substraten wurde das Lösungsmittel durch THF-*d*₈ ersetzt und das NMR ohne Aufarbeitung aufgenommen.

Der Vollständigkeithalber sind alle Resultate der Deuterierungsexperimente aufgeführt, jedoch nur die von mir durchgeführten Reaktionen sind spektroskopisch beschrieben.

16.2 Synthese des Startmaterials

4-(Phenylethynyl)acetophenon **201**



4-Iodacetophenon (1.72 g, 7.0 mmol, 1.0 Äq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49.1 mg, 0.07 mmol, 1 mol-%), CuI (53.3 mg, 0.28 mmol, 4 mol-%) und Phenylacetylen (0.77 ml, 7 mmol, 1 Äq.) werden in THF/NEt₃ (1:1 v/v, 14 ml) gelöst. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend durch Zugabe von demin. Wasser (17.5 ml) gequencht. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Et₂O (4 x 18 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Das Produkt **201** wird als weißer Feststoff (1.24 g, 5.6 mmol, 80 %) erhalten.

R_f = 0.26 (in PE/EtOAc 10/1).

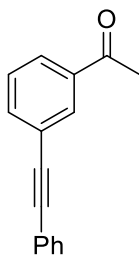
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 197.3, 136.2, 131.8, 131.7, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 122.7, 92.7, 88.6, 26.6 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) ν = 2218 (m), 1676 (s), 1601 (m), 1553 (m), 1485 (m), 1442 (m), 1433 (m), 1423 (m), 1404 (m), 1359 (m), 1262 (m), 1180 (m), 1142 (m), 1108 (m) cm^{-1} .

HRMS (EI) m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}$: 220.0888, gefunden: 220.0890.

3-(Phenylethynyl)acetophenon **204**



204

3-Bromacetophenon (1.99 g, 10 mmol, 1 Äq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (140.4 mg, 0.2 mmol, 0.02 Äq.) und CuI (114.3 mg, 0.6 mmol, 0.06 Äq.) werden in NEt_3 (30 ml) gemischt und für 5 min gerührt. Phenylacetylen (1.32 ml, 12 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird für 15 h unter Rückfluss gerührt. Eine ges. NH_4Cl -Lösung (10 ml) wird hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10/1) aufgereinigt. Das Produkt **204** wird als blassbraune Kristalle (1.344 g, 8.82 mmol, 88 %) dargestellt.

R_f = 0.41 (in PE/EtOAc 10/1).

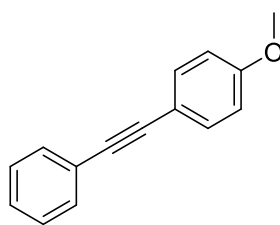
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.11 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 2.63 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ 197.5, 137.4, 136.0, 131.8, 131.7, 128.9, 128.8, 128.6, 128.0, 124.1, 122.9, 90.6, 88.4, 26.8 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) ν = 3062 (w), 1686 (s), 1600 (w), 1573 (w), 1492 (w), 1422 (w), 1357 (m), 1315 (w), 1280 (w), 1244 (s) cm^{-1} .

MS (ESI) m/z : calcd für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}+\text{Na}^+$: 243.0780, gefunden: 243.0795.

4-(Phenylethynyl)anisol **140**



140

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (70.2 mg, 0.1 mmol, 0.01 Äq.) und CuI (76.2 mg, 0.4 mmol, 0.04 Äq.) werden mit THF (10 ml) gemischt. Phenylacetylen (1.1 ml, 10 mmol, 1 Äq.) und 1-Iod-4-Methoxybenzol (2.340 g, 10 mmol, 1 Äq.) werden hinzugefügt. Nach Zugabe von NEt_3 (10 ml) wird die Reaktion bei RT für 16 h gerührt und dann mit demin. H_2O (25 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (4 x 25 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 90/1 \rightarrow 40/1) aufgereinigt. Das Produkt **140** wird als gelber Feststoff (1.64 g, 7.87 mmol, 79 %) isoliert.

R_f = 0.6 (in PE/EtOAc 10/1).

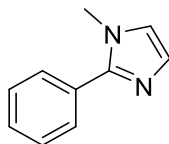
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.54 – 7.44 (m, 4H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.8, 133.2, 131.6, 128.4, 128.1, 123.8, 115.6, 114.2, 89.5, 88.2, 55.5 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) ν = 3011 (w), 2214 (w), 1605 (m), 1593 (m), 1509 (s), 1440 (m), 1288 (m), 1249 (s), 1176 (m), 1027 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 208 (100), 193 (46), 165 (35), 139 (8).

***N*-Methyl-2-phenyl-1*H*-imidazol 155**



155

2-Phenylimidazol (721 mg, 5 mmol, 1 Äq.) wird in Toluol (25 ml) gelöst und TBAI (129 mg, 0.35 mmol, 0.07 Äq.) wird hinzugefügt. Eine wässrige NaOH-Lösung (25 ml, 50 wt%, 5 Äq.) wird hinzugegeben und das zweiphasige System stark gerührt. MeI (0.32 ml, 5.05 mmol, 1.1 Äq.) wird hinzugefügt und das Gemisch für 15 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von Toluol (20 ml) und demin. H₂O (20 ml) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (3x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient EtOAc → EtOAc/MeOH 100/5) aufgereinigt. Das Produkt **155** wird als oranges Öl (209 mg, 1.32 mmol, 26 %) isoliert.

R_f = 0.30 (in EtOAc).

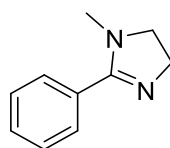
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 148.0, 130.7, 128.8, 128.8, 128.6, 128.5, 122.4, 34.6 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) ν = 1499 (w), 1475 (m), 1405 (m), 1279 (m), 1139 (w), 1075 (w), 1019 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₀H₁₀N₂+H⁺: 159.0917, gefunden: 159.0932.

1-Methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol 161

**161**

2-Phenyl-2-imidazolin (731 mg, 5 mmol, 1 Äq.) wird in THF (17 ml) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. *n*-Butyllithium (3.16 ml, 1.6 M in Hexan, 5.05 mmol, 1.01 Äq.) wird tropfenweise hinzugefügt und das Gemisch wird für 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Methyljodid (0.32 ml, 5.05 mmol, 1.01 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktion wird 5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in DCM (10 ml) gelöst. Die Lösung wird mit demin. H_2O (3 x 10 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent DCM/MeOH/ NEt_3 60/5/1) aufgereinigt. Das Produkt **161** wird als farbloses Öl (611 mg, 3.81 mmol, 76 %) isoliert.

$R_f = 0.14$ (in DCM/MeOH/ NEt_3 60/5/1).

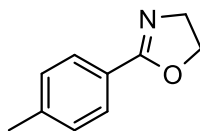
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 3.88 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 4.46 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 168.3, 131.1, 130.0, 128.5, 128.3, 54.2, 53.0, 36.6 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 2828$ (w), 2861 (w), 1611 (m), 1594 (s), 1447 (w), 1330 (w), 1276 (s), 1184 (w), 1060 (s), 1025 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2 + \text{H}^+$: 161.1073, gefunden: 161.1084.

2-(4-Methylphenyl)-4,5-dihydrooxazol **167**

**167**

4-Methylbenzoesäure (2.723 g, 20 mmol, 1 Äq.) und Thionylchlorid (4.37 ml, 60 mmol, 3 Äq.) werden für 24 h bei RT gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in DCM (8.3 ml) gelöst und langsam zu einer auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$

gekühlten Lösung von Ethanolamin (2.4 ml, 40 mmol, 2 Äq.) in DCM (5 ml) hinzuge tropft. Das Gemisch wird für 2.5 h bei RT gerührt und abfiltriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird unter Rühren langsam mit Thionylchlorid (3 ml, 40 mmol, 2 Äq.) versetzt. Anschließend wird Et₂O (20 ml) hinzugefügt, um das Oxazolinhydrochlorid auszufällen. Der Feststoff wird abfiltriert, durch langsame Zugabe einer wässrigen NaOH-Lösung (20 wt%) neutralisiert und mit Et₂O (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **167** wird als weißer Feststoff (2.85 g, 17.7 mmol, 88 %) erhalten.

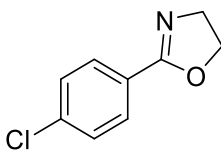
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.41 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.7, 141.6, 129.0, 128.1, 125.0, 67.5, 54.9, 21.5 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) $\nu = 3035$ (w), 2973 (w), 2935 (w), 2904 (w), 2878 (w), 1647 (s), 1611 (m), 1517 (w), 1543 (w), 1514 (m), 1479 (w), 1448 (w), 1409 (w), 1357 (m), 1327 (w), 1311 (w), 1256 (m), 1195 (w), 1183 (w), 116 (w), 1066 (s), 1020 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₀H₁₁NO+H⁺: 162.0913, gefunden: 162.0927.

2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydrooxazol **170**



170

4-Chlorbenzoesäure (3.131 g, 20 mmol, 1 Äq.) wird in DCM (60 ml) gelöst und DMF (5 Tropfen) hinzugefügt. Das Gemisch wird auf 0 °C gekühlt und für 5 min gerührt. Oxalylchlorid (2.23 ml, 26 mmol, 1.3 Äq.) wird langsam hinzugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in DCM (8 ml) gelöst und langsam zu einer 0 °C kalten Lösung von Ethanolamin (2.40 ml, 40 mmol, 2 Äq.) in DCM (5 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 2.5 h bei RT gerührt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt

und langsam mit Thionylchlorid (2.91 ml, 40 mmol, 2 Äq.) versetzt. Et₂O wird hinzugefügt um das Rohprodukt auszufällen. Nach Filtration wird der Filterkuchen mit einer wässrigen NaOH-Lösung (20 wt%) neutralisiert und mit Et₂O (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **170** wird ohne weitere Aufreinigung als gelbe Kristalle (1.07 g, 5.91 mmol, 30 % über 2 Schritte) erhalten.

R_f = 0.34 (in PE/EtOAc 1/1).

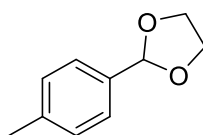
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.88 (dt, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.39 (dt, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 2H), 4.44 (td, *J* = 9.5, 0.7 Hz, 2H), 4.06 (td, *J* = 9.5, 0.8 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.9, 137.5, 129.6, 128.7, 126.4, 67.9, 55.1 ppm.

IR (ATR, in CDCl₃) ν = 2978 (w), 2937 (w), 2882 (w), 1650 (s), 1598 (m), 1490 (m), 1405 (m), 1361 (m), 1260 (m), 1177 (w), 1090 (m), 1066 (s), 1014 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für C₉H₈ClNO+H⁺: 182.0367, gefunden:182.0377.

2-(*p*-Tolyl)-1,3-dioxolan **182**



182

4-Methylbenzaldehyd (0.83 ml, 7 mmol, 1 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (66.6 mg, 0.35 mmol, 0.05 Äq.) werden in Toluol (15 ml) gelöst. Ethylenglycol (1.57 ml) wird hinzugefügt und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss in einer Dean-Stark-Apparatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird eine ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen. Nach trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 10/1→5/1) aufgereinigt. Das Produkt **182** wird als farbloses Öl (671 mg, 4.08 mmol, 58 %) isoliert.

R_f = 0.21 (in PE/EtOAc 10/1).

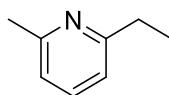
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (Avance 101 MHz, Chloroform-*d*) δ 139.1, 135.1, 129.2, 126.5, 103.9, 65.4, 21.4 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) ν 3371 (b), 2883 (w), 1702 (m), 1687 (m), 1604 (w), 1386 (m), 1208 (m), 1168 (w), 1077 (s), 1021 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{-H}^+$: 163.0759, gefunden: 163.0757.

2-Ethyl-6-methylpyridin **194**^[199]



194

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wird Lutidin (1.74 ml, 15 mmol, 1 Äq) in trockenem THF (19 ml) gelöst und anschließend NEt_3 (2.1 ml, 15 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird auf -40°C gekühlt und langsam mit *n*-BuLi (2.5 M, 6.9 ml, 17.1 mmol, 1.14 Äq.) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch für 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf 0°C erwärmt. Iodmethan (0.94 ml, 15 mmol, 1 Äq.) wird langsam zugetropft und das Gemisch wird nach Entfernen des Kühlbads für 1 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Reaktion durch Zugabe von EtOAc (10 ml) gequencht. Das Gemisch wird mit demin. Wasser (2 x 10 ml) und Brine (10 ml) gewaschen und die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 5:1) aufgereinigt. Das Produkt **194** wird als farbloses Öl (865.3 mg, 7.14 mmol, 48 %) erhalten.

$R_f = 0.50$ (in PE/EtOAc 2/1).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.99 – 6.87 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.1, 157.7, 136.7, 120.4, 118.8, 31.6, 24.6, 14.3 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 2959$ (m), 2924 (s), 2853 (m), 1734 (m), 1625 (w), 1592 (w), 1459 (m), 1377 (w), 1260 (s), 1096 (s), 1021 (m), 799 (s) cm^{-1} .

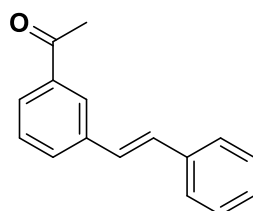
HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}+\text{H}^+$: 122.0964, gefunden: 122.0965.

16.3 Synthese der Referenzverbindungen

(*E/Z*)-1-(3-Styrylphenyl)ethan-1-on

1-(3-(Phenylethynyl)phenyl)ethan-1-on **204** (110.1 mg, 0.5 mmol, 1 Äq.), $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33** (12 mg, 0.0125 mmol, 0.025 Äq.), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol, 0.1 Äq.) und Zink (65.4 mg, 1 mmol, 2 Äq.) werden in Dioxan (1 ml) suspensiert. Demin. H_2O (72 μl , 4 mmol, 8 Äq.) wird zugegeben und das Gemisch für 16 h bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent PE/EtOAc 10:1) und anschließender HPLC (Eluent PE/EtOAc 10:1) in die beiden Isomere aufgetrennt.

(*E*)-1-(3-Styrylphenyl)ethan-1-on



Als weißer Feststoff (20 mg, 0.09 mmol, 18 %) isoliert.

$R_f = 0.30$ (in PE/EtOAc 10/1).

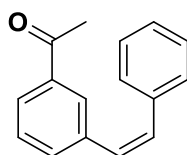
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 8.08 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.72 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 198.0, 138.0, 137.5, 137.4, 133.8, 131.8, 129.6, 129.3, 129.1, 128.9, 128.7, 127.8, 127.0, 26.7 ppm.

IR (ATR, in CD_2Cl_2) $\nu = 3028$ (w), 1681 (s), 1597 (w), 1577 (w), 1494 (w), 1427 (w), 1357 (m), 1280 (m), 1242 (m), 960 (m), 791 (m), 750 (m), 691 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}+\text{H}^+$: 223.1117, gefunden: 223.1111.

(Z)-1-(3-Styrylphenyl)ethan-1-on



Als farbloses Öl (22 mg, 0.1 mmol, 20 %) isoliert.

$R_f = 0.43$ (in PE/EtOAc 10/1).

^1H NMR (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 3.6$ Hz, 5H), 6.71 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm.

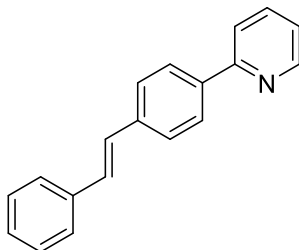
^{13}C NMR (126 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 198.1, 138.2, 138.1, 137.3, 131.1, 130.2, 129.3, 129.1, 128.4, 127.9, 127.7, 127.0, 126.4, 27.0 ppm.

IR (ATR, in CD_2Cl_2) $\nu = 1681$ (s), 1576 (w), 1429 (w), 1357 (m), 1261 (s), 1194 (w), 770 (m), 689 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}+\text{H}^+$: 223.1117, gefunden: 223.1102.

(E/Z)-2-(4-Styrylphenyl)pyridin

2-(4-(Phenylethynyl)phenyl)pyridin **195** (127.7 mg, 0.5 mmol, 1 Äq.), $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (12 mg, 0.0125 mmol, 0.025 Äq.), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol, 0.1 Äq.) und Zn (65.4 mg, 1 mmol, 2 Äq.) werden in 1,4-Dioxan (1 ml) suspensiert. Nach Zugabe von demin. H_2O (72 μl , 4 mmol, 8 Äq.) wird das Gemisch für 16 h bei 80°C gerührt. Anschließend wird das Gemisch über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 20/1 \rightarrow 10/1) und anschließender HPLC (Eluent PE/EtOAc 10/1) in die beiden Isomere aufgetrennt.

(E)-2-(4-Styrylphenyl)pyridin

Das Produkt wird als weißer Feststoff (97.5 mg, 0.38 mmol, 75 %) isoliert.

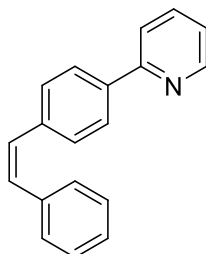
$R_f = 0.23$ (in PE/EtOAc 20/1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 8.69 – 8.62 (m, 1H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 156.9, 150.0, 138.8, 138.3, 137.6, 137.0, 129.5, 129.1, 128.4, 128.2, 127.4, 127.2, 126.9, 122.5, 120.5 ppm.

IR (ATR, in DCM) $\nu = 3049$ (w), 1583 (m), 1462 (m), 1433 (m), 1260 (m), 965 (m), 776 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}+\text{H}^+$: 258.1277, gefunden: 258.1276.

(Z)-2-(4-Styrylphenyl)pyridin

Das Produkt wird als farbloses Öl (32.9 mg, 0.12 mmol, 25 %) isoliert.

$R_f = 0.34$ (in PE/EtOAc 20/1).

^1H NMR (500 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 8.63 (dt, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 4H), 6.70 – 6.61 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 157.0, 150.0, 138.4, 138.4, 137.6, 137.0, 131.2, 130.1, 129.6, 129.2, 128.6, 127.6, 126.9, 122.5, 120.4 ppm.

IR (ATR, in DCM) $\nu = 3008$ (w), 1585 (s), 1572 (m), 1433 (s), 1296 (w), 1015 (m), 876 (m), 783 (s), 742 (s), 697 (s) cm^{-1} .

HRMS (EI) m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}$: 257.1204, gefunden: 257.1197.

