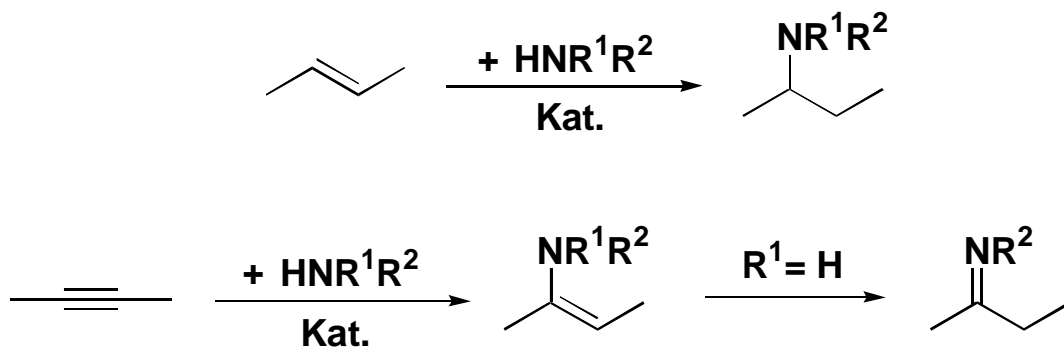


Christian Gunnar Hartung

Katalytische Aminierung von Alkenen und Alkinen



Institut für Organische Katalyseforschung an der Universität Rostock e.V.

Katalytische Aminierung von Alkenen und Alkinen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Diplom-Chemiker Christian Gunnar Hartung

geb. am 13.11.1972 in München

Rostock

Juli 2001

Gutachter der Dissertation:

1. Prof. Dr. M. Beller, Institut für Organische Katalyseforschung an der Universität Rostock e.V.
2. Prof. Dr. A. Fürstner, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr
3. Prof. Dr. D. Walther, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Mündliche Prüfung am 20.09.2001:

Vorsitzender der Prüfung: Prof. Dr. H. Oehme

1. Prüfer: Prof. Dr. M. Beller (Hauptfach: Organische Chemie)
2. Prüfer: Frau Priv.-Doz. Dr. habil. B. Tiefenbach (Nebenfach: Toxikologie)

Termin des wissenschaftlichen Kolloquiums: 30.10.2001

Meinen lieben Eltern

Eva und Horst Hartung

und meinem Großvater

Gunnar Lund (*21.04.1914 – †13.10.2001)

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 1999 bis Juni 2001
am Institut für Organische Katalysforschung an der Universität Rostock e.V.

Ich danke herzlich meinem sehr verehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. Matthias Beller

für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe,
für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen,
für die mir stets gewährte wissenschaftliche Freiheit
sowie für das sehr große Interesse am Gelingen dieser Arbeit.

Diese Arbeit wurde gefördert durch ein Forschungsstipendium der Max-Buchner-Forschungsstiftung.

In Erinnerung an unseren lieben Kollegen und Freund *Herrn Dipl.-Chem. Andreas Ehrentraut* (*27.10.1971 – †28.9.2001).

Mein Dank gilt ferner:

Frau Dr. Annegret Tillack für die ausgezeichnete und freundschaftliche Zusammenarbeit im Aminierungsteam sowie die mir stets gewährte Unterstützung bei allen Fragen und Problemen.

Frau Dr. Claudia Breindl, Herrn Dipl.-Chem. Martin Eichberger (*31.08.1969 – †20.11.1997), *Herrn Dr. Oliver Thiel* und *Herrn Dr. Harald Trauthwein* für die hervorragenden Vorarbeiten auf dem Aminierungsgebiet, die anregenden wissenschaftlichen Diskussionen und ihre Freundschaft.

Herrn Dr. Martin Hateley für seine große Hilfsbereitschaft vor allem bei Fragen zur englischen Sprache, die schöne gemeinsame Zeit in Rostock und für seine Freundschaft.

Frau Susanne Buchholz, Frau Marlies Diehr, Herrn Dr. Christian Döbler, Frau Dr. Kerstin Drexler, Frau Chem.-Ing. Christa Fuhrmann, Herrn Dr. Mario Gómez Andreu, Herrn Dr. Martin Hein, Herrn Dr. Hans-Jörn Kreuzfeld, Frau Ilona Stahr und *Frau Dipl.-Chem. Uta Sundermeier* für die sehr nette und hilfsbereite Atmosphäre und die schöne Zeit in den Warnemünder Labors.

Herrn Dr. Thoralf Groß, Frau Dr. Cornelia Koy, Frau Christine Meves, Herrn Dr. Ivo Rudloff, Herrn Dr. Jan Schneider und *Frau Dr. Jayasree Seayad* für die gute Zusammenarbeit im Aminierungsteam und ihre Kollegialität.

Herrn Prof. Gernot Frenking und *Herrn Dipl.-Chem. Nikolaus Fröhlich* (Philipps-Universität Marburg) für die fruchtbare und anregende Kooperation auf dem Gebiet der rhodiumkatalysierten Aminierung.

Herrn Prof. Norbert Stoll und seiner Arbeitsgruppe (Institut für Meß- und Sensortechnik, Universität Rostock) für die gute Zusammenarbeit bei der Automatisierung des Katalysator-Screenings.

Herrn Dipl.-Chem. Andreas Ehrentraut für die zuverlässige Synthese von Heck-Produkten.

Herrn Dr. Wolfgang Baumann und *Frau Brigitte Harzfeld* für die Aufnahme von NMR-Spektren. *Herrn Dr. Wolfgang Baumann* sei speziell für die Durchführung der umfangreichen ^{103}Rh -NMR-Experimente gedankt.

Herrn Dr. Markus Eckert, Frau Dipl.-Chem. Anja Frisch, Herrn Dipl.-Chem. Dirk Gördes, Frau Monika Heyken, Herrn Dr. Ralf Jackstell, Herrn Dipl.-Chem. Axel Jacobi von Wangelin, Herrn Dr. Hendrik Junge, Frau Dr. Kathrin Junge, Herrn Dipl.-Chem. Holger Klein, Herrn Dr. Andreas Krotz, Herrn Dr. Wolfgang Mägerlein, Herrn Dr. Wahed Moradi, Herrn Dr. Helfried Neumann, Herrn Dr. Thomas Schareina, Herrn Dr. Daniel Schichl, Herrn Dr. Gene Stark, Herrn Dipl.-Chem. Mark Sundermeier, Herrn Dr. Alexander Zapf sowie allen weiteren Kollegen aus der Tutorgruppe Prof. Beller und dem IfOK Rostock für die angenehme Arbeitsatmosphäre und für viele fruchtbare Diskussionen.

Frau Dipl.-Ing. Hannelore Baudisch für die äußerst zuverlässige und genaue Durchführung der MS und GC/MS-Analytik.

Frau Dr. Christine Fischer für die zuverlässige Durchführung zahlreicher HPLC-Analysen.

Frau Chem.-Ing. Karin Kortus für die Unterstützung bei der GC-Analytik.

Frau Ruth Kross und *Frau Gerhild Timm* für die elementaranalytische Charakterisierung.

Herrn Dipl.-Ing. Jens Bindernagel für seine Hilfsbereitschaft bei computertechnischen Fragen.

Herrn Hans-Erich Meincke für die sehr zuverlässige und schnelle Ausführung von Chemikalienbestellungen.

Herrn Dr. Ronald Wustrack für die Durchführung der Literaturrecherchen.

Frau Ilse Löhn, Frau Hanna-Margarete Schmidt, Frau Ingrid Schmitt und *Frau Birgid Zenk* für ihre Unterstützung in organisatorischen und bürokratischen Angelegenheiten.

Mein besonderer Dank gebührt *Herrn Dr. Gerald Mehlretter* für die schöne gemeinsame Studienzeit in München und Promotionszeit in Rostock, die sehr anregenden Diskussionen, seine große Hilfsbereitschaft und Zuverlässigkeit in fachlichen und persönlichen Angelegenheiten sowie seine Freundschaft.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | EINLEITUNG..... | 1 |
| 2 | HYDROAMINIERUNG VON ALKENEN UND ALKINEN – STAND DER TECHNIK | 3 |
| 2.1 | AMINE UND IHRE BEDEUTUNG..... | 3 |
| 2.2 | DARSTELLUNGSMETHODEN VON AMINEN..... | 4 |
| 2.3 | ALLGEMEINE ASPEKTE DER HYDROAMINIERUNGSREAKTION | 7 |
| 2.3.1 | <i>Thermodynamische und kinetische Betrachtungen.....</i> | <i>7</i> |
| 2.3.2 | <i>Aktivierungsmechanismen.....</i> | <i>9</i> |
| 2.3.2.1 | Aktivierung der C–C-Mehrfachbindung | 9 |
| 2.3.2.2 | Aktivierung des Amins..... | 10 |
| 2.3.3 | <i>Regiochemie der Hydroaminierung.....</i> | <i>11</i> |
| 2.4 | HYDROAMINIERUNG UND OXIDATIVE AMINIERUNG VON ALKENEN | 12 |
| 2.4.1 | <i>Lanthanoidkatalysatoren für die Hydroaminierung.....</i> | <i>12</i> |
| 2.4.2 | <i>Palladiumkatalysatoren</i> | <i>14</i> |
| 2.4.3 | <i>Iridiumkatalysierte Hydroaminierung von Norbornen.....</i> | <i>16</i> |
| 2.4.4 | <i>Rhodiumkatalysierte Aminierung</i> | <i>17</i> |
| 2.4.5 | <i>Alkalimetall- und basenkatalysierte Hydroaminierung.....</i> | <i>21</i> |
| 2.4.5.1 | Aliphatische Olefine..... | 22 |
| 2.4.5.2 | Aromatische Olefine..... | 23 |
| 2.5 | INTERMOLEKULARE HYDROAMINIERUNG VON ALKINEN..... | 27 |
| 3 | ZIELSETZUNG UND AUFBAU DER ARBEIT..... | 29 |
| 4 | MECHANISTISCHE STUDIEN ZUR RHODIUMKATALYSIERTEN AMINIERUNG VON AROMATISCHEN OLEFINEN..... | 30 |
| 4.1 | UNTERSUCHUNGEN ZUR AMINIERUNGSREAKTION..... | 32 |
| 4.2 | LIGANDAUSTAUSCHREAKTIONEN UND ¹⁰³ RH-NMR-SPEKTROSKOPISCHE CHARAKTERISIERUNG VON DEFINIERTEN RHODIUMKOMPLEXEN | 34 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5 | RHODIUMKATALYSIERTE AMINIERUNG VON STYROLEN MIT ANILINEN – EINE NEUE DOMINOSYNTHESE VON CHINOLINEN..... | 39 |
| 5.1 | VORARBEITEN UND OPTIMIERUNG DER DOMINOREAKTION..... | 40 |
| 5.2 | ANWENDUNGSBEREICH UND GRENZEN DER REAKTION..... | 42 |
| 5.3 | MECHANISTISCHE UNTERSUCHUNGEN..... | 44 |
| 6 | RHODIUMKATALYSIERTE HYDROAMINIERUNG VON ALKINEN..... | 49 |
| 6.1 | ORIENTIERENDE EXPERIMENTE | 50 |
| 6.1.1 | <i>Das Modellsystem.....</i> | <i>50</i> |
| 6.1.2 | <i>Charakterisierung des Reaktionsprodukts.....</i> | <i>51</i> |
| 6.2 | KATALYSATORSYSTEM UND REAKTIONSBEDINGUNGEN..... | 53 |
| 6.2.1 | <i>Einfluß von Phosphanliganden und der Rhodiumquelle.....</i> | <i>53</i> |
| 6.2.2 | <i>Lösemiteleinfluß</i> | <i>56</i> |
| 6.2.3 | <i>Temperatureinfluß</i> | <i>57</i> |
| 6.2.4 | <i>Variation des Alkin/Amin-Verhältnisses</i> | <i>58</i> |
| 6.3 | ANWENDUNGSBEREICH UND GRENZEN DER REAKTION..... | 59 |
| 6.4 | KINETISCHE UNTERSUCHUNGEN..... | 61 |
| 6.5 | EINTOPFREAKTION AUS ALKINHYDROAMINIERUNG UND ADDITION VON ORGANOLITHIUMVERBINDUNGEN | 67 |
| 7 | BASENKATALYSIERTE HYDROAMINIERUNG VON STYROLDERIVATEN | 69 |
| 7.1 | BASENKATALYSIERTE DOMINO-ISOMERISIERUNG-HYDROAMINIERUNG ZUR SYNTHESE VON AMPHETAMINEN..... | 70 |
| 7.1.1 | <i>Basenkatalysierte Domino-Isomerisierung-Hydroaminierung von Allylbenzol mit Piperidin.....</i> | <i>72</i> |
| 7.1.2 | <i>Primäre und sekundäre Amine in der basenkatalysierten Domino-Isomerisierung-Hydroaminierungs-Reaktion</i> | <i>76</i> |
| 7.2 | ZWEISTUFENSYNTHESE AUS HECK-REAKTION UND BASENKATALYSIERTER DOMINO-ISOMERISIERUNG-HYDROAMINIERUNG | 80 |
| 7.3 | NATRIUMHYDRID ALS PRÄKATALYSATOR FÜR DIE BASENKATALYSIERTE HYDROAMINIERUNG VON STYROLEN..... | 85 |
| 7.4 | SYNTHESE SUBSTITUIERTER PYRROLIDINE DURCH BASENKATALYSIERTE UMSETZUNG VON BENZYLAMIN MIT STYROLDERIVATEN | 87 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 7.5 | STUDIEN ZUR ENANTIOSELEKTIVEN BASENKATALYSIERTEN HYDROAMINIERUNG..... | 92 |
| 7.5.1 | <i>Voraussetzungen einer chiralen Induktion.....</i> | 92 |
| 7.5.2 | <i>(-)-Sparteïn als chiraler Ligand in der Hydroaminierung.....</i> | 96 |
| 7.5.3 | <i>Chirale bidentate Diamin- und Dietherliganden in der Hydroaminierung.....</i> | 99 |
| 7.5.4 | <i>Untersuchungen zur enantioselektiven basenkatalysierten Addition von Aminen an a,b-ungesättigte Carbonylverbindungen.....</i> | 102 |
| 8 | KATALYSATORSCREENING ZUR HYDROAMINIERUNG ALIPHATISCHER ALKENE..... | 103 |
| 8.1 | KATALYSATORSCREENING MIT HILFE EINES LABORROBOTERS..... | 104 |
| 8.2 | KATALYSATORSCREENING ZUR HYDROAMINIERUNG VON 1-OCTEN..... | 106 |
| 8.3 | BASENKATALYSIERTE HYDROAMINIERUNG VON NORBORNEN..... | 108 |
| 9 | ZUSAMMENFASSUNG..... | 110 |
| 10 | EXPERIMENTELLER TEIL..... | 117 |
| 10.1 | ALLGEMEINE ARBEITSTECHNIKEN..... | 117 |
| 10.2 | ANALYTISCHE METHODEN ZUR CHARAKTERISIERUNG DER VERBINDUNGEN..... | 117 |
| 10.3 | REAGENZIEN..... | 120 |
| 10.4 | ARBEITSVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN..... | 121 |
| 10.4.1 | <i>Literatursynthesen.....</i> | <i>121</i> |
| 10.4.2 | <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur rhodiumkatalysierten Chinolinsynthese aus Anilinen und Styrolen (AAV 1).....</i> | <i>126</i> |
| 10.4.2.1 | <i>Umsetzung von 4-Toluidin mit Styrol.....</i> | <i>126</i> |
| 10.4.2.2 | <i>Umsetzung von Anilin mit 3-Trifluormethylstyrol.....</i> | <i>127</i> |
| 10.4.2.3 | <i>Umsetzung von 3-Fluoranilin mit 4-Methylstyrol.....</i> | <i>128</i> |
| 10.4.3 | <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur rhodiumkatalysierten Hydroaminierung von Alkinen (AAV 2).....</i> | <i>130</i> |
| 10.4.4 | <i>Arbeitsvorschrift zur in-situ-Hydrierung von N-(2-Octyliden)anilin (7) aus AAV 2 zu N-(2-Octyl)anilin (14).....</i> | <i>134</i> |
| 10.4.5 | <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur in-situ-Umsetzung der Imine aus AAV 2 mit Organolithiumverbindungen (AAV 3).....</i> | <i>135</i> |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 10.4.6 | <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur basenkatalysierten Isomerisierungs-Hydroaminierungs-Sequenz (AAV 4)</i> | 138 |
| 10.4.6.1 | Umsetzungen von Allylbenzol und 4-Phenyl-1-buten mit Aminen | 138 |
| 10.4.6.2 | Arbeitsvorschrift zur in-situ-Hydrierung von <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -[2-(1-phenylpropyl)]-amin (22) zu 2-Amino-1-phenylpropan (<i>Amphetamin</i>) (30) | 145 |
| 10.4.6.3 | Hydroaminierung von Produkten aus der Heck-Reaktion von Halogenaromaten und aliphatischen Alkenen | 145 |
| 10.4.7 | <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroaminierung von Styrol mit Natriumhydrid als Base (AAV 5)</i> | 151 |
| 10.4.8 | <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von Benzylamin mit Styrolderivaten (AAV 6)</i> | 154 |
| 10.4.9 | <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur enantiomerenangereicherten, basenkatalysierten Hydroaminierung von Styrolderivaten (AAV 7)</i> | 161 |
| 10.4.10 | <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur basenkatalysierten Hydroaminierung von a,b-ungesättigten Amiden (AAV 8)</i> | 162 |
| 10.4.11 | <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur basenkatalysierten Hydroaminierung von Norbornen (AAV 9)</i> | 164 |
| 10.4.12 | <i>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Heck-Reaktion (AAV 10) – Darstellung von Eduktolefinen für die Domino-Isomerisierungs-Hydroaminierungssequenz</i> | 166 |
| 10.4.13 | <i>Arbeitsvorschrift zur Dimerisierung von 1-Octin mit [Rh(cod)(acac)] / PCy₃</i> | 168 |
| 10.4.14 | <i>Darstellung von 2-Bromooctan</i> | 169 |
| 10.4.15 | <i>Darstellung von N-(2-Octyl)piperidin</i> | 169 |
| 10.4.16 | <i>Darstellung von N-(1-Octyl)piperidin</i> | 170 |
| 11 | LITERATURVERZEICHNIS | 171 |

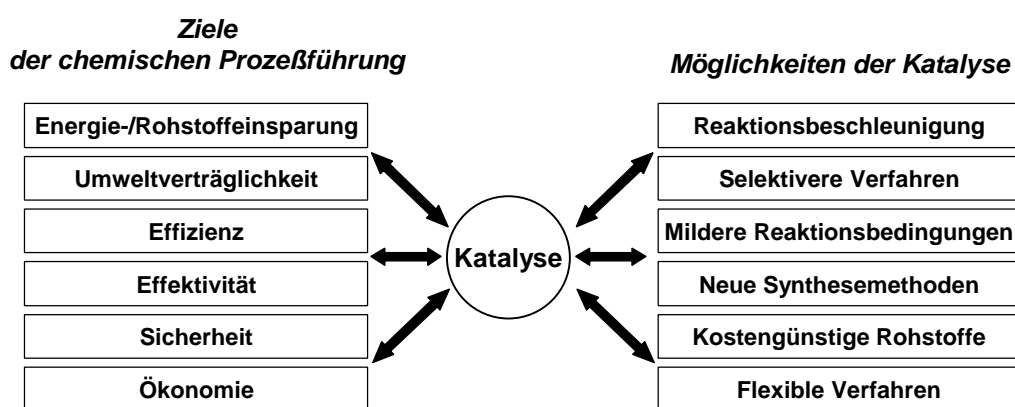
Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|---|
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift |
| Ac | Acetyl; Actinoid |
| acac | Acetylacetonat |
| Ad | Adamantyl |
| Ar | Aryl |
| BINAP | 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin |
| Bu | Butyl |
| CI | chemische Ionisation (MS) |
| cod | 1,5-Cyclooctadien |
| cot | 1,3,5-Cyclooctatrien |
| Cp | Cyclopentadienyl |
| Cp* | Pentamethylcyclopentadienyl |
| Cy | Cyclohexyl |
| d | Dublett (NMR); Tage |
| dba | Dibenzylidenaceton |
| DEPT | <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> (NMR) |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| dppb | 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan |
| dppe | 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan |
| dppp | 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan |
| E | H, N(SiMe ₃) ₂ , CH(SiMe ₃) ₂ |
| E _A | Aktivierungsenergie nach <i>Arrhenius</i> [kJ/mol] |
| ee | <i>enantiomeric excess</i> , Enantiomerenüberschuß |
| EE | Essigsäureethylester |
| EI | Elektronenstoß-Ionisation (MS) |
| eq. | Äquivalent(e) |
| Et | Ethyl |
| FAB | <i>Fast Atom Bombardment</i> (MS) |
| GC | Gaschromatographie |
| GC/MS | Kopplung Gaschromatographie/Massenspektrometrie |
| h | Stunde(n) |
| <i>h</i> | Plancksche Konstante: 6.62618·10 ⁻³⁴ Js |
| Hex | Hexan |
| HMQC | <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i> (NMR) |
| HPLC | Hochdruckflüssigkeitschromatographie |
| IR | Infrarotspektroskopie |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante in der Kernresonanzspektroskopie [Hz] |
| jato | Jahrestonnen |
| <i>k</i> | Präexponentieller Faktor nach <i>Arrhenius</i> |
| kat. | katalytische Mengen |
| Kat. | Katalysator |
| <i>k_B</i> | Boltzmann-Konstante: 1.38066·10 ⁻²³ J/K |
| L | Ligand |

| | |
|---------------|---|
| Ln | Lanthanoid |
| m | Multiplett (NMR); mittelstark (IR) |
| M | Metall |
| MDI | 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat |
| MDMA | 3,4-Methylendioxymethamphetamin |
| Me | Methyl |
| min | Minuten |
| MS | Massenspektrometrie |
| MTBE | Methylterbutylether |
| n.b. | nicht beobachtet (NMR) |
| NMR | <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> , Kernresonanzspektroskopie |
| <i>p</i> | Druck [mbar] |
| Ph | Phenyl |
| pK_s | Säurekonstante |
| Pr | Propyl |
| q | Quartett (NMR) |
| quint | Quintett (NMR) |
| R | organischer Rest |
| <i>R</i> | allgemeine Gaskonstante: 8.31441 J/(K·mol) |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Singulett (NMR); stark (IR) |
| sext | Sextett (NMR) |
| t | Triplett (NMR) |
| <i>t</i> | Zeit [min, h] |
| t_R | Retentionszeit [min] |
| <i>T</i> | Temperatur [°C, K] |
| TDI | Tolylendiisocyanat |
| Tf | Trifluormethansulfonyl |
| TFA | Trifluormethansulfonsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMEDA | <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin |
| TMS | Tetramethylsilan; Trimethylsilanyl |
| TOF | <i>turnover frequency</i> , Katalysatorwechselzahl [$\text{mol}_{\text{Produkt}}/(\text{mol}_{\text{Katalysator}} \cdot \text{h})$] |
| TON | <i>turnover number</i> , Katalysatorumsatzzahl [$\text{mol}_{\text{Produkt}}/\text{mol}_{\text{Katalysator}}$] |
| Ts | Tosyl |
| <i>v</i> | Reaktionsgeschwindigkeit |
| v_0 | anfängliche Reaktionsgeschwindigkeit |
| vs | sehr stark (IR) |
| w | schwach (IR) |
| X | Abgangsgruppe, Halogen, NR ₂ , OR, etc. |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| <i>d</i> | chemische Verschiebung in der Kernresonanzspektroskopie [ppm] |
| ΔG | Freie Reaktionsenthalpie [kJ/mol] |
| ΔH | Reaktionsenthalpie [kJ/mol] |
| ΔS | Reaktionsentropie [J/(K·mol)] |
| ϵ_R | Permittivitätszahl (relative Dielektrizitätskonstante) |
| $\tilde{\nu}$ | Wellenzahl [cm^{-1}] |

1 Einleitung

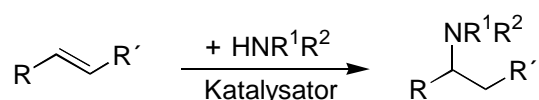
Die nachhaltige, zukunftsverträgliche Entwicklung der Chemie ist im Angesicht steigenden Umweltbewußtseins, knapper werdender Ressourcen und der zunehmenden Globalisierung mit wachsendem Wettbewerbsdruck eine der wichtigen Aufgaben der Forschung in den hochentwickelten Industrieländern.^[1] Speziell die Energieeinsparung und die Vermeidung bzw. Reduzierung von Abfallstoffen stehen im Mittelpunkt dieser auch mit dem Schlagwort der „Grünen Chemie“^[2] bezeichneten Entwicklung. „Katalyse ist dabei das Zauberwort der modernen Chemie“.^[3] Die Katalyse bietet die Möglichkeit, durch selektivere oder auch gänzlich neue Synthesemethoden, unter milderen Reaktionsbedingungen und aus kostengünstigen Rohstoffen chemische Verfahren effizienter, sicherer und umweltfreundlicher durchzuführen. Die überragende Bedeutung der Katalyse in der chemischen Prozeßführung zeigt sich bereits heute darin, daß fast alle biologischen Reaktionen katalysiert ablaufen und etwa 75% der technischen Chemikalien durch katalytische Prozesse hergestellt werden, bei modernen Verfahren sind es bereits 90%.^[4]



Schema 1.1. Katalyse als Möglichkeit der „Grünen Chemie“.

Neben der Reaktionsbeschleunigung wird aus industriell-technischer Sicht vor allem die Möglichkeit zur gezielten Selektivitätsverbesserung und -beeinflussung chemischer Reaktionen durch Katalysatoren als bedeutendster Faktor für die Entwicklung einer ökonomisch und ökologisch optimierten Chemie gesehen.^[5] Parallel- und Folgereaktionen sollen möglichst unterdrückt werden, so daß eine optimale Ausnutzung der Rohstoffe ohne bzw. mit geringerem Anfall an Nebenprodukten bewirkt wird. Anforderungen bezüglich Atom-, Chemo-, Regio- und Stereoselektivität sind dabei zu berücksichtigen.

Die katalytische Veredelung von Olefinen spielt heute bei einer Vielzahl von industriell bedeutsamen Reaktionen eine herausragende Rolle. Insbesondere katalytische C–C- und C–H-Bindungsknüpfungen (z.B. Hydrierung, Telomerisation, Olefinpolymerisation, Hydroformylierung) zum effektiven Aufbau von Feinchemikalien aber auch zur Synthese von Bulkchemikalien werden dabei angewendet.^[6] Im Gegensatz dazu sind Methoden zur katalytischen Knüpfung von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen relativ selten.^[7] Neue Methoden zur C–O- und C–N-Bindungsbildung sind besonders interessant, wenn man sich die Vielzahl und Allgegenwart der entsprechenden Substanzklassen vor Augen führt.^[8] Die direkte Addition von OH- oder NH-Funktionalitäten an die Doppelbindung von Olefinen stellt dabei einen der einfachsten Zugänge zu diesen sauerstoff- und stickstoffhaltigen Substanzklassen dar.^[9] Für die NH-Addition an Olefine (Schema 1.2), der Hydroaminierung, existiert jedoch keine allgemeine und breit anwendbare Methodik.^[7,10] So wurde 1993 von *Roth* auf dem Symposium der amerikanischen Katalysegesellschaft auch die Anti-Markovnikov-Addition von Wasser und Ammoniak an un-funktionalisierte Olefine zu den zehn „größten Herausforderungen an die Katalyse“ gezählt.^[11]



Schema 1.2. Hydroaminierung von Olefinen.

Eine effiziente, allgemein anwendbare Methodik zur Hydroaminierung von Olefinen würde einen eleganten sowie ökologisch und ökonomisch sehr interessanten Weg zur Synthese von Aminen im Sinne der „Grünen Chemie“ eröffnen.^[7] Es wäre so möglich, höhersubstituierte Amine direkt aus Olefinen und Aminen herzustellen, d.h. aus einfachen, breit verfügbaren sowie billigen Rohstoffen. Die Reaktion ist in der Theorie zu 100% atomökonomisch, d.h. es finden sich alle Eduktatome in den Produkten wieder, so daß keine Nebenprodukte anfallen. Insbesondere die Addition mit Anti-Markovnikov-Regiochemie ist technisch gesehen von großem Interesse, da hier linearfunktionalisierte und somit biologisch besser abbaubare Produkte erhalten werden.^[7,11]

Aufgrund der außerordentlichen Bedeutung der Hydroaminierungsreaktion und allgemein der C–N-Bindungsknüpfung sollten in der vorliegenden Arbeit neue Katalysatoren entwickelt sowie neue Anwendungsmöglichkeiten bestehender Systeme aufgezeigt werden. Die Synthese pharmakologisch interessanter Verbindungen und Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen standen im Mittelpunkt der Arbeiten.

2 *Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen – Stand der Technik*

Amine und deren Derivate sind in nahezu allen Bereichen der Chemie von großer Bedeutung. Speziell für die synthetisch organische und die industrielle Chemie sind Amine als Naturprodukte, Pharmaka sowie als Fein- oder auch Bulkchemikalien von besonderem Interesse. Neue Methoden zur selektiven Darstellung von Aminen aus einfachen Ausgangsverbindungen sind daher von fundamentaler Bedeutung. Die hinsichtlich Atomökonomie effizienteste und synthetisch sehr interessante Methode der Hydroaminierung stellt eine besondere Herausforderung für die moderne Katalysatorforschung dar. Nach einigen allgemeinen Betrachtungen zu Aminen sowie deren klassischen Darstellungsweisen wird im folgenden ein Überblick über dieses Forschungsgebiet gegeben.

2.1 **Amine und ihre Bedeutung**

Amine – die organischen Substitutionsprodukte des Ammoniaks – werden zumeist in drei große Untergruppen eingeteilt:

- **Niedere aliphatische Amine** (mit einer Kettenlänge bis C_7) finden überwiegend als organische Zwischenprodukte Anwendung in der Synthese von Lösemitteln, Detergentien, Medikamenten, Insektiziden, Herbiziden, Korrosionsinhibitoren, oberflächenaktiven Substanzen, Farb- und Kunststoffen etc.^[12] 1988 wurden weltweit ca. 690 000 t dieser Substanzklasse industriell hergestellt.^[13]
- Aliphatische Amine mit mindestens einem C_8 -Rest werden zur Gruppe der **Fettamine** gezählt^[14] und werden aufgrund der oberflächenaktiven Eigenschaften der entsprechenden Ammoniumsalze vorwiegend als Weichmacher, Detergentien, Schmiermittel sowie Antischaum- und Flotationshilfsmittel eingesetzt.^[15] Ausgangsprodukte zur Herstellung von Fettaminen sind zumeist die entsprechenden, aus natürlichen Quellen gewonnenen Fettsäuren.
- **Aromatische Amine und stickstoffhaltige Heterocyclen** weisen sehr vielschichtige und heterogene Verwendungsmöglichkeiten auf. Anilin und dessen Derivate sind vor allem in der Farbstoffchemie von fundamentaler Bedeutung.^[16] Als Struktureinheit von Pharmaka und

Agrochemikalien findet man Aniline und stickstoffhaltige Heterocyclen ebenfalls überaus häufig.^[17]

Natürlich vorkommende Amine sind sehr oft biologisch hochwirksame und für bestimmte biologische Prozesse essentielle Verbindungen. Aminosäuren, die Nucleobasen der DNA, viele Vitamine und Alkaloide weisen beispielsweise Aminofunktionen in ihrem Molekülbau auf.^[18] Aufgrund der hohen biologischen Wirksamkeit vieler Amine besitzt die Aminsynthese in der Pharmaindustrie und zur Herstellung von Agrochemikalien eine bedeutende Stellung.^[13]

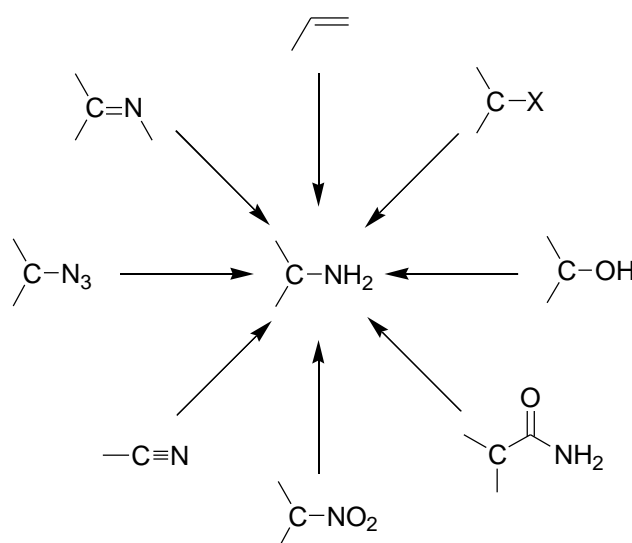
Die herausragende Eigenschaft von Aminen ist ihr (zumeist schwach) basischer Charakter. Sowohl für die Darstellungsmethoden (Nucleophilie und Aktivierung der N–H-Bindung) als auch für die Verwendung von Aminen (z.B. als Ammoniumsalze) kann diese Eigenschaft von großer Bedeutung sein. In Tabelle 2.1 sind für einige wichtige Amine die Säurekonstanten der korrespondierenden Säuren als Maß für die Basizität des Amins angegeben. Die Acidität der N–H-Bindung der freien Amine selbst ist in der Literatur dagegen weitgehend unbekannt.

Tabelle 2.1. pK_s -Werte von Ammoniak sowie ausgewählten primären und sekundären Aminen.^[19]

| Amin | pK_s ($R_2NH_2^+$, in H_2O) | Amin | pK_s ($R_2NH_2^+$, in H_2O) |
|-------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Ammoniak | 9.3 | Pyrrolidin | 11.2 |
| Methylamin | 10.6 | Piperidin | 11.2 |
| <i>n</i> -Butylamin | 10.5 | Morpholin | 8.4 |
| Benzylamin | 9.3 | Anilin | 4.6 |
| Dimethylamin | 10.6 | <i>N</i> -Methylanilin | 4.9 |
| Di- <i>n</i> -butylamin | 11.3 | Acetamid | -1.5 |

2.2 Darstellungsmethoden von Aminen

Aufgrund der allgemeinen Bedeutung von Aminen ergibt sich ein großer Bedarf an Synthesemethoden zur Darstellung dieser Verbindungsklasse. Einen schematischen Überblick über mögliche Herstellungsweisen zeigt Schema 2.1.^[14]



Schema 2.1. Darstellungsmöglichkeiten von Aminen.

Man unterscheidet bei der Amindarstellung drei grundsätzlich verschiedene Ansätze:

- **Substitutionsreaktionen** sind die mengenmäßig verbreitetsten Aminierungsreaktionen. Sie gehen zumeist von Halogenverbindungen oder Alkoholen aus. Mehrfachalkylierungen bereiten bei der nukleophilen Substitution des Halogens oder der Hydroxylgruppe oft Probleme. Zudem fällt als Abfallprodukt eine Halogenverbindung oder verunreinigtes Wasser an.
- Bei **indirekten Methoden** wird die Aminofunktion durch Reaktion aus einer relativ hochveredelten Vorstufe gebildet, die bereits eine C–N-Bindung enthält (Hydrierung von Iminen, Nitrilen, Aziden oder Amiden; Abbaureaktion von Amiden; Reduktion von Cyanid- oder Nitroverbindungen). Die reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen über ein Imin kann dabei auch als Eintopfverfahren durchgeführt werden.^[20]
- Die Aminaddition an Olefine, die sogenannte **Hydroaminierung**, ist die atomökonomischste Darstellungsmethode. Die direkte Umsetzung von Aminen mit Olefinen liefert die entsprechenden Alkylamine ohne die Bildung von Abfallstoffen. Die *Ritter-Reaktion*^[21] und die Aminomethylierung^[22] setzen ebenfalls Olefine als Synthone ein.

Trotz zahlreicher Herstellungsmöglichkeiten für Amine eignen sich nur wenige für eine technische Anwendung. Industrielle Verfahrensweisen zur Aminherstellung basieren weitestgehend auf der Alkylierung von Ammoniak bzw. primären oder sekundären Aminen mit Alkoholen,^[23] die ihrerseits zumeist über Hydratisierung oder Hydroformylierung-Hydrierungs-Sequenz aus Olefinen dargestellt

werden.^[12,24] Die wichtigsten Produkte dieser Umsetzung sind die Methylamine (1994: ca. 600 000 t), die durch stufenweise Methylierung des Ammoniaks mit Methanol unter recht drastischen Bedingungen (350 – 500°C, 15 – 30 bar) an heterogenen Dehydratisierungskatalysatoren (z.B. Aluminiumsilicate, saure Zeolithe) großtechnisch hergestellt werden.^[7c,24a] Die Methylamine sind wichtige Zwischenprodukte zur Produktion von Lösemitteln, Insektiziden, Herbiziden, Pharmaka und Detergenzien.

Primäre Amine lassen sich selektiv durch katalytische Hydrierung von Nitrilen oder Aziden darstellen. Technische Amine wie *a,w*-Alkandiamine [z.B. Hexamethyldiamin (HMDA; 1991: 1.14 Mio. t)^[24a] zur Nylon 6.6- oder Kunstharz-Herstellung] werden heute fast ausschließlich durch Hydrierung der Dinitril-Vorstufen hergestellt.^[24] Fettamine werden ebenfalls durch Hydrierung aus den entsprechenden Cyaniden, die ihrerseits durch Dehydratisierung aus den Fettsäureamiden dargestellt werden, gewonnen.^[25]

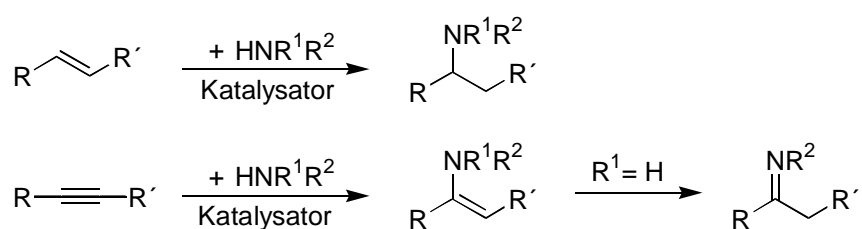
Nach dem Prinzip der Hydroaminierung wird bei der BASF ein Verfahren zur *tert*-Butylamin-Produktion betrieben.^[26] Isobuten wird dabei direkt mit Ammoniak an heterogenen Zeolithkatalysatoren umgesetzt.