16.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften

16.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Deuterierung nach CuI-Protokoll (AAV9)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr werden $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33** (2.5 mol-%), CuI (10 mol-%) und Zink (2 Äq.) im Stickstoffgegenstrom vorgelegt. Nach Zugabe von 1,4-Dioxan (1 ml) wird das Substrat (0.5 mmol) zugegeben. Zuletzt wird D_2O (8 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wird für die angegebene Zeit bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc). Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und ein Roh-NMR wird mit Mesitylen (1 Äq., 0.5 mmol) als internem Standard gemessen. Die Produkte werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

16.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Deuterierung nach KOD/Zn-Protokoll (AAV10)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr werden $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33** (2.5 mol-%) und Zink (2 Äq.) im Stickstoffgegenstrom vorgelegt. Nach Zugabe von 1,4-Dioxan (1 ml) wird das Substrat (0.5 mmol) zugegeben. KOD in D_2O (25 mol-%, 40 wt% in D_2O , 98 atom % D) und D_2O (8 Äq.) werden zugegeben. Das Gemisch wird für die angegebene Zeit bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc). Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und ein Roh-NMR wird mit Mesitylen (1 Äq., 0.5 mmol) als internem Standard gemessen. Die Produkte werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

16.4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Deuterierung nach KOD-Protokoll (AAV11)

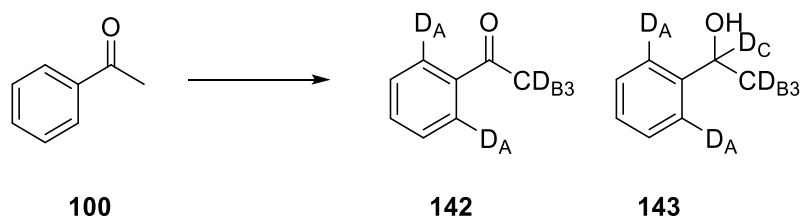
In einem ausgeheizten Schlenkrohr wird $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33** (2.5 mol-%) im Stickstoffgegenstrom vorgelegt. Nach Zugabe von 1,4-Dioxan (1 ml) wird das Substrat (0.5 mmol) zugegeben. KOD in D_2O (25 mol-%, 40 wt% in D_2O , 98 atom % D) und D_2O (8 Äq.) werden zugegeben und das Gemisch für die angegebene Zeit bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc). Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und ein Roh-NMR wird mit Mesitylen (1 Äq., 0.5 mmol) als internem Standard gemessen. Die Produkte werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

16.5 Deuterierte Verbindungen

Im Folgenden wird anhand eines Beispiels die Vorgehensweise zur Bestimmung des Deuterierungsgrads aufgezeigt. In blau sind die Protonen markiert, die als Referenz dienen, in rot jene Protonen, die Isotopengetauscht werden.

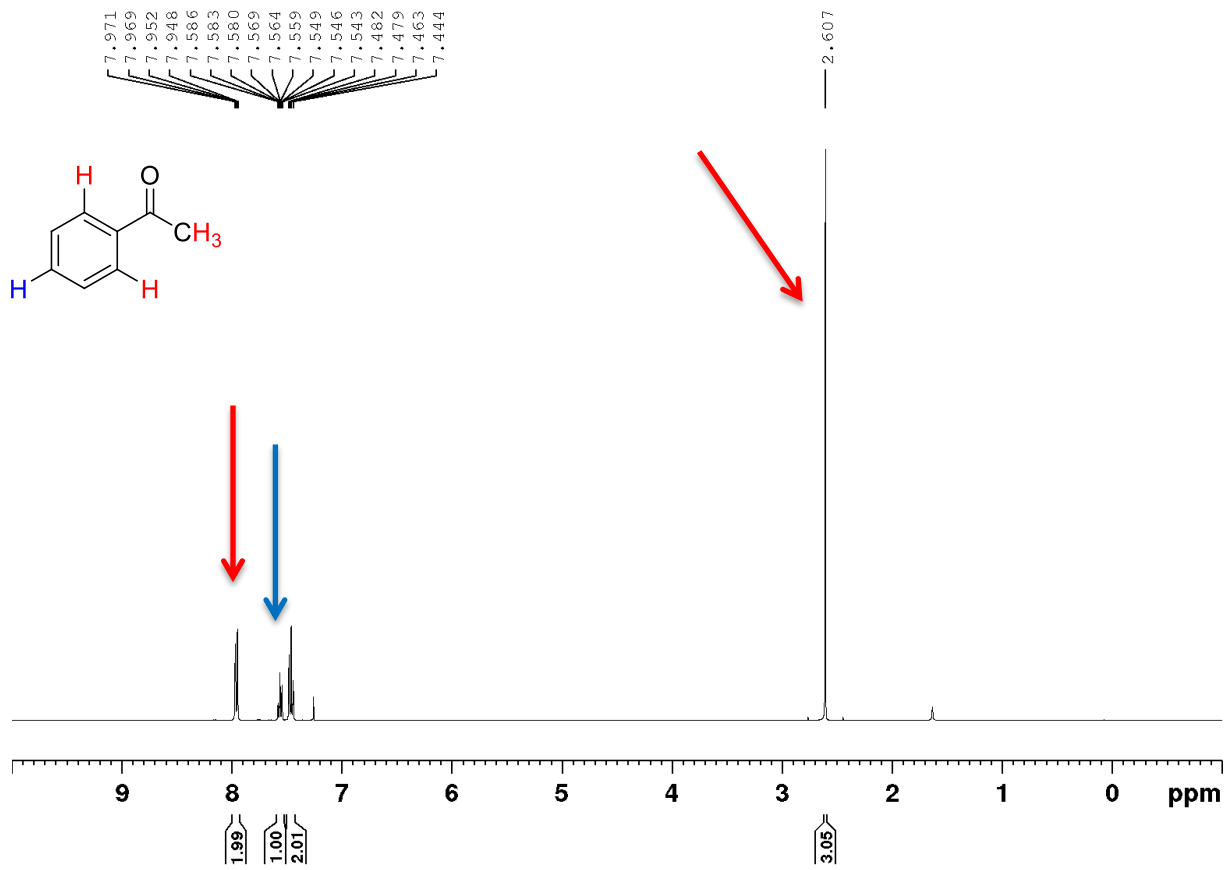
Für die darauf folgenden Verbindungen werden nur die Integrale und die tabellarische Übersicht angegeben.

Acetophenon **100**

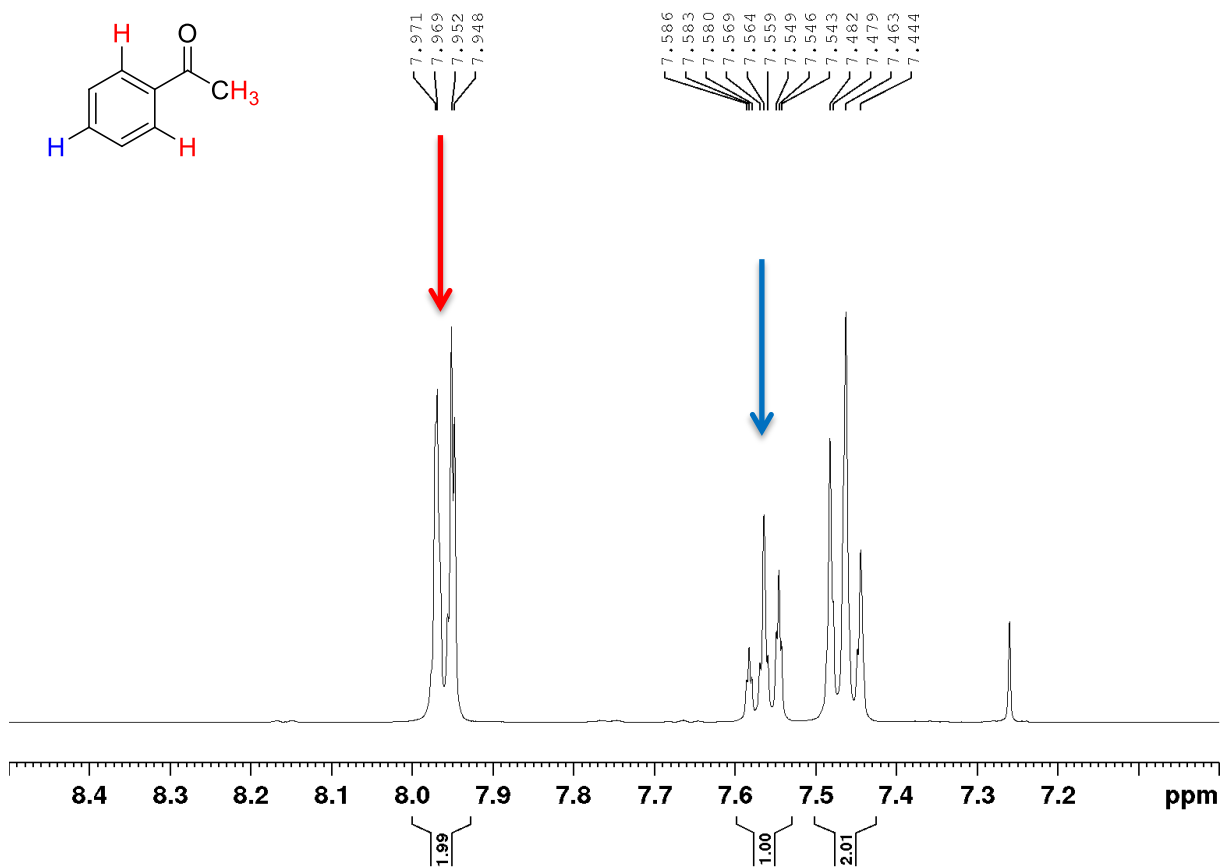


	142					143			
	<i>t</i>	D _A	D _B	D _C	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	Ausbeute
CuI	16 h	89%	n.o.	n.b.	98%	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
KOD/Zn	16 h	50%	79%	n.b.	25%	51%	75%	69%	45%
	62 h	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	65%	74%	81%	78%

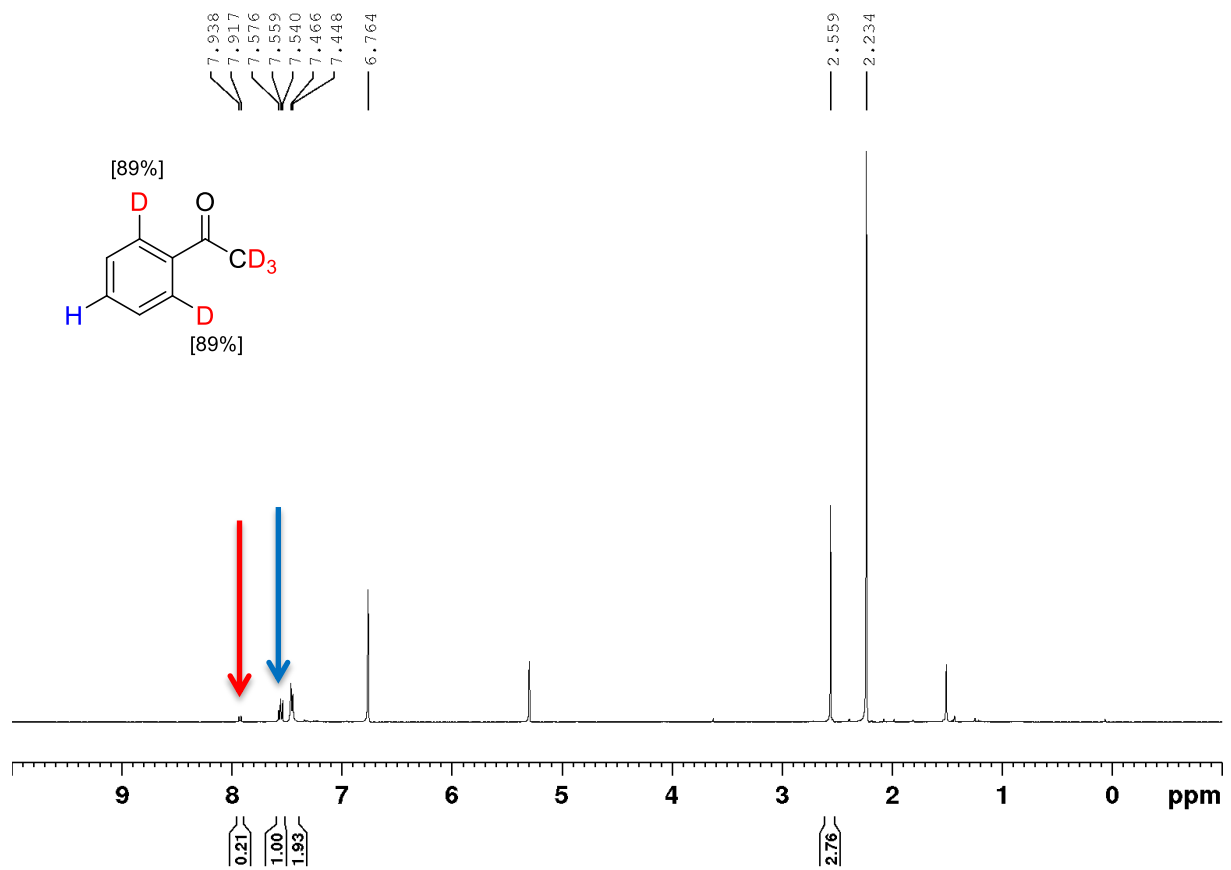
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) von undeutertem Acetophenon **100**:



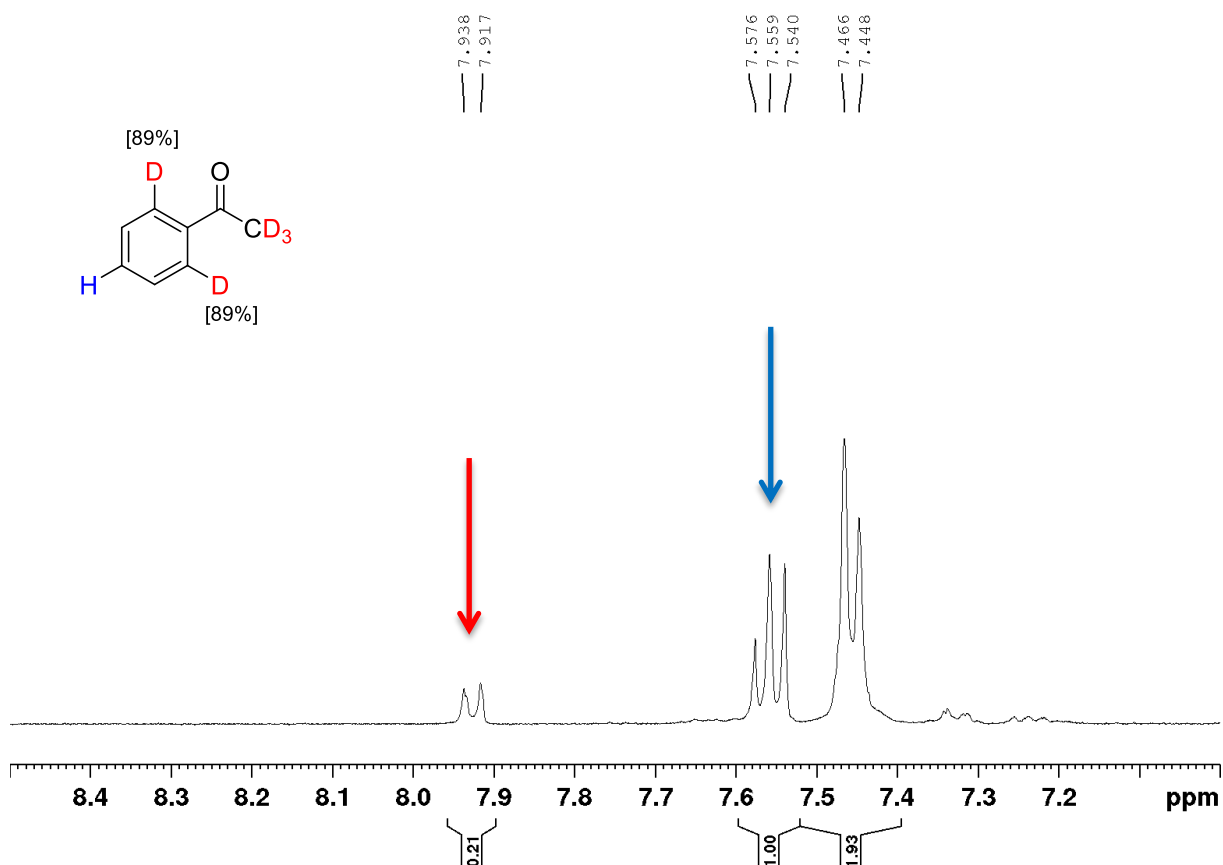
Vergrößerung des relevanten Abschnitts:



^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) des deuterierten Acetophenons **142** nach CuI-Protokoll deuteriert, Reaktionszeit 16 h, Ausbeute 98 %.



Vergrößerung des relevanten Bereichs:



Daraus ergibt sich: CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute Keton **142** 98 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.92 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, **0.21H**), 7.56 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 1H) ppm.

KOD/Zn-Protokoll 62 h:

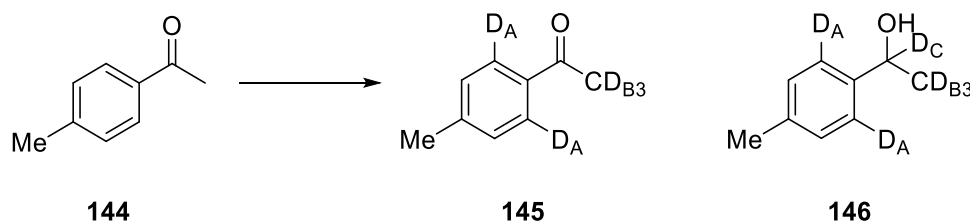
Ausbeute Alkohol **143** 78 %: ¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈) δ 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, **0.70H**), 7.25 (dd, $J = 7.4, 3.9$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.73 (s, **0.19H**), 4.35 – 4.06 (m, 1H), 1.38 – 1.24 (m, **0.78H**) ppm.

KOD/Zn-Protokoll 16 h:

Ausbeute Keton **142** 25 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.96 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 2.60 – 2.55 (m, **0.63H**) ppm.

Ausbeute Alkohol **143** 45 %: ¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈) δ 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (dt, $J = 7.1, 3.4$ Hz, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 1.7$ Hz, **0.31H**), 1.32 (ddt, $J = 9.5, 4.5, 1.9$ Hz, **0.74H**) ppm.

4-Methylacetophenon 144



	145					146			
	<i>t</i>	D_A	D_B	D_C	Ausbeute	D_A	D_B	D_C	Ausbeute
CuI	16 h	63 %	n.d.	n.d.	93 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
KOD/Zn	16 h	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	66 %	80 %	71 %	47 %
	62 h	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	74 %	78 %	81 %	86 %

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute Keton **145** 93 %: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 7.82 (d, $J = 8$ Hz, **0.73H**), 7.26 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm.

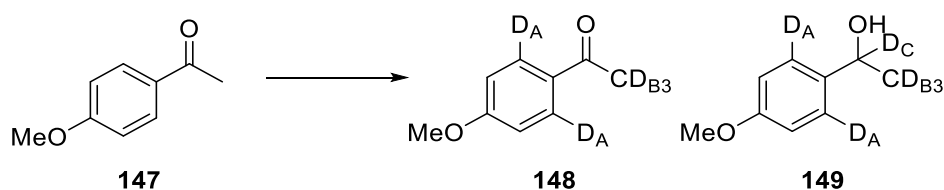
KOD/Zn-Protokoll 62 h:

Ausbeute Alkohol **146** 86 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.3 (d, $J = 4.2$ Hz, **0.52H**), 7.2 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.8 (d, $J = 5.2$ Hz, **0.19H**), 2.3 (s, 3H), 1.5 – 1.4 (m, **0.67H**) ppm.

KOD/Zn-Protokoll 16 h:

Ausbeute Alkohol **146** 47 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.3 (d, $J = 4.2$ Hz, **0.67H**), 7.2 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.8 (d, $J = 5.2$ Hz, **0.29H**), 2.3 (s, 3H), 1.5 – 1.4 (m, **0.59H**) ppm.

4-Methoxyacetophenon 147



	148					149			
	<i>t</i>	D _A	D _B	D _C	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	Ausbeute
CuI	16 h	67 %	n.d.	n.d.	>99 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
KOD/Zn	16 h	69 %	81 %	n.d.	49 %	70 %	79 %	77 %	41 %
	62 h	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	77 %	77 %	80 %	>99 %

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute Keton **148** >99 %: ¹H NMR (400 MHz, Methylenchlorid-*d*₂) δ 7.95 – 7.88 (m, **0.66H**), 6.95 (q, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.52 (s, 3H) ppm.

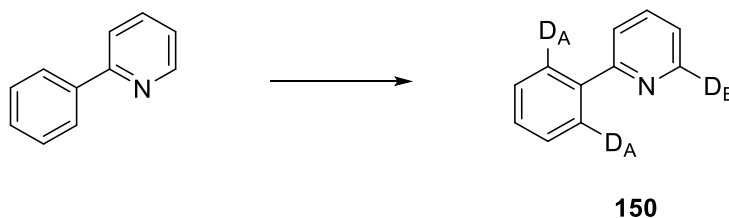
KOD/Zn-Protokoll 62 h:

Ausbeute Alkohol **149** >99 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.30 (d, *J* = 9.2 Hz, **0.46H**), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 5.2 Hz, **0.2H**), 3.80 (s, 3H), 1.48 – 1.41 (m, **0.7H**) ppm.

KOD/Zn-Protokoll 16 h:

Ausbeute Keton **148** 49 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.96 – 7.89 (m, **0.61H**), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.56 – 2.49 (m, **0.56H**) ppm.

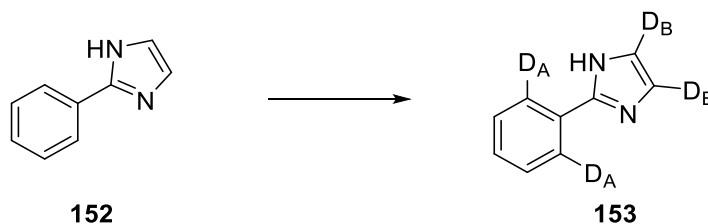
Ausbeute Alkohol **149** 41 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 – 7.27 (m, **0.59H**), 6.89 (q, *J* = 2.9 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* = 5.1 Hz, **0.23H**), 3.80 (s, 3H), 1.48 – 1.41 (m, **0.62H**) ppm.

2-Phenylpyridin 150

	<i>t</i>	D _A	D _B	Ausbeute
CuI	16 h	84 %	n.d.	>99%
KOD	16 h	71 %	n.d.	>99%
KOD/Zn	16 h	67 %	20 %	>99%

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute **150** >99 %: ¹H NMR (400 MHz, Methylenchlorid-*d*₂) δ 8.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, **0.32H**), 7.75 – 7.72 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H) ppm.

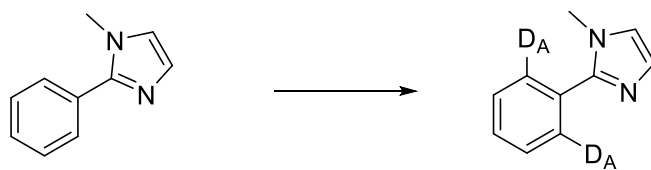
2-Phenylimidazol 152

	<i>t</i>	D _A	D _B	Ausbeute
CuI	16 h	71 %	n.d.	41 %
KOD	16 h	76 %	64 %	>99 %

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute **153** 41 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, **0.57H**), 7.48 – 7.42(m, 3H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.16 (s, 2H) ppm.

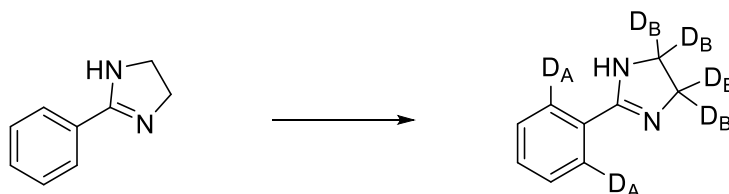
***N*-Methyl-2-Phenyl-1*H*-Imidazol 155**

**156**

	<i>t</i>	D _A	Ausbeute
CuI	16 h	83 %	52 %
KOD	16 h	36 %	84 %

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute **156** 52 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, **0.34H**), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm.

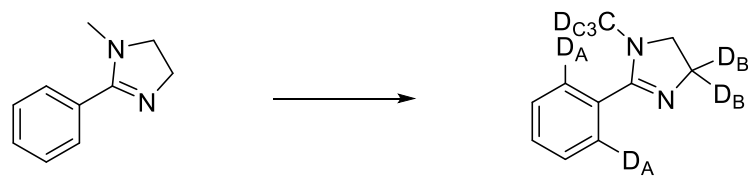
2-Phenyl-2-imidazolin 158**160**

	<i>t</i>	D _A	D _B	Ausbeute
CuI	16 h	57 %	25 %	>99 %
KOD	16 h	72 %	n.d.	97 %

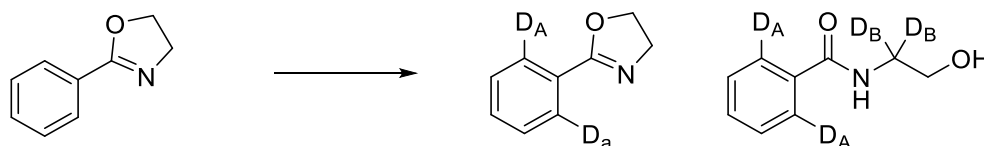
KOD-Protokoll 16 h:

Ausbeute **159** 97 %: ¹H NMR (400 MHz, Methylenchlorid-*d*₂) δ 7.78 – 7.74 (m, **0.55H**), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 3.72 (s, 4H) ppm.

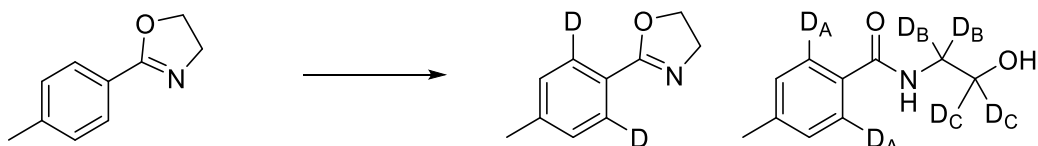
4,5-Dihydro-1-methyl-2-phenyl-1H-imidazol 161

**163**

	<i>t</i>	D _A	D _B	D _C	Ausbeute
CuI	16 h	46 %	79 %	43 %	83 %
KOD	16 h	31 %	n.d.	n.d.	74 %

2-Phenyl-2-oxazolin 164**164****165****166**

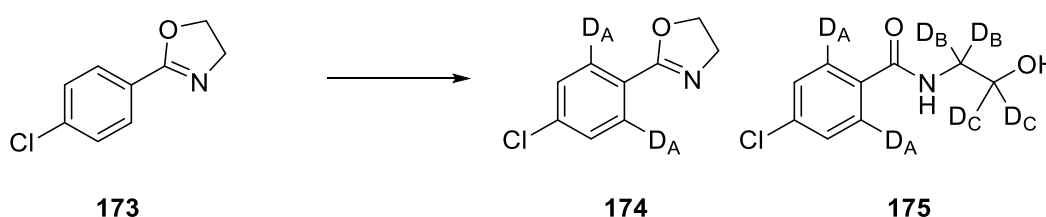
	165			166		
	<i>t</i>	D _A	Ausbeute	D _A	D _B	Ausbeute
CuI	62 h	n.d. %	n.d.	74 %	60 %	69 %
KOD	16 h	85 %	>99 %	n.d.	n.d.	n.d.

2-(4-Methylphenyl)-4,5-dihydrooxazol 167**167****168****169**

	168			169			
	<i>t</i>	D _A	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	Ausbeute
CuI	16 h	n.d.	n.d.	81 %	74 %	26 %	98 %
KOD	16 h	22 %	90 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	62 h	85 %	83 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute Amid **169** 98 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, **0.37H**), 7.09 (s, 2H), 3.69 (s, **1.47H**), 3.49 (d, *J* = 5.8 Hz, **0.51H**), 2.28 (s, 3H) ppm.

2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydrooxazol 173

	174			175			
	<i>t</i>	D _A	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	Ausbeute
CuI	16 h	n.d.	n.d.	80 %	69 %	<10 %	68 %
KOD	16 h	11 %	95 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	62 h	84 %	91 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute Amid **175** 68 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, **0.40H**), 7.40 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 6.68 (s, **0.74H**), 3.83 (d, *J* = 4.2 Hz, **1.88H**), 3.64 – 3.60 (m, **0.61H**) ppm.

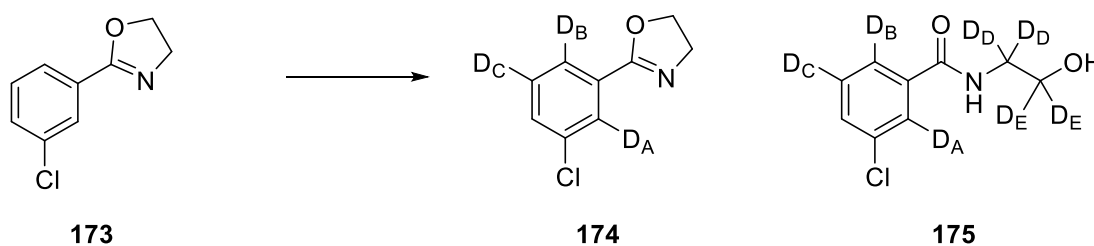
KOD-Protokoll 62 h:

Ausbeute Oxazolin **174** 91 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.89 (d, $J = 8.9$ Hz, **0.31H**), 7.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.44 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H) ppm.

KOD-Protokoll 16 h:

Ausbeute Oxazolin **174** 95 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.89 – 7.86 (m, **1.77H**), 7.39 – 7.36 (m, 2H), 4.42 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H) ppm.

2-(3-Chlorphenyl)-4,5-dihydrooxazol 173

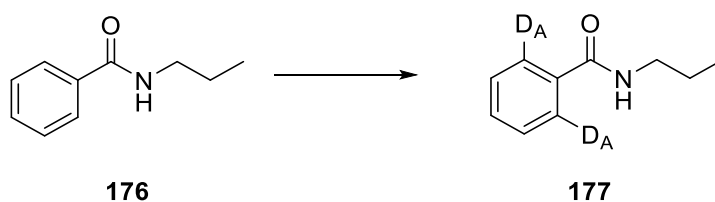


	174					175					
	<i>t</i>	D _A	D _B	D _C	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	D _D	D _E	Ausbeute
CuI	16 h	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	74 %	80 %	n.d.	66 %	16 %	93 %
KOD	16 h	24 %	25 %	n.d.	95 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	62 h	82 %	83 %	30 %	96 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

KOD-Protokoll 62 h:

Ausbeute Oxazolin **174** 96 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, **0.18H**), 7.86 – 7.84 (m, **0.17H**), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, **0.70H**), 4.44 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H) ppm.

N-(*n*-Propyl)benzamid 176

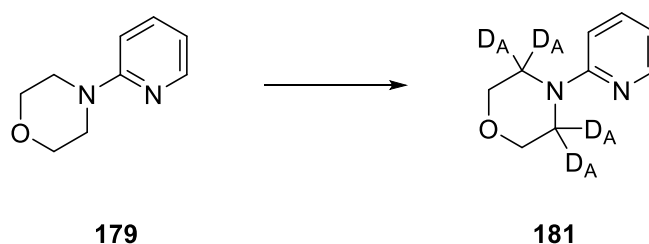


	<i>t</i>	D _A	Ausbeute
CuI	16 h	65 %	>99%
	62 h	80 %	>99%
KOD/Zn	16 h	36 %	>99%
	62 h	85 %	>99%
KOD	16 h	n.d.	>99 %
	62 h	10 %	>99%

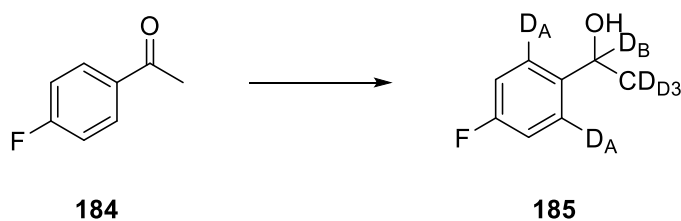
KOD-Protokoll 16 h:

Ausbeute **177** quant.: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.77 – 7.75 (m, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 3H), 3.41 (td, *J* = 7.0, 4.7 Hz, 2H), 1.62 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

2-(4-Morpholinyl)pyridin **179**



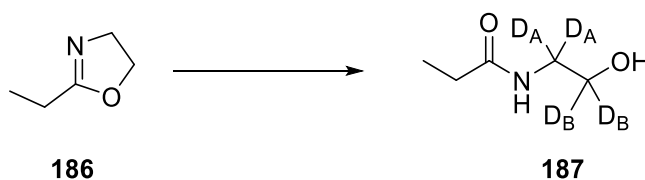
	<i>t</i>	D _A	Ausbeute
CuI	16 h	21 %	93 %
KOD	16 h	n.r.	n.r.

1-(4-Fluorphenyl)ethan-1-on 184

	<i>t</i>	D _A	D _B	D _C	Ausbeute
KOD	62 h	72 %	77 %	74 %	46 %

KOD/Zn-Protokoll 62 h:

Ausbeute Alkohol **185** 46 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, **0.56H**), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 5.2 Hz, **0.23H**), 1.46 (ddt, *J* = 9.1, 4.2, 1.8 Hz, **0.78H**) ppm.

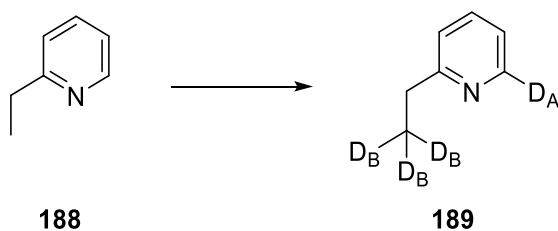
2-Ethyl-4,5-dihydrooxazol 186

	<i>t</i>	D _A	D _B	Ausbeute
CuI	16 h	69 %	9 %	>99 %

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute Amid **187** quant: ¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈) δ 3.5 (d, *J* = 4.7 Hz, **1.83H**), 3.2 (q, *J* = 5.4 Hz, **0.61H**), 2.1 (q, *J* = 7.6 Hz, **1.91H**), 1.0 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

2-Ethylpyridin 188



	<i>t</i>	D_A	D_B	Ausbeute
CuI	16 h	n.r.	n.r.	n.r.
KOD/Zn	16 h	81 %	13 %	95 %
	62 h	78 %	70 %	90 %

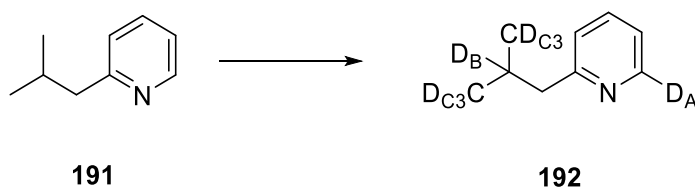
KOD/Zn-Protokoll 62 h:

Ausbeute **189** 90 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, THF-*d*₈) δ 8.31 (d, $J = 3.8$ Hz, **0.22H**), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.64 – 2.61 (m, 2H), 1.16 – 1.08 (m, **0.90H**) ppm.

KOD/Zn-Protokoll 16 h:

Ausbeute **189** 95 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, THF-*d*₈) δ 8.4 (d, $J = 3.8$ Hz, **0.19H**), 7.6 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.1 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.1 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.8 – 2.7 (m, 2H), 1.3 – 1.2 (m, **2.61H**) ppm.

2-Isobutylpyridin 191



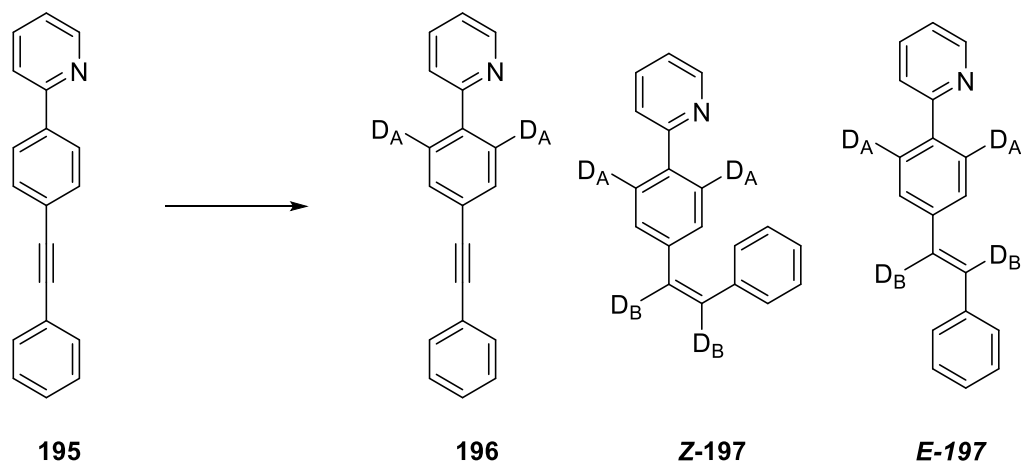
	<i>t</i>	D_A	D_B	D_C	Ausbeute
CuI	16 h	24 %	n.d.	n.d.	>99 %
KOD	16 h	11 %	n.d.	n.d.	>99 %

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute **193** quant.: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, THF-*d*₈) δ 8.45 (ddd, $J = 4.9, 1.9, 0.9$ Hz, **0.76H**), 7.57 (td, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.12 (dt, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 0.90 (dd, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 6H) ppm.

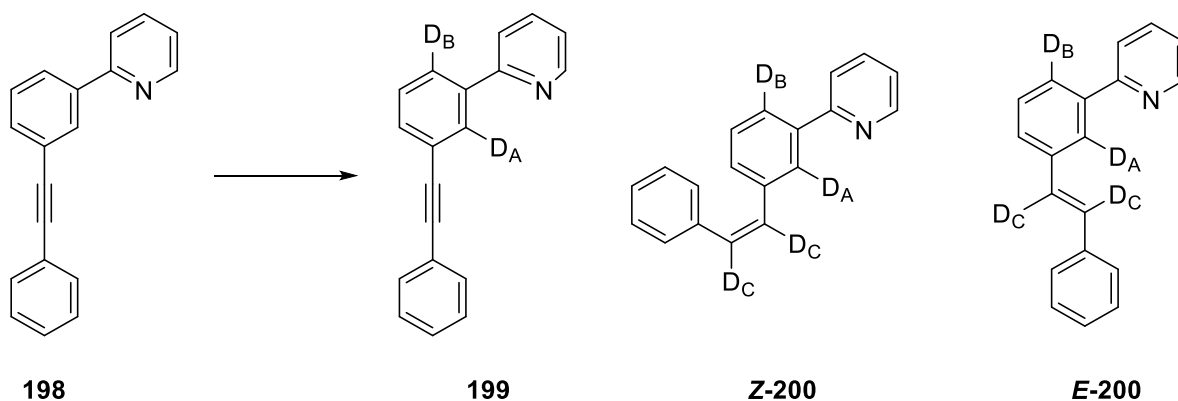
KOD-Protokoll 16 h:

Ausbeute **192** quant.: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, THF-*d*₈) δ 8.5 (ddd, $J = 4.9, 1.9, 0.9$ Hz, **0.89H**), 7.6 (tt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.1 – 7.0 (m, 2H), 2.6 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.1 (dq, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 0.9 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ppm.