Neben den kurzkettigen aliphatischen Aminen und den Fettaminen kommt dem aromatischen Amin Anilin eine Schlüsselrolle in der großtechnischen Chemieindustrie zu.^[16] Dessen Produktionskapazität wurde 1993 mit ca. 2 Mio. t veranschlagt,^[24a] wobei überwiegend das klassische Herstellverfahren aus Nitrobenzol angewendet wurde.^[27] Anilin ist ein überaus bedeutendes Zwischenprodukt zur Synthese einer Vielzahl von aromatischen Verbindungen wie Isocyanate (TDI, MDI), Kautschukchemikalien, Farbstoffe und Pharmaka.

Für die Darstellung der aromatischen C–N-Bindung über nukleophile Substitutionsreaktionen aus Aryl-X-Verbindungen sind in den letzten Jahren eine Reihe von eleganten katalytischen Verfahren beschrieben worden. Die Arbeiten von *Hartwig* und *Buchwald*, in denen die palladiumkatalysierte Umsetzung von Halogenaromaten mit Aminen beschrieben wird, sind hierbei hervorzuheben.^[28] Aber auch nickelkatalysierte^[29] und basenvermittelte Methoden^[30] sind entwickelt worden. Zu weiteren Ausführungen sei auf die Literatur verwiesen, da sich die vorliegende Arbeit hauptsächlich mit der Darstellung aliphatischer C–N-Bindungen beschäftigt.

2.3 Allgemeine Aspekte der Hydroaminierungsreaktion

Die Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen bezeichnet die formale direkte Addition einer N–H-Funktion an eine C–C-Mehrfachbindung (Schema 2.2). Die Reaktion kann dabei auch als Alkylierung bzw. Alkenylierung von Ammoniak oder primären und sekundären Aminen mit Alkenen bzw. Alkinen angesehen werden.



Schema 2.2. Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen.

Spezielle Labormethoden über radikalische Mechanismen^[31] oder über einen stöchiometrischen Einsatz von Hilfsreagenzien in zweistufigen Reaktionen (z.B. Hydroborierung-oxidative Deborierung/Aminierung;^[32] Aminomercurierung-Demercurierung^[33]) zur Aminierung von Alkenen und Alkinen sind beschrieben worden.^[34] Eine effiziente und allgemein anwendbare Methode zur direkten *katalytischen* Hydroaminierung von nicht-aktivierten, d.h. nicht Elektronenakzeptor-substituierten, C–C-Mehrfachbindungssystemen existiert bisher jedoch nicht, und es finden sich lediglich sehr wenige Ansätze zur Realisierung der Reaktion in der Literatur.^[7] Die dabei verwendeten Katalysatoren weisen zudem geringe Umsatzzahlen und -frequenzen auf und sind zumeist auf bestimmte Substrate beschränkt. Im folgenden sollen zunächst einige grundlegende Aspekte der Hydroaminierung behandelt werden, bevor anschließend auf die bisherigen Katalysatorsysteme, ihren Einsatzbereich und die Verwendung eingegangen wird.

2.3.1 Thermodynamische und kinetische Betrachtungen

Die thermodynamische Betrachtung der Hydroaminierungsreaktion zeigt, daß die direkte Addition von Ammoniak und von einfachen Aminen an nicht-aktivierte Alkene generell möglich ist (Tabelle 2.2), zumindest für Ethylen und Propylen.^[35] Die Freie Reaktionsenthalpie ΔG^0 der Addition von Ammoniak an Ethylen ist beispielsweise mit ca. -15 kJ/mol leicht exergonisch.^[35c] Theoretische Berechnungen auf Basis der Dichte Funktional Theorie belegen darüber hinaus, daß auch die

Ammoniak-Addition an das aliphatische Olefin 1-Octen exotherm verläuft.^[36] Sowohl für das verzweigte (Markovnikov) als auch das linearfunktionalisierte (Anti-Markovnikov) Produkt wurde ein Wert von $\Delta H^0 \sim -50$ kJ/mol berechnet.

Tabelle 2.2. Thermodynamische Daten der Hydroaminierung von Ethylen.^[35]

| Reaktion | $D_R G^0$ [kJ/mol] | $D_R H^0$ [kJ/mol] | $D_R S^0$ [J/(K·mol)] |
|--|--------------------|--------------------|-----------------------|
| $H_2C=CH_2 + NH_3 \rightleftharpoons EtNH_2$ | -14.7 | -52.7 | -127.3 |
| $H_2C=CH_2 + EtNH_2 \rightleftharpoons Et_2NH$ | -33.4 | -78.7 | -152.2 |
| $H_2C=CH_2 + Et_2NH \rightleftharpoons Et_3N$ | -30.0 | -79.5 | -166.3 |

Wie die Werte jedoch zeigen, ist die thermodynamische Triebkraft für die Reaktion recht gering,^[7c] und auch aus kinetischer Sicht ist die Hydroaminierung stark behindert.^[7b] Eine denkbare konzertierte [2+2]-Cycloaddition ist aus orbitalsymmetrischen Gründen verboten. Darüberhinaus führt der Angriff des freien Elektronenpaares des Aminstickstoffs auf die nicht-aktivierte Doppel- oder Dreifachbindung mit ihrer *p*-Elektronenwolke zu einer starken elektrostatischen Abstoßung und damit zu einer hohen kinetischen Reaktionsbarriere. Zur Überwindung der hohen Aktivierungsenergie ist eine rein thermische Energiezuführung ungeeignet, da zum einen die stark negative Reaktionsentropie dieser Möglichkeit entgegen steht sowie zum anderen eine HCN-Bildung bei thermischer Reaktion ($T > 500^\circ\text{C}$) von NH_3 und Alkenen stattfindet.^[10] Katalytische Methoden zur Realisierung der Hydroaminierung nicht-aktivierter Olefine sind somit unerlässlich.^[35a]

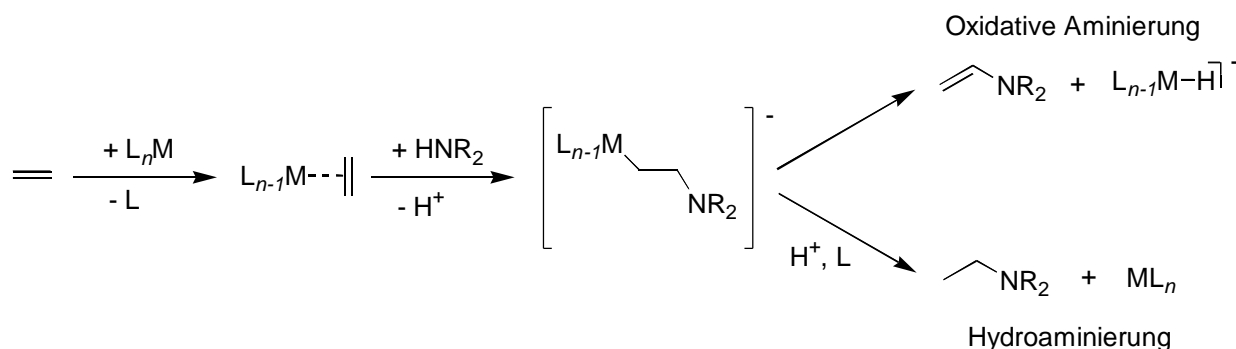
Für einen Vergleich zwischen der Thermodynamik der Hydroaminierung von Alkenen und der von Alkinen fehlen experimentelle Daten. Jedoch zeigen Abschätzungen, daß die Addition von Ammoniak an Acetylen um ca. 70 kJ/mol exothermer als die entsprechende Reaktion mit Ethylen ist.^[37] Eine C-C-Dreifachbindung besitzt gegenüber der Doppelbindung ein sterisch weniger gehindertes zylindrisches *p*-System, nukleophilere Kohlenstoffatome (sp-hybridisiert) und eine größere *p*-Donorfähigkeit.^[38] Eine Aktivierung des Alkins und der Angriff einesamins sollten somit im Vergleich zur Reaktion mit Alkenen leichter möglich sein. Experimentelle Ergebnisse stützen diese Betrachtungen (siehe z.B. lanthanoidkatalysierte Hydroaminierung, Kap. 2.4.1).

2.3.2 Aktivierungsmechanismen

Um eine direkte Hydroaminierung von nicht-aktivierten Olefinen zu ermöglichen, sind zwei allgemeine Prinzipien angewendet worden: die Aktivierung des Olefins oder eine Aminaktivierung.

2.3.2.1 Aktivierung der C–C-Mehrfachbindung

Die Aktivierung einer C–C-Doppel- oder auch einer C–C-Dreifachbindung kann durch Koordination an ein als Lewis-Säure wirkendes Zentrum erfolgen (Schema 2.3). Die damit bewirkte Erniedrigung der Elektronendichte am ungesättigten System erleichtert den nukleophilen Angriff des Amins.^[39]



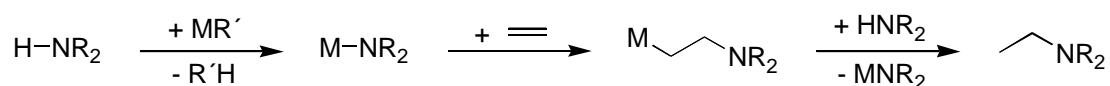
Schema 2.3. Olefinaktivierung durch σ -Koordination an Übergangsmetalle.

Insbesondere kationische low-spin Übergangsmetallkomplexe können durch σ -Koordination des Olefins eine nukleophile Addition des Amins ermöglichen. In der Literatur sind viele Beispiele für die Reaktion von Aminen mit Übergangsmetall-Ethylen-Komplexen beschrieben worden,^[34,22,40] wobei die entstehenden σ -Aminoethyl-Komplexe auch isoliert und mittels Röntgenstruktur charakterisiert werden konnten.^[41] Die Spaltung dieser σ -Aminoethyl-Metall-Spezies durch Protolyse führt schließlich zum Produkt und der reaktivierten Übergangsmetallverbindung. Alternativ kann jedoch auch eine σ -Hydrideliminierung zum oxidativen Additionsprodukt erfolgen.

Da viele Nukleophile jedoch stark an elektropositive Metallzentren koordinieren, konkurrieren diese mit dem Olefin um die Koordination am Metall. Anhand der stöchiometrischen Verwendung von Pd(II)-Olefin-Komplexen konnten zwar wichtige Hinweise zum Aminierungsmechanismus gewonnen werden, eine effektive katalytische Variante wurde allerdings nicht verwirklicht.^[42]

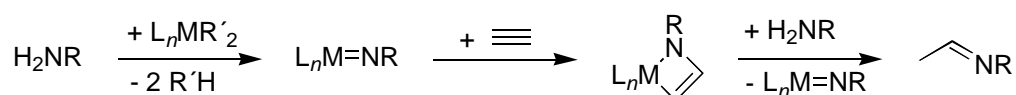
2.3.2.2 Aktivierung des Amins

Eine N–H-Aktivierung zur Reaktivitätssteigerung von Aminen gegenüber Olefinen kann zum einen durch Deprotonierung unter Bildung des wesentlich nukleophileren Amid-Ions erreicht werden. Die Amide stark elektropositiver Metalle, wie der Alkali-, Erdalkali- oder der Lanthanoidgruppe, können unter geeigneten Reaktionsbedingungen mit einem Olefin in einer nukleophilen Addition reagieren (Schema 2.4). Die resultierende stark basische und polare *b*-Aminoalkyl-Metall-Spezies wird durch überschüssiges Amin sehr schnell unter Ausbildung des Alkylamin-Produkts und des katalytisch aktiven Metallamids protolytisch gespalten.



Schema 2.4. Aminaktivierung via Metallamidbildung.

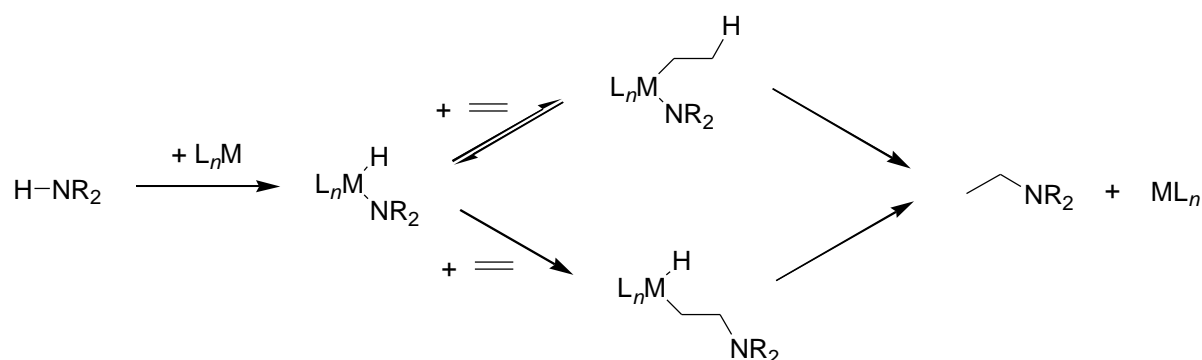
Frühe Übergangsmetalle wie Titan oder Zirkonium sowie Actinoide bilden unter bestimmten Reaktionsbedingungen mit primären Aminen protolytisch Imidospezies. Durch eine [2+2]-Cycloaddition mit einem Alkin entsteht ein Azametallacyclobuten-Komplex, der durch Protolyse zum Hydroaminierungsprodukt und zur katalytisch aktiven Spezies gespalten wird (Schema 2.5). Die entsprechende Reaktion mit Alkenen wurde bisher nicht beobachtet.



Schema 2.5. Aminaktivierung durch frühe Übergangsmetall- und Actinoidkomplexe.

Späte Übergangsmetalle in niedrigen Oxidationsstufen bieten zum anderen die Möglichkeit, über eine oxidative Addition der N–H-Bindung das Amin für eine Hydroaminierungsreaktion zu aktivieren.^[43] Die Bildung von Amido-Hydrido-Komplexen durch oxidative Addition eines Amins an elektronisch ungesättigte Metallzentren ist jedoch nur selten beobachtet worden.^[44] Als Grund wird die geringe Bindungsstärke der M–N-Bindung im Vergleich zur M–C- und M–O-Bindung angeführt. Nur unter sterischen Zwängen ist eine sofortige reduktive Eliminierung des Amins aus Amido-Hydrido-Komplexen vermeidbar.^[43,45]

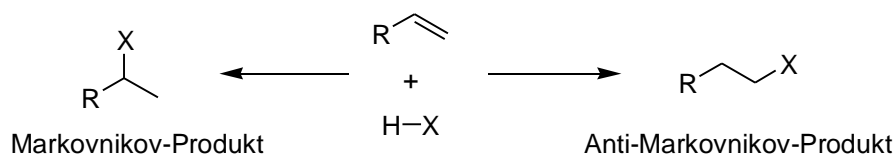
Durch Insertion eines Olefins in die Übergangsmetall-Stickstoffbindung einer Amido-Hydrido-Verbindung kann eine *b*-Aminoalkyl-Verbindung gebildet werden, die durch reduktive Eliminierung oder Protolyse zum Alkylamin und zum rückgebildeten aktiven Metallkomplex reagieren kann (Schema 2.6). Eine Aminbildung aus dem alternativ gebildeten M–H-Insertionsprodukt würde eine reduktive Eliminierung unter C–N-Bindungsabgabe erfordern. Jedoch ist in diesem Fall eine *b*-Hydrideliminierung unter Rückbildung des Amido-Hydrido-Komplexes wahrscheinlicher.^[45]



Schema 2.6. Aminaktivierung durch späte Übergangsmetalle.

2.3.3 Regiochemie der Hydroaminierung

Die gezielte Steuerung der Regioselektivität ist eine große Herausforderung bei der Anwendung von Katalysatoren in organischen Reaktionen. Die Hydroaminierung von asymmetrisch substituierten Olefinen kann prinzipiell mit Markovnikov- oder Anti-Markovnikov-Regiochemie ablaufen (Schema 2.7).^[46]



Schema 2.7. Regioselektivität bei einer HX-Addition an asymmetrisch substituierte Doppelbindungen.

Die Bildung des verzweigten Markovnikov-Regioisomers ist gewöhnlich bei nicht aktivierten Olefinen aufgrund der höheren Stabilität des intermediär gebildeten Carbokations bevorzugt. Für großtechnische Amine ist aber gerade das linearfunktionalisierte Anti-Markovnikov-Produkt von weitaus größerem Interesse. Vor allem die Verwendung von Aminderivaten als Detergentien macht den Zugang zu linearen, unverzweigten Produkten notwendig, um somit eine biologische

Abbaubarkeit zu gewährleisten. Die Funktionalisierung von Olefinen mit Anti-Markovnikov-Regioselektivität zählt mithin zu den großen Herausforderungen der Katalyse.^[11]

2.4 Hydroaminierung und oxidative Aminierung von Alkenen

Nach den Prinzipien der Amin- oder der Alkenaktivierung sind einige Beispiele für eine erfolgreiche Hydroaminierung beschrieben worden. Die Möglichkeiten und Grenzen der wichtigsten bisher verwendeten Katalysatorsysteme werden im folgenden vorgestellt. Neben einigen vereinzelt berichteten über die Hydroaminierung von Olefinen (zumeist Ethylen) mit beispielsweise Zeolith-,^[47] Kupfer-,^[48] Ruthenium-^[49] und Eisenkatalysatoren^[49a] sind insbesondere fünf Katalysatorsysteme für die Hydroaminierung hervorzuheben: Lanthanoid- und Alkalimetallamid-Katalysatoren sowie Systeme, die die späten Übergangsmetalle Palladium, Iridium und Rhodium verwenden.

2.4.1 Lanthanoidkatalysatoren für die Hydroaminierung

Marks *et al.* beschrieben 1989 erstmals die intramolekulare Hydroaminierung von *a,w*-Aminoalkenen und Aminoalkinen mit Hilfe von Lanthanoidkatalysatoren.^[50] Lanthanoid-Komplexe des Typs $(\text{Me}_5\text{Cp})_2\text{LnE}$, $\text{Me}_2\text{Si}[(\text{h}^5\text{-C}_5\text{Me}_4)(\text{tBuN})]\text{LnE}$ [mit $\text{E} = \text{H}, \text{N}(\text{SiMe}_3)_2, \text{CH}(\text{SiMe}_3)_2$] oder neuerdings auch $\text{Ln}[\text{N}(\text{TMS})_2]_3$ ^[51] ermöglichen dabei die effiziente Darstellung der entsprechenden cyclischen Amine und Enamine bzw. Imine (Tabelle 2.3).^[52] Fünf- bis siebengliedrige Heterocyclen können aufgebaut werden, wobei regioselektiv die *exo*-Produkte entstehen. Durch Wahl eines Lanthanoidmetalls mit geeignetem Ionenradius und durch Variation des Öffnungswinkels des Cyclopentadienylsystems lassen sich die Reaktionsbedingungen für die einzelnen Systeme optimieren. Die höchsten Umsatzfrequenzen werden bei Fünfring-Synthesen erhalten und können durch Einführung von Alkylsubstituenten an internen Kohlenstoffatomen der zu schließenden Kette noch erhöht werden („geminaler Methylgruppeneffekt“).^[53] Die Reaktion mit Aminoalkinen ist wesentlich leichter möglich und liefert deutlich höhere Umsatzzahlen und -frequenzen als die Umsetzung mit Aminoalkenen. Bei der Cyclisierung von Aminoalkinen wurde dabei eine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom alkinterminalen Substituenten beobachtet.^[37] Die Aktivität nimmt in der Reihenfolge $\text{R} = \text{SiMe}_3 > \text{H} > \text{Me} > \text{Ph}$ ab.

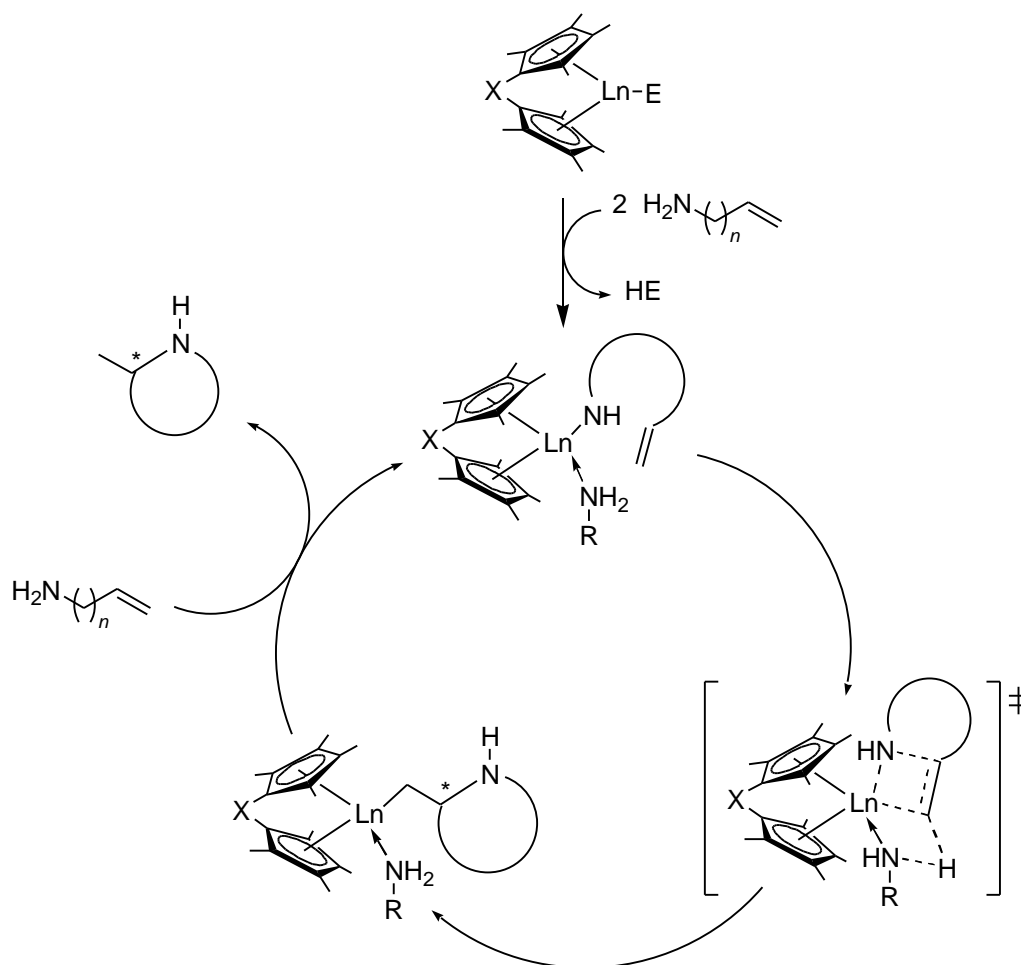
Tabelle 2.3. Intramolekulare Hydroaminierung von Aminoalkenen und -alkinen mit Lanthanoidkatalysatoren.^[a]

| Substrat | Katalysator | Produkt | T [°C] | TOF [h ⁻¹] |
|----------|--|---------|-----------------------------|------------------------|
| | Cp* ₂ LaE | | 80 | 13 |
| | Cp* ₂ Sm(thf) ₂ | | 60 | 5 |
| | Cp* ₂ LaE | | 60 | 140 |
| | Cp* ₂ LaE | | 60 | 5 |
| | Cp* ₂ LaE | | 60 | 0.3 |
| | Cp* ₂ SmCH(SiMe ₃) ₂ | | R = Ph 21 | 77 |
| | | | R = SiMe ₃ 21 | 7600 |
| | | | R = Me 21 | 96 |
| | | | R = H 21 | 580 |

[a] E = H, N(SiMe₃)₂, CH(SiMe₃)₂; TOF bei 100% Umsatz und > 95% Regioselektivität.

Kinetische Studien zeigen, daß die Cyclisierungsgeschwindigkeit eine Abhängigkeit erster Ordnung von der Katalysatorkonzentration aufweist, während sie unabhängig von der Substratkonzentration ist.^[37,54] Basierend auf diesen mechanistischen Untersuchungen wurde der in Schema 2.8 abgebildete Reaktionsmechanismus für die intramolekulare Cyclisierung von Aminoalkenen postuliert. Die katalytisch aktive Lanthanoid-Amid-Spezies wird im ersten Schritt durch eine rasche protolytische Spaltung der Ln–E-Bindung gebildet. Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt reagiert das Amid über einen viergliedrigen Übergangszustand mit dem Olefin. Nachfolgende rasche Protolyse der Ln–C-Bindung setzt das Cyclisierungsprodukt frei und regeneriert die katalytisch aktive Spezies.

Neben einer diastereoselektiven Variante der Reaktion^[55] konnte durch Einführung von chiralen Substituenten am Cyclopentadienylsystem auch die enantioselective Reaktionsführung realisiert werden.^[56] Es wurden dabei Enantiomerenüberschüsse von bis zu 74% erhalten.



Schema 2.8. Postulierter Mechanismus für die lanthanoidkatalysierte Hydroaminierung.

Die lanthanoidkatalysierte Hydroaminierung wurde auch intermolekular durchgeführt.^[57] Die Reaktion ist jedoch auf einfache nicht-funktionalisierte 1-Alkene und spezielle interne Alkine sowie auf einfache primäre aliphatische Amine beschränkt. Die Aktivitäten der Katalysatoren sind mit Umsatzfrequenzen von $< 2 \text{ h}^{-1}$ für Alkene und $< 15 \text{ h}^{-1}$ für Alkine zudem gering.

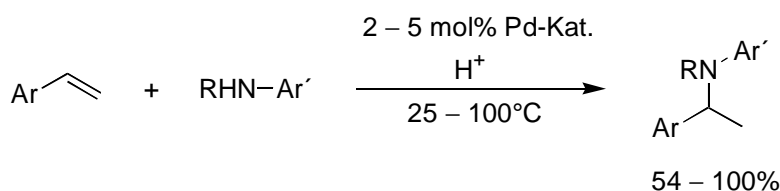
Zur Anwendung von Organolanthanoid-Komplexen in C–N-Bindungsknüpfungen der Organischen Synthese,^[58] für die Hydroaminierung von Aminoallenen^[58a,59] und in Tandem C–N- und C–C-Bindungsbildungsreaktionen^[60] sei auf die Literatur verwiesen.

2.4.2 Palladiumkatalysatoren

Unter Verwendung heterogener Palladiumkatalysatoren wurde die Umsetzung von Ethylen (und anderen niederen Alkenen) mit Ammoniak in einem Patent qualitativ beschrieben, jedoch lediglich

mit geringen Aktivitäten und bei sehr hohen Drücken.^[61] Für die intramolekulare oxidative Aminierung zur Darstellung von Heterocyclen aus *o*-Allylanilinen haben *Hegedus et al.* und *Larock et al.* hingegen homogene Pd(II)-Katalysatoren eingesetzt.^[62] Andere *katalytische* Aminierungen mit Pd-Komplexen sind jedoch schwierig zu erreichen und nur möglich, wenn die Basizität desamins nicht zu groß ist. Anderenfalls bilden sich stabile Palladium-Amin-Komplexe, die zum Abbruch der Katalyse führen.^[9c,39,42,63]

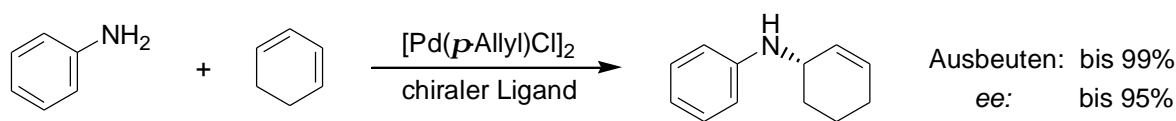
In neusten Arbeiten beschreiben *Hartwig et al.* die effiziente palladiumkatalysierte intermolekulare Hydroaminierung von Vinylarenen^[64] und Dienen^[65] mit Anilinen. Unter Verwendung von phosphanmodifizierten Pd(0)- oder Pd(II)-Katalysatoren und dem Zusatz von Säure-Cokatalysatoren (TFA, TfOH) können *sec*-Phenylethylamine in der Reaktion von aromatischen Aminen mit Vinylarenen in hohen Ausbeuten und mit TOF von bis zu 8.3 h⁻¹ dargestellt werden (Schema 2.9). Die Rolle der zugesetzten Säure scheint sehr komplex zu sein und konnte bisher nicht vollständig aufgeklärt werden. Eine Addition der Säure an das Olefin wird jedoch ausgeschlossen. Es wird ein Olefinaktivierungsmechanismus über Pd(II) vorgeschlagen, mit anschließendem nukleophilen Angriff desamins am α -C-Atom des Vinylarens.



Schema 2.9. Palladium/H⁺-katalysierte Hydroaminierung von Vinylarenen mit Anilinen.

Die enantioselektive Reaktion wurde ebenfalls realisiert. Mit dem Katalysator [(*R*)-BINAP]Pd(OTf)₂ werden Enantiomerenüberschüsse bis 81% erzielt. Dabei muß jedoch bei Raumtemperatur gearbeitet werden, so daß gute Ausbeuten erst nach Reaktionszeiten von bis zu 72 h erreicht werden.

In der zweiten Veröffentlichung^[65] wurde mittels *High-throughput Screening*-Studien gezeigt, daß [Pd(PPh₃)₄]/H⁺ ein effektives Katalysatorsystem für die Addition von Anilinen an 1,3-Diene ist. Die entsprechenden Allylamin-Produkte werden selektiv und in sehr guten Ausbeuten gebildet. Die enantioselektive Umsetzung (*ee* bis 95%) mit chiralen, chelatisierenden Bisphosphan-Liganden ist ebenfalls möglich (Schema 2.10).

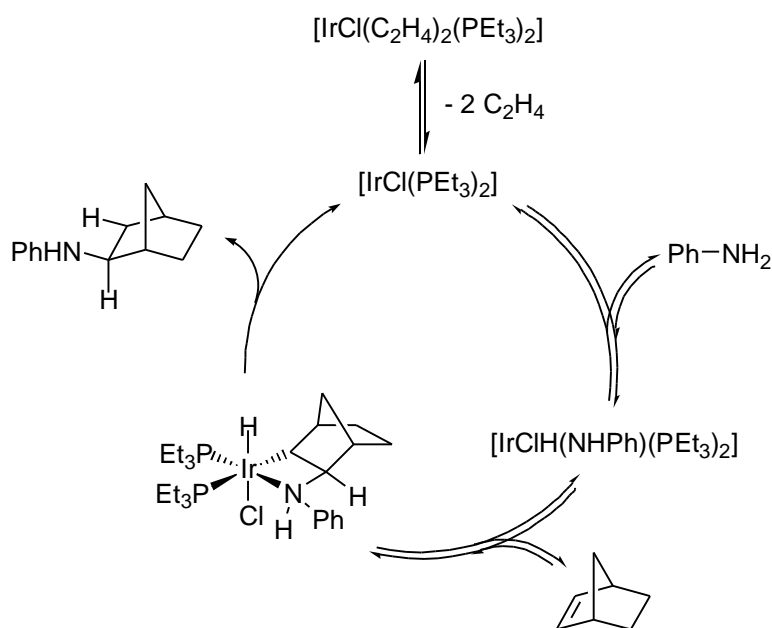


Schema 2.10. Palladiumkatalysierte enantioselektive Addition von Anilin an Cyclohexadien.

2.4.3 Iridiumkatalysierte Hydroaminierung von Norbornen

Casalnuovo und *Milstein et al.* haben 1988 erstmals die Nutzung einer N–H-Aktivierung durch ein spätes Übergangsmetall zur intermolekularen Hydroaminierung beschrieben.^[66] Unter Verwendung eines $[\text{IrCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2(\text{PEt}_3)_2]/\text{ZnCl}_2$ -Katalysatorsystems konnte die Addition von Anilin an Norbornen mit einer TON von 2 – 6 verwirklicht werden (Schema 2.11).

Aus der Katalysatorvorstufe bildet sich unter den Reaktionsbedingungen durch Ethylen-Abspaltung die reaktive 14-Elektronenspezies $[\text{IrCl}(\text{PEt}_3)_2]$, welche Anilin oxidativ addiert. Durch Insertion des Norbornens in die Ir–N-Bindung wird ein Azairidacyclus gebildet, dessen Struktur durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt wurde. Im abschließenden Schritt wird das Produkt durch reduktive Eliminierung unter Regenerierung der aktiven Spezies freigesetzt. Die für die reduktive Eliminierung notwendige Ligandendissoziation des Chlorids wird wahrscheinlich durch den Lewis-sauren Cokatalysator ZnCl_2 erleichtert.



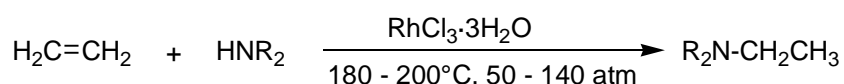
Schema 2.11. Katalysecyclus für die iridiumkatalysierte Hydroaminierung von Norbornen.

1997 berichteten *Togni et al.* über eine enantioselektive Variante dieser aus mechanistischer Sicht hoch interessanten Reaktion.^[67] Unter Verwendung von chiralen BINAP-Liganden und zugesetzten „nackten“ Fluoridionen wurden Enantiomerenüberschüsse von 95% erreicht. Mit etwas schlechteren Stereoselektivitäten, jedoch mit einer erhöhten TOF von bis zu 3.4 h^{-1} , wurden auch chirale bidentate Ferrocenylphosphane und entsprechende Aren-Chrom-Tricarbonylverbindungen eingesetzt.^[68]

In neueren Arbeiten wird auch die intramolekulare iridiumkatalysierte Hydroaminierung von *N*-sulfoniertem 2-Allylanilin beschrieben.^[69] Bei Ausbeuten bis 40% werden hier jedoch maximal Enantioselektivitäten von bis zu $ee = 67\%$ erhalten.

2.4.4 Rhodiumkatalysierte Aminierung

Rhodium wurde als erstes Übergangsmetall zur katalytischen Hydroaminierung verwendet. 1971 wurde von *Coulson* die Verwendung von $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sowie von anderen Rhodium- und Iridium-Salzen als Präkatalysatoren für die Umsetzung von Ethylen mit basischen sekundären Aminen wie Piperidin (Schema 2.12) beschrieben. Dabei wurden Umsatzfrequenzen (TOF) bis zu 23 h^{-1} erreicht.^[70]

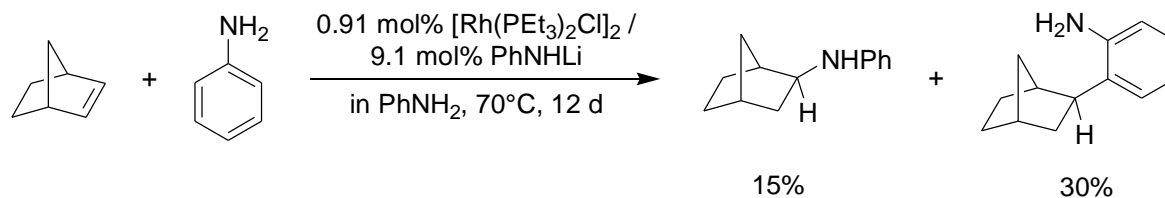


Schema 2.12. Rhodiumkatalysierte Hydroaminierung von Ethylen.

Taube et al. konnten zeigen, daß diese rhodiumkatalysierte Reaktion mit dem kationischen Katalysatorsystem $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{PPh}_3)_2(\text{aceton})]\text{PF}_6$ auch bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck möglich ist.^[35a,71] Jedoch war aufgrund der Bildung des stabileren und inaktiven *cis*- $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2(\text{piperidin})_2]\text{PF}_6$ -Komplexes eine schnelle Deaktivierung des Katalysators festzustellen, und es konnten nur Umsatzzahlen von $\text{TON} = 8$ erreicht werden. Diese rhodiumkatalysierten Reaktionen sind zudem auf Ethylen und basische sekundäre Amine beschränkt.

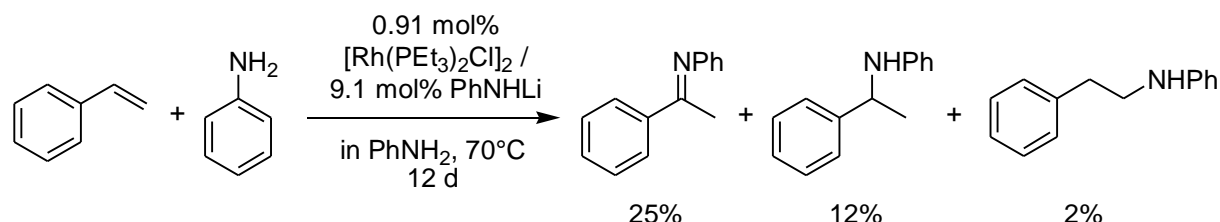
Die Anwendung der rhodiumkatalysierten Hydroaminierung auf andere Olefine gelang erstmals *Brunet et al.* mit Hilfe von Amido-Rhodium-Komplexen.^[10,72] In der Reaktion von Norbornen und Anilin unter Zusatz katalytischer Mengen $[\text{Rh}(\text{PEt}_3)_2\text{Cl}]_2$ und Lithiumanilid konnten die Autoren neben dem *ortho*-C-Alkylierungsprodukt auch die Bildung des Hydroaminierungsprodukts in

geringen Ausbeuten beobachten (Schema 2.13). Die Reaktion ist jedoch extrem langsam, und nach 12 Tagen Reaktionszeit wird lediglich eine TON von 25 (pro Rh-Atom) erreicht.



Schema 2.13. Rhodium-Anilido-katalysierte Hydroaminierung und *ortho*-C-Alkylierung von Norbornen.