2-(4-Phenylethynyl)phenylpyridin 195

	196			Z-197			E-197		
	<i>t</i>	D _A	Ausbeute	D _A	D _B	Ausbeute	D _A	D _B	Ausbeute
CuI	16 h	n.d.	n.d.	67 %	73 %	32 %	66 %	n.d.	47 %
	62 h	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	87 %	54 %	67 %
KOD	16 h	n.r.	81 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	62 h	44 %	93 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

2-(3-Phenylethynyl)phenylpyridin 198



	199				Z-200				E-200			
	<i>t</i>	D _A	D _B	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	Ausbeute
CuI	16 h	n.d.	n.d.	n.d.	38 %	60 %	66 %	83 %	52 %	36 %	22 %	13 %
	62 h	n.d.	n.d.	n.d.	n.b.	n.b.	71 %	20 %	48 %	92 %	32 %	50 %
KOD	16 h	n.r.	n.r.	94 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	62 h	n.r.	44 %	92 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.b.: D_A und D_B nicht separat bestimmbar, da Integrale überlagert vorliegen

CuI-Protokoll 62 h:

Ausbeute **Z-200** 20 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 8.61 (dt, $J = 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.88 – 7.85 (m, **0.66H**), 7.68 (td, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 8H), 6.72 – 6.65 (m, **0.58H**) ppm.

Ausbeute **E-200** 50 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 8.70 (dt, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.7$ Hz, **0.52H**), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, **0.08H**), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 2H), 7.29 – 7.24 (m, **2.73H**) ppm.

CuI-Protokoll 16 h:

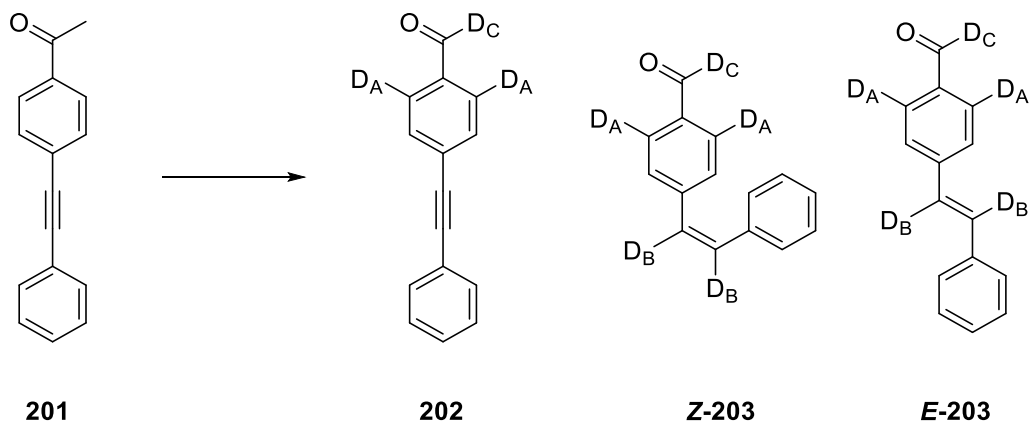
Ausbeute **Z-200** 82 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 8.61 (ddd, $J = 4.8, 1.9, 1.0$ Hz, **0.90H**), 7.87 (s, **0.87H**), 7.86 (s, **0.20H**), 7.69 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.54 (dq, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 8H), 6.81 – 6.67 (m, **0.69H**) ppm.

Ausbeute **E-200** 13 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 8.76 – 8.71 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 1.6$ Hz, **0.64H**), 7.94 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, **0.48H**), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 3H), 7.52 (dt, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, **3.12H**) ppm.

KOD-Protokoll 62 h:

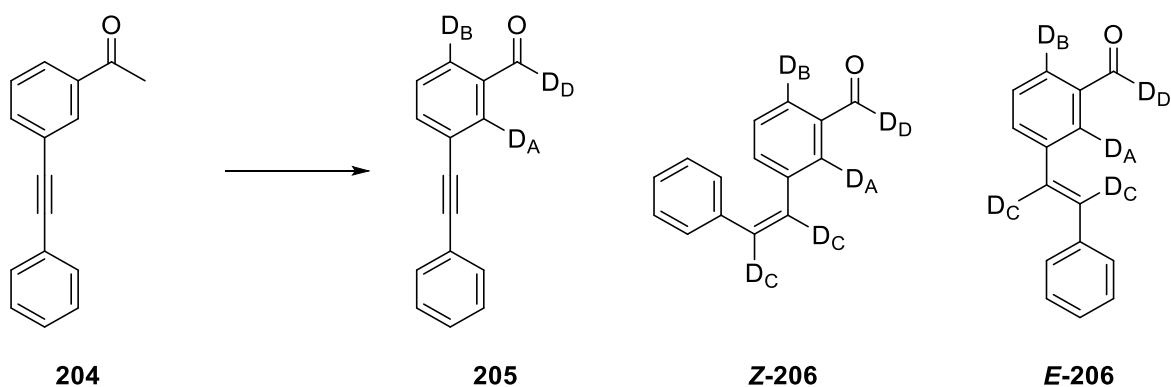
Ausbeute **199** 92 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylenchlorid- d_2) δ 8.67 (dt, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.00 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.2$ Hz, **0.56H**), 7.78 – 7.77 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 3H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.37 – 7.36 (m, 3H), 7.26 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

4-(Phenylethynyl)acetophenon 201



	202				Z-203				E-203			
	<i>t</i>	D _A	D _C	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	Ausbeute
CuI	16 h	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	82 %	n.d.	42 %	n.d.	63 %	n.d.	13 %
	62 h	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	88 %	84 %	<10 %	52 %
KOD	16 h	n.d.	87 %	>99 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	62 h	n.d.	87 %	>99 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

1-(3-(2-Phenylethynyl)phenyl)ethanon 204



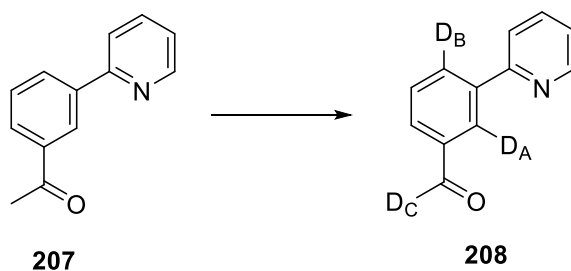
		205				Z-206					E-206				
	<i>t</i>	D _A	D _B	D _D	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	D _D	Ausbeute	D _A	D _B	D _C	D _D	Ausbeute
CuI	16 h	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<5 %	15 %	83 %	<10 %	63 %	19 %	26 %	65 %	23 %	7 %
	62 h	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<10 %	86 %	79 %	10 %	91 %
KOD	16 h	n.d.	n.d.	84 %	>99 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	62 h	n.d.	n.d.	87 %	>99 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute **Z-206** 63 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, **0.85H**), 7.42 (dq, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 6.80 – 6.58 (m, **0.35H**), 2.43 (d, *J* = 1.3 Hz, **2.80H**) ppm.

Ausbeute **E-206** 7 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, **0.74H**), 7.71 (ddd, $J = 7.7, 1.9, 1.0$ Hz, **0.81H**), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, **0.70H**), 2.65 (s, **2.30H**) ppm.

1-(3-(Pyridin-2-yl)phenyl)ethan-1-on **207**

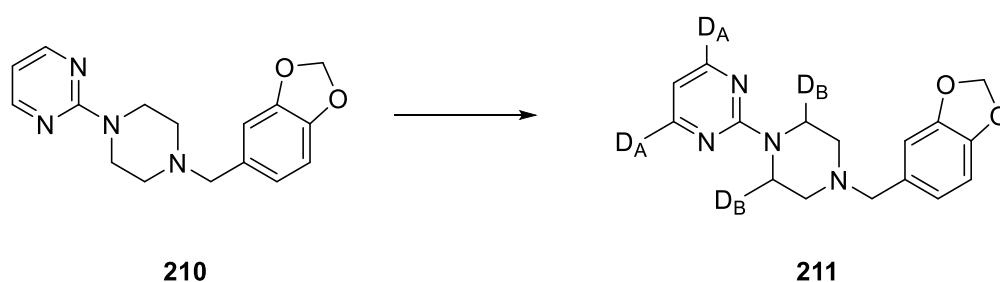


	<i>t</i>	D _A	D _B	D _C	Ausbeute
CuI	16 h	n.d.	80 %	<10 %	82 %
KOD	16 h	76 %	74 %	80 %	>99 %

KOD-Protokoll 16 h:

Ausbeute **208** quant.: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylenchlorid-*d*₂) δ 8.70 – 8.66 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 1.8$ Hz, **0.24H**), 8.23 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, **0.26H**), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.57 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 6.8, 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.65 – 2.57 (m, **0.59H**) ppm.

Piribedil **210**



	<i>t</i>	D_A	D_B	Ausbeute
CuI	16 h	n.d.	49 %	83 %
	62 h	<10 %	66 %	87 %
	62+16 h	<5 %	81 %	49 %
KOD/Zn	16 h	26 %	46 %	>99 %
	62 h	40 %	73 %	90 %
	62+16 h ^a	52 %	80 %	58 %
KOD	16 h	n.r.	n.r.	86 %

a: konsekutive Deuterierung mit intermediärer Aufarbeitung

KOD/Zn-Protokoll 16 h:

Ausbeute **211** quant.: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 (d, *J* = 4.7 Hz, **1.48H**), 6.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 6.51 – 6.37 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.88 – 3.73 (m, **2.18H**), 3.45 (s, 2H), 2.48 (dq, *J* = 5.5, 2.8 Hz, 4H) ppm.

KOD-Protokoll 16 h:

Ausbeute **210** 86 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 6.39 (td, *J* = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.80 – 3.67 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.41 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H) ppm.

CuI-Protokoll 16 h:

Ausbeute **212** 84 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.88 – 3.72 (m, **2.04H**), 3.45 (s, 2H), 2.53 – 2.40 (m, 4H) ppm.

CuI-Protokoll 62 h:

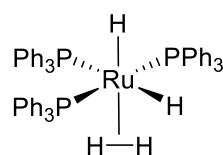
Ausbeute **212** 87 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 (d, *J* = 4.7 Hz, **1.88H**), 6.89 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.87 – 3.71 (m, **1.35H**), 3.46 (s, 2H), 2.55 – 2.40 (m, 4H) ppm.

CuI-Protokoll, konsekutive Deuterierung 62+16 h:

Ausbeute **212** 49 %: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 (d, $J = 4.7$ Hz, **1.91H**), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.46 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.78 (s, **0.75H**), 3.46 (s, 2H), 2.47 (s, 4H) ppm.

16.6 Mechanistische Studien

Synthese des Komplexes $\text{RuH}_2(\text{H}_2)(\text{PPh}_3)_3$ **215**^[150]

**215**

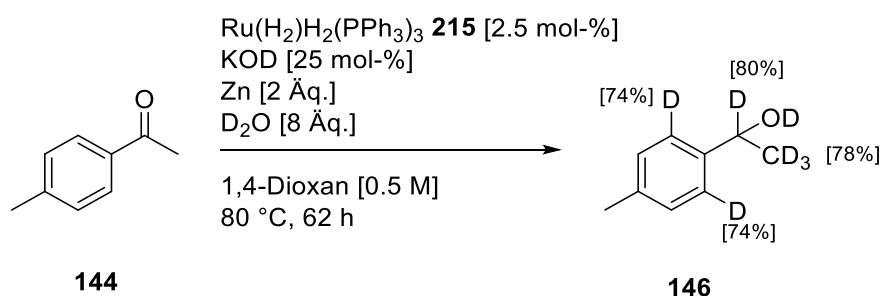
In einem ausgeheizten 500 ml-Zweihalskolben wird unter Argon ein Benzol/EtOH-Gemisch (330 ml, 3/4 v/v) vorgelegt und 10 min mit Argon entgast. $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33** (1.92 g, 2 mmol, 1 Äq.) wird zugegeben. Anschließend wird NaBH_4 (277.7 mg, 7.34 mmol, 3.67 Äq.) in kleinen Portionen über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird für 2 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird mittels Schutzgasfiltration unter Argon abgetrennt und mit entgastem EtOH (40 ml), entgastem demin. H_2O (2 x 30 ml) und erneut mit entgastem EtOH (40 ml) gewaschen. Abschließend wird mit entgastem *n*-Pentan (2 x 40 ml) gewaschen und schnellstmöglich unter Hochvakuum (1×10^{-2} mbar) getrocknet. Das Produkt wird als beiger Feststoff (1.33 g, 1.5 mmol, 75 %) isoliert.

Die Spektren sind in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten.^[150]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Benzol-*d*₆) δ 7.42 (s, 18H), 6.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 9H), 6.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 18H), -7.08 (s, 4H) ppm.

$^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, Benzol-*d*₆) δ 57.72 ppm.

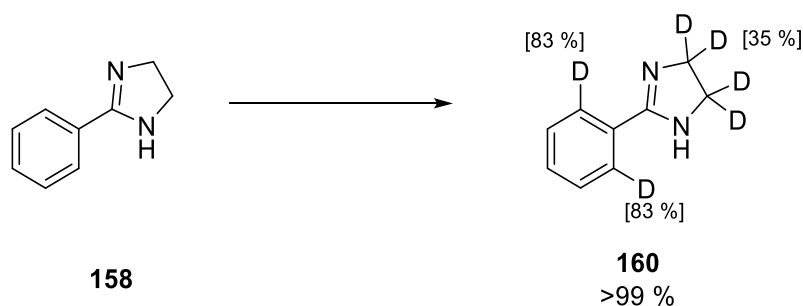
Deuterierung unter KOD/Zn-Bedingungen mit Komplex **215** 62 h



Ausbeute **146** 72 %: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.27 (d, $J = 4.2$ Hz, **0.52H**), 7.16 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.85 (s, **0.20H**), 2.34 (s, 3H), 1.49 – 1.42 (m, **0.66H**) ppm.

Nachweis von D₂-Gas im Doppelrohrschlenk unter CuI-Bedingungen

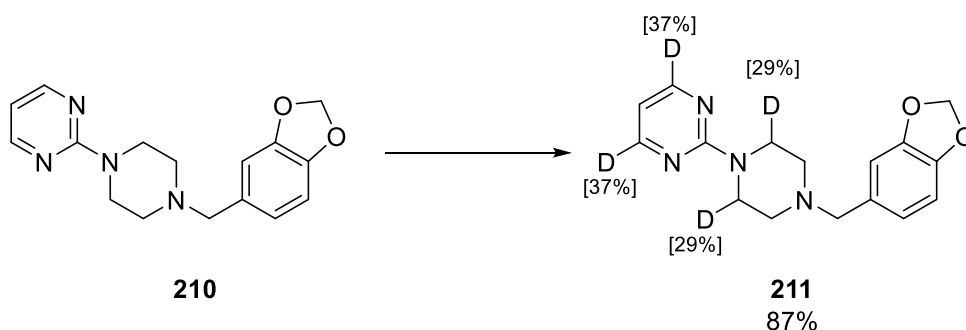
In einem ausgeheizten Doppelrohrschlenk wird in Kammer 1 RuCl₂(PPh₃)₃ **33** (12 mg, 0.0125 mmol, 0.025 Äq.), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 Äq.), Zink (65.4 mg, 1 mmol, 2 Äq.) und 2-Phenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol **158** (73.1 mg, 0.5 mmol, 1 Äq.) vorgelegt. In Kammer 2 werden RuCl₂(PPh₃)₃ **33** (12 mg, 0.0125 mmol, 0.025 Äq.), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 Äq.) und Zink (65.4 mg, 1 mmol, 2 Äq.) vorgelegt. Zu beiden Kammern wird jeweils 1 ml 1,4-Dioxan zugegeben. Abschließend wird zu Kammer 2 D₂O (80 μ l, 4 mmol, 8 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgefäß wird unter Rühren für 16 h auf 80 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der Inhalt von Kammer 2 filtriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit DCM nachgewaschen und anschließend das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mehrfach mit DCM coevaporiert.



¹H NMR (400 MHz, Methylenechlorid-*d*₂) δ 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, **0.33H**), 7.50 – 7.31 (m, 3H), 3.69 (s, **2.59H**) ppm.

Nachweis von D₂-Gas im Doppelrohrschlenk unter CuI-Bedingungen

In einem ausgeheizten Doppelrohrschlenk wird in Kammer 1 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33** (12 mg, 0.0125 mmol, 0.025 Äq.), KOH (7.0 mg, 0.125 mmol, 0.25 Äq.), Zink (65.4 mg, 1 mmol, 2 Äq.) und Piribedil **210** (149.2 mg, 0.5 mmol, 1 Äq.) vorgelegt. In Kammer 2 werden $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33** (12 mg, 0.0125 mmol, 0.025 Äq.), KOD (18 μl , 0.125 mmol, 0.25 Äq.) und Zink (65.4 mg, 1 mmol, 2 Äq.) vorgelegt. Zu beiden Kammern wird jeweils 1 ml 1,4-Dioxan zugegeben. Abschließend wird zu Kammer 2 D_2O (80 μl , 4 mmol, 8 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgefäß wird unter Rühren für 16 h auf 80 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der Inhalt von Kammer 2 über Kieselgel filtriert (Eluent EtOAc) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

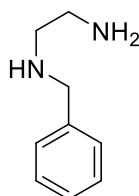


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 (d, $J = 4.7$ Hz, **1.26H**), 6.89 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 6.46 (p, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.81 (h, $J = 6.0$ Hz, **2.13H**), 3.45 (s, 2H), 2.48 (dd, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 4H) ppm.

17 Immobilisierung von Rutheniumkatalysatoren

17.1 Synthese des Liganden

*N*¹-Benzylethan-1,2-diamin **223**



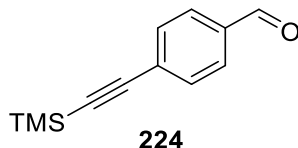
223

Ethylendiamin **222** (4.67 ml, 70.0 mmol, 1 Äq.) wird in MeOH (50 ml) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Benzaldehyd (1.7 ml, 16.8 mmol, 0.24 Äq.) wird hinzugegeben und mit MeOH (8 ml)

nachgewaschen. Das Reaktionsgemisch wird aus dem Kühlbad entnommen und für 2 h gerührt. Anschließend wird erneut auf 0 °C abgekühlt und langsam NaBH₄ (662.0 mg, 17.5 mmol, 0.25 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc (30 ml) und demin. Wasser (20 ml) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit demin. Wasser (50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird als gelbes Öl (2.25 g, 15.0 mmol, 89 % (bezogen auf eingesetztem Aldehyd)) isoliert. Das Produkt **223** wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 (t, *J* = 4.2 Hz, 5H), 3.80 (s, 2H), 2.78 (ddd, *J* = 6.1, 5.3, 0.9 Hz, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 6.3, 5.3, 0.9 Hz, 2H) ppm.

4-((Trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyd **224**^[167]



In einem ausgeheizten 250 ml-Dreihals-Kolben wird 4-Brombenzaldehyd (3.7 g, 20 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (67 ml, 0.3 M) vorgelegt. Nach Zugabe von CuI (380.9 mg, 2 mmol, 0.1 Äq.), NEt₃ (11.1 ml, 80 mmol, 4 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (924.4 mg, 0.8 mmol, 0.04 Äq.) wird das Gemisch 10 min bei RT gerührt. TMS-Acetylen (4.27 ml, 30 mmol, 1.5 Äq.) wird hinzugefügt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird ges. NH₄Cl-Lösung hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird so lange mit ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen, bis keine Blaufärbung mehr zu erkennen ist. Anschließend wird die organische Phase mit demin. Wasser (50 ml) und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das feste Rohprodukt durch Sublimation (0.3 mbar, 70 °C) aufgereinigt. Das Produkt **224** wird als weiße Kristalle (3.77 g, 18.6 mmol, 93 %) erhalten.

R_f = 0.80 (in PE/EtOAc 5/1).

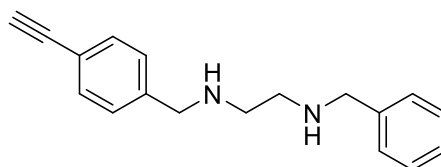
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.00 (s, 1H), 7.82 – 7.80 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.27 (d, $J = 0.8$ Hz, 9H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 191.5, 135.7, 132.6, 129.6, 129.5, 104.0, 99.2, -0.1 ppm.

IR (ATR, in CDCl_3) $\nu = 1682$ (m), 1602 (w), 1250 (m), 1166 (w), 858 (m), 839 (s) cm^{-1} .

HRMS (EI) m/z : berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OSi}$: 202.0814, gefunden: 202.0807.

*N*¹-Benzyl-*N*²-(4-ethinylbenzyl)ethan-1,2-diamin **225**

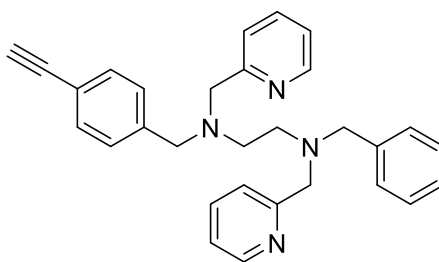


225

Zu einer Lösung von *N*¹-Benzylethan-1,2-diamin **223** (1.80 g, 12 mmol, 1 Äq.) in trockenem MeOH (50 ml) wird 4-((Trimethylsilyl)ethinyl)benzaldehyd **224** (2.43 g, 12 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch wird für 3 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird über einen Zeitraum von 1 h langsam NaBH_4 (1.0 g, 26.4 mmol, 2.2 Äq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung (30 ml) aufgenommen und mit CHCl_3 (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **225** wird als gelbes Öl (3.09 g, 11.6 mmol, 97 %) erhalten und ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.16 (m, 7H), 3.75 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.78 – 2.67 (m, 4H) ppm.

*N*¹-Benzyl-*N*²-(4-ethinylbenzyl)-*N*¹,*N*²-bis(pyridin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin **226** (L1)^[168]

**226**

2-(Chlormethyl)pyridin-Hydrochlorid (344.5 mg, 2.1 mmol, 2.1 Äq.) und *N*¹-Benzyl-*N*²-(4-ethynylbenzyl)ethan-1,2-diamin **225** (264.4 mg, 1 mmol, 1 Äq) werden in trockenem Acetonitril (8 ml) suspensiert. Nach Zugabe von Na₂CO₃ (2.12 g, 20 mmol, 20 Äq.) wird mit trockenem Acetonitril (2 ml) nachgewaschen. Das Gemisch wird über Nacht bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Gemisch filtriert und dem Filtrat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent EtOAc) aufgereinigt. Das Produkt **226** wird als gelbes zähflüssiges Öl (142.3 mg, 0.32 mmol, 32 %) isoliert.

R_f = 0.16 (in EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.48 (ddd, *J* = 5.0, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 7.57 (tt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.31 – 7.17 (m, 7H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 3.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.05 (s, 1H), 2.66 (s, 4H) ppm.

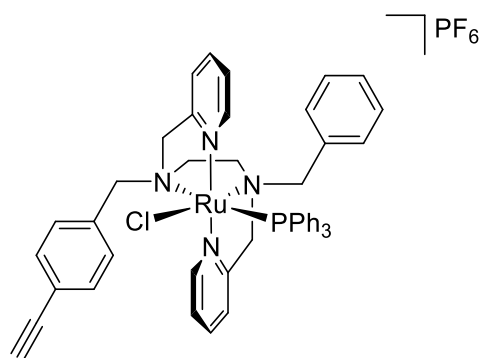
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.5, 160.4, 149.1, 149.1, 141.2, 139.9, 136.5, 136.5, 132.3, 129.1, 129.1, 128.5, 127.2, 123.0, 123.0, 122.1, 122.1, 120.8, 84.0, 77.4, 60.9, 60.8, 59.3, 59.0, 52.2, 52.1 ppm.

IR (ATR, in CD₂Cl₂) ν = 3294 (w), 2818 (w), 1590 (m), 1433 (m), 952 (s), 708 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für C₃₀H₃₀N₄+Na⁺:470.2394, gefunden: 470.2390.

17.2 Synthese des Komplexes und Clickreaktion

[Ru(L1)(PPh₃)(Cl)][PF₆] **227**



227

Der Ligand **226** (L1) (401.9 mg, 0.9 mmol, 1 Äq.) wird in trockenem Toluol (9 ml) gelöst und die Lösung wird für 10 min mit Argon entgast. $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **33** (862.9 mg, 0.9 mmol, 1 Äq.) wird hinzugegeben und das Gemisch wird für 4 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Rohgemisch über eine Filterfritte filtriert und der Filterkuchen mit viel Et_2O gewaschen (5 x 5 ml). Anschließend wird der Filterkuchen mit heißem EtOH von der Fritte gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingengt und zum Rückstand wird KPF_6 (198.8 mg, 1.08 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 15 min bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient PE/EtOAc 1/1 \rightarrow EtOAc) aufgereinigt. Das Produkt **227** wird als brauner Feststoff (405.2 mg, 0.41 mmol, 45 %) dargestellt.

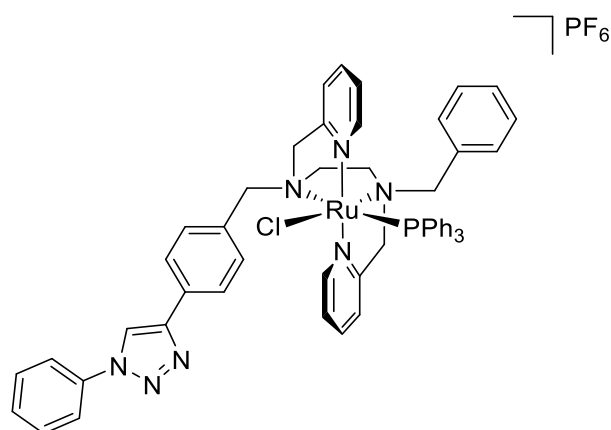
$R_f = 0.60$ (in EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methylenechlorid- d_2) δ 9.06 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 2H), 7.68 – 7.16 (m, 26H), 6.67 – 6.54 (m, 2H), 5.47 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.75 (ddd, $J = 18.5, 11.9, 5.9$ Hz, 2H), 3.57 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.24 – 3.18 (m, 1H), 2.84 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.59 – 2.49 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.26 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H) ppm.

$^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, Acetonitril- d_3) δ 45.5, -144.6 (sept., $J_{\text{P,F}} = 703$ Hz) ppm.

HRMS (ESI) m/z : berechnet für $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{PRu}$: 845.2118, gefunden: 845.2119.

[Ru(L1-Triazol)(PPh₃)Cl][PF₆] **228**

**228**

[Ru(L1)(PPh₃)(Cl)][PF₆] **227** (79.2 mg, 0.08 mmol, 1 Äq.) wird in trockenem Acetonitril (0.5 ml) vorgelegt. Frisch destilliertes DIPEA (17 µl, 0.1 mmol, 1.25 eq.) und CuI (3.8 mg, 0.02 mmol, 0.25 eq.) werden hinzugegeben. Nach Zugabe von Phenylazid (9 µl, 0.08 mmol, 1 Äq.) wird das Gemisch für 60 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird demin. Wasser (5 ml) hinzugefügt und mit DCM (5 x 5 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **228** wird als dunkelbrauner Feststoff (69.9 mg, 0.063 mmol, 78 %) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ 9.09 (dd, *J* = 10.4, 5.5 Hz, 1H), 8.85 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02 – 6.80 (m, 32H), 6.70 – 6.52 (m, 2H), 5.51 (dt, *J* = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 4.71 – 4.54 (m, 1H), 3.93 (td, *J* = 13.4, 12.0, 7.9 Hz, 1H), 3.86 – 3.68 (m, 2H), 3.67 – 3.51 (m, 2H), 3.40 – 3.11 (m, 2H), 2.89 (q, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.70 – 2.40 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 1H) ppm.

³¹P NMR (162 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ 45.5, -144.5 (sept., *J*_{P,F} = 703 Hz) ppm.

MS (EI) *m/z*: 964.26 [M⁺], 702.17 [M⁺-PPh₃].

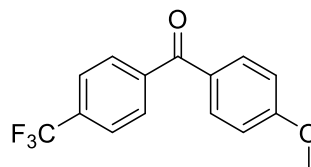
18 Photokatalytische enantioselektive Arylierung

18.1 Allgemeine Informationen

Alle Reaktionen wurden in Schraubdeckel-Schlenkrohren durchgeführt. Ni(acac)₂ (95 %) wurde von Strem bezogen. Die Reaktionen wurden in etwa 3 cm Abstand zu einer haushaltsüblichen Kompaktleuchtstofflampe (32 W) für die gegebene Dauer gerührt. Analog dazu wurde die Reaktion mit einer 390 nm Schwarzlicht-LED durchgeführt.

18.2 Synthese des Katalysators

(4-Methoxyphenyl)(4-(trifluormethyl)phenyl)methanon **245**^[172]

**245**

In einem vorgeheizten Zweihals-Schlenk werden Magnesiumspäne (729.1 mg, 30 mmol, 1.5 Äq.) und Rührfisch vorgelegt und THF (20 ml) wird hinzugegeben. Ohne Rühren wird 4-Brombenzotrifluorid (wenige Tropfen um den Grignard zu starten) punktuell zugetropft. Nach Start der Grignardreaktion wird die restliche Menge 4-Brombenzotrifluorid (insgesamt 2.8 ml, 20 mmol, 1 Äq.) in THF (20 ml) gelöst zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktion 3 h refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wird der Grignard langsam zu einer -78 °C kalten Lösung von 4-Methoxyanisol (2.43 ml, 20 mmol, 1 Äq.) in THF (20 ml) getropft. Das Gemisch wird 4 h bei RT gerührt und dann mit NH₄Cl-Lösung versetzt bis eine farblose Lösung entsteht. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wird (4-Methoxyphenyl)(4-(trifluoromethyl)phenyl)methanol (5.3603 g, 18.99 mmol, 95 %) als farbloses Öl dargestellt und direkt weiter umgesetzt.

Das Rohgemisch wird in DCM (19 ml) gelöst und langsam zu einer Lösung von PCC (8.187 g, 37.98 mmol, 2 Äq.) und Kieselgel (6.6 g) in DCM (19 ml) getropft.

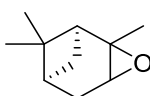
Die Reaktion wird bis zum vollständigen Umsatz gerührt (Kontrolle via GC-MS) und dann mehrfach über Kieselgel und Celite[®] filtriert, bis eine blass-gelbe Lösung erhalten wird. Das Lösemittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus DCM/PE umkristallisiert. Das Produkt **245** wird als blass-gelbe Kristalle (811.1 mg, 2.89 mmol, 15 %) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 – 7.81 (m, 4H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 3.93 (s, 3H) ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -63.05 ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 194.2, 163.7, 141.5, 133.2 (q, $J = 32.6$ Hz), 132.6, 129.8, 129.4, 125.2 (d, $J = 3.7$ Hz), 113.8, 55.6 ppm.

(1*S*,6*S*)-2,7,7-Trimethyl-3-oxatricyclo[4.1.1.0^{2,4}]octan 238^[173]

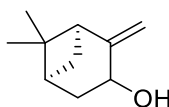


238

NaHCO₃ (1.64 g, 19.5 mmol, 1.3 Äq.) und mCPBA (3.4 g, 15.15 mmol, 1.01 Äq.) werden in DCM (30 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. (+)- α -Pinen **237** (2.38 ml, 15 mmol, 1 Äq.) wird in DCM (7.5 ml) gelöst und langsam zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei 0 °C und weitere 20 h bei RT gerührt. Durch Zugabe einer ges. Na₂SO₃-Lösung wird die Reaktion gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (20 ml) gewaschen. Die beiden wässrigen Phasen werden mit DCM (2 x 30 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt durch Flashsäulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Eluent Gradient Hexan/EtOAc 10:1 \rightarrow 5:1). Das Produkt **238** wird als leicht gelbliches Öl (1.67 g, 10.9 mmol, 73 %) isoliert und ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet.

GC-MS: 152.2 (10), 137.1 (100).

(1*S*,5*S*)-6,6-Dimethyl-2-methylenbicyclo[3.1.1]heptan-3-ol 239^[174]

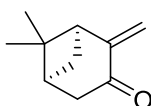


239

Diisopropylamin (1.53 ml, 10.9 mmol, 1 Äq.) wird in Et₂O (30 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 4.64 ml, 11.6 mmol, 1.06 Äq.) wird langsam zugetropft und 10

min gerührt. Das Kühlbad wird entfernt und (1*S*,6*S*)-2,7,7-Trimethyl-3-oxatricyclo[4.1.1.0^{2,4}]octan **238** (1.67 g, 10.9 mmol, 1 Äq.) in Et₂O (8 ml) gelöst wird langsam zugetropft. Das Gemisch wird unter Rückfluss über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von demin. Wasser gequencht. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit HCl-Lösung (1 M in Wasser, 30 ml), demin. Wasser (30 ml), ges. NaHCO₃-Lösung (30 ml) und ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen. Jede der wässrigen Phasen wird anschließend mit Et₂O (1 x 30 ml) gegenextrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **239** wird als farbloses Öl (1.41 g, 9.23 mmol, 85 %) isoliert und wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

(1*S*,5*S*)-6,6-Dimethyl-2-methylenbicyclo[3.1.1]heptan-3-on **240^[200]**



240

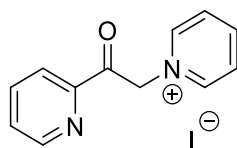
(1*S*,5*S*)-6,6-Dimethyl-2-methylenbicyclo[3.1.1]heptan-3-ol **239** (721.6 mg, 4.74 mmol, 1 Äq.) wird in DCM (47 ml) vorgelegt. Dess-Martin-Periodinan (2.61 g, 6.16 mmol, 1.3 Äq.) wird in einer Portion zugegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird Et₂O (100 ml) und wässr. NaOH (50 ml, 1M) zugegeben und für 10 min gerührt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit wässr. NaOH (50 ml, 1M) und demin. Wasser (50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohrprodukt wird per Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Das Produkt **240** wird als leicht gelbliches Öl erhalten (499.1 mg, 3.32 mmol, 70 %).

R_f = 0.68 (in Hexan/EtOAc 7:1).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.80 – 2.63 (m, 3H), 2.53 (dd, *J* = 19.4, 3.1 Hz, 1H), 2.21 (tt, *J* = 6.2, 3.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 0.81 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 200.0, 149.1, 117.4, 48.3, 42.5, 40.8, 38.6, 32.5, 26.0, 21.6 ppm.

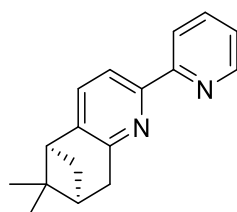
1-(2-Oxo-2-(pyridin-2-yl)ethyl)pyridin-1-iumiodid 242^[201]



242

Iod (2.53 g, 10 mmol, 1 Äq.) wird in Pyridin (10 ml) gelöst und 2-Acetylpyridin (1.12 ml, 10 mmol, 1 Äq.) wird hinzugefügt. Das Gemisch wird für 1 h refluxiert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Pyridin gewaschen. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet und das Produkt **242** wird als dunkelbrauner Feststoff (2.08 g, 6.4 mmol, 64 %) erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

(5*S*,7*S*)-6,6-Dimethyl-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,7-methanoquinolin 235^[176]



235

Eine Lösung von NH_4OAc (7.45 g, 96.6 mmol, 30 Äq.), 1-(2-Oxo-2-(pyridin-2-yl)pyridin-1-iumiodid **242** (1.26 g, 3.86 mmol, 1.2 Äq.) und (1*S*,5*S*)-6,6-Dimethyl-2-methylenbicyclo[3.1.1]heptan-3-on **240** (483.7 mg, 3.22 mmol, 1 Äq.) in konz. Essigsäure (5 ml) wird über Nacht bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktion mit demin. Wasser gequench (10 ml). Das zweiphasige System wird getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit demin. Wasser (3 x 10 ml) und ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Abfiltrieren wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch

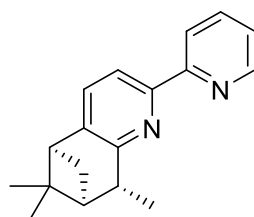
Säulenchromatographie (Eluent Hexan/EtOAc 2:1) an Kieselgel aufgereinigt. Das Produkt **235** wird als blassgelber Feststoff (559.6 mg, 2.24 mmol, 69 %) erhalten.

$R_f = 0.3$ (in Hexan/EtOAc 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.68 (ddd, $J = 4.8, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 8.38 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.73 (dt, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.42 (tt, $J = 6.0, 2.9$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 0.70 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.7, 156.5, 153.4, 149.1, 142.3, 136.8, 133.8, 123.1, 120.9, 118.0, 46.5, 40.3, 39.6, 36.7, 31.9, 26.1, 21.3 ppm.

(5*S*,7*S*,8*R*)-6,6,8-Trimethyl-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,7-methanoquinolin **248**



248

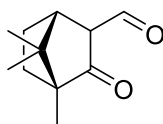
Diisopropylamin (0.62 ml, 0.44 mmol, 1.1 Äq.) wird in THF (0.2 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 0.18 ml, 0.44 mmol, 1.1 Äq.) wird langsam hinzugegeben und das Gemisch wird für 15 min bei -78 °C gerührt. (5*S*,7*S*)-6,6-Dimethyl-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,7-methanoquinolin **235** (100.2 mg, 0.4 mmol, 1 Äq.) gelöst in THF (2 ml) wird bei -78 °C zum Reaktionsgemisch gegeben und die resultierende rote Lösung wird für 2 h bei -78 °C gerührt. MeI (28 μ l, 0.44 mmol, 1.1 Äq.) wird in einer Portion zugegeben und die Reaktionslösung wird für 30 min gerührt. Anschließend wird das Gemisch auf RT erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von demin. Wasser (2 ml) gequench und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 5 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient DCM/Aceton 100:1 \rightarrow 100:5) aufgereinigt. Das Produkt **248** wird als farbloses Öl (35.7 mg, 0.14 mmol, 34 %) isoliert.

$R_f = 0.29$ (in DCM/Aceton 100:2).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.67 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.47 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 3.28 (qd, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.20 (td, $J = 6.1, 2.5$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 0.70 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.3, 156.9, 153.2, 149.0, 142.2, 136.8, 133.6, 123.0, 120.9, 117.81, 5.17, 46.8, 41.5, 38.9, 28.6, 26.4, 20.9, 18.3 ppm.