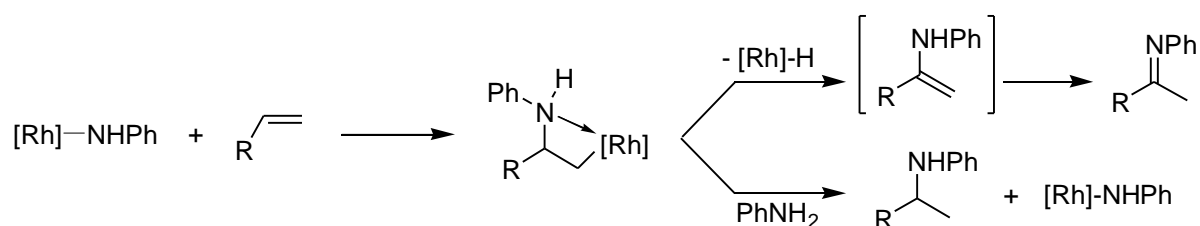
Mit dem gleichen Katalysatorsystem, bei dem sich unter den Reaktionsbedingungen wahrscheinlich eine anionische Anilido-Rhodium-Spezies mit der Formel $\text{Li[Rh(PR}_3\text{)}_2\text{(NHPH)}_2]$ bildet,^[73] wurde auch die Umsetzung von Anilin mit Styrol oder 1-Hexen durchgeführt.^[74] Die Reaktion mit Styrol liefert in geringen Ausbeuten (TON = 21 nach 12 Tagen) das Hydroaminierungs- und das oxidative Aminierungsprodukt jeweils mit Markovnikov-Regioselektivität (Schema 2.14). Durch Basenkatalyse (siehe Kapitel 2.4.5.2) wird in sehr geringen Mengen auch das Anti-Markovnikov-Hydroaminierungsprodukt gebildet.



Schema 2.14. Rhodium-Anilido-katalysierte oxidative Aminierung und Hydroaminierung von Styrol.

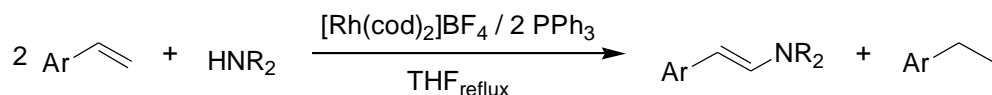
Die entsprechende Reaktion mit 1-Hexen liefert ebenfalls ein Gemisch aus Markovnikov-Hydroaminierungs- und oxidativem Aminierungsprodukt (im Verhältnis 15 : 85). Quantitative Angaben zur Reaktion wurden jedoch aufgrund der sehr geringen Ausbeuten nicht gemacht.

Brunet et al. postulieren für ihre Rhodium-Anilido-katalysierte Reaktion einen Mechanismus, in dem in einer streng regioselektiven Insertion des Olefins in die Rh–N-Bindung eine 2-Phenylaminoalkylrhodium-Spezies gebildet wird (Schema 2.15). Protolyse setzt das Hydroaminierungsprodukt frei. *b*-Hydrideliminierung führt dagegen zu einem Enamin, das zum entsprechenden Imin tautomerisiert. Die Regenerierung des Katalysators gelingt im zweiten Fall durch Protolyse der Rhodium-Hydrid-Spezies mit Anilin unter H_2 -Abspaltung.



Schema 2.15. Postulierter Mechanismus für die Aminierung mit Rhodium-Anilido-Komplexen.

Alle bisher beschriebenen Methoden zur Hydroaminierung von asymmetrischen Olefinen liefern ausschließlich die entsprechenden Produkte mit Markovnikov-Regioselektivität. Arbeiten von *Eichberger* und *Trauthwein* im Arbeitskreis *Beller* haben gezeigt, daß bei Verwendung eines kationischen Rhodiumkatalysators $[\text{RhL}_4]^+\text{X}^-$ (L = Olefin, Phosphan; X^- = z.B. BF_4^-) aromatische Olefine mit sekundären Aminen in einer oxidativen Aminierungsreaktion erstmals mit Anti-Markovnikov-Selektivität zu den entsprechenden Enaminen umgesetzt werden können (Schema 2.16).^[75] Als Oxidationsmittel dient das im Überschuß eingesetzte Olefin, das formal hydriert wird und damit wesentlich zur Triebkraft der Reaktion beiträgt.

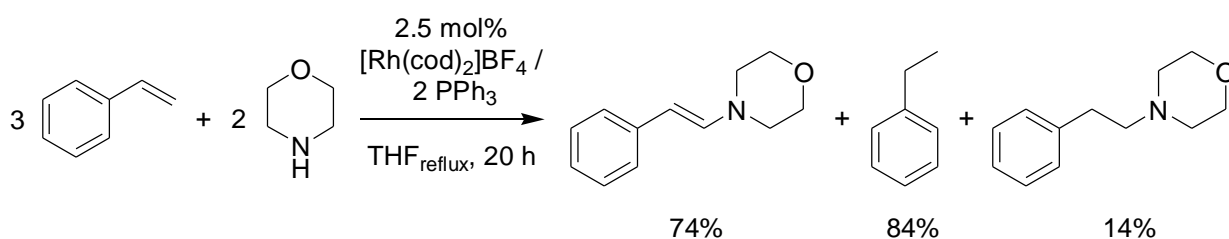


Schema 2.16. Rhodiumkatalysierte oxidative Anti-Markovnikov-Aminierung von aromatischen Olefinen.

Kationische Rhodium-Spezies sind essentiell für die Reaktion. Stärker koordinierende Anionen wie Chlorid unterdrücken die Reaktion vollständig. Der Zusatz von PPh_3 stabilisiert das kationische Rhodiumsystem und führt zu wesentlich höheren Umsatzzahlen. Ein Rhodium/Phosphan-Verhältnis von 1 : 2 ist dabei ideal.

Die oxidative Aminierung von Styrolen gelingt mit verschiedenen sekundären Aminen und diversen phenylsubstituierten Styrolerivaten (TON bis 40, TOF bis 2 h^{-1}). Als kritischer Reaktionsparameter hat sich jedoch die Art des Olefins und die Olefinkonzentration herausgestellt. Styrolerivate mit induktiv elektronenschiebenden Substituenten in *para*- und *meta*-Stellung erhöhen die Ausbeuten an Enamin gegenüber dem unsubstituierten Styrol. Elektronenziehende Gruppen sowie Substituenten in *ortho*-Stellung setzen dagegen die Ausbeute stark herab. Erhöhte Katalysatorproduktivität kann ebenfalls mit steigender Olefinkonzentration festgestellt werden.

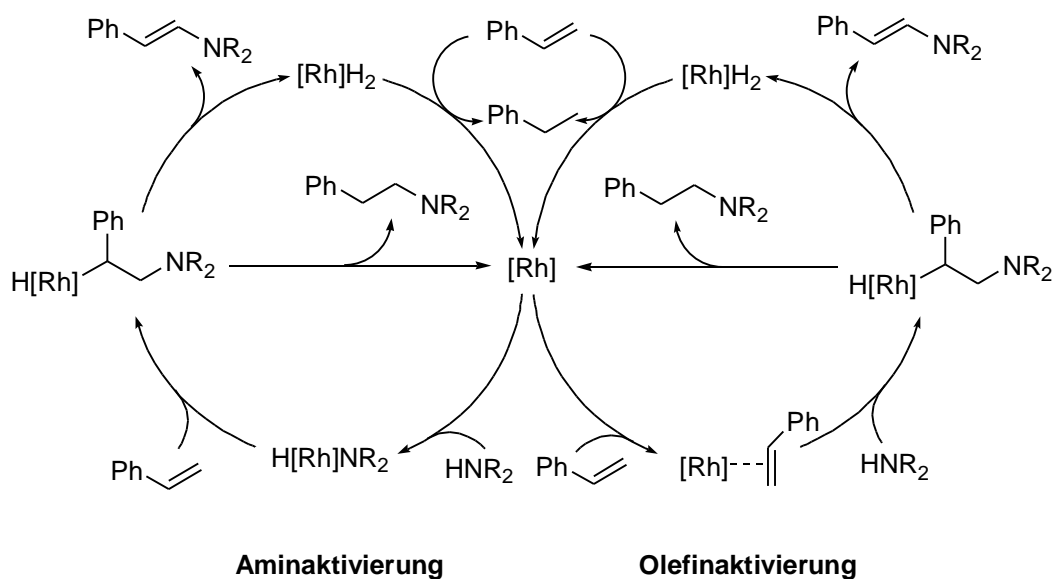
Als Nebenreaktion zur oxidativen Aminierung konnte unter bestimmten Bedingungen zum ersten Mal auch die Anti-Markovnikov-Hydroaminierung beobachtet werden.^[76] Bei Verwendung von Morpholin als Aminkomponente entsteht das Hydroaminierungsprodukt als Nebenprodukt zum Enamin in 14% Ausbeute (Schema 2.17). In der Reaktion mit weiteren hexacyclischen Aminen mit einem schwachen Donoratom in *para*-Stellung konnte ebenfalls die Bildung des Hydroaminierungsprodukts beobachtet werden. Darüber hinaus fördern eine Erhöhung der Reaktionstemperatur durch Verwendung hochsiedender unpolarer Lösemittel wie Toluol sowie eine Erhöhung der Olefinkonzentration die Entstehung des Anti-Markovnikov-Hydroaminierungsprodukts.



Schema 2.17. Rhodiumkatalysierte oxidative Aminierung und Hydroaminierung von Styrol mit Morpholin.

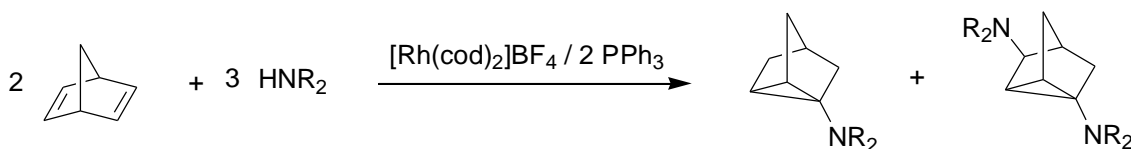
Anhand von mechanistischen Studien, die kinetische Experimente, Simulation von Hydrierbedingungen und Markierungsexperimente beinhalteten, konnte gezeigt werden, daß das Hydroaminierungsprodukt nicht durch eine nachträgliche Hydrierung des Enamins entsteht. Es wird über einen zur oxidativen Aminierung parallel ablaufenden Reaktionsweg gebildet.

Wie kinetische Untersuchungen ergaben, ist die Rate der Reaktion erster Ordnung bezüglich der Olefin- und der Katalysatorkonzentration, aber unabhängig von der Aminkonzentration. Ein Mechanismsvorschlag für die oxidative Aminierung beruht auf der analogen oxidativen Silylierung von Styrol mit $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ als Katalysator.^[77] Durch σ -Koordination an den kationischen Rhodiumkatalysator wird das Olefin für einen nukleophilen Angriff desamins aktiviert (Schema 2.18, rechter Teil). Aus der entstehenden Aminoalkylrhodium-Spezies bildet sich unter β -Hydrideliminierung das Enamin und eine Rhodiumdihydrid-Verbindung. Diese reduziert unter Wasserstoffübertragung ein weiteres Styrolmolekül und bildet dabei die aktive Spezies zurück. Alternativ ist jedoch auch ein Aminaktivierungsmechanismus vorstellbar (Schema 2.18, linker Seite). Nach diesem Weg würde die Aminoalkylrhodium-Zwischenstufe nach der oxidativen Addition desamins durch Insertion des Olefins in die Rh–N-Bindung entstehen.



Schema 2.18. Zwei mögliche Aktivierungsmechanismen der rhodiumkatalysierten Anti-Markovnikov-Aminierung.

Mit Hilfe des kationischen Rhodium(I)-Katalysators können neben Styrolderivaten auch aktivierte Olefine wie z.B. Acrylamid, 2- und 4-Vinylpyridin direkt oxidativ aminiert werden.^[78] Jedoch findet als Parallelreaktion stets die Hydroaminierung statt. Interessanterweise wird mit dem Rhodiumsystem ebenfalls eine Aminierung des aliphatischen Olefins Norbornadien unter Ausbildung von Aminonortricyclanderivaten katalysiert (Schema 2.19).^[79]



Schema 2.19. Rhodiumkatalysierte Aminaddition an Norbornadien.

2.4.5 Alkalimetall- und basenkatalysierte Hydroaminierung

Durch Deprotonierung des Amins zum Amid kann dessen Nucleophilie bezüglich eines Angriffs auf ein Olefin so stark erhöht werden, daß in einigen Fällen eine katalytische Hydroaminierung möglich ist. Alkalimetallhydride, -amide, -alkyl-Verbindungen, die Metalle selbst oder ähnliche stark basische Verbindungen können als Präkatalysatoren zur Bildung der Amid-Spezies eingesetzt werden. Hauptnachteil bei basenkatalysierten Hydroaminierungen sind jedoch Nebenreaktionen, vor allem die Polymerisation des Olefins, die unterdrückt werden müssen.^[80]

2.4.5.1 Aliphatische Olefine

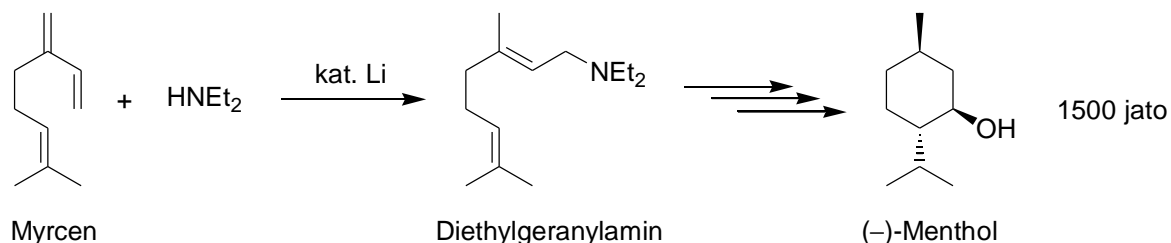
Die basenkatalysierte Hydroaminierung wurde vor allem für die Umsetzung von Ammoniak und primären oder sekundären Aminen mit Ethylen oder Propylen beschrieben.^[81] Dabei wurden zumeist hohe Drücke und Temperaturen angewendet, bei Umsatzzahlen bzw. -frequenzen, die zumeist deutlich unter $\text{TON} = 100$ bzw. $\text{TOF} = 20$ liegen. Höhere Olefine, wie Butene, Cycloalkene, Norbornadien und Norbornen, lieferten die Hydroaminierungsprodukte höchstens in sehr geringen Ausbeuten, und bereits für Propylen konnten Ausbeuten von 43% nicht überschritten werden. Bei asymmetrischen Olefinen werden dabei ausschließlich die verzweigten Markovnikov-Regioisomere gebildet. Als Nebenprodukte entstehen bei Verwendung von Ammoniak oder primären Aminen stets auch Mehrfachalkylierungsprodukte.

Der pK_s -Wert des verwendeten Amins und damit die Nukleophilie des entsprechenden Amids haben einen sehr großen Einfluß auf die erhaltenen Produktausbeuten und sind sehr oft proportional zur Reaktionsgeschwindigkeit.^[82] Das verwendete Alkalimetall sowie zugesetzte Additive zeigen ebenfalls einen starken Einfluß auf die Reaktion.^[83] Für die Umsetzung von Ethylen mit Ammoniak in flüssigem Ammoniak haben sich beispielsweise die Amide des Rubidiums und des Cäsiums als beste Katalysatorsysteme erwiesen (TOF bis zu 4).^[84] Bei Verwendung von *n*-Butyllithium als Präkatalysator zeigen zudem Zusätze wie *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA), das eine Deaggregation der Lithiumverbindungen und eine Polarisierung der Li–N-Bindung bewirkt, reaktionsbeschleunigende Wirkung.^[81,84]

Kinetische Messungen am Beispiel der Reaktion von Ethylen mit Diethylamin unter Verwendung eines LiNEt_2 /TMEDA-Katalysatorsystems zeigen, daß die Reaktionsgeschwindigkeit mit annähernd erster Ordnung von der Ethylen- und der Katalysatorkonzentration abhängt und unabhängig von der Konzentration des Amins ist.^[84] Dieses Ratengesetz macht einen geschwindigkeitsbestimmenden nukleophilen Angriff des Diethylamid-Ions auf das Olefin sehr wahrscheinlich.

Neben aliphatischen Monoolefinen können auch die reaktiveren 1,3-Diene basenkatalysiert hydroaminiert werden.^[85,86] Die Praktikabilität und Anwendbarkeit der basenkatalysierten Hydroaminierung in der Praxis wurden in der Umsetzung des 1,3-Diolefins Myrcen mit Diethylamin als Teilschritt des *Takasago*-Prozesses gezeigt (Schema 2.20).^[87] Mit katalytischen Mengen an

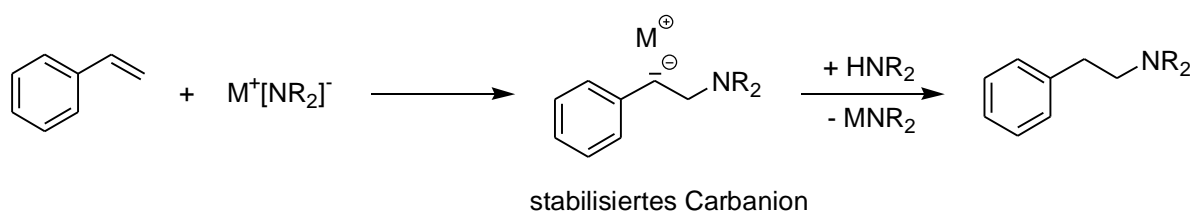
Lithium wird im ersten Schritt des Verfahrens Diethylgeranylamin hergestellt, das in weiteren Schritten zu (-)-Menthol oder anderen Monoterpenderivaten umgesetzt wird.



Schema 2.20. Basenkatalysierte Hydroaminierung als erster Schritt im *Takasago*-Prozeß zur Synthese von (-)-Menthol.

2.4.5.2 Aromatische Olefine

Neben Dienen und dem aliphatischen Olefin Ethylen lassen sich teilweise auch aromatische Olefine effektiv in Gegenwart katalytischer Mengen Base hydroaminieren. Grund dafür ist die Stabilisierung des intermediär entstehenden Benzylianions im Vergleich zu aliphatischen Carbanionen (Schema 2.21). Die Hydroaminierung erfolgt somit selektiv mit Anti-Markovnikov-Regiochemie. Pionierarbeiten wurden auf diesem Gebiet von *Wegler* und *Pieper* und später von *Falk et al.* und *Tsuruta et al.* durchgeführt. In Gegenwart katalytischer Mengen an Natrium, Natriumamiden, Lithiumamiden und Lithiumalkylen können primäre und sekundäre Amine an Styrolerivate in mäßigen bis guten Ausbeuten addiert werden (TON bis 20, TOF bis 10 h^{-1}).^[86,88,89] Die Anwendungsbreite der Reaktion wurde jedoch nicht systematisch untersucht.



Schema 2.21. Basenkatalysierte Anti-Markovnikov-Hydroaminierung von Styrol.

Die basenkatalysierte Hydroaminierung von Styrolerivaten macht auf elegante und umweltfreundliche Weise die pharmakologisch sehr interessante Substanzklasse der *b*-Arylethylamine zugänglich. *b*-Arylethylamine sind als Wirkstoffleitstruktur für viele medizinische Indikationen bekannt (Abbildung 2.1).^[90] Trotz großer struktureller Ähnlichkeit haben diese Verbindungen stark unterschiedliche physiologische Wirkungen. Dies zeigt das

große pharmakologische Potential dieser gemeinsamen Leitstruktur.

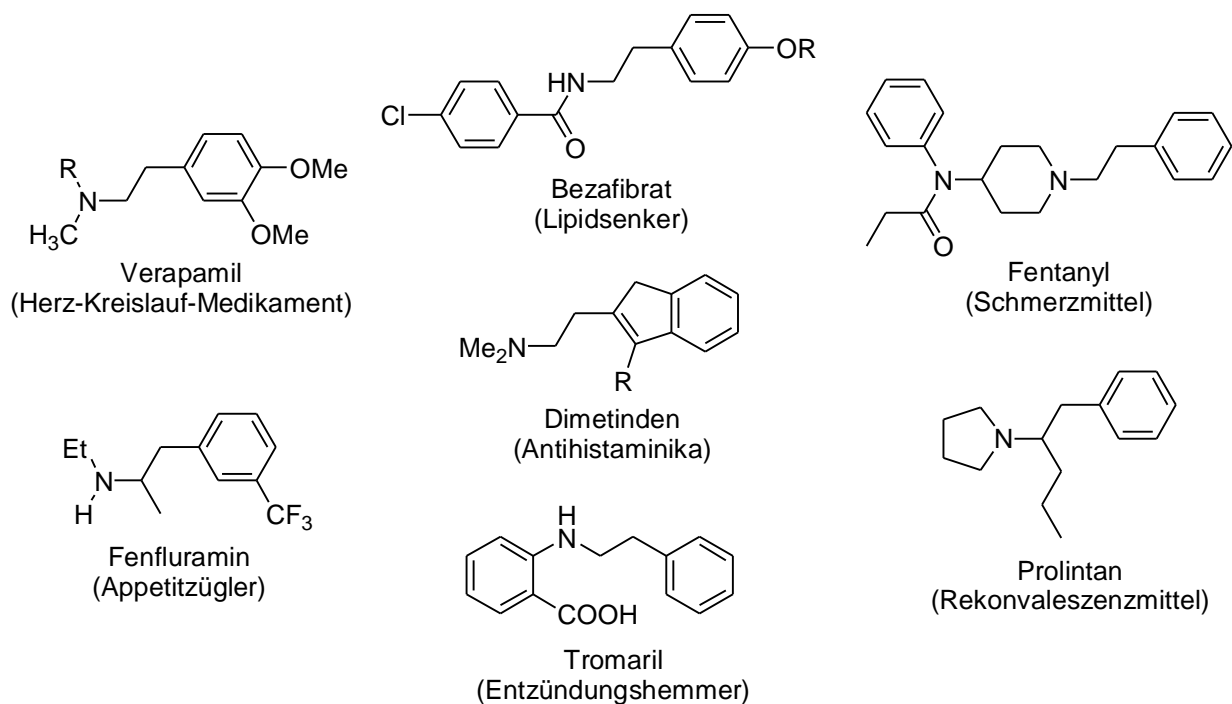


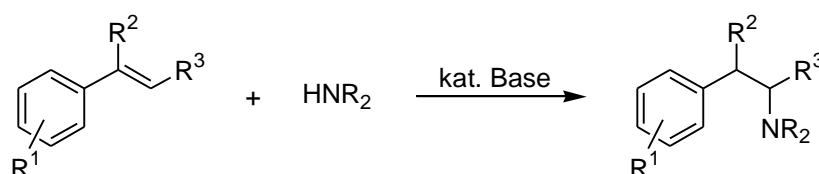
Abbildung 2.1. Auswahl pharmakologisch aktiver *b*-Arylethylamin-Derivate.

Aufbauend auf den früheren Arbeiten konnte *Breindl* im Arbeitskreis *Beller* die breite synthetische Anwendbarkeit der basenkatalysierten Hydroaminierung von Styrolderivaten zeigen.^[91] Neue Substrate und bis dahin nicht beschriebene effektive Basenkatalysatoren wurden etabliert. Sowohl primäre und sekundäre aliphatische Amine als auch aromatische Amine können in hohen Ausbeuten mit Styrolderivaten umgesetzt werden. Die Arbeiten zeigen, daß über die basenkatalysierte Hydroaminierung von Styrolderivaten *b*-Arylethylamine effektiv und regiospezifisch dargestellt werden können. Die Reaktion ist im Prinzip zu 100% atomökonomisch, und der Einsatz der preiswerten Basenpräkatalysatoren erlaubt eine schwermetallfreie und relativ einfache Aufarbeitung im Vergleich zu Übergangsmetallkatalysatoren.

Aliphatische Amine können in Anwesenheit des Präkatalysators *n*-Butyllithium effektiv mit Styrolderivaten umgesetzt werden (Tabelle 2.4). Speziell in der Synthese von pharmakologisch sehr interessanten 1-Aryl-4-(arylethyl)piperazinen konnte gezeigt werden, daß die basenkatalysierte Herstellung die klassischen Darstellungsmethoden an Effektivität deutlich übertrifft und auch für eine industrielle Produktion durchaus interessant ist.^[92] Besonders bemerkenswert ist bei der Umsetzung primärer Amine die hohe Selektivität bezüglich der Monoadditionsprodukte

(sekundäres Amin; Tabelle 2.4, Nr. 10). Im Gegensatz zu klassischen nukleophilen Substitutionsreaktionen mit Halogenverbindungen entstehen die entsprechenden tertiären oder quartären Aminprodukte nur in sehr geringen Mengen.

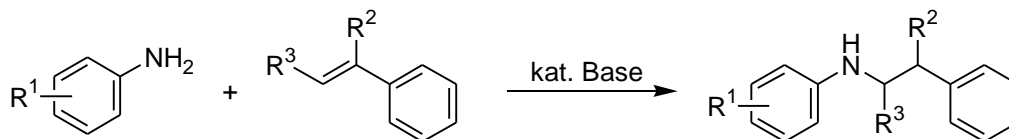
Tabelle 2.4. Basenkatalysierte Hydroaminierung von Styrolderivaten mit aliphatischen Aminen.^[a]



| Nr. | Amin | Styrol | | | Base (mol%) | Löse-mittel | Ausbeute [%] |
|---------------------|------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|-------------|------------------------|
| | | R ¹ | R ² | R ³ | | | |
| 1 | | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (5) | THF | 89 |
| 2 | | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (5) | Toluol | 37 |
| 3 | | H | Me | H | <i>n</i> -BuLi (10) | THF | 81 |
| 4 | | H | H | Me | <i>n</i> -BuLi (10) | THF | 69 |
| 5 | | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (5) | THF | 99 |
| 6 | | 4-OMe | H | H | <i>n</i> -BuLi (5) | THF | 77 |
| 7 | | 4-Cl | H | H | <i>n</i> -BuLi (5) | THF | 98 |
| 8 ^[b] | | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (10) | THF | 49 (13) ^[d] |
| 9 ^[b,c] | | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (10) | THF | 79 (5) ^[d] |
| 10 ^[b,c] | | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (10) / TMEDA (15) | Toluol | 92 (1) ^[d] |

[a] Amin/Styrol = 1 : 1, 20 h bei 120°C im Druckrohr; die Ausbeuten wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] 90°C; [c] Amin/Styrol = 2 : 1; [d] Ausbeute an tertiärem Amin in Klammern.

Aniline können in Gegenwart von Kalium*tert*butylat als Präkatalysator ebenfalls in hohen Ausbeuten mit Styrolen zur Reaktion gebracht werden (Tabelle 2.5).^[30] Kalium*tert*butylat bildet mit Anilinen im Vergleich zu Lithumaniliden ionischere und damit nukleophilere Kaliumanilide, so daß die Addition des wenig basischen Anilins an Styrole möglich wird. Wie bei der Reaktion mit aliphatischen Aminen können sogar doppelbindungsfunktionalisierte Styrole wie *a*-Methyl- und *b*-Methylstyrol erfolgreich, jedoch mit verminderten Ausbeuten umgesetzt werden. Mehrfachalkylierungsprodukte entstehen dabei ebenfalls nur in geringen Mengen.

Tabelle 2.5. Basenkatalysierte Hydroaminierung von Styrolderivaten mit Anilinen.^[a]

| Nr. | Anilin | Styrol | | Base (mol%) | Ausbeute [%] |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|--|-----------------|
| | R ¹ | R ² | R ³ | | |
| 1 | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (10) / Na ₂ CO ₃ (10) | 64 |
| 2 | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (10) / K ₂ CO ₃ (10) | 69 |
| 3 | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (10) / Cs ₂ CO ₃ (10) | 65 |
| 4 | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (10) / KO ^t Bu (10) | 74 |
| 5 | H | H | H | <i>n</i> -BuLi (10) oder NaO ^t Bu (10) | < 1 |
| 6 | H | H | H | KO ^t Bu (10) | 85 |
| 7 ^[b] | H | H | H | KO ^t Bu (5) | 96 |
| 8 | 4-F | H | H | KO ^t Bu (10) | 75 |
| 9 | 2-OMe | H | H | KO ^t Bu (10) | 85 |
| 10 ^[c] | H | Me | H | KO ^t Bu (10) | 34 |
| 11 ^[c] | H | H | Me | KO ^t Bu (10) | 50 |

[a] Anilin/Styrol = 1 : 1, 20 h bei 120°C in THF im Druckrohr; die Ausbeuten wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] Anilin/Styrol = 2 : 1; [c] 160°C.

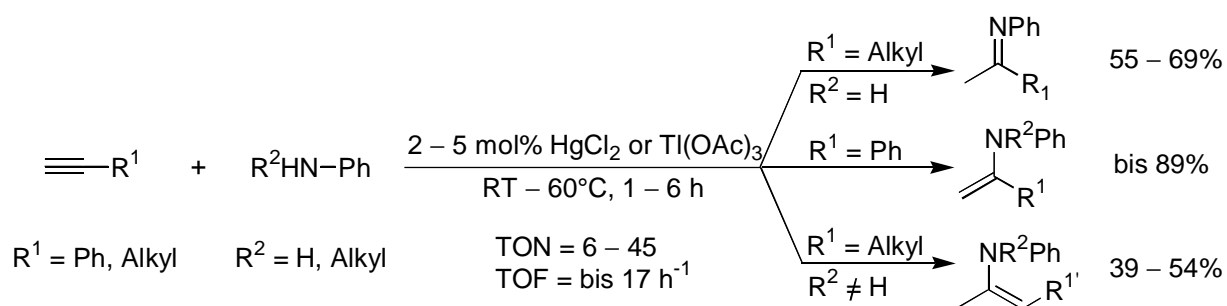
In einer eleganten Dominoreaktion konnte die basenkatalysierte Hydroaminierung darüber hinaus zur effizienten Synthese von *N*-Alkyl- und *N*-Aryl-Indolinen und -Indolen aus 2-Chlorstyrolen genutzt werden.^[30] In einem Eintopfverfahren ist es damit möglich, sowohl eine aliphatische als auch eine aromatische C–N-Bindung zu knüpfen.

Das Konzept der Hydroaminierung von Styrolen mit Anilinen unter Zusatz von Kalium*tert*butylat wurde erst kürzlich von *Seijas et al.* aufgegriffen.^[93] Mikrowellenbestrahlung erlaubt eine Reaktionsdurchführung innerhalb weniger Minuten und ohne ein Lösemittel. Die besten Ausbeuten werden mit einem 10-fachem Überschuss an Anilin und mit stöchiometrischen Mengen an Kalium*tert*butylat erhalten. Die Synthese von *N*-Phenylindolin via Dominoreaktion konnte ebenfalls erheblich beschleunigt und die Ausbeute deutlich gesteigert werden.

2.5 Intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen

Aus thermodynamischer Sicht und aufgrund der leichteren Aktivierbarkeit ist die Hydroaminierung von Alkinen gegenüber der Reaktion von Alkenen begünstigt (Kapitel 2.3.1). Es muß jedoch eine hohe Aktivierungsbarriere überwunden werden, so daß katalytische Methoden zur Reaktionsdurchführung unabdingbar sind.^[7,94] Die intramolekulare Cyclisierung von Aminoalkinen ermöglicht die Synthese von stickstoffhaltigen Heterocyclen (siehe z.B. Kapitel 2.4.1). Eine Vielzahl von Katalysatoren wurde für diese intramolekulare Hydroaminierung beschrieben.^[50,52,53,95] Intermolekulare Aminierungsreaktionen mit Alkinen zur Synthese von Enaminen oder Iminen sind dagegen aufgrund der entropischen Benachteiligung wesentlich schwieriger zu verwirklichen. Es finden sich dazu nur wenige Arbeiten in der Literatur. Zudem sind diese Methoden generell auf bestimmte Substrate beschränkt.

Die ersten katalytischen Arbeiten wurden von *Barluenga et al.* durchgeführt.^[96] In Anlehnung an die entsprechenden stöchiometrischen Umsetzungen^[33] benutzten sie Quecksilber- und Thalliumverbindungen für die Markovnikov-Hydroaminierung von endständigen (terminalen) Alkinen mit aromatischen Aminen. Bei Zusatz von 2 – 5 mol% dieser stark toxischen Metallkatalysatoren konnten jedoch lediglich geringe Umsatzzahlen erhalten werden (Schema 2.22).

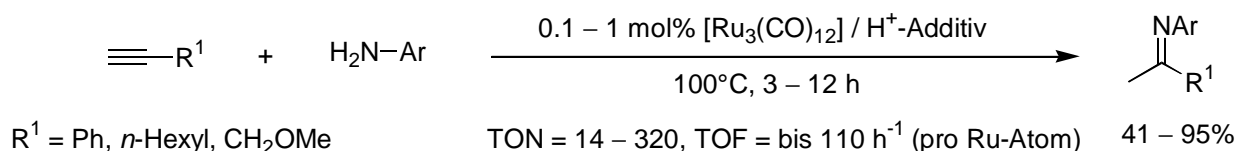


Schema 2.22. Quecksilber- und thalliumkatalysierte Hydroaminierung von 1-Alkinen mit Anilinen.

In einer begleitenden Arbeit zur lanthanoidkatalysierten Alkinhydroaminierung nach *Marks* (Kapitel 2.4.1) wurde von *Eisen et al.* berichtet, daß auch Actinoidkatalysatoren vom Typ $(\text{C}_5\text{Me}_5)_2\text{AcMe}_2$ für die Umsetzung von terminalen Alkinen verwendet werden können (TON bis 400, TOF bis 17 h^{-1} bei 80°C).^[97] In Abhängigkeit vom verwendeten Metall werden dabei interessanterweise entweder die Markovnikov (bei Thorium) oder die Anti-Markovnikov-Produkte (bei Uran) gebildet. Die Anwendbarkeit und Effektivität dieser Katalysatoren ist jedoch sehr beschränkt, da diese gegenüber

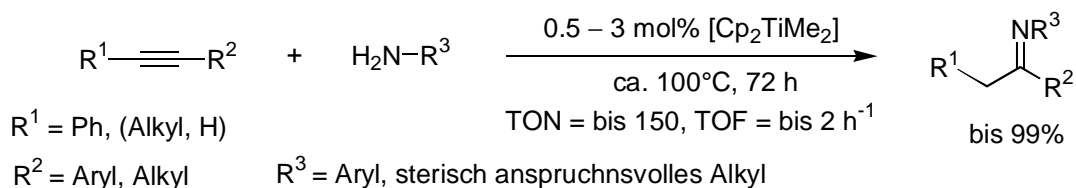
Luft, Feuchtigkeit und funktionelle Gruppen sehr empfindlich sind. Es können lediglich unfunktionalisierte terminale Alkine und sehr einfache primäre aliphatische Amine (MeNH_2 , EtNH_2) eingesetzt werden. Für spezielle Umsetzungen von Alkinen mit Aminen wurden darüber hinaus auch Alkali-,^[89d,98] Zink- und Cadmiumkatalysatoren verwendet.^[99]

Zwei neue Arbeiten beschreiben deutlich effizientere und breiter anwendbare Methoden zur Alkinhydroaminierung. *Wakatsuki et al.* setzten $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ in Kombination mit einer nicht-koordinierenden Säure als Katalysatorsystem für die Umsetzung von Anilinen mit terminalen Alkinen ein (Schema 2.23). Die entsprechenden Iminprodukte werden für Phenylacetylen in hohen Ausbeuten mit Markovnikov-Regiochemie gebildet.^[100,101] Sehr vorteilhaft kann dabei ohne Schutzgas und häufig ohne Lösemittel gearbeitet werden. Die Umsetzung von aliphatischen Alkinen ist jedoch weit weniger effektiv, mit moderaten Ausbeuten bis maximal 63%.



Schema 2.23. Rutheniumkatalysierte Hydroaminierung von 1-Alkinen mit Anilinen.

Aufbauend auf Arbeiten von *Bergman et al.*^[102,103] zur zirkoniumkatalysierten Hydroaminierung setzten *Doye et al.* Titanocen-katalysatoren für die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen ein.^[104] Mechanistisch verläuft die Reaktion, wie auch die zirkonium- und actinoidkatalysierte Alkinhydroaminierung, über eine [2+2]-Cycloaddition des Alkins mit den entsprechenden Imidometallkomplexen (siehe Schema 2.5, S. 10). Die besten Ergebnisse werden bei der Umsetzung von aromatischen disubstituierten Alkinen erhalten, die dabei mit einer Reihe von Aryl- und Alkylaminen aminiert werden können (Schema 2.24). Erwähnenswert ist schließlich, daß sowohl *Doye* als auch *Wakatsuki et al.* ihre Reaktionen bei ca. 100°C durchführen und daß nicht-aktivierte aliphatische Alkine lediglich niedrige bis mäßige Ausbeuten geben.



Schema 2.24. Titanocen-katalysierte Hydroaminierung von Alkinen.

3 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit

Obwohl seit den 50er Jahren einige katalytische Methoden auf der Basis von unterschiedlichsten Katalysatorsystemen für die intermolekulare Hydroaminierung von nicht-aktivierten Alkenen und Alkinen beschrieben wurden, ist eine allgemein anwendbare Methodik mit hohen Katalysatoraktivitäten bisher nicht bekannt. Viele Verfahren sind auf einzelne Substratklassen oder sogar einzelne Substrate beschränkt, verwenden hochempfindliche (z.B. Lanthanoidsysteme) und teure Katalysatoren (z.B. Rhodium-, Iridiumkatalysatoren) oder erfordern drastische Reaktionsbedingungen (z.B. Basenkatalysatoren). Mechanistische Studien, Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen sowie die Evaluierung der Anwendungsbreite bekannter Katalysatoren sind für die Entwicklung praktikabler Anwendungen der Hydroaminierung ebenso wichtig wie die Suche nach neuen Katalysatorsystemen.

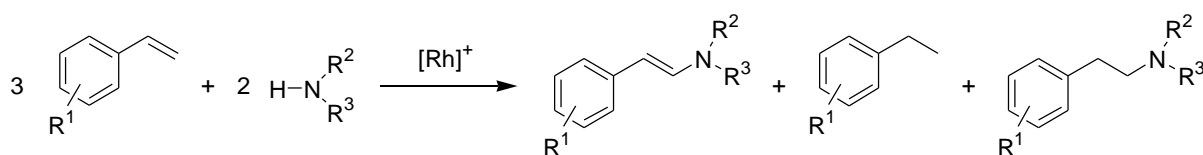
In der vorliegenden Arbeit soll mit homogenen Katalysatoren die Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen unter milden Bedingungen untersucht werden. Homogene Katalysatoren sind für diese grundlagenorientierten Studien von Vorteil, da eine Reaktionsoptimierung und auch eine Selektivitätsbeeinflussung durch Ligandendesign relativ leicht möglich ist.^[105] Auch enantioselektive Reaktionen sind prinzipiell zugänglich. Zudem können Strukturen und Reaktionswege mit einer Reihe von spektroskopischen Methoden gut bis auf molekularer Ebene untersucht werden.