(1*R*,4*R*)-4,7,7-trimethyl-3-oxobicyclo[2.2.1]heptane-2-carbaldehyd **250**^[179]



250

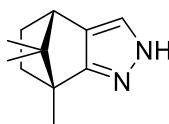
Eine Lösung von Diisopropylamin (1.52 ml, 10.8 mmol, 1.08 Äq.) in trockenem THF (15 ml) wird auf -78 °C gekühlt. *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 4.32 ml, 10.8 mmol, 1.08 Äq.) wird langsam hinzuge tropft. Das Gemisch wird für 30 min bei -78 °C gerührt. Eine Lösung von (+)-Campher **249** (1.5223 g, 10 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (15 ml) wird langsam hinzuge tropft. Das resultierende Gemisch wird 30 min bei -78 °C gerührt. Ameisensäure-*n*-butylester (1.11 ml, 10 mmol, 1 Äq.) wird in einer Portion zugegeben, das Kühlbad entfernt und eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässr. HCl (2 M, 20 ml) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohgemisch wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Das Produkt **250** wird als blasspinke Kristalle (758.5 mg, 4.21 mmol, 42 %) isoliert.

$R_f = 0.40$ (in Hexan/EtOAc 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.75 (s, 1H), 2.41 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.41 – 1.35 (m, 2H), 0.94 (s, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.82 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 213.1, 152.0, 119.8, 58.9, 50.1, 47.0, 30.5, 28.1, 20.7, 19.0, 8.9 ppm.

(4*S*,7*R*)-7,8,8-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-4,7-methanoindazol 251^[180]



251

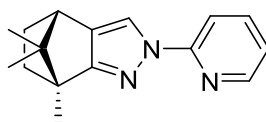
Eine Lösung von (1*R*,4*S*,*Z*)-3-(Hydroxymethylen)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on **250** (378.5 mg, 2.1 mmol, 1 Äq.) wird in MeOH (21 ml) gelöst. Hydrazinmonohydrat (0.11 ml, 2.14 mmol, 1.02 Äq.) wird hinzugefügt und das Gemisch wird über Nacht refluxiert. Das Lösungsmittel wird abkondensiert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient Hexan/EtOAc 10:1→5:1→3:1→1:1) aufgereinigt. Das Produkt **251** wird als pinkes Öl (137.4 mg, 0.78 mmol, 37 %) isoliert.

$R_f = 0.70$ (in EtOAc).

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.95 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 2.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.05 (ddt, $J = 11.9, 10.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.82 (ddd, $J = 12.1, 10.0, 3.8$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.28 – 1.24 (m, 1H), 1.13 (ddd, $J = 12.6, 9.1, 3.8$ Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.63 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.4, 126.4, 120.4, 61.4, 50.4, 47.5, 34.1, 28.2, 20.8, 19.6, 11.1 ppm.

(4*S*,7*R*)-7,8,8-Trimethyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-4,7-methanoindazol 252^[181]



252

CuI (31.5 mg, 0.22 mmol, 0.22 Äq.), K_2CO_3 (222.7 mg, 1.61 mmol, 2.14 Äq.) und (4*S*,7*R*)-7,8,8-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-4,7-methanoindazol **251** (132.8 mg, 0.753 mmol, 1 Äq.)

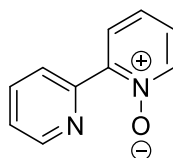
werden in Toluol (3.5 ml) gelöst und 2-Brompyridin (0.38 ml, 3.878 mmol, 5.15 Äq.) wird hinzugefügt. Das Gemisch wird über Nacht refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktion mit EtOAc (5 ml) verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Gradient Hexan/EtOAc 10:1 → 5:1) aufgereinigt. Das Produkt **252** wird als farbloses hoch viskoses Öl (104.5 mg, 0.41 mmol, 55 %) isoliert.

$R_f = 0.50$ (in Hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.35 (ddd, $J = 5.0, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.06 (ddd, $J = 7.3, 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.14 (ddt, $J = 12.0, 10.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.92 (ddd, $J = 12.2, 10.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.44 (ddd, $J = 12.5, 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (ddd, $J = 12.6, 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.2, 152.9, 148.1, 138.6, 129.7, 119.9, 118.9, 112.3, 60.4, 50.7, 47.4, 34.1, 27.9, 21.0, 19.4, 11.0 ppm.

[2,2'-Bipyridin]-1-oxid **254**^[182]



254

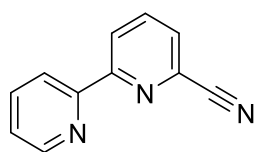
Bipyridin **253** (2.0 g, 12.8 mmol, 1 Äq.) wird in Trifluoressigsäure (15 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. H₂O₂ (30 % Lösung in Wasser, 2.0 ml, 15.5 mmol, 1.21 Äq.) wird hinzugefügt. Die Mischung wird auf RT erwärmt und 5 h gerührt. Das Gemisch wird mit CHCl₃ (25 ml) verdünnt und mit einer wässr. NaOH-Lösung (3 M, 3 x 20 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CHCl₃ (2 x 10 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent DCM/MeOH 10:1) aufgereinigt. Das Produkt **254** wird als weißer Feststoff (1.4 g, 8.12 mmol, 63 %) isoliert.

$R_f = 0.40$ (in DCM/MeOH 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.91 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.74 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.33 (ddd, $J = 6.5, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 8.25 – 8.12 (m, 1H), 7.91 – 7.72 (m, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.0, 149.7, 147.7, 141.1, 136.7, 128.3, 126.1, 125.9, 125.6, 124.7 ppm.

[2,2'-Bipyridin]-6-carbonitril 255^[182]



255

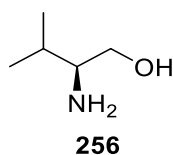
[2,2'-Bipyridin]-1-oxid **254** (1.31 g, 7.62 mmol, 1 Äq.) wird in DCM (22 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TMSCN (2.5 ml, 19.8 mmol, 2.6 Äq.) wird hinzugefügt, gefolgt von langsamer Zugabe von Benzoylchlorid (0.97 ml, 8.38 mmol, 1.1 Äq.). Das Gemisch wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Eine gesättigte Na_2CO_3 -Lösung (20 ml) wird hinzugefügt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent DCM/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Das Produkt **255** wird als weißer Feststoff (1.17 g, 6.5 mmol, 85 %) dargestellt.

$R_f = 0.70$ (in DCM/EtOAc 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.66 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 8.42 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 1.2$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 158.0, 154.3, 149.6, 138.3, 137.6, 133.6, 128.5, 125.2, 124.6, 122.0, 117.8 ppm.

L-Valinol 256^[202]



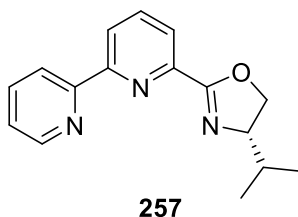
NaBH₄ (2.72 g, 72 mmol, 2.4 Äq.) wird in THF (75 mL) gelöst. L-Valin (3.51 g, 30 mmol, 1 Äq.) wird in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wird auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von Iod (7.61 g, 30 mmol, 1 Äq.) in THF (25 mL) wird langsam zugetropft, sodass die Färbung nicht bestehen bleibt. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch unter Rückfluss über Nacht gerührt. Das Gemisch wird auf RT abgekühlt und durch Zugabe von MeOH gequenchet, bis eine farblose Lösung entsteht. Das Lösemittelgemisch wird unter vermindertem Druck entfernt und der farblose Rückstand in wässr. KOH-Lösung (20 wt%, 40 mL) aufgenommen. Es wird 10 min gerührt und mit DCM (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

L-Valinol **256** wird als farbloses Öl (2.40 g, 23.2 mmol, 77 %) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 2.64 – 2.34 (bm, 4H), 1.60 (dq, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 0.97 – 0.84 (m, 6H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 64.3, 58.5, 31.0, 19.3, 18.4 ppm.

(*S*)-2-([2,2'-Bipyridin]-6-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol **257**^[182]



Zn(OTf)₂ (21.8 mg, 0.06 mmol, 0.03 Äq.) wird in der Glovebox in einen Rundhalskolben mit Rührfisch gefüllt. Der Kolben wird verschlossen und aus der Glovebox entnommen. Unter Argon-Gegenstrom wird [2,2'-Bipyridin]-6-carbonitril **255** (362.4 mg, 2 mmol, 1 Äq.) und trockenes Toluol (6 ml) hinzugefügt. Das Gemisch wird 5 min gerührt. *L*-Valinol **256** (309.5 mg, 3 mmol, 1.5 Äq.) wird in trockenem Toluol (13 ml) gelöst und zur Reaktion gegeben. Das Gemisch wird für 110 h refluxiert und nach Abkühlen auf RT mit EtOAc (25 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 20 ml) und demin. Wasser (1 x 20

ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent Hexan/EtOAc 3:1) aufgereinigt. Das Produkt **257** wird als blassgelber Feststoff (162.8 mg, 0.61 mmol, 30 %) isoliert.

$R_f = 0.37$ (in Hexan/EtOAc 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.66 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.51 (td, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 2H), 8.10 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 9.7, 8.2$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.18 (ddd, $J = 9.6, 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.91 (h, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.2, 156.5, 155.8, 149.5, 146.9, 137.9, 137.3, 124.47, 124.4, 123.3, 122.1, 73.3, 71.2, 33.2, 19.5, 18.6 ppm.

18.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur photokatalysierten Arylierung mit Schwarzlicht (AAV12)

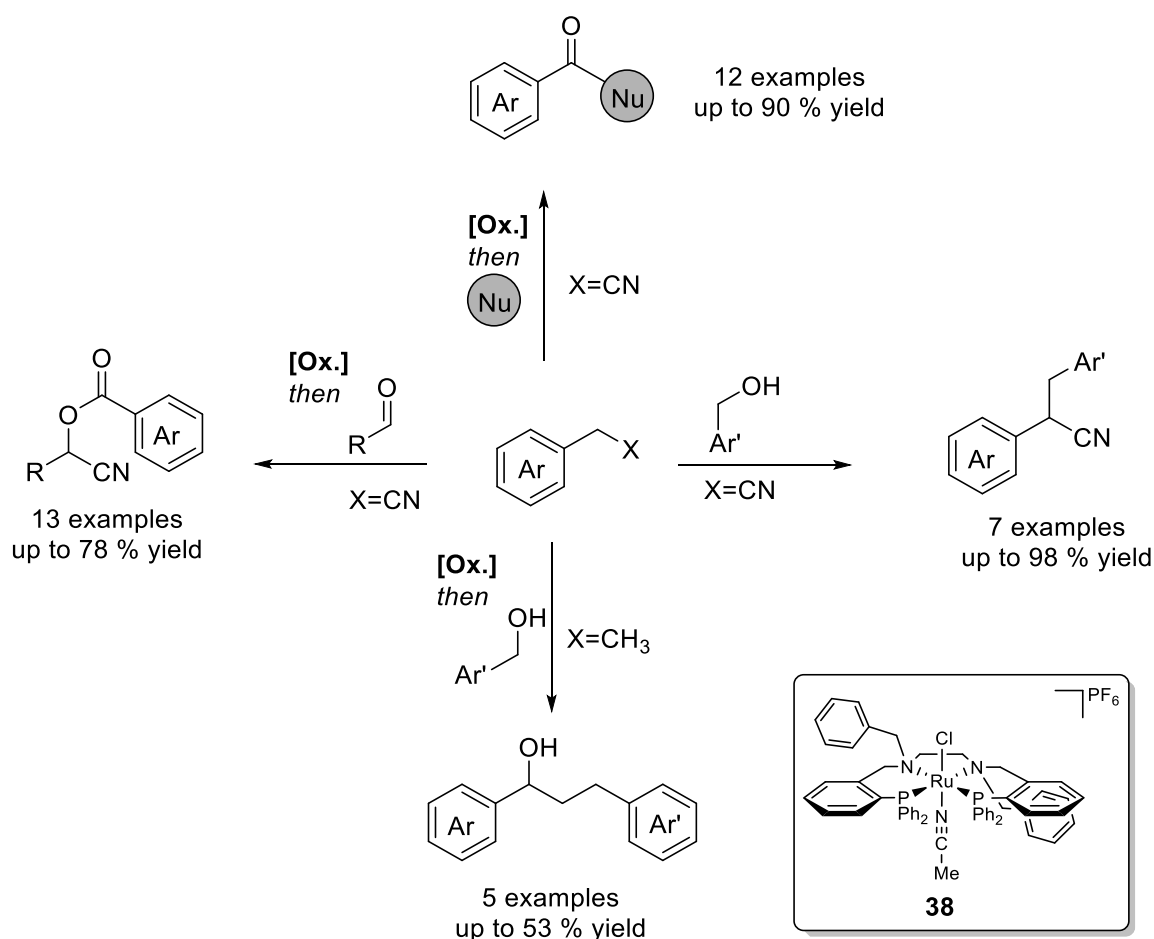
In einem ausgeheizten Schlenkrohr werden das Arylbromid (0.15 mmol, 1 Äq.), der Ligand (0.023 mmol, 0.15 Äq.) und das Keton (0.03 mmol, 0.2 Äq.) vorgelegt. Das Schlenkrohr wird in die Glovebox (Schutzgas: Ar) überführt und dort wird $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0.015 mmol, 0.1 Äq.) und Na_2CO_3 (0.15 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Nach Zugabe von THF (2 ml) wird das Schlenkrohr verschlossen und für 15 min gerührt. Anschließend wird das Schlenkrohr in die Lichtquelle gestellt und für die entsprechende Zeit gerührt. Zur Aufarbeitung wird EtOAc (ca. 3 ml) und Decan (1 Äq.) zugegeben. Nach Filtration über Kieselgel (Eluent EtOAc) wird das Reaktionsgemisch mittels GC oder NMR untersucht.

TEIL III

Anhang

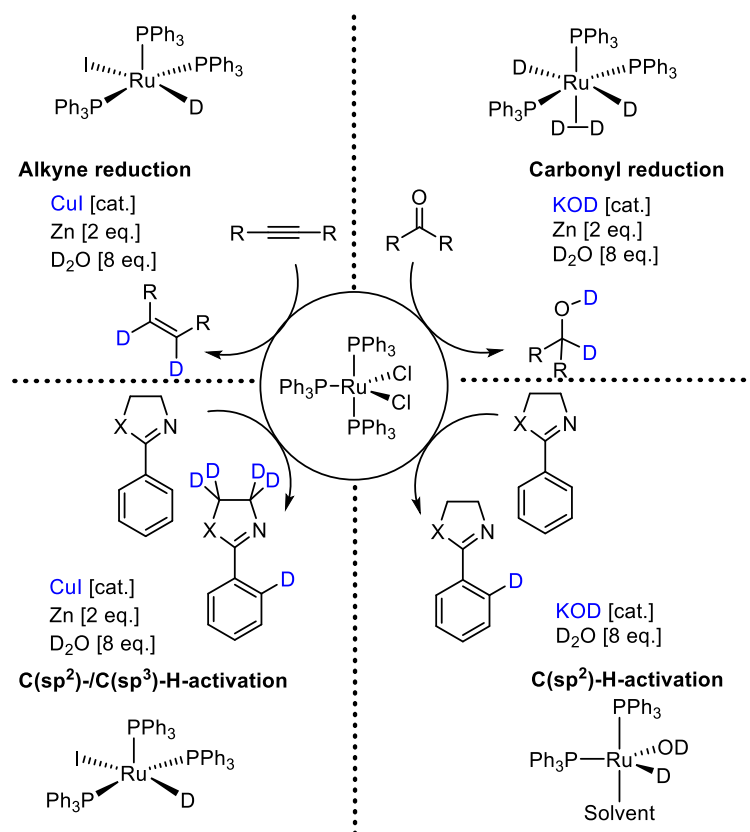
19 Abstract (english)

In the present work the hereinafter displayed systems in which the sequential transformation of a substrate is catalyzed by the same Ru-based catalyst were developed. These reaction sequences can be run without the need for intermediate purification and with overall yields up to 98 %.



Scheme 81: Ru-catalyzed sequential catalysis.

Furthermore, a Ru-catalyzed method for the deuteration of functionalized molecules was developed. By using a commercially available catalyst precursor ($\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$) and the non-toxic deuterium source D_2O an additive-guided system was established in which orthogonal selectivity is achievable (scheme below). In extensive NMR studies the corresponding catalytic active species for each of the additives was observed.



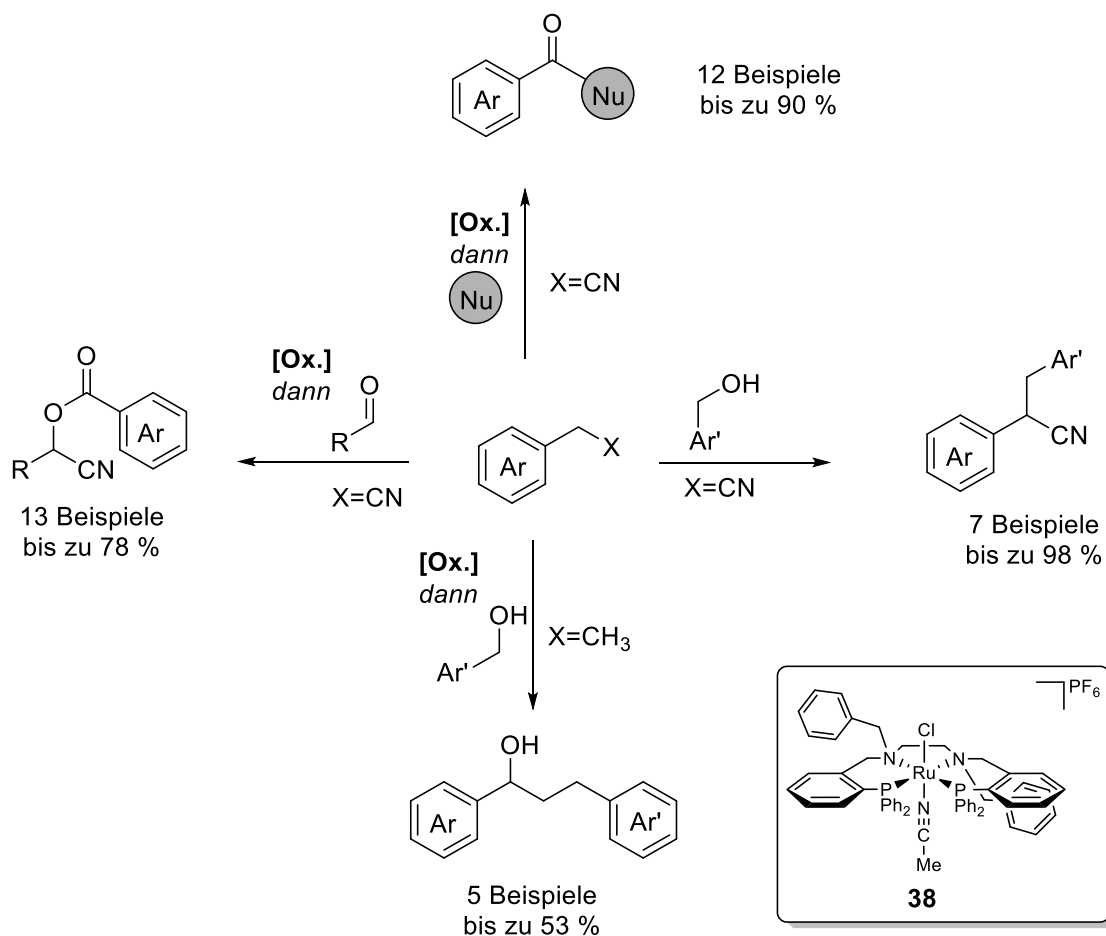
Scheme 82: Ru-catalyzed additive-controlled selective deuteration.