Zu den Themen dieser Arbeit gehören vor allem Studien zur katalytischen Aminierung mit dem späten Übergangsmetall Rhodium sowie mit einfachen und kostengünstigen Basenkatalysatoren:

- Mechanistische und theoretische Untersuchungen zur rhodiumkatalysierten Aminierung von aromatischen Olefinen in Zusammenarbeit mit *Prof. G. Frenking* (Universität Marburg).
- Neue rhodiumkatalysierte Aminierungen (Dominoreaktionen; Alkinhydroaminierung).
- Basenkatalysierte Hydroaminierung von Styrolderivaten zur Synthese von pharmakologisch interessanten Verbindungsklassen.
- Untersuchungen zur enantioselektiven basenkatalysierten Hydroaminierung.
- Katalysatorscreening für die Aminierung aliphatischer Olefine.

4 Mechanistische Studien zur rhodiumkatalysierten Aminierung von aromatischen Olefinen

Eichberger und Trauthwein konnten in umfangreichen Arbeiten zeigen, daß eine Mischung des kationischen Rhodiumkomplexes Biscyclooctadienrhodium(I)tetrafluoroborat $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ und Triphenylphosphan die oxidative Aminierung von Styrolderivaten mit Anti-Markovnikov-Regioselektivität katalysiert (Kapitel 2.4.4 und Schema 4.1).^[75,76]



Standardbedingungen: 2.5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ / 2 PPh_3 , THF reflux, 20 h

Schema 4.1. Rhodiumkatalysierte oxidative Aminierung und Hydroaminierung von Styrolen.

Wie bereits in Kapitel 2.4.4 erwähnt, findet bei Verwendung von bestimmten bifunktionellen Aminen wie Morpholin bzw. unter veränderten Reaktionsbedingungen auch die Hydroaminierung des Olefins als Nebenreaktion statt. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur durch Verwendung von höhersiedenden unpolaren Lösemitteln wie Toluol sowie eine Erhöhung der Olefinkonzentration begünstigen die Bildung des Hydroaminierungsprodukts (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1. Rhodiumkatalysierte oxidative Aminierung und Hydroaminierung von Styrol.^[a]

| Nr. | Amin | Ausbeute [%] | | |
|------------------|-------------------------------------|--------------|-------------|-----------|
| | | Enamin | Ethylbenzol | Alkylamin |
| 1 | Morpholin | 74 | 84 | 14 |
| 2 | 1-(4-Fluorophenyl)piperazin | 52 | 69 | 4 |
| 3 | 1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin | 33 | 80 | 2 |
| 4 | Piperidin | 55 | 57 | < 0.1 |
| 5 ^[b] | Piperidin | 70 | 76 | 7 |
| 6 ^[c] | Piperidin | 52 | 99 | 5 |

[a] Styrol/Amin = 4 : 1, 2.5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ / 2 PPh_3 bezogen auf das Amin, 20 h in THF unter Rückfluß; die Ausbeuten beziehen sich auf das Amin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] Styrol/Piperidin = 10 : 1; [c] Reaktion in Toluol unter Rückfluß.

Unter diesen modifizierten Reaktionsbedingungen liefern auch Amine wie Piperidin, die unter Standardbedingungen keine Hydroaminierungsproduktbildung zeigen (Nr. 4), das entsprechende Alkylamin neben dem Enamin (Nr. 5, 6). Für die Bildung des Hydroaminierungsprodukts sind im Prinzip zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: ein Zwei-Stufen-Mechanismus mit nachträglicher Hydrierung des primär gebildeten Enamins oder ein von der oxidativen Aminierung unabhängiger, direkter Weg. Mittels Hydrierexperimenten, kinetischen Untersuchungen und chemischer Markierung konnte jedoch ausgeschlossen werden, daß die Bildung des Hydroaminierungsprodukts durch eine nachträgliche Hydrierung des Enamins erfolgt.^[75,76]

Die vorliegende Reaktion ist insbesondere aufgrund der selektiven Bildung der Produkte mit Anti-Markovnikov-Regioselektivität hoch interessant. Andere Aminierungen von Styrolen bilden im Gegensatz dazu die Markovnikov-Produkte [Pd-katalysierte Reaktion nach *Hartwig* (Kapitel 2.4.2)^[64] oder Rh-katalysierte Aminierung nach *Brunet* (Kapitel 2.4.4)^[72,73]]. Der kationische Rhodiumkatalysator muß daher im vorliegenden Fall einen ganz bestimmten Reaktionsablauf ermöglichen, der diese einzigartige Regioselektivität gewährleistet.

Mittels kinetischer, Isotopenmarkierungs- und komplexchemischer Untersuchungen konnte bisher jedoch nicht zwischen einem Olefin- und einem Aminaktivierungsmechanismus unterschieden werden.^[75] Versuche mit deuteriummarkierten Aminen deuteten lediglich darauf hin, daß eine Aminaktivierung durch das Rhodium für die Reaktion von essentieller Bedeutung sein muß. Auch die Faktoren, die eine oxidative Aminierung gegenüber einer Hydroaminierung (oder umgekehrt) bevorzugen, sind unklar.

Um weiteren Einblick in den Reaktionsmechanismus speziell der rhodiumkatalysierten Anti-Markovnikov Hydroaminierung und damit Informationen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen der Reaktion zu erlangen, wurden in Zusammenarbeit mit *Dipl.-Chem. Fröhlich* und *Prof. Frenking* (Philipps-Universität Marburg) umfangreiche theoretische Studien und dazu – im Rahmen dieser Arbeit – unterstützende komplexchemische Experimente durchgeführt. Ziel war es, mögliche Einflüsse und Faktoren zu bestimmen, die zwischen der Hydroaminierung und der oxidativen Aminierung unterscheiden. Ferner sollten die Untersuchungen helfen, zwischen einem Amin- oder Olefinaktivierungsmechanismus zu differenzieren und die sehr selektive Regiochemie der Reaktion zu erklären. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, in Zukunft die Effizienz der Reaktion zu steigern und die Anwendungsbreite zu erweitern.

Die durchgeführten komplexchemischen Untersuchungen dienten in erster Linie dazu, für die quantenmechanischen Rechnungen eine experimentelle Basis bereitzustellen. Es sollten mögliche zentrale Intermediate der Reaktion charakterisiert und deren Ligandaustauschreaktionen untersucht werden. Die Ergebnisse sollten zeigen, ob die für die theoretischen Untersuchungen vorgenommen Systemvereinfachungen die Reaktion noch richtig wiedergeben können. Wenn nötig, sollte das theoretische Modellsystem danach modifiziert werden.

4.1 Untersuchungen zur Aminierungsreaktion

Um mögliche Intermediate des aktiven Rhodiumkatalysators zu identifizieren, wurde in einem ersten Versuch die Reaktion von Styrol und Morpholin in einen druckbeständigen NMR-Rohr in $[D_8]$ -THF bei 80°C untersucht (^1H -NMR: Abbildung 4.1).

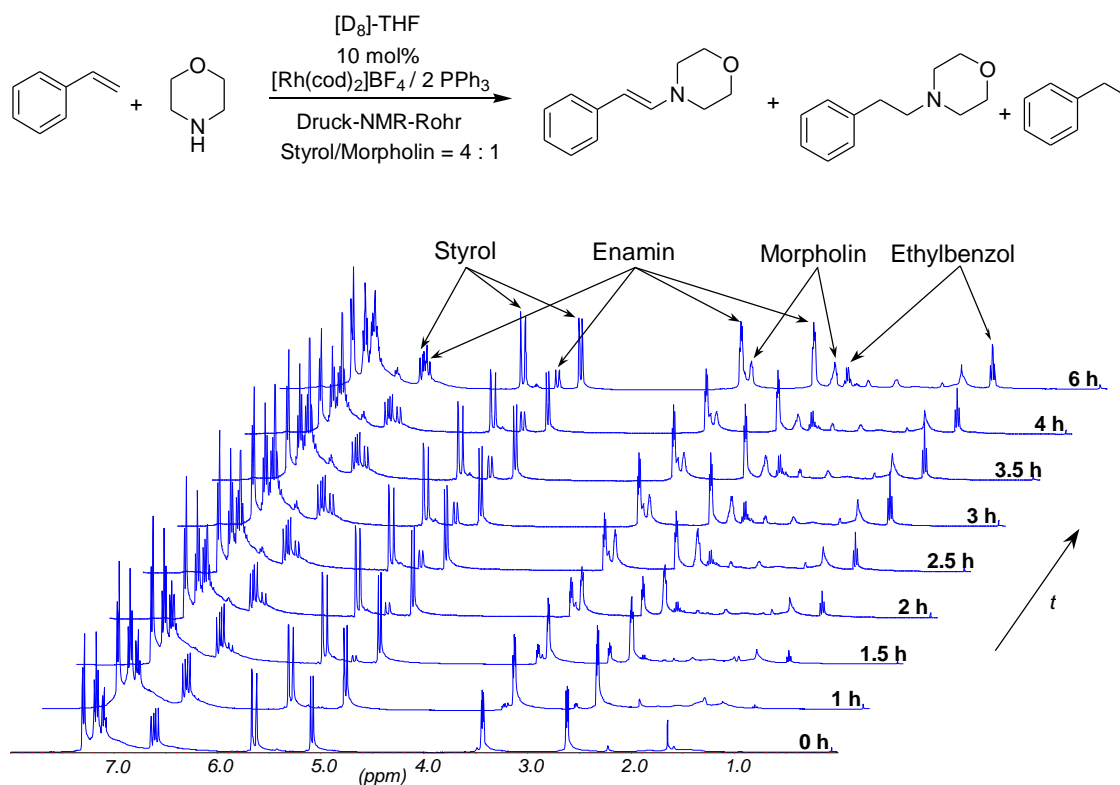


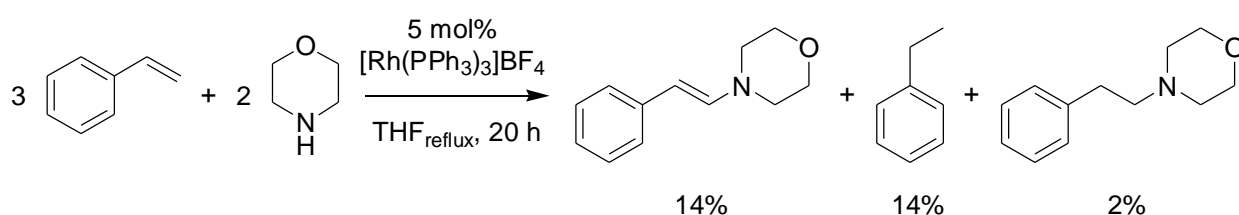
Abbildung 4.1. ^1H -NMR-spektroskopische Reaktionsverfolgung der Reaktion von Styrol mit Morpholin.

Definierte Katalysatorspezies konnten mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie jedoch nicht beobachtet werden. Es wurden äußerst zahlreiche, meist recht breite ^{31}P -NMR-Resonanzen erhalten. Unter den Reaktionsbedingungen scheinen sehr komplexe Ligandaustauschprozesse abzulaufen, die keine weitere Charakterisierung von definierten Spezies ermöglichen. In der Reaktionslösung liegen sehr

viele Komponenten vor, die alle mehr oder weniger stark an das kationische Rhodiumzentrum koordinieren können. Neben den Präkatalysator-Liganden *cod* und PPh_3 sind auch das Lösemittel THF sowie die Reaktionsedukte (Amin und Olefin) und die Produkte (Enamin und Alkylamin) als Liganden des Rhodiums in Betracht zu ziehen. Hinzu kommt, daß unter den Reaktionsbedingungen schnelle Austauschprozesse auftreten und mit der Zeit eine Katalysatordeaktivierung festzustellen ist. Es ist daher äußerst schwierig, aus der Reaktion Aussagen über mögliche Intermediate zu machen.

Wichtig für die Wahl des theoretischen Modellsystems war jedoch die Frage, welche Liganden für den aktiven Katalysatorkomplex primär zu berücksichtigen sind. Die Arbeiten von *Trauthwein* haben bereits gezeigt, daß die Reaktion auch ohne Phosphanzusatz abläuft.^[75] Jedoch stabilisiert PPh_3 den kationischen Komplex, und es werden deutlich höhere Ausbeuten mit Phosphan erhalten.

Um den Einfluß des 1,5-Cyclooctadien-Liganden zu untersuchen, sollte ein *cod*-freier, kationischer Rhodiumkomplex in der Reaktion eingesetzt werden. Zu diesem Zweck wurden die Komplexe $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3(\text{thf})]\text{BF}_4$ und $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3]\text{BF}_4 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ aus $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ und AgBF_4 analog einer Literaturvorschrift^[106] hergestellt. [Die Synthesen laufen jedoch sehr unrein ab, und die äußerst empfindlichen Komplexe können nur durch wiederholte langsame Kristallisation in geringen Ausbeuten isoliert werden.] In der Aminierungsreaktion von Styrol mit Morpholin zeigen die beiden Rhodiumkomplexe eine deutliche, aber relativ geringe Aktivität (Schema 4.2).



Schema 4.2. Umsetzung von Styrol mit Morpholin unter Zusatz von 5 mol% $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3(\text{thf})]\text{BF}_4$ oder $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3]\text{BF}_4 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Um zu überprüfen, ob der relativ hohe PPh_3 -Anteil für die geringe Katalysatoraktivität verantwortlich ist, wurde die Reaktion mit dem Katalysatorsystem $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PPh}_3$ ebenfalls mit einem höheren Phosphan/Rhodium-Verhältnis durchgeführt. Es wird jedoch selbst mit einem 6-fachen Überschuß an PPh_3 (bzgl. Rh) noch die gleiche Aktivität wie bei dem Standardsystem $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 2 \text{ PPh}_3$ (Tabelle 4.1) erhalten. Und selbst bei einem PPh_3 /Rhodium-Verhältnis von 20 : 1 wird das Enamin in 54% Ausbeute gebildet. Im Gegensatz zur entsprechenden Aminierung

mit Piperidin^[75] blockiert ein Überschuß PPh₃ das Rhodiumsystem bei der vorliegenden Reaktion mit Morpholin somit kaum. Eventuell ist die bei Morpholin denkbare chelatisierende Koordinationsweise über das Stickstoff- und das Sauerstoffatom für dieses Verhalten verantwortlich. Piperidin weist keine entsprechende chelatisierende Koordinationsmöglichkeit auf und wird leicht von einem Überschuß PPh₃ verdrängt.

Wie die Ergebnisse mit den cod-freien Rhodiumkomplexen zeigen und auch *Trauthwein* bereits nachweisen konnte,^[75] hat das cod offensichtlich einen stabilisierenden Einfluß auf den kationischen Rhodiumkatalysator. Eine Reaktion findet jedoch auch ohne cod statt, so daß dieses im theoretischen Modellsystem nicht notwendigerweise berücksichtigt werden muß. Als wichtigste Liganden für die aktive Spezies verbleiben noch die Edukte (Olefin und Amin). Für die anfänglichen quantenmechanischen Berechnungen wurde folglich mit einem System gearbeitet, das lediglich Olefin- und Aminliganden aufweist. Der Einfluß weiterer Liganden kann, wenn nötig, zu einem späteren Zeitpunkt relativ einfach hinzugerechnet werden.

4.2 Ligandaustauschreaktionen und ¹⁰³Rh-NMR-spektroskopische Charakterisierung von definierten Rhodiumkomplexen

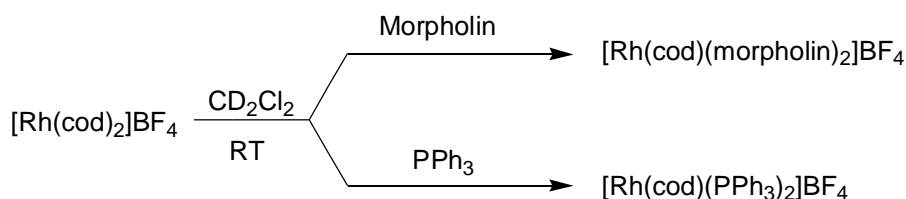
Um einen systematischeren Zugang zu den möglichen Rhodiumintermediaten zu erhalten und das Koordinationsvermögen sowie das Austauschverhalten der möglichen Liganden zu untersuchen, wurden die Rhodiumkomplexe [Rh(cod)₂]BF₄, [Rh(cod)(PPh₃)₂]BF₄, [Rh(cod)(piperidin)₂]BF₄, [Rh(cod)(morpholin)₂]BF₄, und [Rh(PPh₃)₃]BF₄ hergestellt und in NMR-Untersuchungen mit den unterschiedlichen Liganden umgesetzt. Dabei wurde neben der ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR- auch die ¹⁰³Rh-NMR-Spektroskopie als Untersuchungsmethode benutzt.

Durch die Entwicklung von modernen inversen 2D-NMR-Techniken konnte die Empfindlichkeit der Rhodium-NMR-Spektroskopie in den letzten Jahren erheblich gesteigert werden und steht heute als moderne Methode zur Untersuchung von Verbindungen mit einer beobachtbaren ¹H-, ¹⁰³Rh- oder ³¹P-, ¹⁰³Rh-Kopplung zur Verfügung.^[107] Die ¹⁰³Rh-NMR-Spektroskopie weist einen sehr großen Bereich der chemischen Verschiebung auf. Änderungen in der chemischen Verschiebung sind sehr sensitiv gegenüber kleinsten Veränderungen in der Koordinationssphäre der Rhodiumkomplexe. Zur Untersuchung möglicher Katalyseintermediate der Aminierungsreaktion ist sie daher eine vielversprechende Analysenmethode.

Das zu untersuchende Austauschverhalten der Liganden ist besonders in Hinblick auf einen Vergleich mit den entsprechenden gerechneten Ligandaustauschenergien interessant. Die Studien sollten zeigen, ob die theoretisch angesetzten, vereinfachten Modellsysteme und deren Reaktionswege mit den experimentellen Beobachtungen korrelieren.

In THF sind die Ausgangskomplexe bei Raumtemperatur unlöslich, und in CDCl_3 findet eine rasche Zersetzung der Komplexe statt (vermutlich aufgrund von HCl-Spuren). Die nachfolgenden NMR-Messungen wurden deshalb in CD_2Cl_2 als Lösemittel durchgeführt.

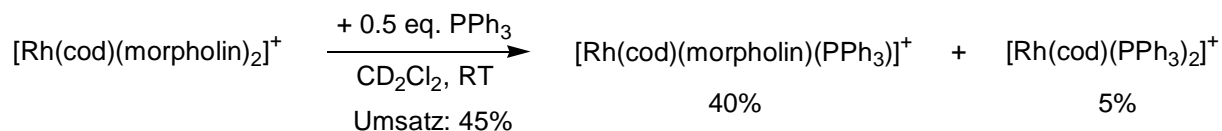
In einem ersten Versuch wurde die Umsetzung des Präkatalysators $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ mit PPh_3 bzw. mit Morpholin untersucht. Es bilden sich durch Verdrängung eines cod-Liganden die Komplexe $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$ bzw. $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})_2]\text{BF}_4$ (Schema 4.3).^[108] Auch bei einem großen Überschuß von PPh_3 oder Morpholin wird eine Abspaltung des zweiten cod-Moleküls bei Raumtemperatur nur in geringem Maße (< 15%) festgestellt.



Schema 4.3. Umsetzung von $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ mit Morpholin bzw. PPh_3 .

Für die weiteren Versuche wurde folglich von den Triphenylphosphan- bzw. Amin-substituierten Rhodiumkomplexen ausgegangen. Alle untersuchten Ausgangskomplexe sind in CD_2Cl_2 unter Argon stabil. Rhodium-Hydrid-Spezies konnten bei keiner Probe nachgewiesen werden.

Wird $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})_2]\text{BF}_4$ mit PPh_3 umgesetzt, werden rasche Ligandaustauschprozesse beobachtet. Zur Komplexlösung gegebenes PPh_3 verdrängt zunächst das relativ schwach koordinierende Morpholin. Bei Zusatz von einem halben oder einem Äquivalent PPh_3 kann dabei neben dem Ausgangskomplex und $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$ auch das Monosubstitutionsprodukt $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})(\text{PPh}_3)]^+$ eindeutig nachgewiesen werden (Schema 4.4).



Schema 4.4. Umsetzung des Rhodium-cod-Morpholin-Komplexes mit 0.5 eq. PPh_3 .

Solche gemischten, kationischen Olefin-Phosphan-Amin-Rhodiumkomplexe wurden bisher nicht beschrieben. Lediglich mit chelatisierenden Aminophosphanen^[109] oder Pyridinliganden^[110] konnten entsprechende Spezies isoliert werden.^[111] Die ¹⁰³Rh-NMR-Verschiebung (Abbildung 4.2) von $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})(\text{PPh}_3)]^+$ liegt mit 406 ppm erwartungsgemäß zwischen der von $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})_2]\text{BF}_4$ (1017 ppm, Abbildung 4.3) und $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$ (-72 ppm). Für den in der Literatur beschriebenen $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{pyridin})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ -Komplex wurde eine im selben Bereich liegende ¹⁰³Rh-NMR-Verschiebung von 415 ppm erhalten.^[107e]

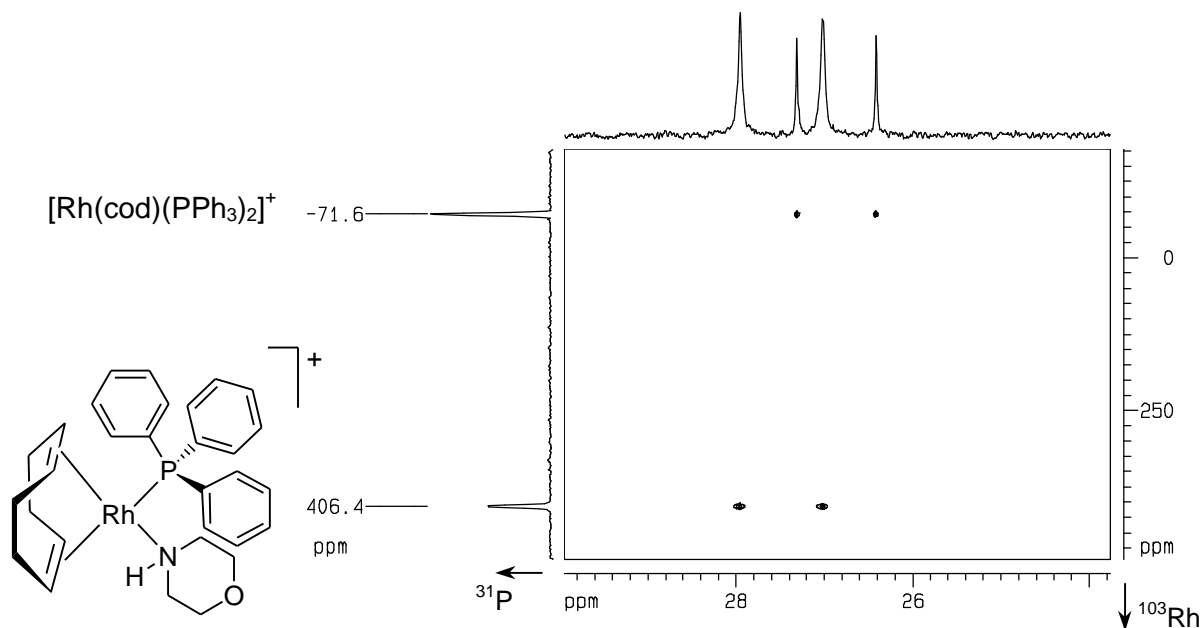


Abbildung 4.2. ³¹P, ¹⁰³Rh{¹H}-HMQC-Spektrum der Umsetzung $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})_2]\text{BF}_4$ mit 1 eq. PPh₃.

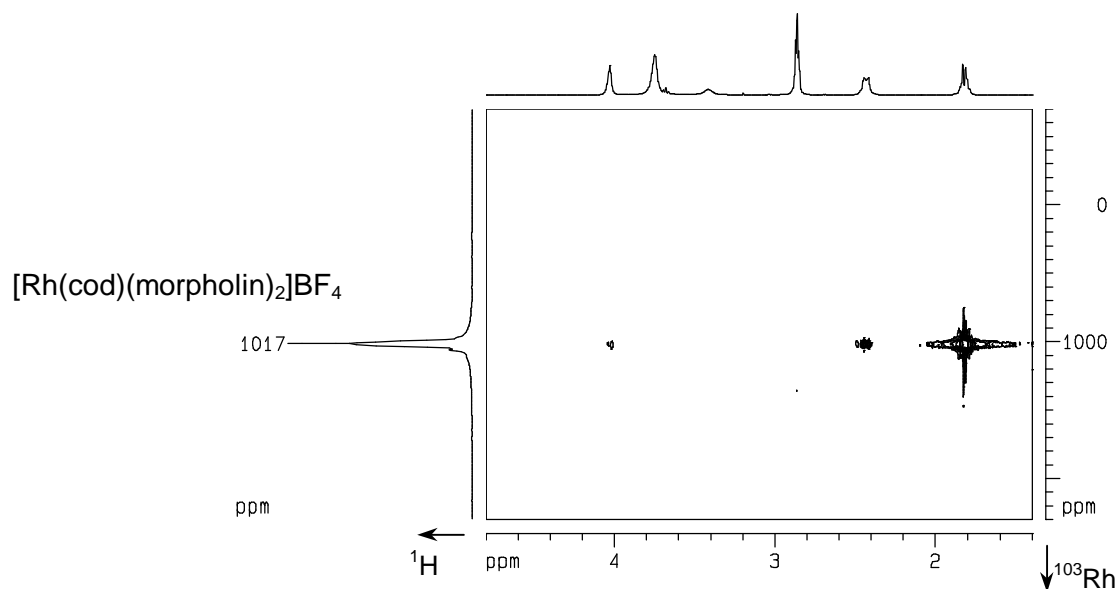


Abbildung 4.3. ¹H, ¹⁰³Rh-HMQC-Spektrum von $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})_2]\text{BF}_4$.

Eine Isolierung der $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})(\text{PPh}_3)]^+$ -Verbindung ist aufgrund der auftretenden Ligandaustauschreaktionen und dem gleichzeitigen Vorliegen von mehreren Rhodium-Spezies jedoch nicht möglich. Eine Synthese aus $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$, AgBF_4 und Morpholin führt ebenfalls zu keinem Erfolg, da sofort der stabilere $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]^+$ -Komplex entsteht.

Bei Zugabe von zwei oder mehr Äquivalenten PPh_3 zu $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})_2]\text{BF}_4$ wird als einzige in größeren Mengen nachweisbare Rhodium-Spezies $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]^+$ gebildet. Auch bei einem vierfachen Überschuss an Phosphan können nur geringe Mengen an freiem cod beobachtet werden. Bei Raumtemperatur ist offensichtlich die Abspaltung des zweiten cod-Moleküls durch Phosphan- oder Aminliganden nur sehr schwierig möglich.

Für $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{piperidin})_2]\text{BF}_4$ werden entsprechende Ergebnisse wie für $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})_2]\text{BF}_4$ erhalten. Die Umsetzung von $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$ mit unterschiedlichen Mengen an Morpholin zeigt erwartungsgemäß kaum einen Umsatz. Lediglich bei Zusatz eines großen Überschusses an Morpholin und längeren Wartezeiten, können im ^{31}P -NMR-Spektrum einige kleine, nicht näher zu charakterisierende Rhodium-Spezies nachgewiesen werden.

Die Umsetzung von $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3]\text{BF}_4$ mit zwei Äquivalenten Morpholin führt zu einer Reihe von Signalen im ^{31}P -NMR-Spektrum, die teilweise auch bei -30°C sehr breit sind. Die selektive Bildung der zu erwartenden $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2(\text{morpholin})_2]^+$ - oder $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3(\text{morpholin})]^+$ -Verbindung wird nicht beobachtet. *Taube et al.* haben bei der $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{PPh}_3)_2(\text{aceton})]\text{PF}_6$ -katalysierten Hydroaminierung von Ethylen mit Piperidin dagegen die recht selektive Entstehung des $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2(\text{piperidin})_2]^+$ -Komplexes beschrieben.^[35a,71] Interessanterweise können jedoch in den vorliegenden Untersuchungen zwei relativ intensive, zusammengehörende ^{31}P -Signale beobachtet werden, die ein Integralverhältnis von 1 : 1 aufweisen und jeweils in ein Doppeldublett aufspalten [δ = 56 (dd, 48 + 204 Hz), 49 (dd, 48 + 166 Hz)]. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2(\text{morpholin})]^+$ mit einem chelatisierenden Morpholinliganden (Abbildung 4.4). Analoge Komplexe mit Thiomorpholin und Piperazin wurden bereits von *Trauthwein* beschrieben.^[75b]

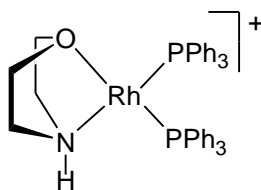


Abbildung 4.4. Postulierter $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2(\text{morpholin})]^+$ -Komplex.

In Tabelle 4.2 sind alle gemessenen ^{31}P - und ^{103}Rh -NMR-Verschiebungen zu den untersuchten Rhodiumkomplexen aufgeführt. Die von Fröhlich berechneten ^{103}Rh -NMR-Verschiebungen sind ebenfalls angegeben.^[112] Ein Vergleich der Werte zeigt, daß die quantenmechanisch berechneten und die experimentell ermittelten ^{103}Rh -NMR-Verschiebungen relativ gut übereinstimmen. Jedoch sind umfangreiche Geometrieoptimierungen bei den Rechnungen für zuverlässige Ergebnisse erforderlich. Für den stark ungesättigten $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3]\text{BF}_4\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Komplex (Nr. 7) sind die entsprechenden Geometrieoptimierungen sehr schwierig durchzuführen bzw. die genauen Koordinationsverhältnisse schwierig zu beschreiben, so daß der berechnete Wert (-113 ppm) doch deutlich von der experimentell ermittelten NMR-Verschiebung (-363 ppm) abweicht.

Wie die Studien zur ^{103}Rh -NMR-Spektroskopie jedoch zeigen, können über theoretische Methoden heute experimentelle Ergebnisse gut verifiziert werden. Eine Vorhersage von ^{103}Rh -NMR-Verschiebungen ist mit einer gewissen Schwankungsbreite möglich.

Tabelle 4.2. ^{103}Rh - und ^{31}P -NMR-Daten der untersuchten Rhodiumkomplexe.^[a]

| Nr. | Rh-Komplex | $d(^{31}\text{P})$ [ppm] (Multipllett) | $^1J(\text{Rh,P})$ [Hz] | $d(^{103}\text{Rh})$ [ppm] | |
|------------------|---|---|----------------------------|----------------------------|------------|
| | | | | berechnet | Experiment |
| 1 | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ | - | - | 697 | 654 |
| 2 | $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})_2]\text{BF}_4$ | - | - | 986 | 1017 |
| 3 | $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{morpholin})(\text{PPh}_3)]^+$ | 27.5 | 152 | 421 | 406 |
| 4 | $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$ | 26.9 | 145 | -52 | -72 |
| 5 | $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{piperidin})(\text{PPh}_3)]^+$ | 28.0 | 153 | nicht ber. | 401 |
| 6 | $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{piperidin})_2]\text{BF}_4$ | - | - | nicht ber. | 1017 |
| 7 ^[b] | $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3]\text{BF}_4\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | 49.5 (dt), 31.0 (dd) | 245, 133 | -113 | -363 |

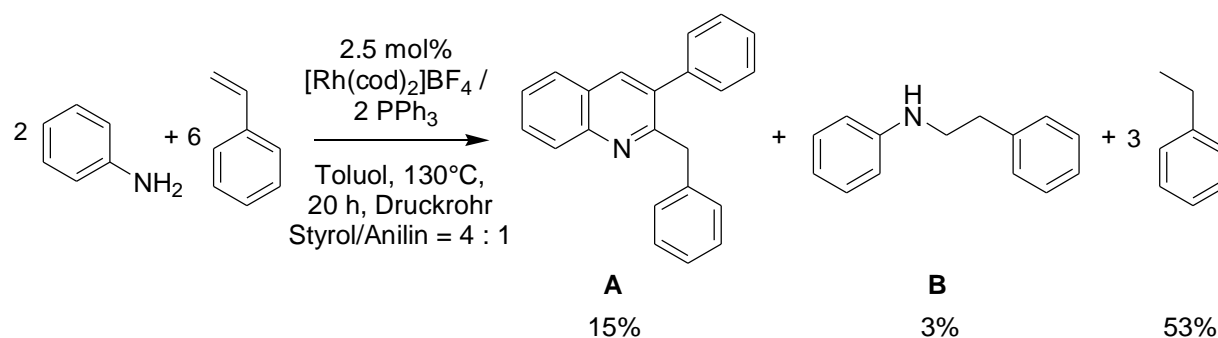
[a] In CD_2Cl_2 bei $T = 298\text{ K}$; [b] in CD_2Cl_2 bei $T = 237\text{ K}$; $^2J(\text{P,P}) = 32\text{ Hz}$.

Die theoretischen Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus der vorliegenden Reaktion sind noch nicht abgeschlossen. Es wird dabei mit einem kationischen Rhodium-Ethylen-Ammoniak-Modellsystem gerechnet. Erste Ergebnisse belegen jedoch bereits, daß nicht klar zwischen einem Amin- und einem Olefinaktivierungsmechanismus unterschieden werden kann.^[112] Beide Möglichkeiten sowie ein konzertierter Mechanismus sind offensichtlich sowohl thermodynamisch als auch kinetisch bei dem untersuchten Modellsystem zu berücksichtigen.

5 Rhodiumkatalysierte Aminierung von Styrolen mit Anilinen – eine neue Dominosynthese von Chinolinen

Die rhodiumkatalysierte oxidative Aminierung von Styrolderivaten mit sekundären Aminen macht auf einem neuen Weg Enamine zugänglich (Kapitel 2.4.4).^[75] Enamine sind als reaktive Zwischenprodukte und Synthesebausteine in der organischen Chemie und der Polymerchemie von großer Bedeutung. Primäre Amine würden in der oxidativen Aminierungsreaktion zu den stabileren Tautomerisierungsprodukten der Enamine, den Iminen, führen. Primäre aliphatische Amine reagieren jedoch kaum in der rhodiumkatalysierten Umsetzung mit Styrol.^[75b] Das aromatische Amin Anilin zeichnet sich dagegen in Aminierungsreaktionen mit späten Übergangsmetallen sehr oft durch eine erhöhte Reaktivität aus (Kapitel 2.4.2 – 2.4.4). In einer oxidativen Aminierung sollte bei der Reaktion von Anilin mit Styrol das reaktive Imin 2-Phenylethylidenanilin entstehen, das möglicherweise in situ weiter umgesetzt werden kann.^[113]

Trauthwein konnte zeigen, daß Anilin tatsächlich eine rhodiumkatalysierte Umsetzung mit Styrol eingeht.^[75b] Trotz der Bildung von Ethylbenzol in recht großen Mengen konnte jedoch, zunächst überraschend, weder das entsprechende Enamin- noch das Iminprodukt nachgewiesen werden. Statt dessen entsteht direkt in einer neuen Dominoreaktion^[114] eine hochsiedende Verbindung, die als 2-Benzyl-3-phenylchinolin (**A**) identifiziert werden konnte (Schema 5.1). Formal stellt das Chinolin **A** das Aza-Diels-Alder-Produkt des zu erwartenden Imins mit Styrol mit anschließender Dehydrierung dar. Als Nebenreaktion zur Chinolinbildung findet die erste übergangsmetallkatalysierte Anti-Markovnikov-Hydroaminierung von Styrol mit Anilin unter Bildung von *N*-(2-Phenylethyl)anilin (**B**) statt.



Schema 5.1. Rhodiumkatalysierte Reaktion von Anilin mit Styrol.

Chinoline sind wichtige Struktureinheiten einer Vielzahl von biologisch aktiven Verbindungen wie beispielsweise des Naturprodukts Chinin oder auch der synthetischen Anti-Malariamittel Primaquin und Chloroquin.^[115] Aber auch zur Herstellung von Agrochemikalien und Farbstoffen werden Chinoline verwendet.^[116] Klassische Methoden zur Chinolinsynthese sind mit den Namensreaktionen nach *Skraup*, *Doebner-von Miller*, *Conrad-Limbach*, *Combes*, *Friedländer* und *Pfitzinger* verbunden.^[117] Diese beinhalten grundsätzlich Kondensationsreaktionen von Aminen mit Carbonylverbindungen und sind zumeist auf bestimmte Substitutionsmuster beschränkt. Sehr oft müssen zudem drastische Reaktionsbedingungen angewendet werden, unter denen Carbonylverbindungen leicht Nebenreaktionen eingehen. In den meisten Fällen werden mithin nur geringe Ausbeuten erhalten. Neuere Chinolinsynthesen verwenden vor allem Hetero-Diels-Alder-Reaktionen^[118] oder auch intramolekulare Heck-Cyclisierungen.^[119]

Die neue rhodiumkatalysierte Reaktion stellt einen katalytischen und salzfreien Zugang zu 2,3-disubstituierten Chinolinen aus einfachen Edukten (Styrole und Aniline) dar. In Zusammenarbeit mit *Oliver Thiel* sollten in Fortführung der Arbeiten von *Trauthwein* die Anwendungsbreite und mechanistische Aspekte der neuen Dominoreaktion untersucht werden.

5.1 Vorarbeiten und Optimierung der Dominoreaktion

Thiel führte im Rahmen seiner Diplomarbeit eine umfangreiche Optimierung der Reaktionsbedingungen durch, um eine Steigerung der Chinolinausbeute für eine präparative Nutzung der Reaktion zu erreichen.^[120] Er konnte zeigen, daß die Reaktion von Anilin und Styrol vorzugsweise in Toluol bei 140°C in einem Druckrohr durchgeführt wird. Zur Stabilisierung des Rhodiumkatalysators bei der recht hohen Reaktionstemperatur muß ein Phosphan/Rhodium-Verhältnis von 4 : 1 verwendet werden.