This method could be extended to the deuteration of the complex target structure of Piribedil.

Additionally, the foundation of a Mn-catalyzed system for the selective oxidation of cyclohexane to cyclohexanol with H₂O₂ as stoichiometric oxidant was established.

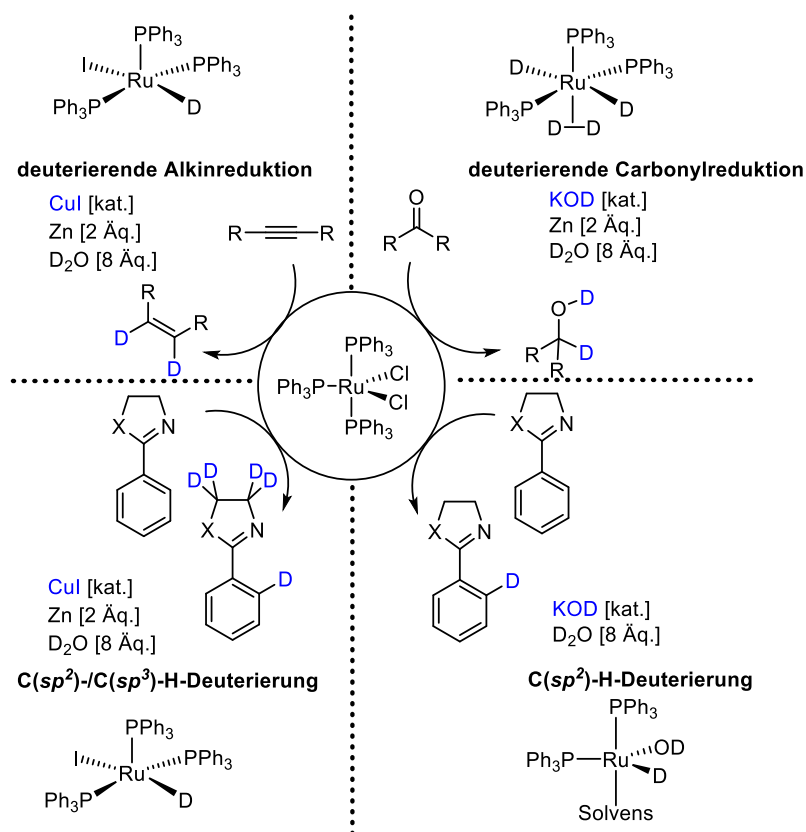
20 Abstract (deutsch)

In dieser Arbeit wurden die nachfolgend dargestellten rutheniumkatalysierten Reaktionssequenzen erarbeitet. In diesen Reaktionen werden die Substrate in sequenzieller Reaktionsführung in Gegenwart desselben Rutheniumkatalysators mit Ausbeuten bis zu 98 % funktionalisiert, ohne dass eine Aufarbeitung als Zwischenschritt notwendig ist.



Schema 83: Rutheniumkatalysierte Katalysesequenzen.

Darüber hinaus konnte eine Ru-basierte Methode zur Deuterierung von funktionalisierten Molekülen erarbeitet werden. Dabei lässt sich die Deuterierung zwischen reduktiver Deuterierung und $C(sp^2)/C(sp^3)$ -H-Deuterierung unterscheiden, die Steuerung dieser Reaktivität erfolgt durch die Wahl der Additive. Als Deuteriumquelle dient dabei das nicht toxische und preiswerte D_2O . In NMR-Studien konnten die katalytisch aktiven Metallkomplexe spektroskopisch identifiziert werden. In zwei Beispielen konnten diese Metallkomplexe synthetisiert und durch Vergleich der Reaktivität und Selektivität die Hypothese belegt werden.



Schema 84: Rutheniumkatalysierte additivkontrollierte Deuterierungsreaktion.

Die Anwendbarkeit dieser Methode konnte durch die Deuterierung des funktionalisierten Wirkstoffs Piribedil unter Beweis gestellt werden.

Außerdem konnte mit dem Komplex $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{N,N,N,N})(\text{OTf})_2$ **37** ein selektives Oxidationssystem zur Hydroxylierung von Cyclohexan entwickelt werden, das mit stöchiometrischen Mengen Oxidationsmittel betrieben werden kann.

21 Abkürzungsverzeichnis

5,5'-DiMeBipy	5,5'-Dimethyl-2,2'-Bipyridyl
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
AcOH	Essigsäure
aq.	wässrige
Äq.	Äquivalent(e)
Ar	Aryl
ax	axial
BAIB	Bis(acetoxy)(phenyl)iodinan
bep	<i>N,N'</i> -bis-benzyl- <i>N,N'</i> -bis-(2-pyridylmethyl)-ethylendiamin
Bn	Benzyl
BnCN	Benzoylcyanid
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CDCl ₃	deutერიertes Chloroform
CFL	compact fluorescent lamp, Kompaktleuchtstofflampe
CHP	Cumolhydroperoxid
COF	covalent organic framework
d	Tage
d.h.	das heißt
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DEC	Diethylcarbonat
demin.	demineralisiert
dest.	Destilliert
DIMCARB	Dimethylammoniumdimethylcarbammat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan, 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on
ee	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Etyhl
etc.	et cetera
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
EWG	electron withdrawing group, elektronenziehende Gruppe
FMBP	(4-Methoxyphenyl)(4-(trifluormethyl)phenyl)methanon
GC-MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HAT	Hydrogen atom transfer, (radikalische) Wasserstoffabspaltung
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol

HPLC	High-performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry, Hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
ⁱ Bu	<i>iso</i> -Butyl
ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LG	Leaving Group, Abgangsgruppe
Lit.	Literaturangabe
M	molar
<i>m/z</i> (%)	Verhältnis Masse/Ladung
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeI	Methyliodid
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
N	normal
n.b.	nicht bestimmbar
n.d.	nicht detektiert
n.r.	nicht reagiert
NEt ₃	Triethylamin
NMR	nuclear magnetic resonance, Kern-Spin-Resonanz
Nu	Nukleophil
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)
RT	Raumtemperatur
T	Temperatur
t	Zeit
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
<i>tert</i>	tertiär
TFE	Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
ü. N.	über Nacht
vgl.	vergleiche
wässr.	wässrig
z.B.	Zum Beispiel

22 Literatur

- [1] K. Godula, D. Sames, *Science*, **2006**, 312 (5770), 67-72.
- [2] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. C. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*. University Science Books: 1987.
- [3] M. D. Fryzuk, S. A. Johnson, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 200-202, 379-409.
- [4] M. L. Green, P. J. Knowles, *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, **1970**, (24), 1677.
- [5] A. E. Shilov, A. A. Shteinman, *Coord. Chem. Rev.*, **1977**, 24 (2-3), 97-143.
- [6] J. Halpern, *Advances in Catalysis*, **1959**, 11, 301-370.
- [7] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, 56 (5), 442-464.
- [8] G. A. Luinstra, L. Wang, S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 504 (1-2), 75-91.
- [9] (a) C. C. Cummins, S. M. Baxter, P. T. Wolczanski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110 (26), 8731-8733; (b) P. J. Walsh, F. J. Hollander, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110 (26), 8729-8731; (c) E. Tran, P. Legzdins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (21), 5071-5072; (d) D. F. Schafer, P. T. Wolczanski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120 (19), 4881-4882.
- [10] A. E. Sherry, B. B. Wayland, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112 (3), 1259-1261.
- [11] F. F. Puschmann, H. Grutzmacher, B. de Bruin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132 (1), 73-75.
- [12] J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature*, **2002**, 417 (6888), 507-514.
- [13] R. Waterman, *Organometallics*, **2013**, 32 (24), 7249-7263.
- [14] R. F. Jordan, D. F. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111 (2), 778-779.
- [15] (a) H. J. Heeres, J. H. Teuben, *Organometallics*, **1991**, 10 (6), 1980-1986; (b) Y. Liu, M. Nishiura, Y. Wang, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128 (17), 5592-5593.
- [16] A. D. Sadow, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125 (26), 7971-7977.
- [17] R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 2005.
- [18] T. L. Hall, M. F. Lappert, P. W. Lednor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1980**, (8), 1448-1456.
- [19] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.*, **1997**, 97 (8), 2879-2932.
- [20] B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Rev.*, **2004**, 104 (9), 3947-3980.
- [21] H. J. H. Fenton, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1894**, 65 (0), 899-910.
- [22] A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron*, **2006**, 62 (11), 2439-2463.

- [23] M. S. Chen, M. C. White, *Science*, **2010**, 327 (5965), 566-571.
- [24] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39 (1), 301-312.
- [25] F. Cavani, *Catalysis Today*, **2010**, 157 (1-4), 8-15.
- [26] S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47 (18), 3317-3321.
- [27] J. T. Groves, T. E. Nemo, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101 (4), 1032-1033.
- [28] B. Meunier, *Chem. Rev.*, **1992**, 92 (6), 1411-1456.
- [29] (a) X. Engelmann, I. Monte-Perez, K. Ray, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55 (27), 7632-7649; (b) M. Sankaralingam, Y. M. Lee, D. G. Karmalkar, W. Nam, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140 (40), 12695-12699; (c) X. Wu, M. S. Seo, K. M. Davis, Y. M. Lee, J. Chen, K. B. Cho, Y. N. Pushkar, W. Nam, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133 (50), 20088-20091; (d) C. Nguyen, R. J. Guajardo, P. K. Mascharak, *Inorg. Chem.*, **1996**, 35 (21), 6273-6281.
- [30] M. H. Lim, J. U. Rohde, A. Stubna, M. R. Bukowski, M. Costas, R. Y. Ho, E. Munck, W. Nam, L. Que, Jr., *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2003**, 100 (7), 3665-3670.
- [31] (a) E. C. Wilkinson, L. Que, M. Lubben, A. Meetsma, B. Feringa, *Angew. Chem.*, **1995**, 107 (13-14), 1610-1612; (b) G. Roelfes, M. Lubben, K. Chen, R. Y. Ho, A. Meetsma, S. Genseberger, R. M. Hermant, R. Hage, S. K. Mandal, V. G. Young, Jr., Y. Zang, H. Kooijman, A. L. Spek, L. Que, Jr., B. L. Feringa, *Inorg. Chem.*, **1999**, 38 (8), 1929-1936.
- [32] K. Chen, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123 (26), 6327-6337.
- [33] T. Okuno, S. Ito, S. Ohba, Y. Nishida, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, (19), 3547-3551.
- [34] M. Costas, L. Que, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41 (12), 2179-2181.
- [35] L. Gomez, I. Garcia-Bosch, A. Company, J. Benet-Buchholz, A. Polo, X. Sala, X. Ribas, M. Costas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48 (31), 5720-5723.
- [36] M. S. Chen, M. C. White, *Science*, **2007**, 318 (5851), 783-787.
- [37] (a) M. A. Bigi, S. A. Reed, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134 (23), 9721-9726; (b) P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135 (38), 14052-14055; (c) M. C. White, J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140 (43), 13988-14009; (d) J. Zhao, T. Nanjo, E. C. de Lucca, Jr., M. C. White, *Nat. Chem.*, **2019**, 11 (3), 213-221.
- [38] J. R. Lindsay Smith, G. B. Shul'pin, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39 (27), 4909-4912.
- [39] E. P. Talsi, R. V. Ottenbacher, K. P. Bryliakov, *J. Organomet. Chem.*, **2015**, 793, 102-107.
- [40] R. V. Ottenbacher, D. G. Samsonenko, E. P. Talsi, K. P. Bryliakov, *Org. Lett.*, **2012**, 14 (17), 4310-4313.

- [41] (a) T. Agapie, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129* (46), 14281-14295; (b) M. H. El-Badri, D. Willenbring, D. J. Tantillo, J. Gervay-Hague, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72* (13), 4663-4672.
- [42] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2002**, *102* (11), 4009-4091.
- [43] (a) A. Guaragna, S. Pedatella, V. Pinto, G. Palumbo, *Synthesis*, **2006**, *2006* (23), 4013-4016; (b) M. R. Chapelle, B. B. Kent, J. R. Jones, S.-Y. Lu, A. D. Morgan, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43* (29), 5117-5118; (c) V. Derdau, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45* (48), 8889-8893.
- [44] L. Neubert, D. Michalik, S. Bahn, S. Imm, H. Neumann, J. Atzrodt, V. Derdau, W. Holla, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134* (29), 12239-12244.
- [45] J. L. Garnett, R. J. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89* (17), 4546-4547.
- [46] J. L. Garnett, M. A. Long, A. B. McLaren, K. B. Peterson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, (19), 749.
- [47] M. R. Blake, J. L. Garnett, I. K. Gregor, W. Hannan, K. Hoa, M. A. Long, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, (23), 930.
- [48] (a) J. M. Buchanan, J. M. Stryker, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108* (7), 1537-1550; (b) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, *Science*, **1995**, *270* (5244), 1970-1973.
- [49] (a) D. Hesk, P. R. Das, B. Evans, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1995**, *36* (5), 497-502; (b) G. J. Ellames, J. S. Gibson, J. M. Herbert, W. J. Kerr, A. H. McNeill, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2004**, *47* (1), 1-10; (c) J. M. Herbert, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2005**, *48* (5), 317-322; (d) G. J. Ellames, J. S. Gibson, J. M. Herbert, A. H. McNeill, *Tetrahedron*, **2001**, *57* (46), 9487-9497.
- [50] (a) L. P. Kingston, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, E. Spink, S. P. Thompson, D. J. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41* (15), 2705-2708; (b) G. J. Ellames, J. S. Gibson, J. M. Herbert, W. J. Kerr, A. H. McNeill, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42* (36), 6413-6416; (c) P. W. C. Cross, G. J. Ellames, J. S. Gibson, J. M. Herbert, W. J. Kerr, A. H. McNeill, T. W. Mathers, *Tetrahedron*, **2003**, *59* (18), 3349-3358; (d) B. McAuley, M. J. Hickey, L. P. Kingston, J. R. Jones, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, E. Spink, S. P. Thompson, D. J. Wilkinson, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2003**, *46* (13), 1191-1204; (e) J. M. Herbert, A. D. Kohler, A. H. McNeill, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2005**, *48* (4), 285-294; (f) J. Krüger, B. Manmontri, G. Fels, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, *2005* (7), 1402-1408; (g) R. Salter, I. Bosser, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2003**, *46* (5), 489-498.
- [51] (a) B. Chatterjee, C. Gunanathan, *Org. Lett.*, **2015**, *17* (19), 4794-4797; (b) W. Bai, K.-H. Lee, S. K. S. Tse, K. W. Chan, Z. Lin, G. Jia, *Organometallics*, **2015**, *34* (15), 3686-3698; (c) M. Takahashi, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Lett.*, **2005**, *34* (2), 192-193.
- [52] B. Chaudret, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, *268* (2), c33-c37.
- [53] B. Chaudret, R. Poilblanc, *Organometallics*, **1985**, *4* (10), 1722-1726.
- [54] (a) D. Giunta, M. Hölscher, C. W. Lehmann, R. Mynott, C. Wirtz, W. Leitner, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2003**, *345* (910), 1139-1145; (b) M. H. Pechtl, M. Holscher, Y. Ben-David, N. Theyssen, R. Loschen, D. Milstein, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.*,

- 2007**, 46 (13), 2269-2272; (c) M. H. G. Pechtl, M. Hölscher, Y. Ben-David, N. Theysen, D. Milstein, W. Leitner, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 2008 (22), 3493-3500.
- [55] (a) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature*, **1993**, 366 (6455), 529-531; (b) M. Sonoda, F. Kakiuchi, N. Chatani, S. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, 70 (12), 3117-3128.
- [56] A. Prades, M. Poyatos, E. Peris, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2010**, 352 (7), 1155-1162.
- [57] L. Piola, J. A. Fernandez-Salas, S. Manzini, S. P. Nolan, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12 (43), 8683-8688.
- [58] M. Bohnet, *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Wiley-Vch: 2003.
- [59] D. Evans, J. Osborn, F. Jardine, G. Wilkinson, *Nature*, **1965**, 208 (5016), 1203-1204.
- [60] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30 (2), 97-102.
- [61] S. Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem*, **2011**, 3 (12), 1853-1864.
- [62] G. Guillena, D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46 (14), 2358-2364.
- [63] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, (12), 611.
- [64] Y. Watanabe, Y. Tsuji, H. Ige, Y. Ohsugi, T. Ohta, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49 (18), 3359-3363.
- [65] M. Morita, Y. Obora, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2007**, (27), 2850-2852.
- [66] C. S. Cho, B. T. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66 (26), 9020-9022.
- [67] X. N. Cao, X. M. Wan, F. L. Yang, K. Li, X. Q. Hao, T. Shao, X. Zhu, M. P. Song, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83 (7), 3657-3668.
- [68] G. Balamurugan, S. Balaji, R. Ramesh, N. S. P. Bhuvanesh, *Appl. Organomet. Chem.*, **2019**, 33 (1), e4696.
- [69] (a) E. P. Talsi, K. P. Bryliakov, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, 256 (13-14), 1418-1434; (b) K. P. Bryliakov, E. P. Talsi, *Coord. Chem. Rev.*, **2014**, 276, 73-96.
- [70] S. Lorenz, B. Plietker, *ChemCatChem*, **2016**, 8 (20), 3203-3206.
- [71] S.-F. Hsu, B. Plietker, *ChemCatChem*, **2013**, 5 (1), 126-129.
- [72] S. F. Hsu, B. Plietker, *Chemistry*, **2014**, 20 (15), 4242-4245.
- [73] T. Schabel, C. Belger, B. Plietker, *Org. Lett.*, **2013**, 15 (11), 2858-2861.
- [74] S. Lorenz, "Selektivitätstrends in der katalytischen Oxidation mit Mn(NNNN)-Komplexen." Ph.D.-Thesis, Universität Stuttgart, **2018**.