Das Styrol hat eine doppelte Bedeutung in der Reaktion. Es dient als eigentliche Reaktionskomponente zum Aufbau der Produkte und als Oxidationsmittel. Das Styrol/Anilin-Verhältnis hat somit einen großen Einfluß auf die Reaktion. Betrachtet man die Stöchiometrie der Chinolinbildung, so ergibt sich ein ideales Styrol/Anilin-Verhältnis von 5 : 1. Zwei Moleküle Styrol dienen formal zum Aufbau des Chinolinderivat-Gerüsts und drei Moleküle werden zu Ethylbenzol reduziert. Die besten Ausbeuten werden auch in der Praxis mit einem Styrol/Anilin-Verhältnis von

5 : 1 erhalten (Tabelle 5.1). Bei höheren Styrolmengen wird in zunehmendem Maße Polystyrol gebildet, das die Produktisolierung erschwert.

Tabelle 5.1. Rhodiumkatalysierte Umsetzung von Styrol und Anilin.^[a]

| Nr. | Styrol / Anilin | [Rh(cod) ₂]BF ₄ / 4 PPh ₃ [mol%] | Additiv (mol%) | Ausbeute [%] | | |
|------------------|--------------------|---|-------------------|--------------|-------------|-------------|
| | | | | Chinolin A | Ethylbenzol | Alkylamin B |
| 1 | 1 : 1 | 2.5 | - | 11 | 34 | 7 |
| 2 | 5 : 1 | 2.5 | - | 20 | 89 | 9 |
| 3 | 10 : 1 | 2.5 | - | 18 | 99 | 9 |
| 4 | 5 : 1 | 10 | - | 40 | 134 | 8 |
| 5 ^[b] | 5 : 1 | 10 | - | 43 | 155 | 6 |
| 6 | 5 : 1 | 5 | - | 28 | 107 | 9 |
| 7 | 5 : 1 | 1 | - | 10 | 54 | 5 |
| 8 | 5 : 1 | 2.5 | Chinolin A (20) | 21 (=20+1) | 13 | 3 |
| 9 | 5 : 1 | 2.5 | Chinolin (25) | 6 | 27 | 4 |

[a] mol% [Rh(cod)₂]BF₄ und Additiv bezogen auf Anilin, 140°C, Toluol, 20 h in einem Druckrohr; die Ausbeuten beziehen sich auf Anilin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] 48 h Reaktionszeit.

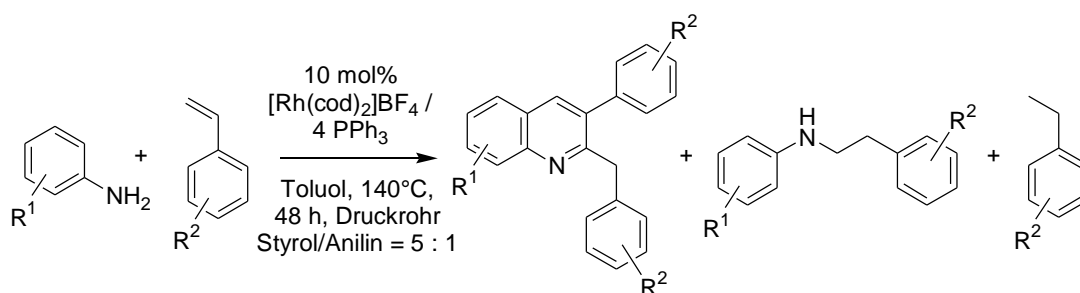
Trotz der intensiven Optimierungsversuche konnten jedoch mit einer Katalysatorkonzentration von 2.5 mol% Chinolinausbeuten von über 25% nicht erhalten werden. *Thiel* bewies in weiteren Untersuchungen, daß diese geringen Ausbeuten auf eine Produktinhibierung des Katalysators zurückzuführen sind. *N*-Heterocyclen sind als stark koordinierende Liganden für Rhodium bekannt.^[121] Der Zusatz von 20 mol% 2-Benzyl-3-phenylchinolin (**A**) bzw. von 25 mol% Chinolin zu Beginn der Reaktion deaktiviert den Katalysator folglich fast vollständig (Tabelle 5.1, Nr. 8, 9).

Eine Steigerung der Produktausbeute kann durch Erhöhung der Katalysatorkonzentration erreicht werden. Unter optimierten Reaktionsbedingungen wird bei der Reaktion von Anilin mit Styrol unter Zusatz von 10 mol% [Rh(cod)]BF₄ / 4 PPh₃ 2-Benzyl-3-phenylchinolin (**A**) in 43% Ausbeute gebildet. Angesichts der Tatsache, daß bei der Reaktion eine C–N- sowie zwei C–C-Bindungen neu geknüpft werden, und es zudem zur dreifachen Transferhydrierung kommt, ist diese Ausbeute durchaus positiv zu werten.

5.2 Anwendungsbereich und Grenzen der Reaktion

Die Anwendungsbreite der Domino-Chinolin-Reaktion sowie der Einfluß sterischer und elektronischer Parameter auf die Produktausbeute wurde in der Umsetzung von unterschiedlichsten Anilinen und Styrolderivaten untersucht (Tabelle 5.2).

Tabelle 5.2. Anwendungsbreite der rhodiumkatalysierten Domino-Chinolin-Synthese.^[a]



| Nr. | Anilin | Styrol | Ausbeute [%] ^[b] | | |
|-------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------|-----------|
| | | | Chinolin | Arylethan | Alkylamin |
| 1 | R ¹ = H | R ² = H | 43 (40) | 155 | 6 |
| 2 ^[c] | R ¹ = 4-MeO | R ² = H | 42 (39) | 138 | 7 |
| 3 ^[c] | R ¹ = 3-MeO | R ² = H | 24 (19) | 139 | 7 |
| 4 | R ¹ = 4-Cl | R ² = H | < 5 | < 15 | < 5 |
| 5 ^[c] | R ¹ = 4-F | R ² = H | 30 (26) | 115 | 12 |
| 6 ^[c] | R ¹ = 3-F | R ² = H | 51 (48) | 163 | 11 |
| 7 ^[c] | R ¹ = 4-Ph | R ² = H | 32 (31) | 126 | 10 |
| 8 | R ¹ = 4-Me | R ² = H | 33 (31) | 141 | 10 |
| 9 ^[c] | R ¹ = H | R ² = 4-F | 40 (35) | 144 | 5 |
| 10 ^[c] | R ¹ = H | R ² = 4-MeO | 40 (36) | 129 | 10 |
| 11 ^[c] | R ¹ = H | R ² = 3,4-MeO | 27 (23) | 178 | 15 |
| 12 ^[c] | R ¹ = H | R ² = 4-Me | 45 (44) | 159 | 6 |
| 13 | R ¹ = H | R ² = 3-CF ₃ | 17 (16) | 133 | 15 |
| 14 ^[c] | R ¹ = H | 2-Vinylnaphthalin | 35 (29) | 177 | 12 |
| 15 | R ¹ = 3-F | R ² = 4-Me | 15 (13) | 96 | 20 |

[a] Styrol/Anilin = 5 : 1, 10 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 4 \text{ PPh}_3$ bezogen auf das Amin, 140°C, Toluol, 48 h in einem Druckrohr; [b] die Ausbeuten beziehen sich auf das Amin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; isolierte Ausbeuten in Klammern; [c] Ergebnisse der Diplomarbeit von Thiel.^[120]

Es kann ein breites Produktspektrum an 2,3-disubstituierten Chinolinen mit Ausbeuten bis zu 51% erhalten werden. Die Anti-Markovnikov-Hydroaminierung des Styrols tritt stets als Nebenreaktion auf. Es können zwischen 5 und 20% der jeweiligen 2-(Arylethyl)aniline isoliert werden.

Die Reaktion mit *para*- und *meta*-substituierten Anilinen führt regioselektiv zu den entsprechenden Chinolinen mit den Substituenten jeweils in der 6- bzw. 7-Position. *Ortho*-substituierte Aniline oder Styrole reagieren aufgrund der sterischen Hinderung nur in sehr geringen Ausbeuten. Bezüglich des elektronischen Einflusses der Substituenten läßt sich kein eindeutiger Trend beobachten. Dies wird auf die komplexen Reaktionsabläufe der Chinolinbildung zurückgeführt. Wie erwähnt, muß das Chinolingerüst in einer Dominoreaktion mit einer C–N- und zwei C–C-Bindungknüpfungen aufgebaut werden, sowie eine Übertragung von sechs Wasserstoffatomen stattfinden.

Die Strukturen der erhaltenen Produkte konnten eindeutig über NMR-Spektroskopie bestimmt werden.^[120] Abbildung 5.1 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von 2-Benzyl-3-phenylchinolin (**A**).

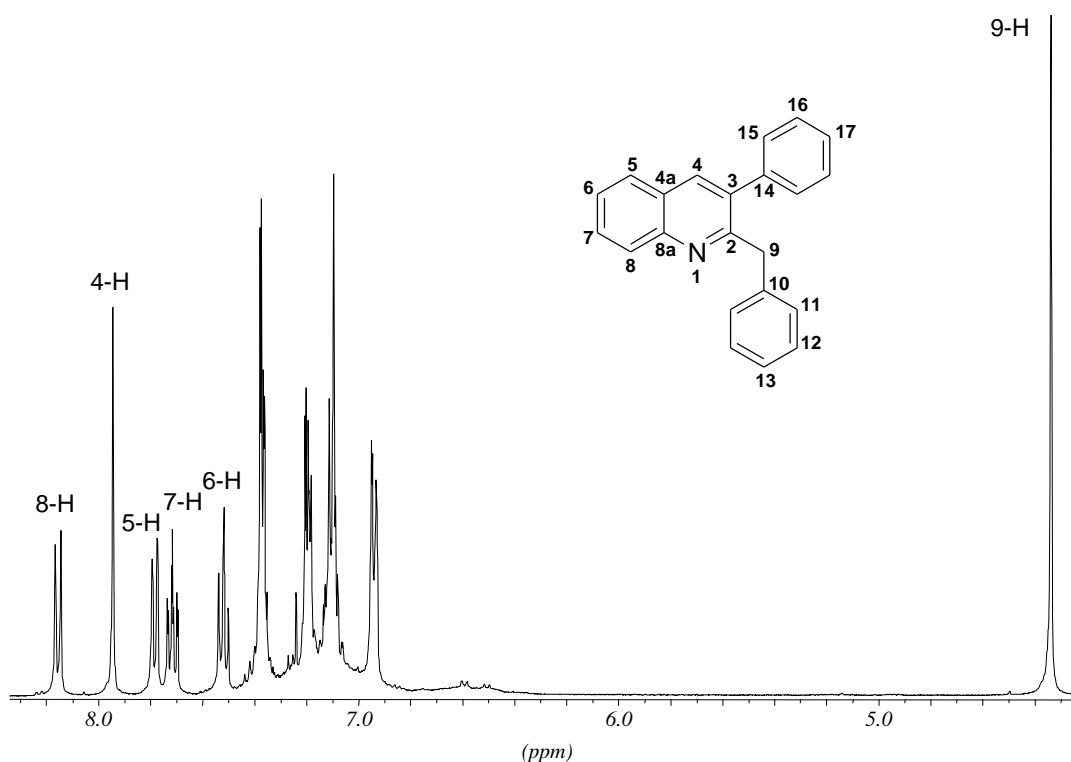


Abbildung 5.1. ¹H-NMR-Spektrum von 2-Benzyl-3-phenylchinolin (**A**).

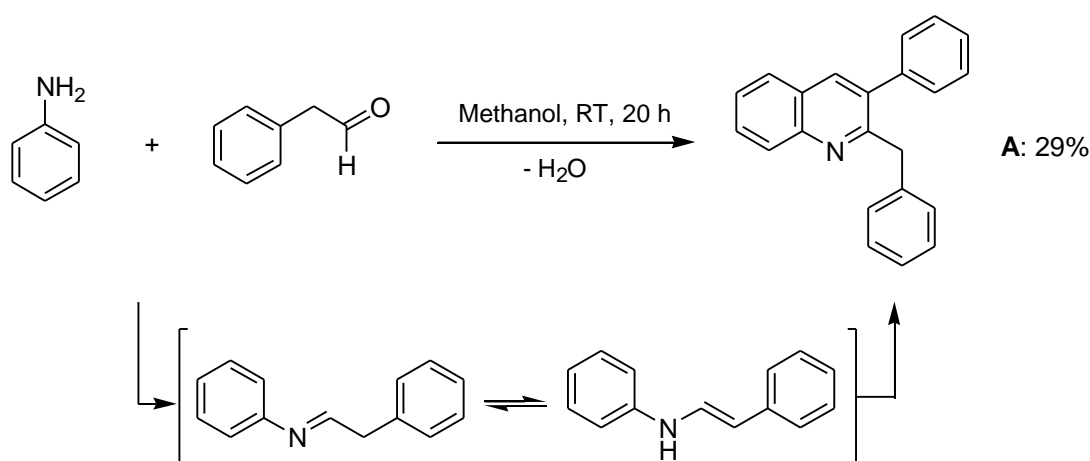
Die charakteristische Methylengruppe des Benzylrestes erscheint als Singulett bei 4.25 ppm. Die Signale der vier Protonen am anellierten Phenylring des Chinolins sind als zwei Dubletts bei 8.17 ppm (8-*H*) und 7.80 ppm (5-*H*) sowie als zwei Tripletts bei 7.73 ppm (7-*H*) und 7.53 ppm

(6-*H*) zu erkennen. Das stark tieffeldverschobene Singulett bei 7.96 ppm (4-*H*) beweist, daß der Phenylsubstituent in 3-Position des Chinolinrings stehen muß. Das ^{13}C -NMR-Spektrum und das Massenspektrum bestätigen diese Verbindungskonstitution. Die spektroskopischen Daten entsprechen darüber hinaus vollständig einer authentischen Probe von 2-Benzyl-3-phenylchinolin, die durch eine *Pfitzinger*-Synthese erhalten wurde.

5.3 Mechanistische Untersuchungen

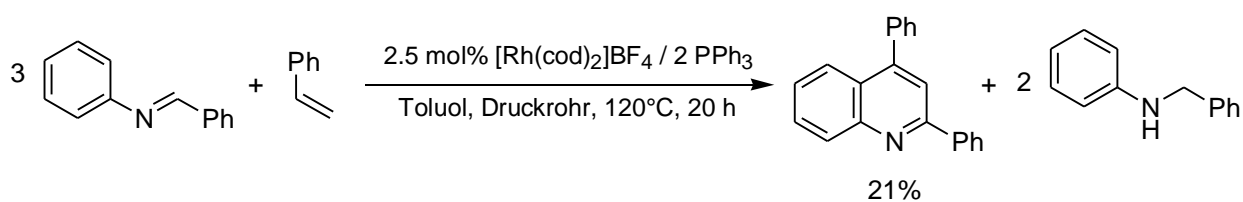
Um Hinweise auf den möglichen Mechanismus der Dominoreaktion zu erhalten, führte *Thiel* kinetische Untersuchungen zur Reaktion durch. Er konnte zeigen, daß der Umsatz von Anilin und Styrol sowie die Bildung des Chinolins und des Alkylamins innerhalb der ersten 30 h nahezu parallel verläuft. Danach wird lediglich Styrol unter Bildung von Polystyrol verbraucht. In Analogie zur Aminierung mit sekundären Aminen (Kapitel 2.4.4 und 4) werden die beiden Produkte Chinolin und Alkylamin auf voneinander unabhängigen Reaktionswegen gebildet, da keine Konsekutiv- oder Zersetzungsreaktionen zu beobachten sind. Zu Beginn der Reaktion kann eine deutliche Induktionsperiode festgestellt werden, in der die aktive Rhodium-Spezies entsteht. Nach etwa einer Stunde wird die maximale Umsatzrate erreicht; danach verlangsamt sich die Reaktion aufgrund der Katalysatorinhibierung durch das Chinolinprodukt zunehmend.

Basierend auf den Ergebnissen zur oxidativen Aminierung von Styrolen mit sekundären Aminen zu Enaminen (Kapitel 2.4.4 und 4), ist auch für die Domino-Chinolin-Synthese als erster Schritt die oxidative Reaktion von Styrol mit Anilin anzunehmen. Das primär entstehende Enamin *N*-(2-Phenylethenyl)anilin wird dann zum thermodynamisch stabileren Imin *N*-(2-Phenylethyliden)anilin tautomerisieren. Um die Folgeschritte dieser Intermediate zu studieren, wurde versucht, *N*-(2-Phenylethyliden)anilin über eine Kondensationsreaktion aus Anilin und Phenylacetaldehyd darzustellen. Es konnte jedoch weder das Imin noch das Enamin, sondern lediglich 2-Benzyl-3-phenylchinolin (**A**) isoliert werden (Schema 5.2). In einer neuen Veröffentlichung wird diese Reaktion auch zur Synthese von anderen polysubstituierten Tetrahydrochinolinen angewendet.^[122]



Schema 5.2. Kondensation von Phenylacetaldehyd mit Anilin.

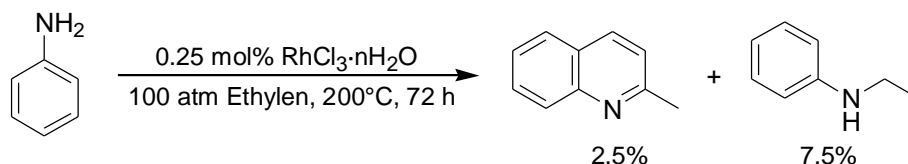
Das Kondensationsexperiment zeigt, daß der Zusatz von Styrol keine notwendige Voraussetzung für die Bildung des Chinolins **A** ist. Stattdessen wird der Chinolinring wahrscheinlich durch Angriff des Enamins auf das tautomere Imin mit nachfolgender elektrophiler Substitution in *ortho*-Position des Imins aufgebaut.^[123] Für die Domino-Chinolin-Synthese wird ein analoger Reaktionsverlauf vermutet. Das Ergebnis einer Aza-Diels-Alder-Reaktion von Styrol mit dem stabilen und isolierbaren Imin *N*-Benzylidenanilin unter Zusatz des Rhodiumkatalysators bestätigt diese Vermutung (Schema 5.3). Im Unterschied zum Kondensationsexperiment (Schema 5.2) und zur Domino-Chinolin-Reaktion entsteht hier das in Analogie zu anderen Aza-Diels-Alder-Reaktionen^[118] zu erwartende 2,4-disubstituierte Chinolin.



Schema 5.3. Aza-Diels-Alder-Reaktion von *N*-Benzylidenanilin mit Styrol.

Interessanterweise wurde auch bei anderen Umsetzungen von Anilin mit Alkenen oder auch Alkinen die Bildung von substituierten Chinolinen beobachtet, jedoch bisher nicht näher untersucht. 1977 wurde z.B. von *Diamond et al.* unter Verwendung eines Rhodiumkatalysators (RhCl₃·3H₂O) die Umsetzung von Ethylen und Anilin zu *N*-Ethylanilin und 2-Methylchinolin (2.5% Ausbeute) beschrieben (Schema 5.4).^[124] Zur Bildung des Chinolins wurde ein Mechanismus postuliert, der im

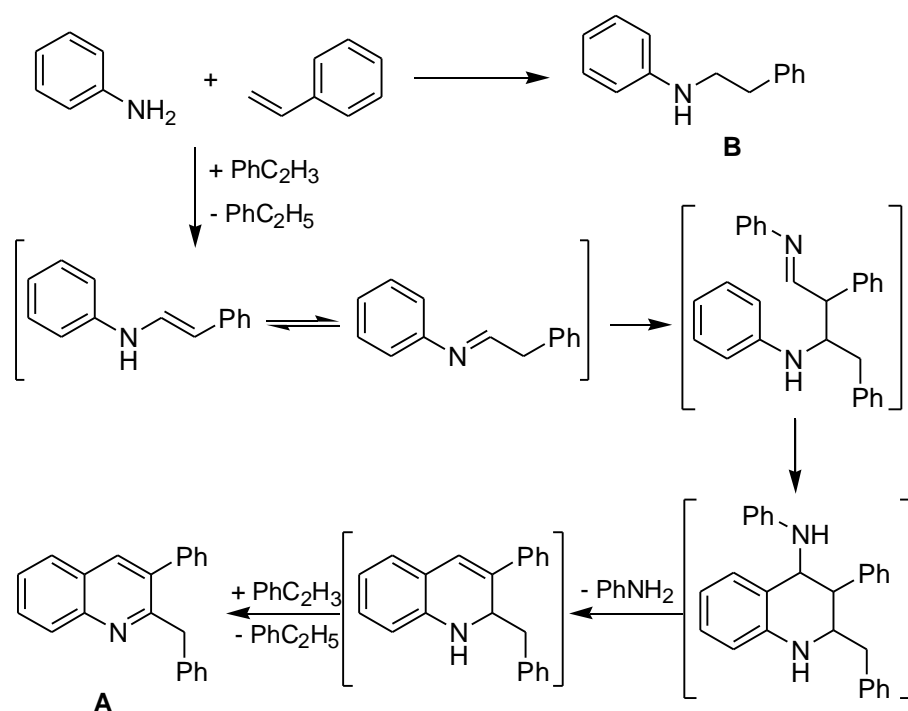
ersten Schritt eine *ortho*-Metallierung des Anilins mit anschließender zweifacher Ethyleninsertion und Cyclisierung beinhaltet.



Schema 5.4. Rhodiumkatalysierte Reaktion von Anilin mit Ethylen nach *Diamond et al.*

Gardner und *Clark* konnten bei der gleichen Reaktion nur mit einem $\text{Fe}(\text{CO})_5 / \text{P}(\text{OPh})_3$ -Katalysatorsystem ebenfalls das Chinolin als Nebenprodukt nachweisen.^[49a] Und auch *Barluenga et al.* beschrieben bei der Umsetzung von Anilin mit Acetylen unter Zusatz von 1 mol% HgCl_2 die Bildung von 2-Methyltetrahydrochinolin- und 2-Methylchinolinderivaten mit einer TON von 13 – 18.^[96] Hier wird die Bildung der Tetrahydrochinoline über eine Dimerisierung der primär entstehenden Enamine oder Imine mit nachfolgender Cyclisierung erklärt.

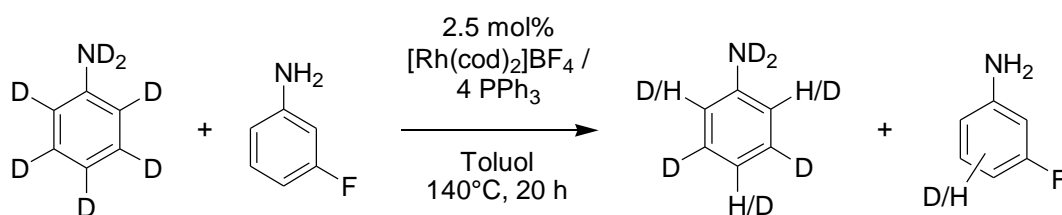
Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse wird für die vorliegende rhodiumkatalysierte Chinolinsynthese ein Domino-Mechanismus vorgeschlagen, der als Schlüsselschritte die oxidative Aminierung von Styrol mit Anilin und eine Aza-Diels-Alder-Reaktion der entstehenden oxidativen Additionsprodukte aufweist (Schema 5.5).



Schema 5.5. Postulierter Mechanismus für die rhodiumkatalysierte Domino-Chinolin-Synthese.

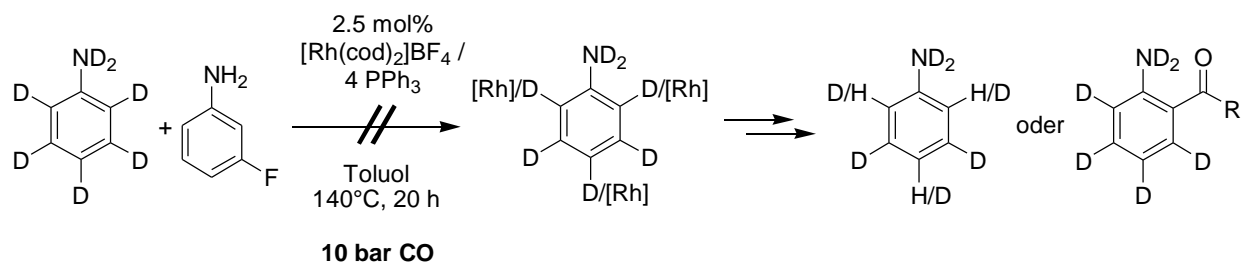
Im ersten Schritt des Mechanismus wird in einer rhodiumkatalysierten oxidativen Aminierung das Enamin gebildet, das mit seinem tautomeren Imin im Gleichgewicht steht. Das Imin reagiert anschließend mit dem Enamin in einer formalen Aza-Diels-Alder-Reaktion. Ähnliche Aza-Diels-Alder-Reaktionen wurden für substituierte *N*-Benzylidenaniline in der Literatur beschrieben.^[118,125] In mechanistischen Studien wurde jedoch gezeigt, daß keine konzertierte [4+2]-Cycloaddition stattfindet, sondern ein schrittweiser Mechanismus die Reaktion besser erklärt.^[118i,n] Folglich wird für die rhodiumkatalysierte Domino-Chinolin-Synthese ein Angriff des Enamins auf das tautomere Imin und eine anschließende elektrophile aromatische Substitution in *ortho*-Position vorgeschlagen. Das entstehende Tetrahydrochinolin eliminiert unter den Reaktionsbedingungen ein Molekül Anilin. Durch eine abschließende Transferhydrierung wird das Chinolinprodukt gebildet.

Um den vorgeschlagenen Mechanismus weiter zu stützen, wurden Experimente mit deuteriummarkierten Substraten durchgeführt. Die Analyse dieser Umsetzungen erfolgte über ²H-NMR-Spektroskopie. Es kann, wie von *Diamond* postuliert,^[124] eine Aktivierung der *ortho*- aber auch der *para*-Position des Anilins durch den kationischen Rhodiumkatalysator über eine elektrophile aromatische Substitution nachgewiesen werden (Schema 5.6).^[120,126] Für die vorliegende Chinolinsynthese dürfte diese Aromatenaktivierung aufgrund der vorherigen Ausführungen und Ergebnisse jedoch kaum eine Rolle spielen. Eine oxidative Aminierung mit einer nachfolgenden Aza-Diels-Alder-Reaktion erscheint hier wahrscheinlicher.



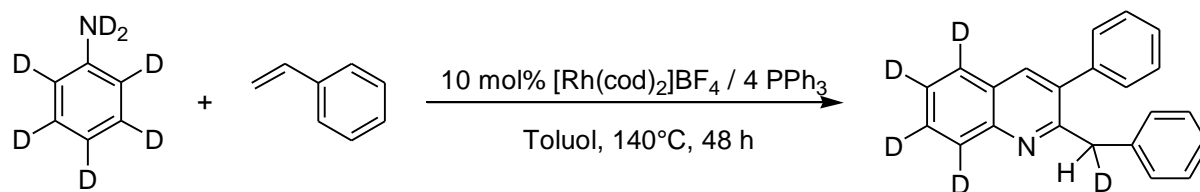
Schema 5.6. Umsetzung von [D₇]-Anilin und 3-Fluoranilin unter Rhodiumkatalyse.

Um die Aromatenaktivierung jedoch zu bestätigen und für weitere Synthesen nutzbar zu machen, wurde untersucht, ob unter Kohlenmonoxid-Atmosphäre ein Einbau von CO in die *ortho*- oder *para*-Position von [D₇]-Anilin möglich ist. Es wird in einem Ansatz mit [D₇]-Anilin und 3-Fluoranilin allerdings weder ein Einbau von CO noch die Aromatenaktivierung nach Schema 5.6 beobachtet (Schema 5.7). Der stark koordinierende Ligand CO scheint die für die Reaktion nötigen freien Koordinationsstellen am Rhodium vollständig zu blockieren.



Schema 5.7. Umsetzung von $[D_7]$ -Anilin und 3-Fluoranilin unter 10 bar CO-Druck.

Die in erster Linie interessierende Durchführung der Domino-Chinolin-Synthese mit $[D_7]$ -Anilin und Styrol zeigt ein ausgeprägtes Deuteriumscrambling. Vermutlich über intermediär entstehende Rhodiumdihydrid-Komplexe wird Deuterium durch HD-Addition bzw. einen reversiblen Insertions/*b*-Hydrideliminierungsmechanismus unselektiv sowohl in Ethylbenzol als auch in Styrol eingebaut. Interessanterweise weist das Chinolinprodukt einen Deuteriumeinbau in der Methylenbrücke auf (Schema 5.8). Der Deuteriumeinbau kann durch ein Deuteriumscrambling beim anfänglichen Enamin/Imin-Tautomerisierungsgleichgewicht erklärt werden. Jedoch wurde in einem Kontrollversuch, in dem das nicht-deuterierte Chinolinprodukt mit $[D_7]$ -Anilin umgesetzt wurde, ebenfalls Deuteriumeinbau in die aktivierte benzyliche Methylengruppe festgestellt. Eine nachträgliche Deuterierung des Produkts durch Reaktion mit $[D_7]$ -Anilin kann somit nicht ausgeschlossen werden.



Schema 5.8. Domino-Chinolin-Synthese mit $[D_7]$ -Anilin.

Die Ergebnisse der Markierungsexperimente stehen insgesamt im Einklang mit dem vorgeschlagenen Mechanismus zur Bildung von 2-Benzyl-3-phenylchinolin, alternative Reaktionswege lassen sich jedoch nicht ausschließen.

Obwohl die vorgestellte Reaktion noch keine ausgereifte präparative Methode zur Chinolinsynthese darstellt, zeigt die Arbeit interessante neue Aspekte zur Herstellung von Heterocyclen über katalytische Aminierungsreaktionen auf. Es können dabei einfache und kostengünstige Edukte (Olefine und Amine) eingesetzt werden.

6 Rhodiumkatalysierte Hydroaminierung von Alkinen

Neben der Olefinhydroaminierung wurde in den letzten Jahren auch zunehmend die Hydroaminierung von Alkinen untersucht (Kapitel 2.5). Die Hydroaminierung von Alkinen ist verglichen mit der Umsetzung von Alkenen leichter möglich (Kapitel 2.3.1) und kann als Modellreaktion für entsprechende Reaktionen mit Alkenen dienen. Zudem sind die Produkte der Alkinhydroaminierung, die Imine oder Enamine, wichtige reaktive Zwischenprodukte der organischen Synthesechemie.^[127]

Klassisch erfolgt die Darstellung von Enaminen und Iminen vor allem durch Kondensation von Aldehyden und Ketonen mit primären oder sekundären Aminen. Obwohl diese Umsetzungen Lehrbuchsynthesen sind, werden häufig nur mäßige Ausbeuten erhalten, da die eingesetzten Carbonylverbindungen zu Nebenreaktionen (z.B. Aldolkondensation) neigen.^[128]

Die Hydroaminierung von Alkinen ist eine interessante Alternative zur Herstellung von Enaminen und Iminen. Prinzipiell werden dabei keine Nebenprodukte wie z.B. Kondensationswasser gebildet, so daß eine einfache Reaktionsführung und Aufarbeitung möglich ist. Die wenigen bisher beschriebenen Methoden zur direkten intermolekularen Addition von Aminen an Alkine (siehe Kapitel 2.5) zeigen insbesondere bei der Umsetzung von Phenylacetylen und dessen Derivaten gute Ergebnisse. Aliphatische und damit elektronenreiche Alkine reagieren wesentlich schlechter, und es werden zumeist nur mäßige Ausbeuten und Umsatzzahlen erhalten. Zudem werden überwiegend hochoxophile Katalysatoren (Ln, Ac, Ti) eingesetzt, die funktionelle Gruppen und Verunreinigungen in den Ausgangsverbindungen nur schlecht tolerieren.

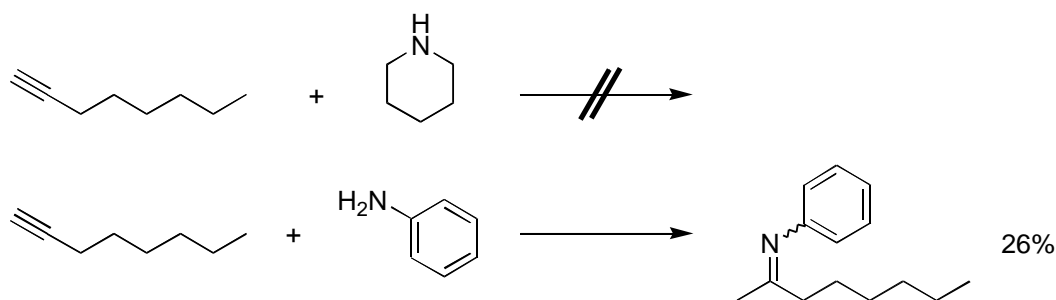
In der vorliegenden Arbeit sollte die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen mit Rhodiumkatalysatoren untersucht werden. Vor allem eine effiziente Hydroaminierung von aliphatischen Alkinen war das Ziel. Rhodiumkatalysatoren, die bereits erfolgreich bei einer Reihe von intermolekularen Aminierungsreaktionen eingesetzt wurden (Kapitel 2.4.4), sollten gegenüber den bestehenden Systemen eine Reihe von Vorteilen bieten. Das wenig oxophile, späte Übergangsmetall Rhodium ist vor allem in Hinblick auf Toxizität (vgl. Hg, Tl), Handhabung (viele kommerziell erhältliche Rh-Komplexe, stabile Verbindungen, an Luft handhabbar, wenig feuchtigkeitsempfindlich) und Anwendbarkeit (Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen, keine hochreinen Edukte nötig) anderen Katalysatorsystemen überlegen.

6.1 Orientierende Experimente

6.1.1 Das Modellsystem

Als Modellsubstrat für erste Screeningversuche zur intermolekularen Hydroaminierung von aliphatischen Alkinen wurde 1-Octin gewählt. 1-Octin ist eine kostengünstige und leicht zu handhabende Flüssigkeit, deren Umsatz sich gaschromatographisch leicht quantifizieren lässt. Eine Unterscheidung der beiden möglichen regioisomeren Additionsprodukte (Markovnikov- und Anti-Markovnikov-Produkt) kann sehr einfach über GC/MS-Analyse erfolgen. Zudem ist eine rhodiumkatalysierte Reaktion dieses terminalen Alkins aus sterischen Gründen (vermutlich) leichter möglich als mit internen Alkinen. Als Aminkomponente der Reaktion wurde zum einen das sehr basische und in vielen Aminierungsreaktionen besonders reaktive alicyclische Amin Piperidin verwendet. Zum anderen wurde die Reaktion mit dem ebenfalls häufig eingesetzten aromatischen Anilin untersucht, das im deutlichen Gegensatz zu Piperidin nur einen schwach basischen Charakter aufweist (Tabelle 2.1, S. 4).

Für erste Versuche wurde das in Aminierungsreaktionen mit Styrolen und Norbornadien erfolgreich angewendete Katalysatorsystem $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 2 \text{ PPh}_3$ gewählt (Kapitel 2.4.4). Unter den für die oxidative Aminierung von Styrolen optimierten Bedingungen wurde 1-Octin mit Piperidin bzw. Anilin umgesetzt (Schema 6.1).



Reaktionsbedingungen: 2.5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 2 \text{ PPh}_3$, 1-Octin/Amin = 4 : 1, THF, 100°C, 20 h, Druckrohr

Schema 6.1. Rhodiumkatalysierte Umsetzung von 1-Octin mit Piperidin bzw. Anilin.

Die Reaktion mit Piperidin zeigt keinen Umsatz des Amins. Es wird lediglich die Bildung von 1-Octin-Oligomeren beobachtet. Die Umsetzung mit Anilin führt hingegen in 26% GC-Ausbeute

(bzgl. Anilin) zu *N*-(2-Octylden)anilin, d.h. zum tautomeren Imin des intermediär über eine Markovnikov-Hydroaminierung entstehenden Enamins. Als Nebenprodukte werden wiederum Oligomere des 1-Octins erhalten.

Um die Bildung von Oligomeren zu reduzieren und damit eine Isolierung des Hydroaminierungsprodukts über Destillation zu ermöglichen, wurde eine kurze Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die Reaktion ist bei 50°C oder sogar bei Raumtemperatur mit erhöhter Ausbeute möglich, und es kann mit einem 1-Octin/Anilin-Verhältnis von 2 : 1 gearbeitet werden. Mit 5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PPh}_3$ kann unter diesen Bedingungen das Produkt in 65% Ausbeute dargestellt werden. Ein typisches Gaschromatogramm der Reaktion zeigt Abbildung 6.1.

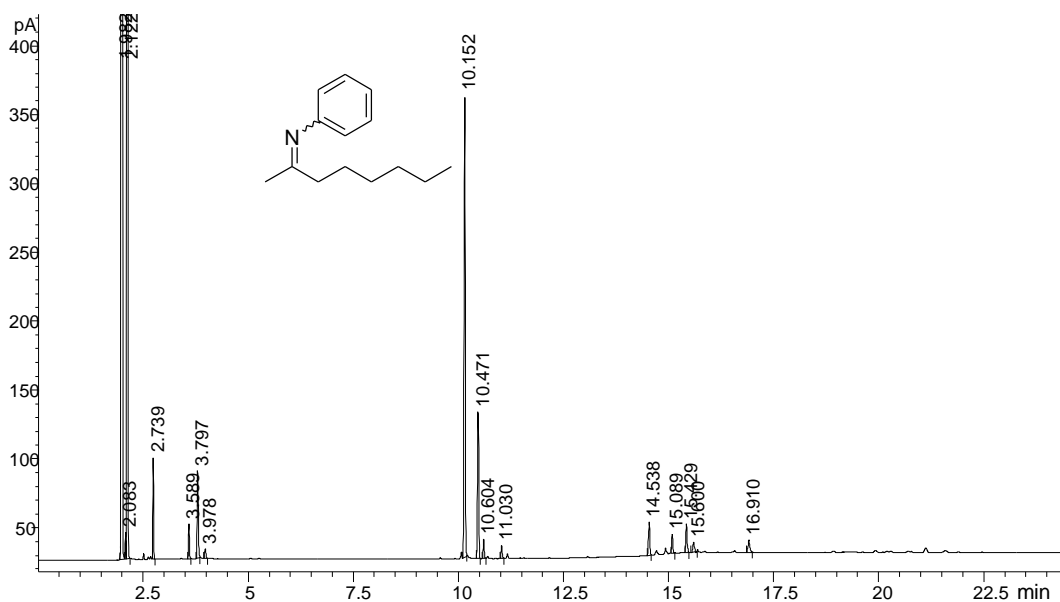
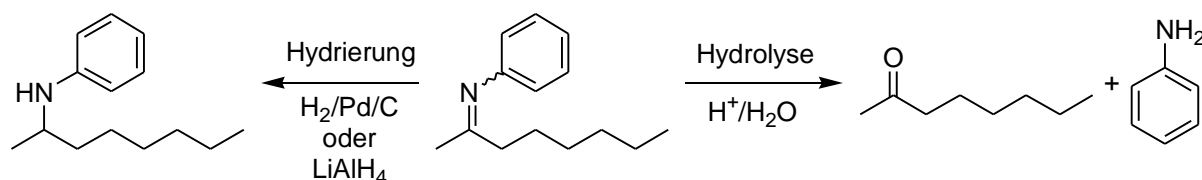


Abbildung 6.1. Gaschromatogramm der Umsetzung von 1-Octin und Anilin in THF mit 5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PPh}_3$. $t_R = 1.98$ min: CH_2Cl_2 , 2.12 min: THF, 2.74 min: 1-Octin, 3.59 min: cod, 3.80 min: Anilin, 3.98 min: 2-Octanon, 10.15 min: *N*-(2-Octylden)anilin, 10.47 min: Hexadecan (interner Standard), 10.60 und 11.30 min: 1-Octin-Dimere, 14.54 min: PPh_3 , 15.09, 15.43 und 15.60 min: 1-Octin-Trimere, 16.91 min: OPPh_3 .

6.1.2 Charakterisierung des Reaktionsprodukts

Durch fraktionierende Destillation im Vakuum kann das reine Hydroaminierungsprodukt *N*-(2-Octylden)anilin als farblose Flüssigkeit isoliert werden. Das Produkt ist hydrolyseempfindlich, kann aber unter Argon im Tiefkühlschrank (-25°C) mehrere Monate aufbewahrt werden. Aufgrund der leichten Hydrolyse sollten GC-Proben nach Verdünnen mit CH_2Cl_2 möglichst sofort vermessen

werden. Alternativ kann jedoch auch nach vollständiger Hydrolyse das Hydrolyseprodukt 2-Octanon quantifiziert werden. Auch die Hydrierung zu *N*-(2-Octyl)anilin kann als indirekte Methode zur Charakterisierung des Produkts dienen (Schema 6.2).



Schema 6.2. Indirekter Nachweis von *N*-(2-Octyliden)anilin durch Hydrierung zu *N*-(2-Octyl)anilin oder Hydrolyse zu 2-Octanon.

Die Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung (sp^2 -Hybridisierung) des Imins bewirkt die Möglichkeit einer geometrischen Isomerie. In der rhodiumkatalysierten Reaktion von 1-Octin mit Anilin entsteht ein Gemisch des (*E*)- und des (*Z*)-Isomers im Verhältnis von etwa 1 : 3, wie die NMR-spektroskopische Charakterisierung zeigt. Einige NMR-Resonanzen spalten in zwei Signale auf. Charakteristisch ist im ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 6.2) das Singulett (2.14 und 1.76 ppm) der CH_3 -Gruppe, die sich neben der Iminfunktion befindet. Im ^{13}C -NMR-Spektrum kann das entsprechende Signal über ein ^{13}C -DEPT-Experiment zugeordnet werden (25.9 und 19.4 ppm). Die ^{13}C -NMR-Resonanz des Imin-C-Atoms wird bei 172.7 und 172.2 ppm detektiert.

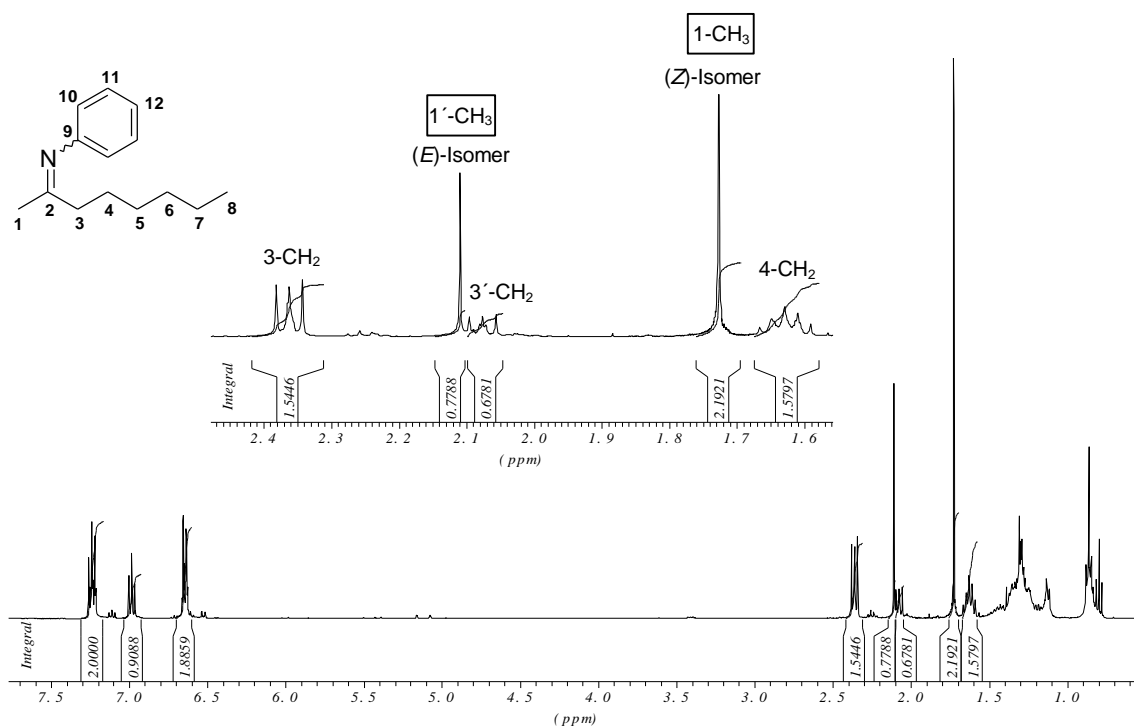


Abbildung 6.2. ^1H -NMR-Spektrum des (*E*)-(*Z*)-Isomerengemisches von *N*-(2-Octyliden)anilin.

Das Massenspektrum von *N*-(2-Octyliden)anilin zeigt neben einem relativ kleinen Molpeak ($m/z = 203$) ein dominierendes Signal bei $m/z = 118$, welches dem MeC(=NPh)^+ -Fragment nach einer charakteristischen α -Abspaltung der *n*-Hexyl-Gruppe zuzuordnen ist. Das IR-Spektrum weist bei 1660 cm^{-1} eine intensive und charakteristische Bande der C=N-Streckschwingung auf.

6.2 Katalysatorsystem und Reaktionsbedingungen

Die untersuchte Reaktion ist die erste rhodiumkatalysierte intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen. Durch gezielte Variation der Reaktionsbedingungen und des eingesetzten Katalysatorsystems sollte die Reaktion für eine präparative Anwendung optimiert werden.

6.2.1 Einfluß von Phosphanliganden und der Rhodiumquelle

Die Wahl der Liganden ist eine der wichtigsten Einflußgrößen bei der Katalysatorgestaltung und Aktivitäts- sowie Selektivitätssteuerung in der metallorganischen Katalyse.^[6] Basierend auf den Ergebnissen der Aminierung von Styrolderivaten wird im folgenden lediglich der Einfluß von Phosphanliganden untersucht, die als einzige Ligandenfamilie katalytisch aktive Spezies für diese Reaktion bildeten.^[75b] In Tabelle 6.1 sind die Ergebnisse zu den in dieser Arbeit eingesetzten Phosphanen aufgeführt.

Ohne Rhodiumkatalysator wird kein Umsatz beobachtet. Auch der Zusatz von Phosphanliganden ist für eine erfolgreiche Umsetzung erforderlich, da ohne Phosphan lediglich sehr geringe Ausbeuten an Imin erhalten werden. Mit Triphenylphosphan wird bei einem Rhodium/Phosphan-Verhältnis von 1 : 1 das aktivste System gebildet. Das sterisch anspruchsvollere Tri-*ortho*-tolylphosphan oder bidentate Phosphate liefern sehr viel geringere Ausbeuten. Eine deutliche Aktivitätszunahme kann jedoch durch Zusatz des recht basischen und sterisch gehinderten Tricyclohexylphosphans als Ligand verzeichnet werden. In der rhodiumkatalysierten Aminierung von Styrolen war dagegen bei Zusatz von Tricyclohexylphosphan keine Reaktion festzustellen.^[75] Im Vergleich zu PPh_3 ist es bei PCy_3 von Vorteil, mit einem größeren Überschuß an Phosphan zu arbeiten (optimal $\text{PCy}_3 : \text{Rh} = 3 : 1$). Es bildet sich mit PCy_3 bereits bei Raumtemperatur schnell ein homogenes und aktives Katalysatorsystem, so daß das Imin mit 2 mol% Katalysator nach 20 h in quantitativer Ausbeute erhalten werden kann. Das ebenfalls sehr basische Tri-*n*-butylphosphan ist verglichen mit dem

PCy₃-System etwas weniger aktiv, es kann jedoch vorteilhaft in nur äquimolaren Mengen bezüglich Rhodium eingesetzt werden. Bei einem Rhodium/Phosphan-Verhältnis von 1 : 1 ist PⁿBu₃ sogar PCy₃ vorzuziehen.

Tabelle 6.1. Phosphanvariation bei der rhodiumkatalysierten Reaktion von 1-Octin mit Anilin.^[a]

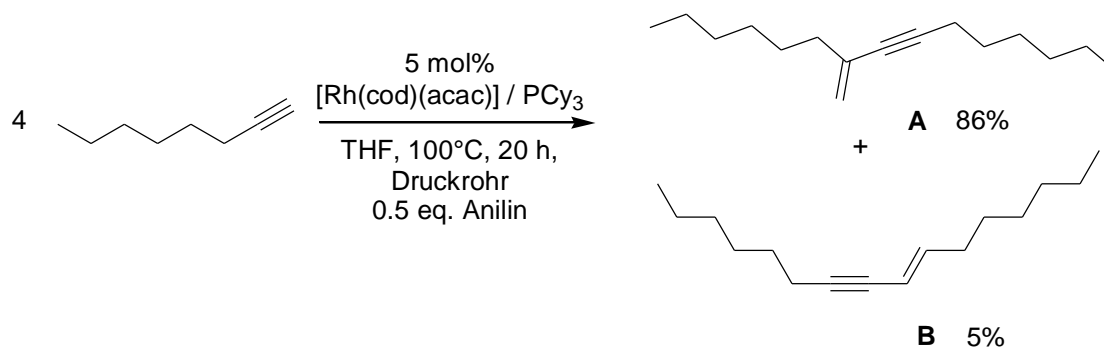
| Phosphan | Phosphan/Rhodium-Verhältnis | [Rh(cod) ₂]BF ₄ [mol%] | Lösemittel | T [°C] | Imin-Ausbeute [%] |
|----------------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|--------|-------------------|
| - | 0 : 1 | 2.5 | CH ₂ Cl ₂ | RT | 9 |
| - | 0 : 1 | 5 | THF | 100 | < 1 |
| PPh ₃ | 0.5 : 1 | 5 | THF | 100 | 42 |
| | 1 : 1 | 5 | THF | 100 | 51 |
| | 2 : 1 | 5 | THF | 100 | 38 |
| | 1 : 1 | 5 | THF | 50 | 65 |
| P(<i>o</i> -tolyl) ₃ | 1 : 1 | 5 | THF | 50 | 26 |
| dppe ^[b] | 1 : 1 | 5 | THF | 100 | 5 |
| dppp ^[b] | 1 : 1 | 5 | THF | 100 | 9 |
| dppb ^[b] | 1 : 1 | 5 | THF | 100 | 3 |
| PCy ₃ | 1 : 1 | 5 | THF | 50 | > 99 |
| | 3 : 1 | 2 | Toluol | RT | > 99 |
| | 1 : 1 | 1.5 | Toluol | RT | 33 |
| | 2 : 1 | 1.5 | Toluol | RT | 69 |
| | 3 : 1 | 1.5 | Toluol | RT | 79 |
| | 4 : 1 | 1.5 | Toluol | RT | 64 |
| | 8 : 1 | 1.5 | Toluol | RT | 52 |
| P ⁿ Bu ₃ | 1 : 1 | 1.5 | Toluol | RT | 53 |
| | 2 : 1 | 1.5 | Toluol | RT | 38 |
| | 4 : 1 | 1.5 | Toluol | RT | 6 |

[a] 1-Octin/Anilin = 2 : 1, mol% [Rh(cod)₂]BF₄ bezogen auf Anilin, 20 h in einem Druckrohr; die Ausbeuten beziehen sich auf Anilin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] dppe: 1,2-(Diphenylphosphino)ethan, dppp: 1,3-(Diphenylphosphino)propan, dppb: 1,4-(Diphenylphosphino)butan.

Die Ergebnisse dieser Phosphanvariation zeigen deutlich, daß für eine erfolgreiche Reaktion eine sehr feine Abstimmung der Basizität des Liganden, dessen sterischen Anspruchs und seiner zugesetzten Menge (bzgl. Rh) nötig ist. Es muß ein Gleichgewicht eingestellt werden, das einerseits die Koordination und Aktivierung des Alkins bzw. des Amins erlaubt und andererseits die nötige Stabilisierung und Aktivierung des kationischen Rhodiumkatalysators gewährleistet.

Andere nicht-kationische Rhodium(I)-Verbindungen wie $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{acac})]$ oder $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ zeigen auch bei Zusatz von Phosphanliganden (PPh_3 , PCy_3) keine Hydroaminierungsaktivität (5 mol% Katalysator, THF, 50 – 100°C). Wie bei der Aminierung von Styrolen scheint der kationische Charakter des Katalysators eine nötige Voraussetzung für eine erfolgreiche Hydroaminierung zu sein. Vor allem bei 100°C werden jedoch mit allen Komplexen größere Mengen an Alkin-Oligomerisierungsprodukten gebildet. Die Oligomerisierungsaktivität von Verbindungen der 9. Nebengruppe ist bekannt.^[129] Erwähnenswert ist trotzdem die recht selektive 1-Octin-Dimerisierung^[130,131] mit dem Katalysatorsystem $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{acac})] / \text{PCy}_3$ bei 100°C (Schema 6.3). Unter diesen Bedingungen werden die beiden regioisomeren Enine **A** und **B** in 86% bzw. 5% Ausbeute gebildet.

Die Enin-Struktureinheit findet sich als reaktive Gruppe in einigen Naturprodukten wieder (z.B. Calicheamycin).^[132] Darüber hinaus sind Enine auch wertvolle Precursormoleküle für eine Reihe von Umsetzungen zu höherfunktionalisierten Verbindungen.^[133] Das Anwendungspotential dieser interessanten Reaktion wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.



Schema 6.3. Dimerisierung von 1-Octin mit katalytischen Mengen $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{acac})] / \text{PCy}_3$.

Interessanterweise kann bei Verwendung von 5 mol% $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O} / \text{PCy}_3$ bei 100°C in THF neben 2-Octanon auch mit einem nicht-kationischen Rhodiumkomplex die Bildung des Hydroaminierungsprodukts in 5 – 10% Ausbeute festgestellt werden. In diesem Fall scheint aber

zuerst eine Hydratisierung des Alkins mit dem Kristallwasser des Präkatalysators zu erfolgen, wie Versuche bei niedrigeren Temperaturen zeigen. Bei 100°C ist dann teilweise eine Kondensation des Enols oder des Ketons mit Anilin unter Ausbildung des Imins möglich. $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ist in der Literatur als Katalysator für eine Alkin-Hydratisierung^[134] beschrieben worden, und auch Kondensationsreaktionen von Alkoholen mit Aminen werden von Rhodiumkomplexen vermittelt.^[135]

Als Katalysatorvorstufe für die folgenden Untersuchungen wird $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ eingesetzt, das als einzige der untersuchten Rhodiumverbindungen die selektive direkte Aminaddition an Alkine in hohen Ausbeuten und unter milden Reaktionsbedingungen erlaubt.

6.2.2 Lösemiteleinfluß

Für die Aktivität eines Katalysators ist sehr oft die Wahl eines geeigneten Lösemittels entscheidend. Den Einfluß einiger gängiger Lösemittel auf die rhodiumkatalysierte Hydroaminierung von 1-Octin mit Anilin zeigt Tabelle 6.2.

Tabelle 6.2. Lösemittelabhängigkeit der Hydroaminierung von 1-Octin mit Anilin.^[a]

| Lösemittel | Permittivitätszahl ϵ_r ^[136] | Imin-Ausbeute [%] |
|--------------------------|--|-------------------|
| Dioxan | 2.2 | 76 |
| Toluol | 2.3 | 83 |
| THF | 7.4 | 82 |
| CH_2Cl_2 | 9.1 | 69 |
| CH_3CN | 35.9 | 0 |
| DMSO | 48.9 | 0 |

[a] 1-Octin/Anilin = 2 : 1, 2.5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PCy}_3$ bezogen auf Anilin, 20 h bei Raumtemperatur; die Ausbeuten beziehen sich auf Anilin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt.

Toluol, Dioxan und Tetrahydrofuran sind als Lösemittel ähnlich gut für die rhodiumkatalysierte Hydroaminierung von Alkinen geeignet. Toluol bietet in der Regel den Vorteil, daß weniger Alkin-Oligomerisierungsprodukte entstehen. In THF ist der Katalysator jedoch besser löslich (bereits bei Raumtemperatur), so daß von Beginn der Reaktion an homogene Reaktionsansätze vorliegen. In

Dichlormethan ist der Katalysator ebenfalls sehr gut löslich, es können gute Ausbeuten an Imin erhalten werden. Bemerkenswert ist, daß die Reaktion in CH_2Cl_2 zu Beginn sehr schnell abläuft, dann aber nach wenigen Stunden zum Erliegen kommt. Vermutlich führen Säurespuren in CH_2Cl_2 oder eine Chloridabspaltung durch das Rhodium zur Deaktivierung des kationischen Katalysatorsystems. Die stark koordinierenden Lösemittel Acetonitril und Dimethylsulfoxid, mit den hohen relativen Dielektrizitätskonstanten ϵ_r (Permittivitätszahl) von 36 bzw. 49, sind für die Reaktion vollkommen ungeeignet.

6.2.3 Temperatureinfluß

Die Abhängigkeit der Katalysatoraktivität von der Temperatur ist in Tabelle 6.3 gezeigt.

Tabelle 6.3. Temperaturabhängigkeit der Hydroaminierung von 1-Octin mit Anilin.^[a]

| T [°C] | Lösemittel | Katalysatorsystem (mol%) | Imin-Ausbeute [%] |
|----------|------------|---|------------------------|
| 100 | THF | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PPh}_3$ (5) | 51 |
| 80 | THF | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PPh}_3$ (5) | 53 |
| 50 | THF | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PPh}_3$ (5) | 65 |
| RT | THF | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PPh}_3$ (5) | 61 |
| 50 | Toluol | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 99 |
| 40 | Toluol | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 99 |
| 30 | Toluol | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 92 |
| RT | Toluol | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 79 |
| 0 | Toluol | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 46 (73) ^[b] |

[a] 1-Octin/Anilin = 2 : 1, mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PR}_3$ bezogen auf Anilin, 20 h; die Ausbeuten beziehen sich auf Anilin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] in Klammern Ausbeute nach 44 h.

Die höchsten Ausbeuten werden bei etwa 50°C erzielt. Mit nur geringem Aktivitätsverlust ist die Reaktion jedoch auch bei Raumtemperatur möglich. Wie bereits erwähnt, bilden sich bei niedrigeren Temperaturen weniger Oligomerisierungsprodukte des Alkins, zudem bleibt der Katalysator über längere Zeit aktiv. Selbst bei 0°C können noch hohe Ausbeuten an Imin erhalten werden, allerdings ist die Reaktion hier deutlich langsamer.

Die Ergebnisse zeigen, daß die neue rhodiumkatalysierte intermolekulare Hydroaminierung von 1-Octin unter sehr milden Reaktionsbedingungen möglich ist. Es kann bei Raumtemperatur oder sogar unter Eisbadkühlung gearbeitet werden, und es ist kein Zusatz einer Base oder einer Säure (vgl. $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ -katalysierte Reaktion, Kapitel 2.5) nötig. Für einen Einsatz der Hydroaminierung in der Naturstoffsynthese wäre die vorgestellte Reaktion daher besonders geeignet. Lediglich die quecksilberkatalysierte Hydroaminierung nach *Barluenga* (Kapitel 2.5) beschreibt ebenfalls die Hydroaminierung bei Raumtemperatur, jedoch mit viel geringeren Aktivitäten und Ausbeuten.^[96] Andere Katalysatorsysteme sind erst bei erhöhter Temperatur, zumeist bei 100°C, aktiv.

6.2.4 Variation des Alkin/Amin-Verhältnisses

Die Variation des eingesetzten 1-Octin/Anilin-Verhältnisses (Diagramm 6.1) läßt erkennen, daß bei Überschuß einer Reaktionskomponente die besten Ausbeuten erzielt werden. Bei Verwendung äquimolarer Mengen der Edukte wirkt sich vor allem die Alkin-Oligomerisierung nachteilig auf die Ausbeute des Imins aus. Ein 1-Octin/Anilin-Verhältnis von 2 : 1 hat sich als optimal erwiesen, da hohe Ausbeuten mit einem noch recht geringen Überschuß an einer Komponente erreicht werden. Es kann jedoch auch ein hoher Überschuß ($> 4 : 1$) an Anilin verwendet werden, um gute Ausbeuten bezüglich der Schlüsselkomponente zu erhalten. Die Oligomerisierung des Alkins wird bei hohen Anilinmengen zunehmend zurückgedrängt.

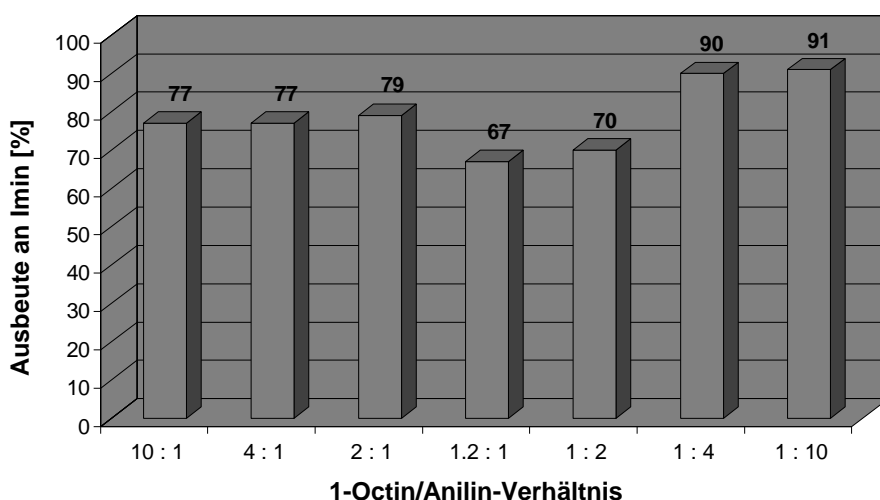
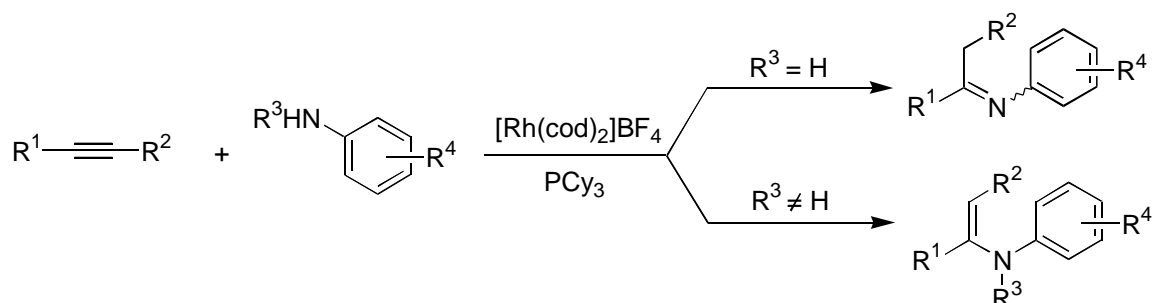


Diagramm 6.1. Einfluß des 1-Octin/Anilin-Verhältnisses auf die Hydroaminierung von 1-Octin mit Anilin (1.5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$, 20 h bei Raumtemperatur in Toluol).

6.3 Anwendungsbereich und Grenzen der Reaktion

Wie die Untersuchungen zur Optimierung der rhodiumkatalysierten Alkinhydroaminierung gezeigt haben, ist $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PCy}_3$ unter sehr milden Reaktionsbedingungen ein aktives Katalysatorsystem für die Hydroaminierung von 1-Octin mit Anilin. Es galt nun, die Anwendungsbreite und die Grenzen der Reaktion bezüglich der Alkin- und der Aminkomponente zu untersuchen. Die Ergebnisse der Umsetzung verschiedener Alkine mit Anilinen sind in Tabelle 6.4 zusammengefasst.

Tabelle 6.4. Rhodiumkatalysierte Hydroaminierung von Alkinen mit Anilinen.^[a]



| Nr. | Alkin | | Anilin | | Katalysatorsystem (mol%) | Ausbeute [%] |
|------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|---|---------------------|
| | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | | |
| 1 | <i>n</i> -Hexyl | H | H | H | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 79 |
| 2 | <i>n</i> -Butyl | H | H | H | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 83 |
| 3 ^[b] | <i>n</i> -Butyl | H | H | 2-Me | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 55 |
| 4 | <i>n</i> -Hexyl | H | H | 4-Me | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 73 |
| 5 | <i>n</i> -Hexyl | H | H | 4-OMe | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 63 |
| 6 | <i>n</i> -Hexyl | H | H | 3-F | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.5) | 80 |
| 7 | <i>n</i> -Hexyl | H | H | 4-Cl | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{PCy}_3$ (1.0) | > 99 |
| 8 | CH ₂ OMe | H | H | H | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PCy}_3$ (5.0) | < 10 ^[c] |
| 9 | <i>n</i> -Hexyl | H | Me | H | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PCy}_3$ (2.5) | < 5 ^[c] |
| 10 | Phenyl | H | H | H | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 2 \text{PCy}_3$ (2.5) | < 10 ^[d] |
| 11 | <i>n</i> -Butyl | Me | H | H | $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PCy}_3$ (5.0) | < 2 ^[c] |

[a] Alkin/Anilin = 2 : 1, mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ bezogen auf das Amin, 20 h bei Raumtemperatur in Toluol; die Ausbeuten beziehen sich auf das Amin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] 44 h Reaktionszeit; [c] bei 50°C und 100°C in THF, Produkt über GC/MS nachgewiesen; [d] bei 0°C, Raumtemperatur und 50°C, Produkt über GC/MS nachgewiesen.

Aliphatische terminale Alkine wie 1-Octin oder 1-Hexin reagieren in guten Ausbeuten mit einer Reihe von funktionalisierten Anilinen (Nr. 1 - 7). Substituenten am aromatischen Ring des Anilins werden in weiten Bereichen sowohl bezüglich der elektronischen als auch der sterischen Eigenschaften toleriert. Aniline mit elektronenschiebenden Substituenten reagieren dabei langsamer, elektronenziehende Substituenten beschleunigen die Reaktion.* Es werden Umsatzzahlen bis TON = 100 erreicht. Höhere Ausbeuten der entsprechenden Imine können leicht durch Verwendung größerer Katalysatormengen, Reaktionstemperaturen von ca. 50°C oder durch längere Reaktionszeiten erhalten werden. *N*-Methylanilin reagiert mit 1-Octin nur in sehr geringen Ausbeuten zum entsprechenden Enamin (Nr. 9). Wie bereits die verlangsamte Umsetzung mit 2-Methylanilin zeigt, ist dies vor allem auf sterische Gründe zurückzuführen (die Basizität von Anilin und *N*-Methylanilin ist vergleichbar, Tabelle 2.1, S. 4).

Die Produkte der Hydroaminierung von Propargylmethylether und Phenylacetylen mit Anilin werden unter den Reaktionsbedingungen in Ausbeuten unter 10% gebildet (Nr. 8 und 10). Insbesondere bei Phenylacetylen kann dieses Verhalten durch die sehr schnelle Oligomerisierung (vor allem Cyclotrimerisierung) und Polymerisation des Alkins erklärt werden. Die Durchführung der Reaktion bei 0°C verhindert zwar eine schnelle Oligomerisierung, jedoch ist keine Hydroaminierungsaktivität festzustellen. Auch die Verwendung von PPh₃ als Phosphanligand bringt keine Vorteile. Das interne Alkin 2-Hexin reagiert ebenfalls nur in Spuren mit Anilin (Nr. 11).

Setzt man cyclische, aliphatische Amine wie Piperidin oder Morpholin in der Reaktion mit 1-Octin ein, so kann eine Produktbildung nur im Spurenbereich beobachtet werden. Das relativ saure Acetamid und das primäre Amin *tert*-Butylamin zeigen keinen Umsatz. Mit *n*-Butylamin werden viele verschiedene Produkte in jeweils sehr geringen Ausbeuten gebildet. Eine genaue Identifizierung der Produkte war bisher über GC/MS-Analytik nicht möglich, da diese bei der Elektronenstoßionisation schnell fragmentieren und so sehr ähnliche Massenspektren erhalten werden. Zusätzlich entstehen wiederum große Mengen an Oligomeren. Auch die Hydrolyse des Reaktionsansatzes ergab keine klaren Hinweise auf die gebildeten Produkte. Der Zusatz von Säure-

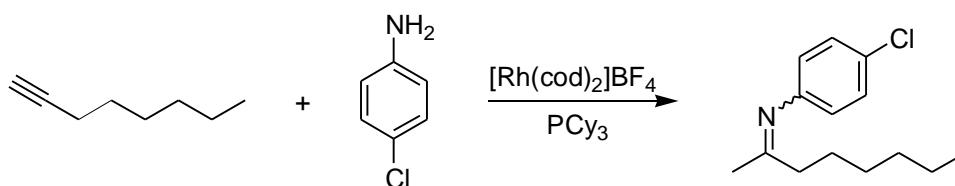
* Interessanterweise beschreiben *Wakatsuki et al.* bei der Rutheniumcarbonyl/H⁺-katalysierten Umsetzung von Anilinen mit Phenylacetylen das entgegengesetzte Verhalten.^[100]

Cokatalysatoren (NH_4PF_6 , $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) führte nicht zu einer selektiveren Umsetzung oder zu höheren Ausbeuten, wie dies bei der $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ -katalysierten Reaktion beschrieben wurde.^[100]

Die Umsetzungen zeigen jedoch, daß die rhodiumkatalysierte Hydroaminierung von Alkinen nicht generell auf Aniline beschränkt ist. Auch mit aliphatischen Aminen wird Produktbildung beobachtet, wenn auch nur mit geringen Ausbeuten. Weitere Untersuchungen mit Cokatalysatoren (z.B. Säuren oder Basen) sowie mit anderen Phosphanen könnten helfen, den Anwendungsbereich der Reaktion zu erweitern.

6.4 Kinetische Untersuchungen

Um genauere Informationen über den Mechanismus der Reaktion zu erhalten, wurden kinetische Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse sollten dazu genutzt werden, den Anwendungsbereich der Reaktion weiterzuentwickeln.



Schema 6.4. Rhodiumkatalysierte Umsetzung von 4-Chloranilin mit 1-Octin.

Die gewählte repräsentative Umsetzung von 4-Chloranilin und 1-Octin (Schema 6.4) eignet sich sehr gut für die kinetischen Experimente. Die zeitliche Verfolgung der Konzentrationen des Alkins, des Amins und des sich bildenden Imins sind gut über GC-Analyse mit internem Standard möglich. Speziell das Signal des Imin-Produkts wird bei einer Retentionszeit detektiert, bei der keinerlei andere Verbindungen (z.B. Alkin-Dimere) auftreten. Die Reaktionen können in Schlenkrohren innerhalb einiger Stunden durchgeführt werden. Die Probennahme erfolgt diskontinuierlich. Aufgrund der raschen Hydrolyse des Imins muß jedoch darauf geachtet werden, daß die Probe nach Verdünnen mit Dichlormethan sofort der GC-Analyse zugeführt wird. Es wird für die Analyse eine kurze GC-Analysenmethode von knapp 15 Minuten verwendet. Alternativ kann die Ausbeute auch über eine quantitative Analyse des Hydrolyseprodukts 2-Octanon bestimmt werden.

Abbildung 6.3 zeigt die Abhängigkeit der Ausbeute an Imin von der eingesetzten Katalysatormenge und der Zeit. Der aktive Rhodiumkomplex wird sehr schnell gebildet und die Reaktion beginnt fast augenblicklich, es ist keine Induktionsphase zu erkennen.

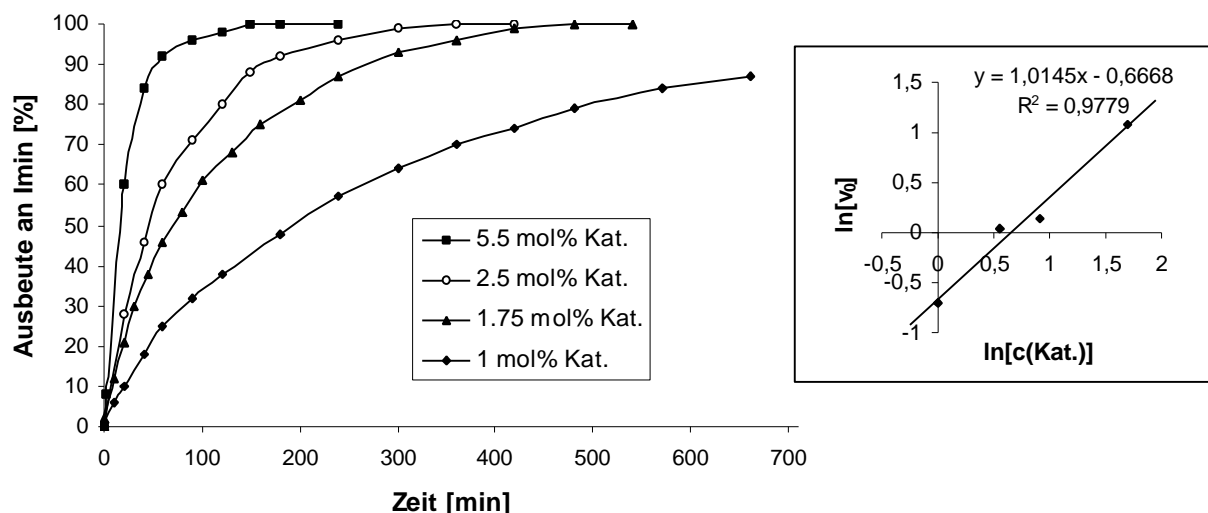


Abbildung 6.3. Ausbeute an Imin bzw. Anfangsgeschwindigkeit v_0 in Abhängigkeit von der Katalysatormenge $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 2 \text{PCy}_3$ [1-Octin/4-Cl-Anilin = 2 : 1, in Toluol/THF (*vol./vol.* = 1 : 1) bei RT].

Die Katalysatormenge ist von großer Bedeutung für die Reaktionsrate. Bei einer Katalysatorkonzentration von 5.5 mol% wird bereits nach 20 min eine Imin-Ausbeute von 60% erreicht. Es können somit zu Beginn der Reaktion (bis 50% Ausbeute) Umsatzfrequenzen bis 35 h^{-1} realisiert werden. Die doppeltlogarithmische Auftragung der Anfangsgeschwindigkeit v_0 gegen die Katalysatorkonzentration zeigt eine Abhängigkeit 1. Ordnung.

Die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der 1-Octin-Konzentration bei konstant gehaltenen Restparametern ist in Abbildung 6.4 dargestellt. Es wird mit einem großen Überschuss an 4-Chloranilin gearbeitet, um Bedingungen „pseudo-1. Ordnung“ bezüglich des Amins einzustellen. Die Anfangssteigung ist bei allen drei Alkinkonzentrationen nahezu identisch. Daraus lässt sich schlußfolgern, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion nicht von der Alkinkonzentration abhängt.

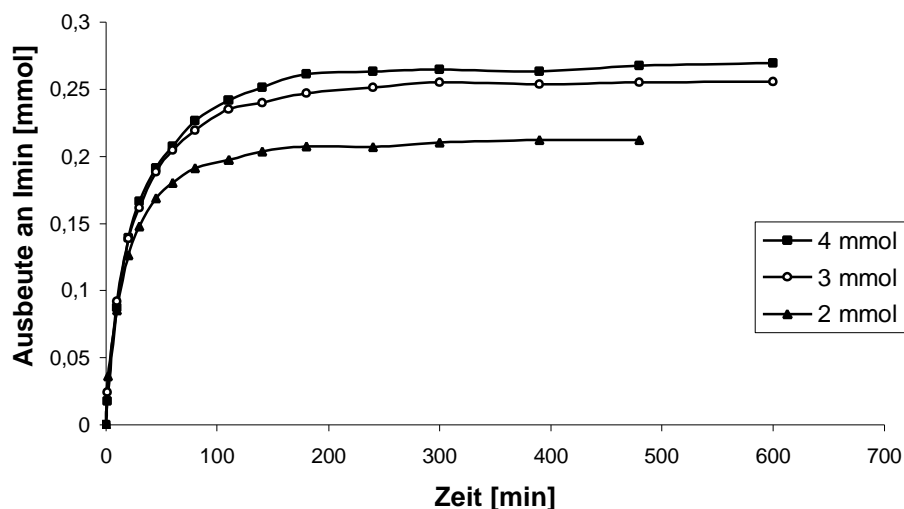


Abbildung 6.4. Zeitlicher Verlauf der Imin-Ausbeute in Abhängigkeit von der eingesetzten 1-Octin-Menge [15 mmol 4-Cl-Anilin, 0.015 mmol $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{ PCy}_3$, in Toluol/THF (*vol./vol.* = 1 : 1) bei RT].

Im Gegensatz zur Alkinkonzentration zeigt die verwendete Konzentration des Anilins allerdings einen deutlichen Einfluß auf die Reaktionsrate (Abbildung 6.5).