- [75] L. Ma, Y. Pan, W. L. Man, H. K. Kwong, W. W. Lam, G. Chen, K. C. Lau, T. C. Lau, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136* (21), 7680-7687.
- [76] D. Swern, *Chem. Rev.*, **1949**, *45* (1), 1-68.
- [77] F. Haber, J. Weiss, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A - Mathematical and Physical Sciences*, **1934**, *147* (861), 332-351.
- [78] (a) D. H. R. Barton, M. J. Gastiger, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, (1), 41; (b) D. H. R. Barton, M. J. Gastiger, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, (13), 731-733.
- [79] U. Schuchardt, D. Cardoso, R. Sercheli, R. Pereira, R. S. da Cruz, M. C. Guerreiro, D. Mandelli, E. V. Spinacé, E. L. Pires, *Applied Catalysis A: General*, **2001**, *211* (1), 1-17.
- [80] (a) C. J. Moody, J. L. O'Connell, *Chem. Commun.*, **2000**, (14), 1311-1312; (b) D. M. Camaioni, J. T. Bays, W. J. Shaw, J. C. Linehan, J. C. Birnbaum, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66* (3), 789-795.
- [81] W. Chen, J. A. Kocal, T. A. Brandvold, M. L. Bricker, S. R. Bare, R. W. Broach, N. Greenlay, K. Popp, J. T. Walenga, S. S. Yang, J. J. Low, *Catalysis Today*, **2009**, *140* (3-4), 157-161.
- [82] I. Colomer, A. E. R. Chamberlain, M. B. Haughey, T. J. Donohoe, *Nat. Rev. Chem.*, **2017**, *1* (11).
- [83] (a) M. C. A. van Vliet, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Synlett*, **2001**, *2001* (02), 0248-0250; (b) A. Berkessel, J. A. Adrio, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128* (41), 13412-13420.
- [84] O. Hollóczki, A. Berkessel, J. Mars, M. Mezger, A. Wiebe, S. R. Waldvogel, B. Kirchner, *ACS Catal.*, **2017**, *7* (3), 1846-1852.
- [85] (a) M. Wekesa, Y. Ni, *Can. J. Chem. Eng.*, **2008**, *81* (5), 968-972; (b) M. A. Hasan, M. I. Zaki, L. Pasupulety, K. Kumari, *Applied Catalysis A: General*, **1999**, *181* (1), 171-179.
- [86] R. V. Ottenbacher, E. P. Talsi, K. P. Bryliakov, *ACS Catal.*, **2014**, *5* (1), 39-44.
- [87] J. T. Groves, *J. Chem. Educ.*, **1985**, *62* (11), 928.
- [88] K. B. Cho, X. Wu, Y. M. Lee, Y. H. Kwon, S. Shaik, W. Nam, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134* (50), 20222-20225.
- [89] E. L. Eliel, S. H. Schroeter, T. J. Brett, F. J. Biros, J.-C. Richer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88* (14), 3327-3334.
- [90] S.-F. Hsu, "Ruthenium Catalyzed Reactions: Synthesis and Applications of Novel (PNNP) Ruthenium II Complexes." Ph.D.-Thesis, Universität Stuttgart, **2015**.
- [91] (a) S. Hünig, R. Schaller, *Angew. Chem.*, **2006**, *94* (1), 1-15; (b) J. Thesing, D. Witzel, A. Brehm, *Angew. Chem.*, **1956**, *68* (13), 425-435.
- [92] N. Biber, K. Mows, B. Plietker, *Nat Chem*, **2011**, *3* (12), 938-942.
- [93] M. Bauder, "Entwicklung und Anwendung einer Ruthenium-katalysierten C-H-Oxidation benzylischer Cyanide." Ph.D.-Thesis, Universität Stuttgart, **2016**.

- [94] F. Effenberger, *Angew. Chem.*, **1994**, *106* (15-16), 1609-1619.
- [95] J. M. McIntosh, *Can. J. Chem.*, **1977**, *55* (24), 4200-4205.
- [96] (a) S. Lundgren, E. Wingstrand, C. Moberg, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2007**, *349* (3), 364-372; (b) S. Lundgren, E. Wingstrand, M. Penhoat, C. Moberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127* (33), 11592-11593.
- [97] (a) D. T. Mowry, *Chem. Rev.*, **1948**, *42* (2), 189-283; (b) G. Yan, Y. Zhang, J. Wang, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2017**, *359* (23), 4068-4105.
- [98] (a) G. Hausknecht, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1889**, *22* (1), 324-330; (b) W. Tschelinzeff, W. Schmidt, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, **1929**, *62* (8), 2210-2214; (c) M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21* (31), 2959-2962; (d) T. Ando, T. Kawate, J. Yamawaki, T. Hanafusa, *Synthesis*, **1983**, *1983* (08), 637-638; (e) Y. Q. Cao, Y. F. Du, B. H. Chen, J. T. Li, *Synth. Commun.*, **2004**, *34* (16), 2951-2957.
- [99] N. K. Bhattacharyya, S. Jha, S. Jha, T. Y. Bhutia, G. Adhikary, *International Journal of Chemistry and Applications*, **2012**, *4* (4), 9.
- [100] D. B. Reisner, E. C. Horning, *Org. Synth.*, **1950**, *30*, 22.
- [101] S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Org. Lett.*, **2009**, *11* (11), 2461-2464.
- [102] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22* (41), 4107-4110.
- [103] K. Motokura, D. Nishimura, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126* (18), 5662-5663.
- [104] H. W. Cheung, J. Li, W. Zheng, Z. Zhou, Y. H. Chiu, Z. Lin, C. P. Lau, *Dalton Trans*, **2010**, (1), 265-274.
- [105] (a) R. Cano, D. J. Ramon, M. Yus, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76* (14), 5547-5557; (b) M. Pena-Lopez, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.*, **2015**, *51* (66), 13082-13085; (c) B. Sundararaju, Z. Tang, M. Achard, G. V. M. Sharma, L. Toupet, C. Bruneau, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2010**, *352* (18), 3141-3146.
- [106] S. Thiyagarajan, C. Gunanathan, *ACS Catal.*, **2017**, *7* (8), 5483-5490.
- [107] J. Li, Y. Liu, W. Tang, D. Xue, C. Li, J. Xiao, C. Wang, *Chemistry*, **2017**, *23* (58), 14445-14449.
- [108] S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248* (21-24), 2201-2237.
- [109] K. Junge, V. Papa, M. Beller, *Chemistry*, **2019**, *25* (1), 122-143.
- [110] C. Sui-Seng, F. Freutel, A. J. Lough, R. H. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47* (5), 940-943.
- [111] A. Jana, C. B. Reddy, B. Maji, *ACS Catal.*, **2018**, *8* (10), 9226-9231.

- [112] W. Ma, S. Cui, H. Sun, W. Tang, D. Xue, C. Li, J. Fan, J. Xiao, C. Wang, *Chemistry*, **2018**, *24* (50), 13118-13123.
- [113] (a) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40* (1), 40-73; (b) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18* (5), 569-623.
- [114] E. Leete, *Planta Med.*, **1990**, *56* (4), 339-352.
- [115] J. W. Medley, M. Movassaghi, *Chem. Commun.*, **2013**, *49* (92), 10775-10777.
- [116] (a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, *32* (2), 131-163; (b) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248* (21-24), 2365-2379.
- [117] D. MacMillan, A. Walji, *Synlett*, **2007**, *2007* (10), 1477-1489.
- [118] C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50* (16), 3605-3607.
- [119] Y. Hayashi, *Chem Sci*, **2016**, *7* (2), 866-880.
- [120] D. B. Ramachary, S. Jain, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9* (5), 1277-1300.
- [121] N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10* (2), 211-224.
- [122] V. V. Grushin, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56* (17), 5159-5161.
- [123] A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Org. Lett.*, **2002**, *4* (24), 4321-4323.
- [124] J. Otera, *Modern Carbonyl Chemistry*. Wiley: 2008.
- [125] A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, **2011**, 1-438.
- [126] (a) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2007**, *349* (10), 1555-1575; (b) T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. Williams, *Dalton Trans*, **2009**, (5), 753-762.
- [127] U. P. Kreher, A. E. Rosamilia, C. L. Raston, J. L. Scott, C. R. Strauss, *Org. Lett.*, **2003**, *5* (17), 3107-3110.
- [128] C. Bianchini, M. Peruzzini, E. Farnetti, J. Kaspar, M. Graziani, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *488*, 91-97.
- [129] (a) V. Cadierno, P. Crochet, J. Francos, S. E. Gracia-Garrido, J. Gimeno, N. Nebra, *Green Chem.*, **2009**, *11* (12), 1992-2000; (b) V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, N. Nebra, *Chem. Commun.*, **2007**, (24), 2536-2538; (c) T. Slagbrand, H. Lundberg, H. Adolfsson, *Chemistry*, **2014**, *20* (49), 16102-16106.
- [130] S. Scholz, "Metall-katalysierte Reduktionen von N-O- und C-O-Bindungen." Ph.D.-Thesis, Universität Stuttgart, **2017**.
- [131] K. Sanderson, *Nature*, **2009**, *458* (7236), 269.
- [132] B. N. Chaudret, D. J. Cole-Hamilton, R. S. Nohr, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1977**, (16), 1546.

- [133] K. T. Neumann, S. Klimczyk, M. N. Burhardt, B. Bang-Andersen, T. Skrydstrup, A. T. Lindhardt, *ACS Catal.*, **2016**, 6 (7), 4710-4714.
- [134] S. Perdriau, M. C. Chang, E. Otten, H. J. Heeres, J. G. de Vries, *Chemistry*, **2014**, 20 (47), 15434-15442.
- [135] C. S. Azad, A. K. Narula, *RSC Advances*, **2015**, 5 (121), 100223-100227.
- [136] J.-H. Chu, C.-C. Wu, D.-H. Chang, Y.-M. Lee, M.-J. Wu, *Organometallics*, **2012**, 32 (1), 272-282.
- [137] C. Li, T. Yano, N. Ishida, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52 (37), 9801-9804.
- [138] D. Shabashov, O. Daugulis, *Org. Lett.*, **2005**, 7 (17), 3657-3659.
- [139] D. Weickmann, W. Frey, B. Plietker, *Chemistry*, **2013**, 19 (8), 2741-2748.
- [140] (a) Y. Goriya, C. V. Ramana, *Chemistry*, **2012**, 18 (42), 13288-13292; (b) L. Ackermann, A. V. Lygin, *Org. Lett.*, **2011**, 13 (13), 3332-3335; (c) L. Ackermann, P. Novák, R. Vicente, N. Hofmann, *Angew. Chem.*, **2009**, 121 (33), 6161-6164; (d) I. Ozdemir, S. Demir, B. Cetinkaya, C. Gourlaouen, F. Maseras, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130 (4), 1156-1157; (e) S. Oi, E. Aizawa, Y. Ogino, Y. Inoue, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70 (8), 3113-3119; (f) L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.*, **2008**, 10 (11), 2299-2302.
- [141] Y. Nakao, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130 (8), 2448-2449.
- [142] R. Y. Zhu, M. E. Farmer, Y. Q. Chen, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55 (36), 10578-10599.
- [143] T. Mutsumi, H. Iwata, K. Maruhashi, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron*, **2011**, 67 (6), 1158-1165.
- [144] B. Bak, *J. Org. Chem.*, **1956**, 21 (7), 797-798.
- [145] K. Mitsudo, T. Okada, S. Shimohara, H. Mandai, S. Suga, *Electrochemistry*, **2013**, 81 (5), 362-364.
- [146] J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46 (41), 7744-7765.
- [147] A. B. Foster, *Trends in Pharmacological Sciences*, **1984**, 5, 524-527.
- [148] (a) T. Pirali, M. Serafini, S. Cargnin, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.*, **2019**, 62 (11), 5276-5297; (b) E. M. Russak, E. M. Bednarczyk, *Ann. Pharmacother.*, **2019**, 53 (2), 211-216.
- [149] (a) L. Xu, G. Ou, Y. Yuan, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693 (18), 3000-3006; (b) D. E. Linn, J. Halpern, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 330 (1-2), 155-159; (c) Y. Lin, Y. Zhou, *J. Organomet. Chem.*, **1990**, 381 (1), 135-138.
- [150] H. Samouei, F. M. Miloserdov, E. C. Escudero-Adán, V. V. Grushin, *Organometallics*, **2014**, 33 (24), 7279-7283.

- [151] (a) R. Noyori, *Nat Chem*, **2009**, *1* (1), 5-6; (b) R. Franke, D. Selent, A. Borner, *Chem. Rev.*, **2012**, *112* (11), 5675-5732.
- [152] F. Calderazzo, D. Carmona, M. Catellani, H. Brintzinger, M. G. Clerici, C. Dwyer, G. Fink, J. Fraile, A. Haynes, P. Howard, *Metal-catalysis in Industrial Organic Processes*. Royal Society of Chemistry: 2019.
- [153] B. Cornils, W. A. Herrmann, *J. Catal.*, **2003**, *216* (1-2), 23-31.
- [154] (a) G. Olivo, O. Cusso, M. Costas, *Chem Asian J*, **2016**, *11* (22), 3148-3158; (b) L. Que, Jr., W. B. Tolman, *Nature*, **2008**, *455* (7211), 333-340.
- [155] B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119* (7), 1676-1681.
- [156] D. Ringe, G. A. Petsko, *Science*, **2008**, *320* (5882), 1428-1429.
- [157] T. R. Simmons, G. Berggren, M. Bacchi, M. Fontecave, V. Artero, *Coord. Chem. Rev.*, **2014**, *270-271*, 127-150.
- [158] M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48* (19), 3418-3438.
- [159] F. Svec, *J. Chromatogr. A*, **2010**, *1217* (6), 902-924.
- [160] M. A. Hillmyer, *Adv. Polym. Sci.*, **2005**, *190*, 137-181.
- [161] X. Feng, X. Ding, D. Jiang, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41* (18), 6010-6022.
- [162] S. H. Leenders, R. Gramage-Doria, B. de Bruin, J. N. Reek, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44* (2), 433-448.
- [163] (a) H. Xu, J. Gao, D. Jiang, *Nat. Chem.*, **2015**, *7* (11), 905-912; (b) X. Han, Q. Xia, J. Huang, Y. Liu, C. Tan, Y. Cui, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139* (25), 8693-8697.
- [164] H. L. Qian, C. X. Yang, X. P. Yan, *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 12104.
- [165] (a) A. Gheorghe, A. Matsuno, O. Reiser, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2006**, *348* (9), 1016-1020; (b) D. Font, S. Sayalero, A. Bastero, C. Jimeno, M. A. Pericas, *Org. Lett.*, **2008**, *10* (2), 337-340; (c) A. Bastero, D. Font, M. A. Pericas, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72* (7), 2460-2468; (d) G. Zhang, Y. Wang, X. Wen, C. Ding, Y. Li, *Chem. Commun.*, **2012**, *48* (24), 2979-2981.
- [166] A. Nagai, Z. Guo, X. Feng, S. Jin, X. Chen, X. Ding, D. Jiang, *Nat. Commun.*, **2011**, *2*, 536.
- [167] M. Yu, J. K. Wong, C. Tang, P. Turner, M. H. Todd, P. J. Rutledge, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, *11*, 37-41.
- [168] E. Boros, C. L. Ferreira, B. O. Patrick, M. J. Adam, C. Orvig, *Nucl. Med. Biol.*, **2011**, *38* (8), 1165-1174.
- [169] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40* (11), 2004-2021.

- [170] S. Fukuzawa, H. Oki, M. Hosaka, J. Sugawara, S. Kikuchi, *Org. Lett.*, **2007**, *9* (26), 5557-5560.
- [171] (a) N. Wei, N. N. Murthy, Z. Tyeklar, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.*, **1994**, *33* (6), 1177-1183; (b) N. Wei, N. N. Murthy, Q. Chen, J. Zubieta, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.*, **1994**, *33* (9), 1953-1965; (c) M. Schatz, M. Becker, F. Thaler, F. Hampel, S. Schindler, R. R. Jacobson, Z. Tyeklar, N. N. Murthy, P. Ghosh, Q. Chen, J. Zubieta, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.*, **2001**, *40* (10), 2312-2322.
- [172] Y. Shen, Y. Gu, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140* (38), 12200-12209.
- [173] P. Lavalley, G. Bouthillier, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51* (8), 1362-1365.
- [174] J. Crandall, L. Crawley, *Org. Synth.*, **1973**, *53*, 17.
- [175] (a) A. V. Malkov, M. Bella, I. G. Stará, P. Kočovský, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42* (16), 3045-3048; (b) A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62* (20), 6974-6977.
- [176] T.-C. Chang, C. Chen, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2008**, *55* (3), 606-615.
- [177] R. Karki, P. Thapa, M. J. Kang, T. C. Jeong, J. M. Nam, H. L. Kim, Y. Na, W. J. Cho, Y. Kwon, E. S. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18* (9), 3066-3077.
- [178] D. Lötscher, S. Rupprecht, H. Stoeckli-Evans, A. von Zelewsky, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11* (21), 4341-4357.
- [179] J.-H. Liao, K.-Y. Cheng, J.-M. Fang, M.-C. Cheng, Y. Wang, *J. Chin. Chem. Soc.*, **1995**, *42* (5), 847-860.
- [180] D. D. LeCloux, C. J. Tokar, M. Osawa, R. P. Houser, M. C. Keyes, W. B. Tolman, *Organometallics*, **1994**, *13* (7), 2855-2866.
- [181] Millenium Pharma Inc, US2008171754A1, 2008.
- [182] J. Peng, J. H. Docherty, A. P. Dominey, S. P. Thomas, *Chem. Commun.*, **2017**, *53* (34), 4726-4729.
- [183] R. J. Gregory, *Chem. Rev.*, **1999**, *99* (12), 3649-3682.
- [184] J. R. Alston, S. Kobayashi, T. J. Younts, J. C. Poler, *Polyhedron*, **2010**, *29* (13), 2696-2702.
- [185] J. G. Hill, B. E. Rossiter, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48* (20), 3607-3608.
- [186] B. Breit, S. Kemme, Y. Schmidt, C. Grünanger, A. Laungani, C. Herber, *Synthesis*, **2010**, *2010* (11), 1924-1928.
- [187] E. W. Price, J. F. Cawthray, G. A. Bailey, C. L. Ferreira, E. Boros, M. J. Adam, C. Orvig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134* (20), 8670-8683.
- [188] W. Guo, L. Q. Lu, Y. Wang, Y. N. Wang, J. R. Chen, W. J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54* (7), 2265-2269.
- [189] T. Debnar, T. Wang, D. Menche, *Org. Lett.*, **2013**, *15* (11), 2774-2777.

- [190] J.-W. Zeng, Y.-C. Liu, P.-A. Hsieh, Y.-T. Huang, C.-L. Yi, S. S. Badsara, C.-F. Lee, *Green Chem.*, **2014**, *16* (5), 2644-2652.
- [191] M. Ji, X. Wang, Y. N. Lim, Y.-W. Kang, H.-Y. Jang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *2013* (35), 7881-7885.
- [192] C. S. Digwal, U. Yadav, P. V. S. Ramya, S. Sana, B. Swain, A. Kamal, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82* (14), 7332-7345.
- [193] X.-F. Wu, M. Sharif, A. Pews-Davtyan, P. Langer, K. Ayub, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *2013* (14), 2783-2787.
- [194] J. Zhang, Y. Hou, Y. Ma, M. Szostak, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84* (1), 338-345.
- [195] M. Rovira, M. Soler, I. Guell, M. Z. Wang, L. Gomez, X. Ribas, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81* (17), 7315-7325.
- [196] D. Polet, A. Alexakis, K. Tissot-Croset, C. Corminboeuf, K. Ditrich, *Chemistry*, **2006**, *12* (13), 3596-3609.
- [197] V. N. Wakchaure, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55* (51), 15775-15778.
- [198] N. Wang, Z. M. Hudson, S. Wang, *Organometallics*, **2010**, *29* (18), 4007-4011.
- [199] B. T. Guan, B. Wang, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52* (16), 4418-4421.
- [200] C. Dupuy, J. L. Luche, *Tetrahedron*, **1989**, *45* (11), 3437-3444.
- [201] A. Basnet, P. Thapa, R. Karki, Y. Na, Y. Jahng, B. S. Jeong, T. C. Jeong, C. S. Lee, E. S. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15* (13), 4351-4359.
- [202] E. N. Bess, M. S. Sigman, *Org. Lett.*, **2013**, *15* (3), 646-649.

Erklärung über die Eigenständigkeit der Dissertation

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel

„Übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierungen“

selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe; aus fremden Quellen entnommene Passagen und Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Stuttgart, den

Pascal Eisele