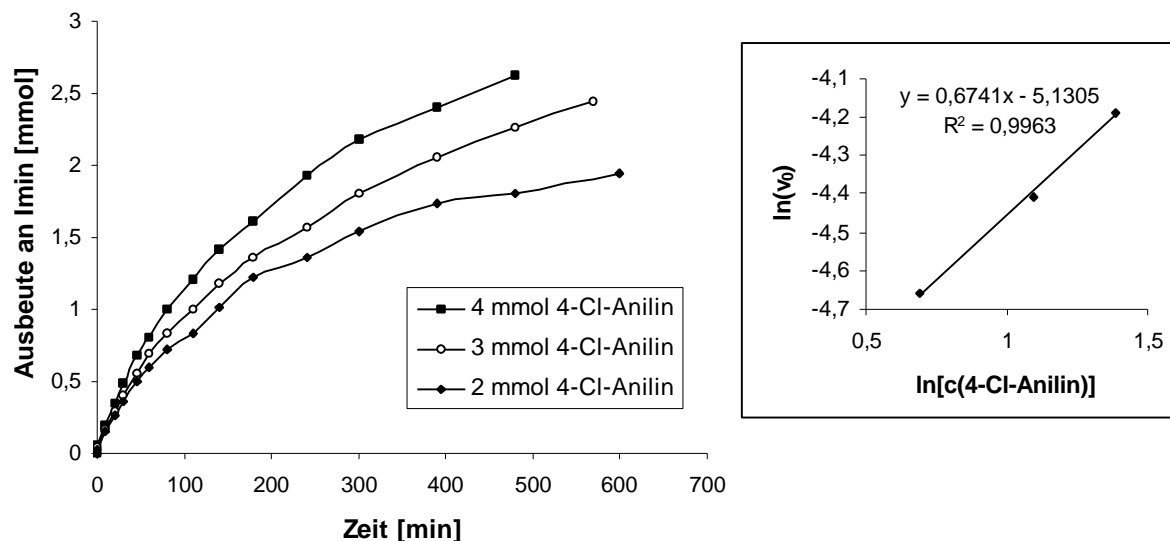


Abbildung 6.5. Ausbeute an Imin bzw. Anfangsgeschwindigkeit v_0 in Abhängigkeit von der eingesetzten 4-Chloranilin-Menge [16 mmol 1-Octin, 0.03 mmol $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 3 \text{ PCy}_3$, in Toluol/THF (*vol./vol.* = 1 : 1) bei RT].

Trägt man doppeltlogarithmisch die Anfangsgeschwindigkeit v_0 gegen die Anfangskonzentration von 4-Chloranilin auf, so ergibt sich eine Gerade mit einer Steigung von 0.67. Die Anfangs-

steigungen können hier jedoch nicht sehr genau bestimmt werden. Da der Unterschied der Steigungen für die drei Konzentrationen nicht sehr groß ist, ist der ermittelte Wert von 0.67 für die experimentelle Reaktionsordnung vermutlich recht ungenau. Kinetiken mit weiteren Aminkonzentrationen sind für eine genauere Bestimmung nötig. Es ist jedoch zu erkennen, daß die Anilinkonzentration den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt deutlich beeinflusst.

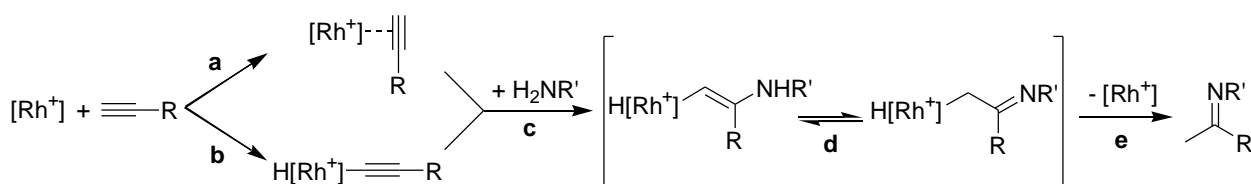
Sicherlich sind die vorliegenden kinetischen Untersuchungen noch recht ungenau, es sind größere Datenmengen für exakte Aussagen nötig. Diese könnten in Zukunft über eine $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Reaktionsverfolgung erhalten werden. Die hier erhaltenen Abhängigkeiten geben somit nur Hinweise auf den Reaktionsablauf. Jedoch können bereits in diesen anfänglichen Studien gut die allgemeinen Trends erkannt werden. Aus den Ergebnissen der kinetischen Untersuchungen läßt sich die Reaktionsrate folgendermaßen abschätzen:

$$v \sim [\text{Katalysator}]^{-1} \cdot [\text{Alkin}]^0 \cdot [\text{Amin}]^{0.5-1}$$

Am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion sind demgemäß der Katalysator und das Amin beteiligt. Im Gegensatz dazu wurde bei der rhodiumkatalysierten Aminierung von Styrolen eine Abhängigkeit 1. Ordnung von der Katalysator- und der Olefinkonzentration und 0. Ordnung bezogen auf die Konzentration des Amins festgestellt. Die beiden Reaktionen unterscheiden sich somit deutlich im Mechanismus.

Grundsätzlich kann der Reaktion ein Alkin- oder ein Aminaktivierungsmechanismus zugrunde liegen (Kapitel 2.3.2). Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse wird eine Aktivierung des Alkins für die vorliegende rhodiumkatalysierte Hydroaminierung vorgeschlagen. Alkine sind als sehr gut koordinierende Liganden für Übergangsmetalle bekannt,^[39,137] und auch die stets zu beobachtende Oligomerisierung des Alkins zeigt, daß eine Koordination und Aktivierung des Alkins am Rhodiumkatalysator (auch bei Verwendung sehr basischer Amine) immer erfolgt.

Bei einer Aktivierung von terminalen Alkinen mit späten Übergangsmetallen kann zwischen zwei möglichen Mechanismen unterschieden werden (Schema 6.5). So kann entweder das Alkin als σ -Komplex an das kationische Rhodiumzentrum koordinieren (Weg **a**) und so für einen nukleophilen Angriff aktiviert werden, oder das Alkin wird oxidativ addiert (Weg **b**). Die oxidative Addition terminaler Alkine wurde vor allem für die Alkindimerisierung mit Pd-Komplexen in der Literatur beschrieben.^[133,137]



Schema 6.5. Postulierte Reaktionsabläufe über Alkinaktivierung.

In Übereinstimmung mit dem Ratengesetz erfolgt nach Aktivierung des Alkins der geschwindigkeitsbestimmende Angriff desamins (c). Im entstehenden Komplex findet eventuell bereits die Tautomerisierung statt (d). Durch reduktive Eliminierung wird schließlich das Produkt freigesetzt (e). Aniline sind in der Reaktion unter Umständen deswegen gegenüber aliphatischen Aminen bevorzugt, da sie die intermediär entstehende Iminform über eine Delokalisation mit dem aromatischen Anilinring besser stabilisieren. Die aufgrund der erhöhten Nucleophilie eigentlich reaktiveren aliphatischen Amine zeigen keine vergleichbare Stabilisierung des Zwischenprodukts und eliminieren wieder zu den Edukten, bzw. es findet eine schnellere Alkin-Polymerisation statt. Jedoch kann auch der Säurecharakter der Aniline für die erhöhte Reaktivität verantwortlich sein.

Ein Aminaktivierungsmechanismus kann aufgrund der bisherigen Ergebnisse jedoch nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Wie bereits in Kapitel 2.3.2.2 gezeigt, würde es nach diesem Mechanismus im ersten Schritt zu einer oxidativen Addition desamins an das Rhodiumzentrum kommen. Dieser Schritt wäre in diesem Reaktionsablauf vermutlich geschwindigkeitsbestimmend. Damit würde der Mechanismus ebenfalls im Einklang mit dem experimentell ermittelten Geschwindigkeitsgesetz stehen.

Eine Unterscheidung der möglichen Mechanismen ist in der Praxis sehr schwierig. Um detailliertere Aussagen zum Reaktionsmechanismus dieser neuen rhodiumkatalysierten Alkinhydroaminierung machen zu können, müssen in Zukunft noch genauere Untersuchungen zu möglichen Intermediaten der Reaktion durchgeführt werden. Hierfür bieten sich speziell die Synthese von Modellkomplexen und die NMR-spektroskopische Reaktionsverfolgung an.

Kinetische Studien unter Variation der Temperatur können ebenfalls wichtige Hinweise bezüglich des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts einer Reaktion und den durchlaufenen Übergangszuständen geben. Obwohl die vorliegende rhodiumkatalysierte Hydroaminierung aufgrund der Alkin-Oligomerisierung als Nebenreaktion bei unterschiedlichen Temperaturen nicht

einheitlich abläuft, wurde die Reaktion bei 0°C, 23°C und 50°C untersucht. Die erhaltenen Reaktionsprofile zeigt Abbildung 6.6. Die zu erwartende Reaktionsbeschleunigung mit steigender Temperatur ist deutlich erkennbar. Allerdings wirkt sich bei 50°C die Alkin-Oligomerisierung (und eventuell auch eine Katalysatordeaktivierung) negativ auf den Reaktionsverlauf aus. Zu Beginn der Reaktionen kann jedoch von ähnlichen Verhältnissen ausgegangen werden, so daß die Bestimmung der Anfangsgeschwindigkeiten ohne große Fehler möglich ist. Die Auftragung der ermittelten Anfangsraten gegen die Temperatur ist in Abbildung 6.7 a) nach *Arrhenius* und in Abbildung 6.7 b) nach *Eyring* durchgeführt worden.^[138]

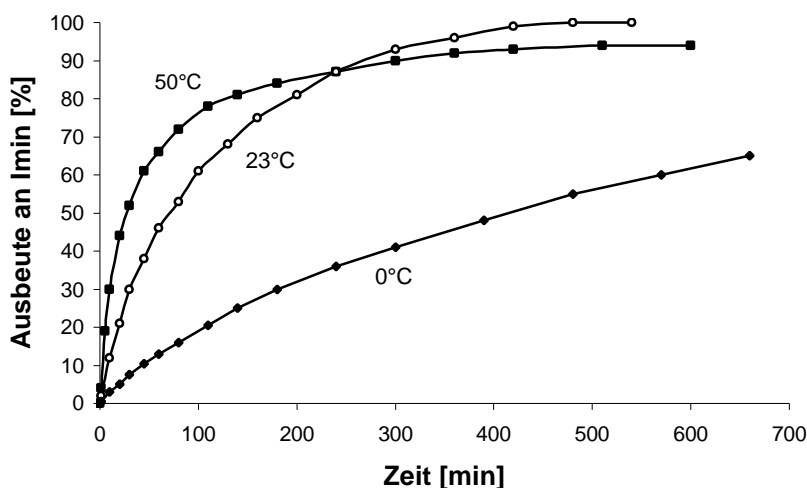


Abbildung 6.6. Temperaturabhängigkeit der rhodiumkatalysierten Hydroaminierung von 1-Octin mit 4-Chloranilin [1-Octin/4-Cl-Anilin = 2 : 1, Toluol/THF (vol./vol. = 1 : 1), 1,75 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / 2 \text{ PCy}_3$].

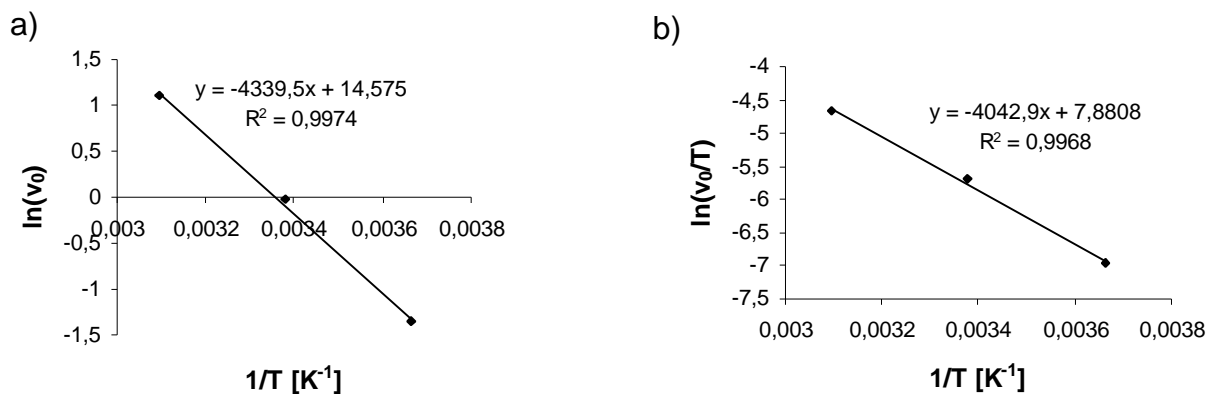


Abbildung 6.7. a) *Arrhenius*-Plot; b) Auftragung nach *Eyring*.

$$\begin{array}{ll}
 \text{Arrhenius:} & v = k \cdot e^{-E_A/RT} \\
 & \ln v = \ln k - \frac{E_A}{R} \cdot \frac{1}{T} \\
 \text{Eyring:} & v = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\Delta S^\ddagger/R} \cdot e^{-\Delta H^\ddagger/RT} \\
 & \ln \frac{v}{T} = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T}
 \end{array}$$

Es wird eine Aktivierungsenergie nach *Arrhenius* von ca. $E_A = 36$ kJ/mol ermittelt.

Über die Auftragung nach *Eyring* können die für den Übergangszustand charakteristischen thermodynamischen Daten $\Delta H^\ddagger = 33.6$ kJ/mol und $\Delta S^\ddagger = -132.0$ J/(K·mol) bestimmt werden. Die stark negative Entropieänderung deutet auf einen hochgeordneten Übergangszustand hin.* Die mechanistische Beschreibung der Reaktion über einen „einfachen“ Amin- oder Alkinaktivierungsmechanismus dürfte somit unzureichend sein. Weitere Untersuchungen sind somit unabdingbar, um die Reaktion besser zu verstehen.

6.5 Eintopfreaktion aus Alkinhydroaminierung und Addition von Organolithiumverbindungen

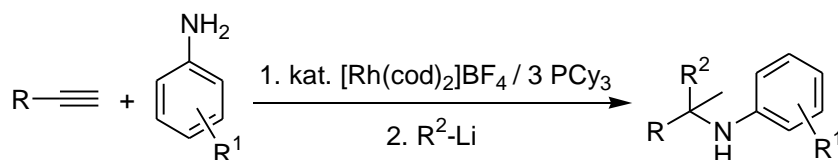
Die neue rhodiumkatalysierte Hydroaminierung von Alkinen ermöglicht unter sehr milden Bedingungen die effiziente Synthese von Iminen ohne die Bildung von Nebenprodukten wie Wasser. Dies bietet die Möglichkeit, die gebildeten reaktiven Imine in situ weiter zu funktionalisieren. Neben der Hydrierung und der Hydrolyse, die zu den entsprechenden sekundären Aminen bzw. zu Ketonen führen (Schema 6.2), bieten sich eine Reihe von weiteren Umsetzungen mit nukleophilen Reaktionspartnern an. Die Umsetzung mit Organolithiumverbindungen ist eine der einfachsten möglichen Reaktionen (Tabelle 6.5). Nach Hydrolyse erhält man die in **a**-Stellung substituierten sekundären Amine.

Es können sowohl Alkyl- als auch Aryllithiumverbindungen für diese in situ durchgeführte Umsetzung verwendet werden. Man erhält Gesamtausbeuten bis 60%. Enolisierbare Ketimine sind für die schlechte Reaktivität in 1,2-Additionsreaktionen bekannt, da bei Zusatz von organometallischen Reagenzien Enolisierung auftritt und so weitere Reaktionen verhindert

* Für die lanthanoidkatalysierte intramolekulare Hydroaminierung von Aminoalkinen beschrieben *Marks et al.* entsprechende Werte von $\Delta S^\ddagger = -115$ J/(K·mol) und $\Delta H^\ddagger = 45$ kJ/mol.^[37]

werden.^[139] Die hier beschriebenen Gesamtausbeuten (über zwei Stufen) sind daher durchaus als gut zu bewerten und mit Literaturwerten der einfachen Umsetzung von Iminen mit Organometallverbindungen vergleichbar.

Tabelle 6.5. Eintopfreaktion aus Alkinhydroaminierung und nukleophiler Addition von Organolithiumverbindungen zur Synthese von sekundären Aminen.^[a]



| Alkin R | Anilin R ¹ | R ² -Li (eq.) | Gesamtausbeute [%] |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| <i>n</i> -Hexyl | H | MeLi (1.1) | 45 |
| <i>n</i> -Hexyl | H | <i>n</i> -BuLi (1.1) | 60 |
| <i>n</i> -Hexyl | H | PhLi (2.2) | 42 |
| <i>n</i> -Hexyl | 4-Cl | <i>n</i> -BuLi (1.1) | 55 |
| <i>n</i> -Butyl | H | <i>n</i> -BuLi (1.1) | 56 |

[a] 1. Schritt: Alkin/Anilin = 2 : 1, 1.5 mol% [Rh(cod)₂]BF₄ / 3 PCy₃ bezogen auf Anilin, 20 h bei Raumtemperatur in Toluol; 2. Schritt: 0.5 h bei -70°C, dann 2 h bei Raumtemperatur; die Ausbeuten beziehen sich auf das Anilin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt.

Der Einsatz von Grignardreagenzien oder von Organozinkverbindungen zeigte keine Vorteile, es wurden wesentlich schlechtere Ausbeuten erhalten.

Die in-situ-Umsetzung der über eine Hydroaminierung erhaltenen Imine mit Organolithiumverbindungen macht auf sehr einfache und vorteilhafte Weise substituierte sekundäre Amine zugänglich. Die Verwendung von weiteren nukleophilen Reagenzien erscheint möglich, so daß sich ein Zugang zu verschiedensten Substitutionsmustern ergibt. Neben C–C-Bindungsknüpfungen wie Alkylierungen oder Cyanierungen sind ebenfalls katalytische Hydrierungen oder Aza-Diels-Alder-Reaktionen, auch enantioselektiv, denkbar.^[127]

7 Basenkatalysierte Hydroaminierung von Styrolderivaten

Neben Lanthanoid- und Rhodiumkatalysatoren sind vor allem Basenkatalysatoren relativ breit in Hydroaminierungsreaktionen von Olefinen einsetzbar. In der technischen Praxis konnte die Praktikabilität und Anwendbarkeit der basenkatalysierten Hydroaminierung am Beispiel des *Takasago*-Prozesses gezeigt werden (Schema 2.20, S. 23). Besonders interessant ist die basenkatalysierte Umsetzung von Styrolderivaten, die zur pharmakologisch äußerst interessanten Wirkstoffklasse der *b*-Arylethylamine führt. Die Bedeutung der Produkte spiegelt sich beispielsweise am Auftreten dieser Struktureinheit in Neurotransmittern wie Adrenalin oder Dopamin wider (Abbildung 7.1). Aber auch die physiologisch hochaktiven bzw. toxischen Verbindungen Morphin und Strychnin weisen die *b*-Arylethylamineinheit auf.

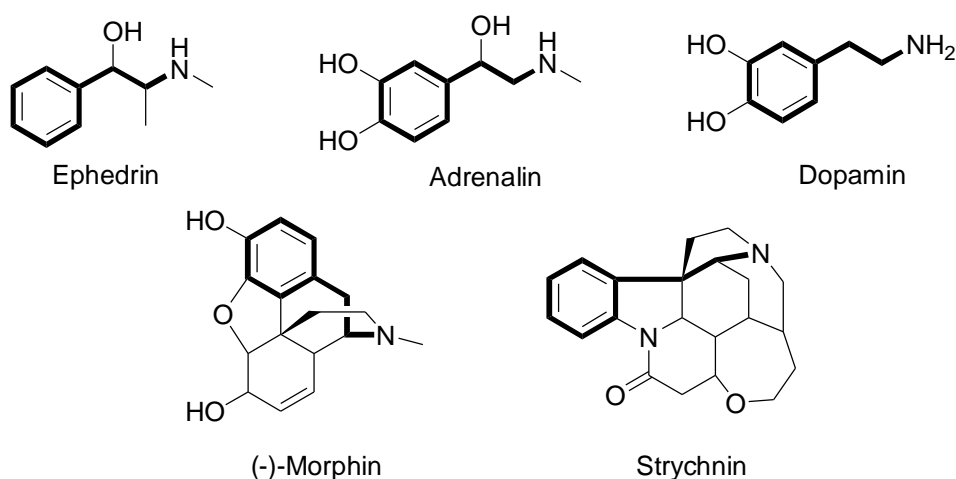


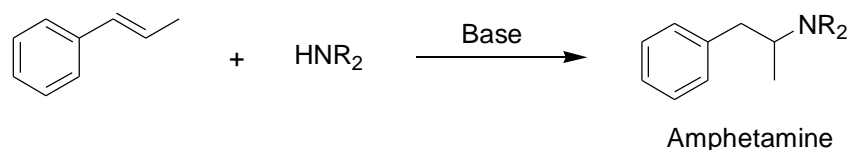
Abbildung 7.1. Physiologisch hochaktive Naturprodukte mit einer *b*-Arylethylamineinheit.

Aufgrund der großen Bedeutung dieser Verbindungsklasse wurde im Jahr 2000 *Arvid Carlsson* für seine Arbeiten über den Neurotransmitter Dopamin mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet.^[140] Er konnte zeigen, daß Dopamin eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von Bewegungen spielt, und der Morbus Parkinson – hervorgerufen durch Dopaminmangel – durch Gabe von *L*-Dopa (Dihydroxyphenylalanin) gelindert werden kann. Eine andere mit der dopaminergen Neurotransmission verknüpfte Erkrankung ist die Schizophrenie. Sie läßt sich beispielsweise mit Antagonisten des Dopamins behandeln. Die große Bedeutung der *b*-Arylethylamine als Pharmaleitstruktur für eine Vielzahl von medizinischen Anwendungen wurde bereits in Kapitel 2.4.5.2, Abbildung 2.1 kurz aufgezeigt.

Klassische Darstellungen von *b*-Arylethylaminen verwenden vor allem Methoden der reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen (z.B. nach *Leuckart-Wallach* und *Eschweiler-Clarke*),^[141] die Umsetzung von Aldehyden mit Nitroalkanen mit nachfolgender Reduktion,^[142] Aminomercurierung-Demercurierung von Olefinen^[143] oder die *N*-Alkylierung von Ammoniak sowie primären und sekundären Aminen mit Alkylierungsmitteln^[144] (siehe auch Kapitel 2.2). Aber auch die photoinduzierte nukleophile Aminierung von Styrolderivaten wurde beschrieben.^[145] Offensichtlich weisen diese Methoden eine Reihe von Nachteilen auf, wie z.B. der Einsatz von bereits recht hoch veredelten Ausgangsverbindungen, die Bildung von mindestens einem Äquivalent Salz als Nebenprodukt, die Bildung von Mehrfachalkylierungsprodukten oder aber der stöchiometrische Einsatz von Hydrierreagenzien, toxischen Quecksilbersalzen oder photochemischen Aktivatoren. Die direkte Hydroaminierung von Styrolderivaten bietet hierzu eine interessante, atomeffiziente Alternative. Trotz einiger Arbeiten zur basenkatalysierten Hydroaminierung von Styrolen^[86,88] wurde die breite Anwendbarkeit dieser Methode zur Synthese von pharmakologisch interessanten Verbindungen erst durch die Arbeiten von *Breindl* gezeigt (Kapitel 2.4.5.2).^[30a,91,92] Allerdings verliefen Umsetzungen mit Styrolderivaten, die an der vinylischen Doppelbindung Substituenten tragen, meist nur mit mäßigen Ausbeuten. Eine effektive Umsetzung dieser Derivate wäre jedoch für die Synthese von Pharmaka ebenfalls sehr interessant (siehe Abbildung 2.1, S. 24). Untersuchungen zur basenkatalysierten Hydroaminierung von *b*-substituierten Styrolen wurden daher in der vorliegenden Arbeit durchgeführt. Die Anwendbarkeit der Methode sollte in der Synthese pharmakologisch interessanter Produkte gezeigt werden.

7.1 Basenkatalysierte Domino-Isomerisierung-Hydroaminierung zur Synthese von Amphetaminen

Die basenkatalysierte Hydroaminierung von *b*-Methylstyrol ist eine einfache Methode, um Amphetamine und deren Analoga herzustellen (Schema 7.1).



Schema 7.1. Umsetzung von *b*-Methylstyrol mit Aminen zur Synthese von Amphetaminen.

Derivate von 2-Amino-1-phenylpropan (Amphetamin) sind synthetische Analoga von Ephedrin.^[90] Aufgrund der fehlenden Hydroxylgruppe sind Amphetamine jedoch deutlich lipophiler, so daß eine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke gut möglich ist und ein Abbau im Körper nur langsam erfolgt. Ihre Wirkung beruht vor allem auf der Freisetzung von Catecholaminen (z.B. Noradrenalin, Dopamin). Amphetaminderivate sind daher psychopharmakologisch hoch aktive Substanzen und weisen meist eine ausgeprägte zentralerregende Wirkung auf. Sie gehören zur Klasse der Sympathomimetika. In den Weltkriegen wurden Amphetamine als sogenannte „Weckamine“ eingesetzt, da sie die Müdigkeit unterdrücken, euphorisierende Wirkung zeigen und die Leistungsfähigkeit steigern. Jedoch können sie auch süchtig machen. Im Bereich der Drogenkriminalität ist der mißbräuchliche Gebrauch von Amphetaminen vor allem mit Verbindungen wie Methamphetamin, 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDA, „love drug“) und 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA, „Ecstasy“) verbunden (Abbildung 7.2).^[142h] Aus pharmakologischer Sicht sind Amphetamine insbesondere wegen ihrer stimulierenden Wirkung auf das zentrale Nervensystem (Psychopharmaka), aber auch aufgrund ihrer anorektischen (Appetitzügler) oder entzündungshemmenden Wirkung und der Inhibierung einiger Enzyme interessant.^[90,146] Eine Reihe von Pharmaka wird zur Gruppe der Amphetamine gezählt. Neben Fenfluramin (Ponderax[®]) und Prolintan (Bestandteil von Katovit[®]) (Abbildung 2.1) sind Amphetaminil (AN 1[®]), Mefenorex (Rondimen[®]) und Pholedrin (Abbildung 7.2) weitere Beispiele.

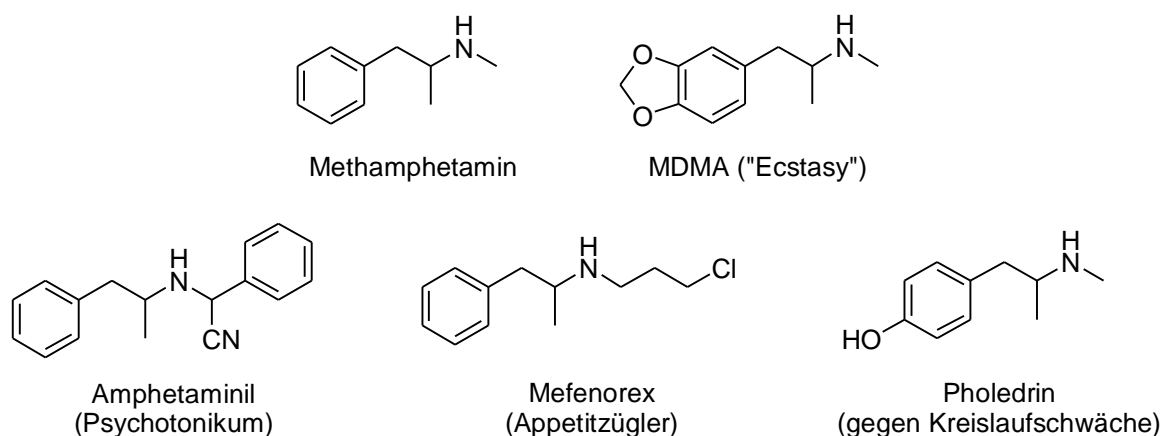


Abbildung 7.2. Wichtige Amphetamine.

Die Hydroaminierung von *b*-substituierten Styrolderivaten kann einen interessanten und einfachen Zugang zur Klasse der Amphetamine bieten. 1998 beschrieben *Seijas* und *Vázquez-Tato et al.* in einer Veröffentlichung, daß 2-Phenylethylamine, und dabei auch Amphetamine, durch Addition von Lithiumamiden an Styrolderivate dargestellt werden können.^[147] Dabei wurde mit einem 2.5-fachen

Überschuß an Lithiumamid gearbeitet. Die Umsetzung von *b*-Methylstyrol mit Amiden von reaktiven aliphatischen, sekundären Aminen führte zu den entsprechenden Amphetaminen in 33 – 58% Ausbeute. Etwa gleichzeitig konnte *Breindl* zeigen, daß mit in situ generierten, nur katalytischen Mengen an Base (5 – 10 mol%) die Reaktion mit deutlich erhöhten Ausbeuten und auch mit primären oder aromatischen Aminen möglich ist (Kapitel 2.4.5.2).^[91,92] *b*-Methylstyrol reagiert unter diesen Bedingungen mit den reaktiven Aminen Morpholin und *N*-Arylpiperazinen in Amphetaminausbeuten bis 70%. Eine effektive Umsetzung von *b*-Methylstyrol mit weniger reaktiven Aminen wurde jedoch nicht beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wird in Fortführung der Arbeiten von *Breindl* die basenkatalysierte Hydroaminierung zur Synthese von Amphetaminderivaten genauer untersucht.

7.1.1 Basenkatalysierte Domino-Isomerisierung-Hydroaminierung von Allylbenzol mit Piperidin

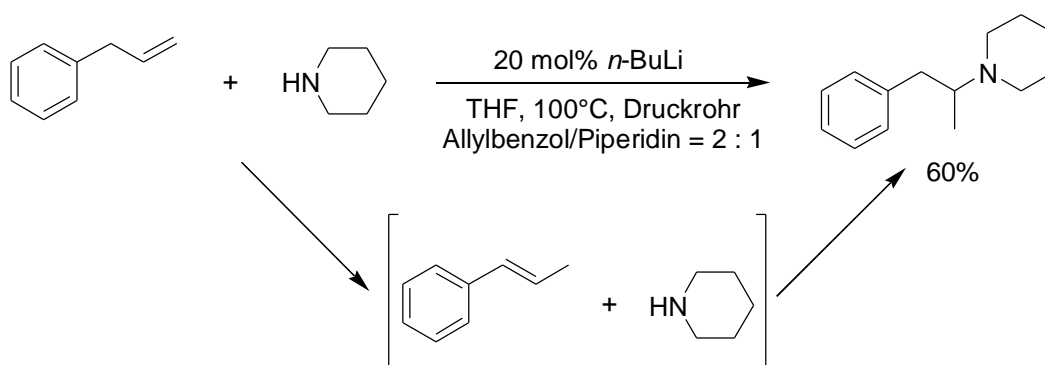
Lithiumamide, die sehr einfach in situ durch Zugabe von Alkylolithiumreagenzien zum jeweiligen Amin generiert werden können, haben sich als effiziente Katalysatoren für die Umsetzung von Styrolen mit aliphatischen Aminen erwiesen. Sie sollten daher auch für die Amphetaminsynthese geeignete Katalysatorsysteme darstellen. Um eine effiziente Reaktion zu erreichen, sollten zunächst optimale Reaktionsbedingungen gefunden werden.

Erste Überlegungen wurden jedoch zur Wahl der Ausgangsverbindungen angestellt. *b*-Methylstyrol und dessen Derivate sind recht teure Edukte, so daß in Anbetracht der bis dato nur mäßigen Ausbeuten eine Amphetaminsynthese aus *b*-Methylstyrolen nicht sehr ökonomisch ist. Viel kostengünstigere Olefine mit dem gleichen Kohlenstoffgerüst wie die entsprechenden *b*-Methylstyrole sind Allylbenzole.* Allylbenzol ist im Handel ca. fünfmal billiger als *b*-Methylstyrol.^[148] Wie eine Literaturrecherche^[149] und orientierende Versuche ergaben, sollte Allylbenzol unter den Reaktionsbedingungen der basenkatalysierten Hydroaminierung zu

* Allylbenzole können z.B. leicht durch Reaktion von Allylgrignardreagenzien mit Halogenaromaten oder auch über Claisen-Umlagerung aus Allylarylethern dargestellt werden.^[8]

b-Methylstyrol isomerisieren. Eine Amphetaminsynthese über eine Dominoreaktion^[114] mit Doppelbindungsisomerisierung und anschließender Hydroaminierung erscheint somit möglich.

In der Modellreaktion von Allylbenzol mit dem basischen und daher besonders reaktiven Piperidin kann unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium als Präkatalysator in der Tat eine schnelle Doppelbindungsisomerisierung von Allylbenzol zum thermodynamisch stabileren Isomer **b**-Methylstyrol festgestellt werden. Die nachfolgende Hydroaminierung liefert regioselektiv (> 99%) das entsprechende Amphetaminderivat *N*-[2-(1-Phenylpropyl)]piperidin (Schema 7.2). Über anionische Polymerisation werden lediglich Oligomere von **b**-Methylstyrol als Nebenprodukte gebildet. Ein Kontrollexperiment mit **b**-Methylstyrol als Edukt liefert exakt das gleiche Ergebnis. Durch säulenchromatographische Trennung oder über Destillation kann das Hydroaminierungsprodukt bequem isoliert werden.



Schema 7.2. Umsetzung von Allylbenzol mit Piperidin unter Zusatz von 20 mol% *n*-BuLi.

Wie bereits in früheren Arbeiten beschrieben,^[87,88] läuft die basenkatalysierte Hydroaminierungsreaktion mechanistisch über einen nukleophilen Angriff des Amids auf die Styroldoppelbindung ab. Die teilweise sehr intensive Färbung (abhängig vom Amin) der Reaktionsansätze zeigt deutlich die Bildung des intermediären 2-Lithiophenethylamins (Schema 2.21, S. 23). Die milde Protonierung durch überschüssiges Amin bzw. die wäßrige Aufarbeitung setzt das Produkt frei. Für eine saubere Reaktion muß die Hydroaminierung jedoch schneller als die konkurrierende Polymerisation des Olefins erfolgen. Die Bildung von Oligomeren und Polymeren stellt daher meist ein großes Problem der basenkatalysierten Hydroaminierung dar.

Wie erwartet^[91] ist das Alkylolithiumreagenz *n*-BuLi der reaktivste Präkatalysator für die Reaktion von Allylbenzol mit Piperidin (Tabelle 7.1). Zusätze wie KO^tBu oder Cs₂CO₃, die eventuell reaktivere Kalium- und Cäsiumamide ausbilden sollten, zeigen nur sehr geringe Ausbeuten. Die bis

dato wenig untersucht Base Natriumhydrid liefert ebenfalls niedrigere Ausbeuten als *n*-BuLi. Sehr bequem kann NaH aber auch als Suspension in Mineralöl eingesetzt werden. Die deutlich erhöhten Mengen an Polymeren mit NaH erschweren jedoch die Produktisolierung.

Tabelle 7.1. Umsetzung von Allylbenzol und Piperidin mit verschiedenen Basenkatalysatoren.^[a]

| Präkatalysatorsystem (mol%) | Ausbeute [%] | Bemerkung |
|--|--------------|--|
| <i>n</i> -BuLi (20) | 60 | Oligomere als Nebenprodukt |
| <i>n</i> -BuLi (20) / TMEDA (25) | 60 | Oligomere als Nebenprodukt |
| <i>n</i> -BuLi (20) / KO ^t Bu (10) | 0 | - |
| <i>n</i> -BuLi (20) / Cs ₂ CO ₃ (10) | 10 | sehr viel Oligomere als Nebenprodukt |
| NaH (20) | 43 | sehr viel Oligomere als Nebenprodukt, keine Reaktion unter 70°C |

[a] Allylbenzol/Piperidin = 2 : 1, mol% Präkatalysator bezogen auf Piperidin, 20 h bei 100°C in THF in einem Druckrohr; die Ausbeuten beziehen sich auf Piperidin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt.

Im Gegensatz zu NaH, das unter 70°C keine Hydroaminierungsaktivität zeigt, werden mit *n*-BuLi als Präkatalysator bei niedrigeren Temperaturen deutlich erhöhte Ausbeuten (bis 89%) an *N*-[2-(1-Phenylpropyl)]piperidin erhalten (Diagramm 7.1).

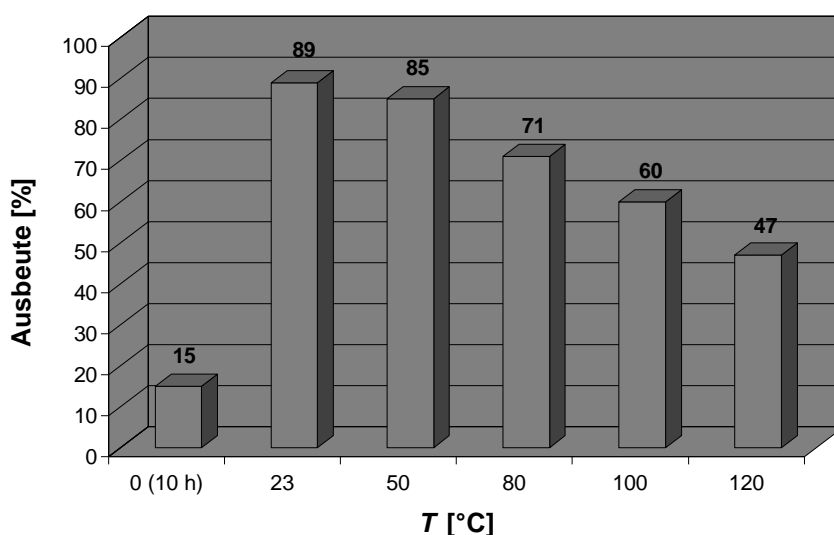


Diagramm 7.1. Umsetzung von Allylbenzol mit Piperidin bei verschiedenen Temperaturen (Allylbenzol/Piperidin = 2 : 1, 20 mol% *n*-BuLi, THF, 20 h in einem Druckrohr).

Zudem wird bei niedrigeren Temperaturen die unerwünschte Bildung von *b*-Methylstyrol-Polymeren deutlich reduziert. Unter 20°C läuft die Hydroaminierung jedoch nur sehr langsam ab, so daß es sich als praktikabel erwiesen hat, die Reaktion bei Raumtemperatur durchzuführen. Bei einer Ansatzgröße bis 5 mmol ist es dabei nicht notwendig, den Ansatz bei Zugabe der *n*-BuLi-Lösung zu kühlen.

Die Variation des Allylbenzol/Piperidin-Verhältnisses beweist (Tabelle 7.2), daß für hohe Ausbeuten an Amphetamin möglichst mit einem Überschuß an Olefin gearbeitet wird. Bei der stöchiometrischen Umsetzung in THF wird eine Ausbeute von 68% erhalten, mit zwei Äquivalenten Allylbenzol werden 89% Amphetamin gebildet. Grundsätzlich kann die Reaktion auch in unpolaren Lösemitteln wie Toluol oder Pentan durchgeführt werden. Jedoch ist es hier notwendig, Tetramethylethyldiamin (TMEDA) zuzusetzen. TMEDA dient als Lösungsvermittler und zur Spaltung von oligomeren *n*-BuLi- bzw. Lithiumamid-Aggregaten sowie zur Polarisierung der Li-N-Bindung.^[84] Es ist zu betonen, daß mit Toluol oder Pentan als Lösemittel keine Oligomere des *b*-Methylstyrols über GC-Analyse nachzuweisen sind.

Tabelle 7.2. Einfluß des Olefin/Amin-Verhältnisses und des Lösemittels auf die Reaktion von Allylbenzol mit Piperidin.^[a]

| Lösemittel | Allylbenzol / Piperidin | Additiv (mol%) | Ausbeute [%] |
|------------|-------------------------|----------------|--------------|
| THF | 2 : 1 | - | 89 |
| THF | 1 : 1 | - | 68 |
| THF | 1 : 2 | - | 60 |
| Toluol | 2 : 1 | - | 20 |
| Toluol | 2 : 1 | TMEDA (20) | 88 |
| Toluol | 1 : 1 | TMEDA (20) | 46 |
| Pentan | 2 : 1 | TMEDA (20) | 60 |

[a] 20 mol% *n*-BuLi bezogen auf die Schlüsselkomponente, 20 h bei Raumtemperatur; die Ausbeuten sind auf die Schlüsselkomponente bezogen und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt.

Einen deutlichen Einfluß auf die Produktausbeute zeigt auch die Menge an zugesetzter Base (Abbildung 7.3). Bei der recht hohen Katalysatormenge von 20 mol% werden die höchsten Ausbeuten erhalten. Noch höhere Konzentrationen beschleunigen die Olefinpolymerisation und setzen die Menge des freienamins, das für die Protonierung des 2-Lithiophenethylamins benötigt

wird, herab. Unter 15 mol% zugesetzter Base findet keine Dominoreaktion statt. Vermutlich wird die Basenkonzentration hier durch Nebenreaktionen, vor allem Polymerisationsreaktionen, zu stark reduziert. In Toluol (mit dem Cokatalysator TMEDA) werden fast identische Ausbeuten bei den unterschiedlichen *n*-BuLi-Konzentrationen erhalten. Es werden jedoch in Toluol sehr vorteilhaft kaum Oligomere des *b*-Methylstyrols gebildet. Bei 10 mol% *n*-BuLi ist in Toluol darüber hinaus bereits eine Amphetaminausbeute von 18 % zu beobachten.

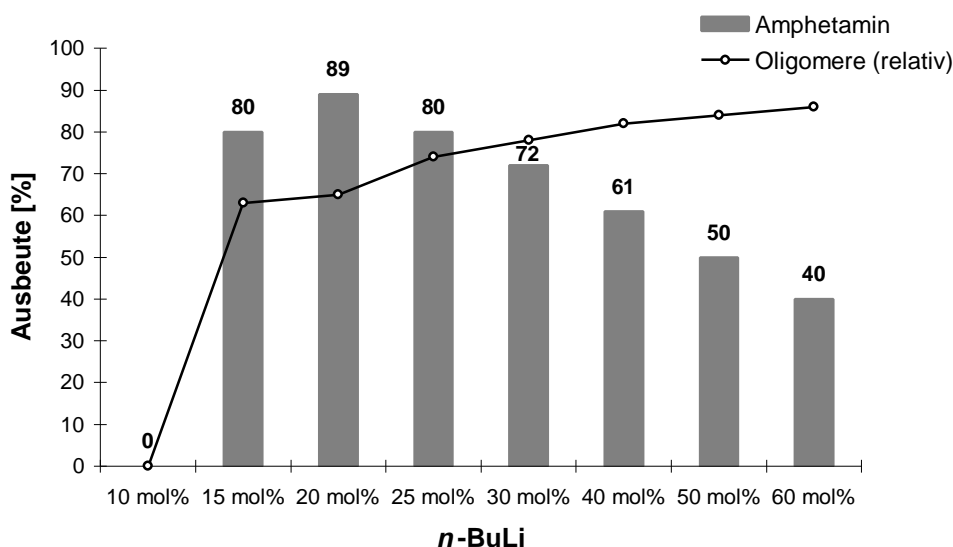
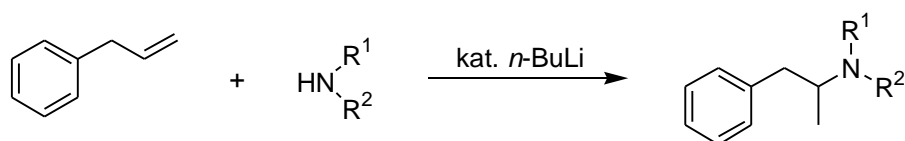


Abbildung 7.3. Ausbeute an Amphetamin und gebildete Menge an Oligomeren (bestimmt über den Umsatz an Olefin) in Abhängigkeit der zugesetzten Basenmenge (Allylbenzol/Piperidin = 2 : 1, THF, Raumtemperatur, 20 h).

Abschließend ist zu erwähnen, daß die vorliegende Reaktion bei Raumtemperatur recht langsam verläuft. Wohingegen andere basenkatalysierte Hydroaminierungsreaktionen innerhalb von Minuten oder von wenigen Stunden beendet sind,^[91a] ist hier unter den vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen noch nach vielen Stunden eine Umsetzung festzustellen.

7.1.2 Primäre und sekundäre Amine in der basenkatalysierten Domino-Isomerisierung-Hydroaminierungs-Reaktion

Die basenkatalysierte Domino-Isomerisierung-Hydroaminierung von Allylbenzol ist eine neue und sehr praktikable Methode, Amphetamine aus einfachen Edukten atomökonomisch darzustellen. Die Anwendungsbreite der Hydroaminierung von Allylbenzol ist in Tabelle 7.3 gezeigt.

Tabelle 7.3. Basenkatalysierte Hydroaminierung von Allylbenzol mit primären und sekundären Aminen.^[a]

| Nr. | Amin | Ausbeute [%] | |
|------------------|----------------|----------------------|-------------------------------|
| | | in THF (T) | in Toluol / 20 mol% TMEDA (T) |
| 1 | | 91 (-78°C ? RT) | 88 (RT) |
| 2 | | 44 (RT) 88 (50°C) | 38 (100°C) |
| 3 | | 75 (RT) | (nicht bestimmt) |
| 4 | | 66 (RT) | 36 (50°C) |
| 5 | | 62 (50°C) | 41 (100°C) |
| 6 | -NH_2 | 60 (50°C) | (nicht bestimmt) |
| 7 | | 65 (50°C) | 22 (50°C) |
| 8 | | 32 (50°C) [de 8%] | 36 (100°C) [de 0%] |
| 9 ^[b] | | 54 (100°C) | 20 (150°C) |
| 10 | | < 3 (50°C, 100°C) | < 2 (100°C) |
| 11 | | < 2 (50°C, 100°C) | 0 (50°C, 100°C) |

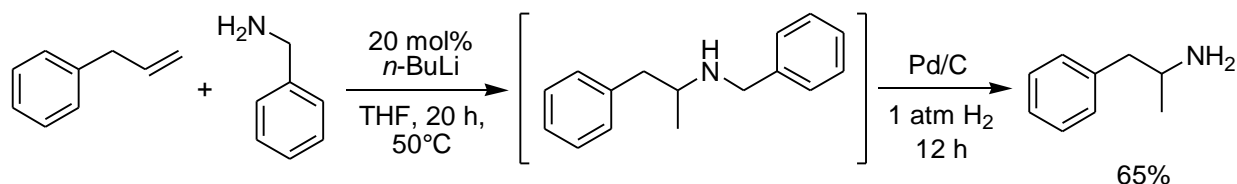
[a] Allylbenzol/Amin = 2 : 1, 20 mol% *n*-BuLi bezogen auf das Amin, 20 h in einem Druckrohr; die Ausbeuten beziehen sich auf das Amin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt;

[b] Allylbenzol/Anilin = 1 : 1, Katalysatorsystem aus 30 mol% *n*-BuLi und 30 mol% KO^tBu.

Im Gegensatz zu Piperidin werden bei den meisten Aminen maximale Ausbeuten erst bei erhöhter Reaktionstemperatur erhalten. Zum Beispiel reagiert Morpholin mit Allylbenzol bei 50°C in 88%

Ausbeute zum entsprechenden Amphetamin, dagegen werden bei Raumtemperatur lediglich 44% des Produkts gebildet (Nr. 2). Wird Toluol als Lösemittel verwendet, müssen im Vergleich zur Reaktion in THF ebenfalls oft höhere Temperaturen angewendet und der Cokatalysator TMEDA zugesetzt werden. Dennoch erhält man in Toluol nicht so hohe Ausbeuten wie in THF. Der Vorteil des Lösemittels Toluol ist allerdings die drastisch reduzierte Bildung von Oligomer-Nebenprodukten.

Cyclische und acyclische sekundäre aliphatische Amine können in guten Ausbeuten in THF umgesetzt werden (Nr. 1, 2, 3, 4). Nur sterisch gehinderte Amine wie Di-*n*-butylamin oder *tert*-Butylamin reagieren lediglich in Spuren (Nr. 10, 11). Die Produkte der primären aliphatischen Amine *n*-Butylamin, Methylamin und Benzylamin* können in Ausbeuten von über 60% isoliert werden (Nr. 5, 6, 7). Bei der Umsetzung von Methylamin (2 N Lösung in THF) wird dabei direkt das sogenannte Methamphetamin gebildet. Die Stammverbindung Amphetamin (2-Amino-1-phenylpropan) kann andererseits durch Hydrierung des Benzylamin-Produkts erhalten werden (Schema 7.3). Durch Zusatz von Pd/Aktivkohle zum Reaktionsansatz der Umsetzung von Benzylamin und Allylbenzol wird unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) in einer Gesamtausbeute von 65% Amphetamin gebildet.



Schema 7.3. Darstellung von Amphetamin über basenkatalysierte Hydroaminierung von Allylbenzol mit Benzylamin und nachfolgender Hydrogenolyse.

Amphetamine weisen ein Chiralitätszentrum in *b*-Stellung zum Arylrest auf. Dieses Chiralitätszentrum wird bei der Hydroaminierung von *b*-Methylstyrol oder Allylbenzol neu aufgebaut. Durch Verwendung des chiralen Amins (*S*)-(-)-*a*-Methylbenzylamin (Tabelle 7.3, Nr. 8) sollte untersucht werden, ob die Hydroaminierung diastereoselektiv möglich ist. Man erhält bei 50°C jedoch lediglich ein Diastereomergemisch mit Diastereomerenüberschüssen von unter 10%.

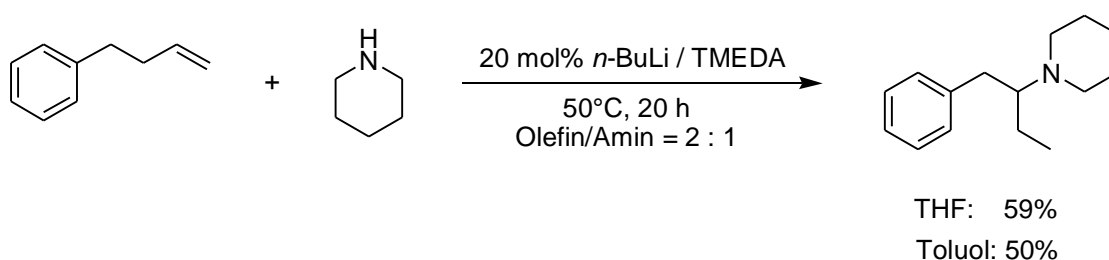
* Die Umsetzung von Allylbenzol mit Benzylamin führt bei einer Reaktionstemperatur von 100°C nicht zum entsprechenden Amphetaminderivat. Die Reaktion wird in Kapitel 7.4 näher beschrieben.

Bei Reaktionstemperaturen unter 50°C werden nur Spuren des Produkts gebildet. Untersuchungen zur enantioselektiven basenkatalysierten Hydroaminierung werden nachfolgend noch genauer beschrieben (Kapitel 7.5).

Aniline können ebenfalls erfolgreich in der basenkatalysierten Hydroaminierung von Allylbenzol eingesetzt werden (Tabelle 7.3, Nr. 9). Es muß jedoch KO^tBu als zweite Base zugesetzt werden.^[91] Aufgrund der geringeren Nukleophilie der Lithiumanilide im Vergleich zu aliphatischen Amiden zeigen diese ohne Zusatz keine Reaktion. Durch Zugabe von KO^tBu wird im Spurenbereich das ionischere und damit reaktivere Kaliumanilid gebildet, so daß eine Reaktion bei erhöhten Temperaturen möglich ist.

Es ist zu betonen, daß bei den Umsetzungen mit primären Aminen kaum (< 1%) tertiäre Aminprodukte durch Mehrfachalkylierung entstehen. Die vorgestellte Methode ist daher insbesondere auch zur selektiven Darstellung von „sekundären Amphetaminen“ interessant. Die klassische Darstellung durch Umsetzung der Amine mit Alkylierungsreagenzien liefert dagegen ein Gemisch von sekundären, tertiären und sogar quartären Produkten.

Das Konzept der basenkatalysierten Domino-Isomerisierung-Hydroaminierungs-Reaktion kann auch auf Arylolefine angewendet werden, deren Doppelbindung um mehr als zwei CH₂-Gruppen vom Arylrest entfernt ist. Als Beispiel wurde das käufliche 4-Phenyl-1-buten mit Piperidin umgesetzt (Schema 7.4).



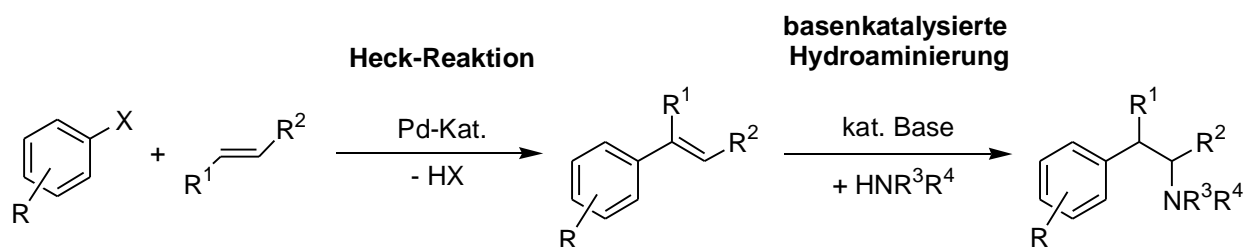
Schema 7.4. Basenkatalysierte Domino-Isomerisierung-Hydroaminierung von 4-Phenyl-1-buten.

Mit der starken Base *n*-BuLi bzw. mit Lithiumpiperidid ist eine Isomerisierung von 4-Phenyl-1-buten unter den Reaktionsbedingungen möglich. Durch sukzessive Deprotonierung in Allylstellung und Reprotonierung in *w*-Stellung wird „*b*-Ethylstyrol“ gebildet, das mit Piperidin die basenkatalysierte Hydroaminierung eingeht. Die aufgrund der sterischen Hinderung im Vergleich zu Allylbenzol langsamere Reaktion liefert bei 50°C das Produkt in bis zu 59% Ausbeute.

7.2 Zweistufensynthese aus Heck-Reaktion und basenkatalysierter Domino-Isomerisierung-Hydroaminierung

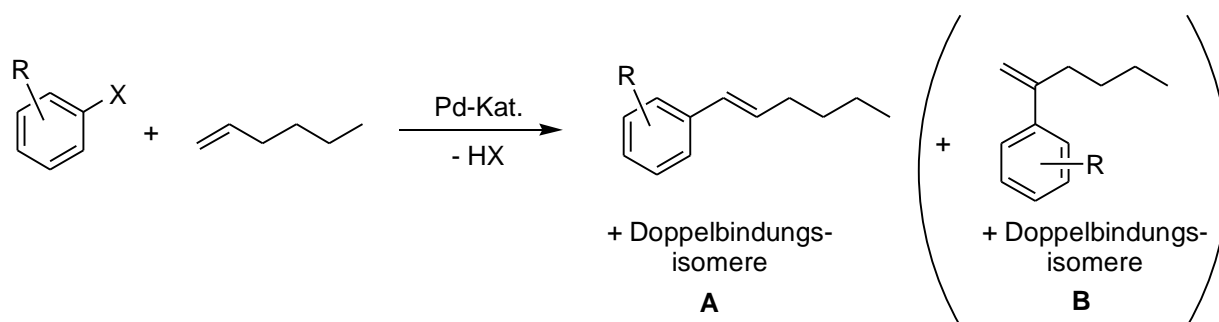
Im vorangegangenen Kapitel 7.1 konnte gezeigt werden, daß Amphetaminderivate sehr einfach über eine Domino-Isomerisierung-Hydroaminierungs-Sequenz aus *w*-Arylolefinen in moderaten bis guten Ausbeuten dargestellt werden können. Im Vergleich zu klassischen Darstellungsweisen (Kapitel 7, S. 69) zeichnet sich die neue, atomökonomische Methode vor allem durch die Verwendung einfacher und kostengünstiger Edukte sowie des leicht handhabbaren, preiswerten Präkatalysators *n*-BuLi aus.

Styrolerivate – die Edukte der vorgestellten basenkatalysierten Hydroaminierung – können elegant über die Heck-Reaktion hergestellt werden.^[150] Diese palladiumkatalysierte Arylierung oder Alkenylierung von Alkenen hat sich in der organischen Synthesechemie als ein „*true power-tool*“ zur Knüpfung von C–C-Bindungen etabliert.^[151] Über eine Zweistufensynthese aus Heck-Olefinierung und basenkatalysierter Hydroaminierung wäre es möglich, *b*-Arylethylamine mit einer Vielzahl an möglichen Substitutionsmustern aus kostengünstigen und breit verfügbaren Edukten zu synthetisieren (Schema 7.5).



Schema 7.5. Konzept der Zweistufensynthese aus Heck-Reaktion und basenkatalysierter Hydroaminierung zur Darstellung von *b*-Arylethylaminen.

Arbeiten von Heck^[152] und eigene frühere Untersuchungen^[153] zeigen, daß die Heck-Reaktion von Arylhalogeniden mit einfachen aliphatischen Olefinen wie 1-Hexen zu einem komplexen Gemisch der verschiedenen doppelbindungsisomeren Produkte führt (Schema 7.6). Dabei werden vor allem die linearsubstituierten Styrole **A** gebildet. Die verzweigten Produkte **B** werden jedoch stets als Nebenprodukte erhalten. Die Bildung von Mehrfacharylierungsprodukten kann durch einen Überschuß an eingesetztem Olefin gering gehalten werden. Eine Anwendung der intermolekularen Heck-Reaktion mit aliphatischen Alkenen wurde aufgrund der unselektiven Reaktion zu den verschiedenen doppelbindungsisomeren Produkten bisher nicht beschrieben.



Schema 7.6. Heck-Reaktion von Arylhalogeniden (X = Cl, Br, I) mit 1-Hexen.

Für die Darstellung von *b*-Arylethylaminderivaten mit einer längeren Alkylkette in *b*-Stellung zum Arylrest ist das vorgestellte Synthesekonzept über eine Zweistufenreaktion jedoch sehr interessant. In der basenkatalysierten Hydroaminierung wird nämlich unabhängig vom eingesetzten Doppelbindungsisomer selektiv nur das *b*-Arylethylaminderivat gebildet. Das heißt, es ist möglich, das in der Heck-Reaktion synthetisierte Isomerengemisch in der basenkatalysierten Reaktion zu verwenden und selektiv umzusetzen. Die hierdurch synthetisierbaren Produkte sind als Amphetaminanaloge ebenfalls von großem pharmakologischen Interesse (Abbildung 7.4).^[90,154]

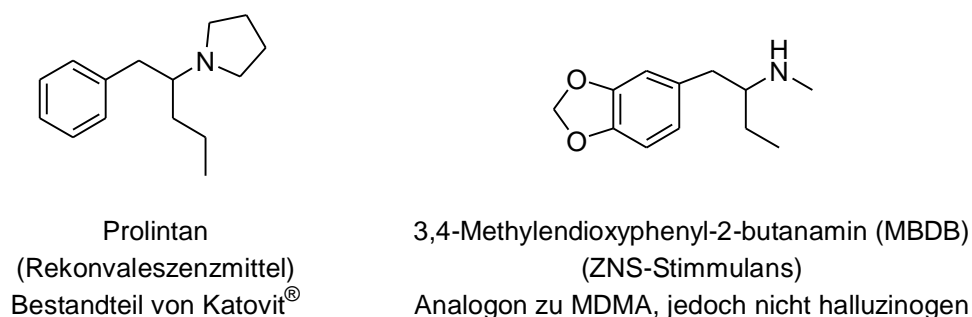
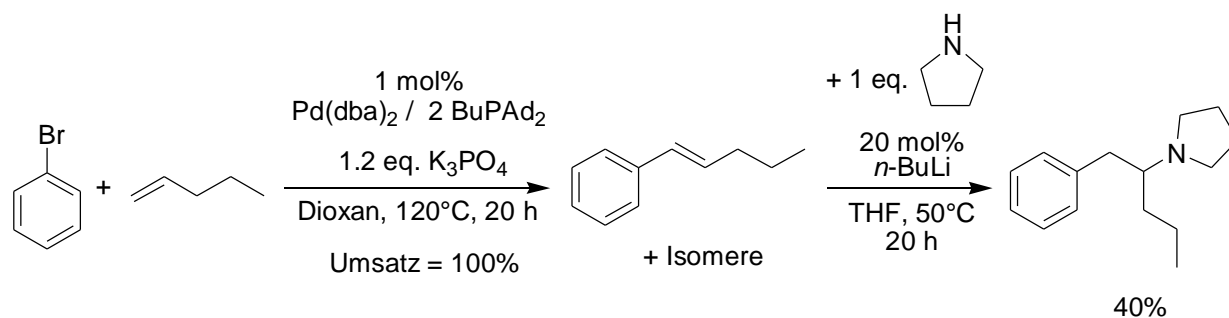


Abbildung 7.4. 1-Aryl-2-aminoalkyl-Verbindungen mit pharmakologischer Bedeutung.

In einem orientierenden Experiment wurde versucht, das dargelegte Konzept zur Synthese von Prolintan zu nutzen (Schema 7.7).

Im ersten Reaktionsschritt wird die Heck-Reaktion von Brombenzol und 1-Penten nach einer im Arbeitskreis erarbeiteten Vorschrift durchgeführt.^[155] Das Heck-Produkt (Isomerengemisch) wird über fraktionierende Destillation isoliert.

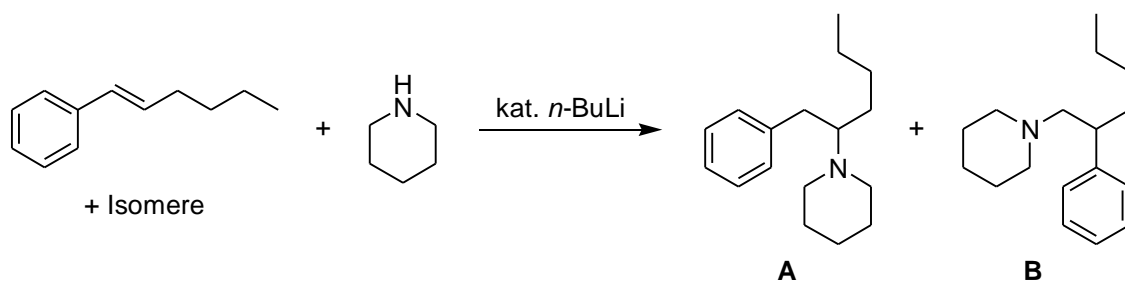


Schema 7.7. Zweistufensynthese von Prolintan.

Im zweiten Syntheseschritt erfolgt die basenkatalysierte Umsetzung mit Pyrrolidin. Unter den in Kapitel 7.1.2 optimierten Bedingungen wird in der stöchiometrischen Umsetzung das Produkt Prolintan in 40% Ausbeute erhalten.

Trotz der geringen Ausbeute im Hydroaminierungsschritt beweist die durchgeführte Synthese, daß das vorgestellte Konzept zur Darstellung von Amphetaminanaloga durchaus anwendbar ist. Eine kurze Optimierung der Reaktionsbedingungen sollte zeigen, ob höhere und für eine präparative Anwendung sinnvolle Ausbeuten erreichbar sind. Dazu wurde die Reaktion von Piperidin mit dem Heck-Produkt (Isomerengemisch) aus der Umsetzung von Chlorbenzol und 1-Hexen untersucht (Tabelle 7.4). Neben dem erwünschten Hydroaminierungsprodukt **A** wird Verbindung **B** stets als Nebenprodukt in bis zu 4% Ausbeute erhalten. Dieses entsteht durch Hydroaminierung des verzweigten Heck-Produkts (Schema 7.6). Eine Trennung der beiden isomeren Produkte **A** und **B** ist über Säulenchromatographie möglich.

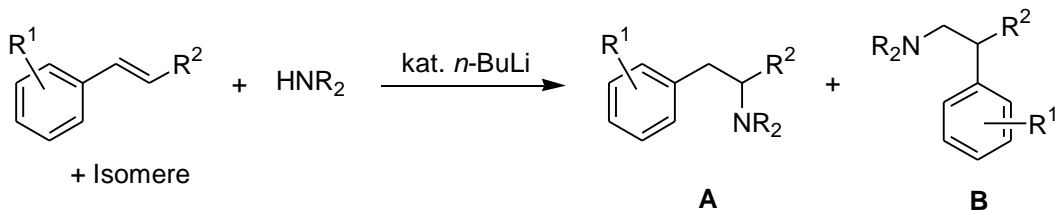
Die Ergebnisse der Optimierungsversuche zeigen (Tabelle 7.4), daß wie bei der Reaktion von 4-Phenyl-1-buten (Kapitel 7.1.2) vorzugsweise bei ca. 50°C und mit einer Katalysatorkonzentration von 20 mol% gearbeitet wird. Deutlich erhöhte Ausbeuten erhält man durch Verwendung von einem Überschuß an einer Reaktionskomponente. Bei einem Olefin/Piperidin-Verhältnis von 5 : 1 wird Produkt **A** in 68% Ausbeute gebildet (Nr. 8). Für die Zweistufensynthese sollte jedoch vorzugsweise mit einem Überschuß an Piperidin gearbeitet werden. Ein Olefin/Piperidin-Verhältnis von 1 : 5 liefert 59% an Produkt **A** (Nr. 10). Nach Zusatz von zusätzlichen 10 mol% *n*-BuLi und weiteren 20 h Reaktionszeit kann die Ausbeute noch etwas auf 66% verbessert werden. Arbeitet man in Toluol, so ist es günstig, die Reaktionszeit auf 40 h zu erhöhen (Nr. 12). Ein Zusatz von weiteren 10 mol% *n*-BuLi nach dieser Reaktionszeit führt ebenfalls zu erhöhten Ausbeuten.

Tabelle 7.4. Basenkatalysierte Umsetzung des Isomerengemisches von 1-Phenylhexen mit Piperidin.^[a]

| Nr. | Lösemittel | T [°C] | Olefin/Amin- Verhältnis | n-BuLi [mol%] | Ausbeute [%] | |
|-----|---------------------------|-----------|----------------------------|------------------|------------------------|----------------------|
| | | | | | A | B |
| 1 | THF | 50 | 1 : 1 | 20 | 28 | 2 |
| 2 | THF | 50 | 1 : 1 | 30 | 26 | 2 |
| 3 | THF | 50 | 1 : 1 | 40 | 21 | 1 |
| 4 | THF | 40 | 2 : 1 | 20 | 44 | 2 |
| 5 | THF | 50 | 2 : 1 | 20 | 44 | 3 |
| 6 | THF | 60 | 2 : 1 | 20 | 38 | 2 |
| 7 | THF | 50 | 3 : 1 | 20 | 54 | 4 |
| 8 | THF | 50 | 5 : 1 | 20 | 68 | 4 |
| 9 | THF | 50 | 1 : 2 | 20 | 32 | 2 |
| 10 | THF | 50 | 1 : 5 | 20 | 59 (66) ^[b] | 3 (5) ^[b] |
| 11 | Toluol / 20 mol% TMEDA | 50 | 2 : 1 | 20 | 33 (47) ^[b] | 1 (2) ^[b] |
| 12 | Toluol / 20 mol% TMEDA | 50 | 1 : 5 | 20 | 51 (60) ^[c] | 3 (4) ^[c] |

[a] mol% *n*-BuLi und TMEDA bezogen auf die Schlüsselkomponente, 20 h; die Ausbeuten beziehen sich auf die Schlüsselkomponente und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] in Klammern Ausbeute nach Zusatz von weiteren 10 mol% *n*-BuLi nach 20 h und weiteren 20 h Reaktionszeit; [c] 40 h Reaktionszeit, in Klammern Ausbeute nach Zusatz von weiteren 10 mol% *n*-BuLi nach 40 h und weiteren 20 h Reaktionszeit.

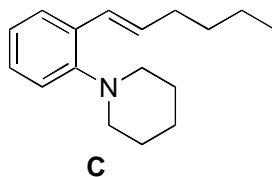
Alle durch Hydroaminierung von Heck-Produkten dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 7.5 zusammengefaßt. Es werden nur mäßige Ausbeuten erhalten. Jedoch kann die Ausbeute durch Verwendung eines hohen Aminüberschusses deutlich gesteigert werden, so daß bei Nr. 1 und Nr. 2 bei einem Olefin/Amin-Verhältnis von 1 : 5 auch mit höheren Ausbeuten von bis zu 50 – 70% gerechnet werden kann.

Tabelle 7.5. Basenkatalysierte Hydroaminierung von Heck-Produkten.^[a]

| Nr. | Heck-Produkt | | Amin | Olefin/Amin-Verhältnis | Ausbeute [%] | |
|------------------|-------------------|------------------|------------|------------------------|--------------|-----|
| | R ¹ | R ² | | | A | B |
| 1 | H | <i>n</i> -Propyl | Pyrrolidin | 1 : 1 | 40 | 2 |
| 2 | H | <i>n</i> -Butyl | Pyrrolidin | 1 : 1 | 25 | < 1 |
| 3 | H | <i>n</i> -Butyl | Piperidin | 1 : 5 | 59 | 3 |
| 4 ^[b] | 2-F | <i>n</i> -Butyl | Piperidin | 1 : 5 | 42 | 5 |
| 5 | 4-CF ₃ | <i>n</i> -Butyl | Piperidin | 1 : 5 | < 1 | < 1 |

[a] 20 mol% *n*-BuLi bezogen auf das Heck-Produkt, 20 h in THF bei 50°C; die Ausbeuten beziehen sich auf das Heck-Produkt und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; [b] als Nebenprodukt wird (*E*)-1-(1-Hexenyl)-2-(*N*-piperidiny)benzol in 22% Ausbeute gebildet.

Überraschenderweise zeigt das 4-CF₃-substituierte Styrolderivat keine Reaktivität in der Hydroaminierungsreaktion (Nr. 5). Die Umsetzung des 2-F-Derivats läuft dagegen mit hohen Umsätzen ab (Nr. 4), jedoch wird das Nebenprodukt **C** (Abbildung 7.5) in 22% Ausbeute gebildet. Unter den stark basischen Bedingungen ist hier offensichtlich eine nukleophile *ipso*-Substitution des Fluors möglich. Auch das Hydroaminierungsprodukt von **C** ist GC/MS-analytisch nachweisbar.

**Abbildung 7.5.** (*E*)-1-(1-Hexenyl)-2-(*N*-piperidiny)benzol (**C**) als Nebenprodukt der basenkatalysierten Umsetzung von Piperidin mit 1-(2-Fluorphenyl)hexen.

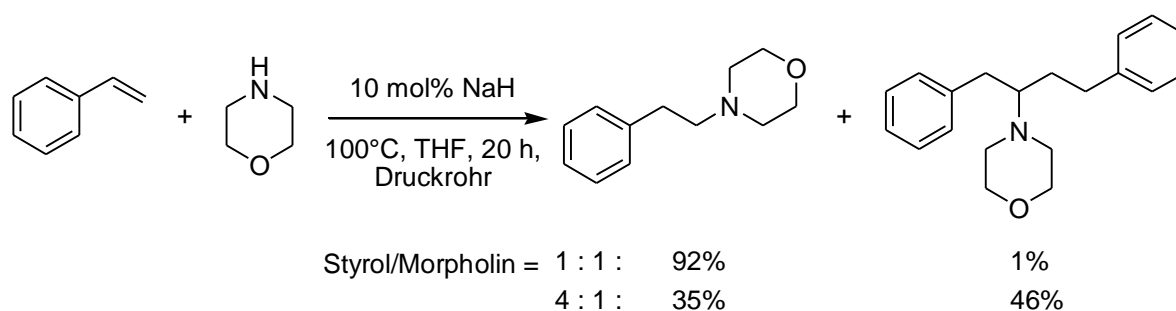
Obwohl die Hydroaminierung der Heck-Produkte deutliche Schwächen bezüglich der erhaltenen Ausbeuten zeigt, kann die vorgestellte Zweistufensynthese durchaus als Variante zu klassischen Darstellungsweisen dienen. Beispielsweise kann das Pharmakon Prolintan in zwei Stufen aus den einfachen und kostengünstigen Ausgangsstoffen Chlorbenzol, 1-Hexen und Pyrrolidin dargestellt werden. Wird in der Hydroaminierungsreaktion mit einem Überschuß an Amin gearbeitet, sind

Gesamtausbeuten von über 60% erreichbar. Eine Selektivitätsverbesserung der Heck-Reaktion zugunsten der linearen Produkte sowie eine Aktivitätsverbesserung im Hydroaminierungsschritt sind allerdings für eine technische Anwendung unerlässlich.

7.3 Natriumhydrid als Präkatalysator für die basenkatalysierte Hydroaminierung von Styrolen

In Kapitel 7.1.1 wurde festgestellt, daß neben *n*-Butyllithium auch Natriumhydrid ein aktiver Präkatalysator für die basenkatalysierte Hydroaminierung von Allylbenzol ist (Tabelle 7.1, S. 74). Natriumhydrid ist als Base bei der Hydroaminierung von Styrolen bisher nicht beschrieben worden. Von *Wegler* und *Pieper* wurde 1950 lediglich elementares Natrium eingesetzt.^[88a] Um die Anwendbarkeit von Natriumhydrid für die basenkatalysierte Hydroaminierung zu überprüfen, wurde Styrol jeweils mit dem sekundären Amin Morpholin, mit dem primären aliphatischen Amin *n*-Butylamin und mit dem aromatischen Anilin umgesetzt.

Die stöchiometrische Reaktion von Styrol und Morpholin unter Zusatz von 10 mol% NaH liefert bei 100°C in THF das Hydroaminierungsprodukt in 92% Ausbeute (Schema 7.8). NaH weist in dieser Reaktion somit eine ähnliche Reaktivität wie der Präkatalysator *n*-BuLi auf (siehe Kapitel 2.4.5.2).



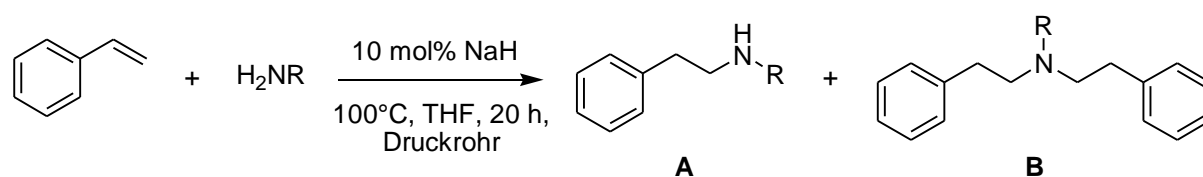
Schema 7.8. NaH-katalysierte Umsetzung von Styrol mit Morpholin.

Sehr vorteilhaft kann das NaH auch als Suspension in Mineralöl eingesetzt werden, das bequem eingewogen werden kann. Allerdings entstehen mit NaH als Base größere Mengen an polymeren Nebenprodukten, die die Aufarbeitung und die Isolierung des Produkts erheblich erschweren. Wird mit einem höheren Styrol/Morpholin-Verhältnis gearbeitet, kann als Hauptprodukt der Reaktion das Hydroaminierungsprodukt eines Styroidimers in bis zu 46% Ausbeute isoliert werden (Schema 7.8).

Hydroaminierungsprodukte von Trimeren des Styrols sind ebenfalls nachweisbar. Diese Ergebnisse machen deutlich, daß die mit der Hydroaminierungsreaktion konkurrierende anionische Olefin-Polymerisation mit NaH als Base sehr schnell abläuft und ein großes Problem darstellt.

Größere Mengen an Polystyrol entstehen ebenfalls bei der entsprechenden Reaktion mit *n*-Butylamin (Tabelle 7.6). Im Vergleich zu *n*-BuLi ist NaH in dieser Reaktion etwas weniger aktiv. Als Nebenprodukt wird das tertiäre Amin **B** (Dihydroaminierungsprodukt) gebildet.

Tabelle 7.6. NaH-katalysierte Umsetzung von Styrol mit Anilin bzw. *n*-Butylamin.^[a]



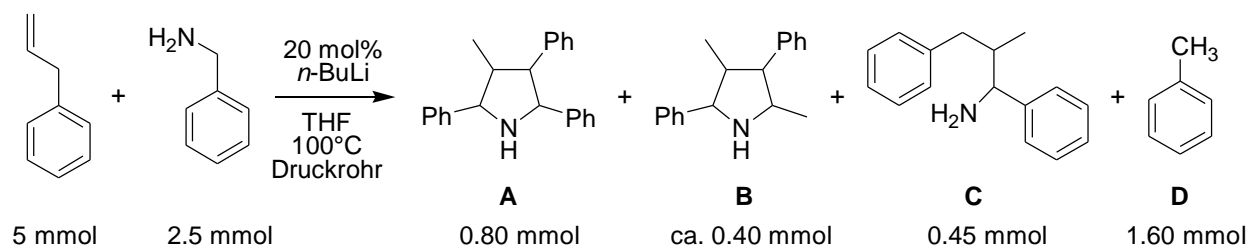
| Amin | Styrol/Amin-Verhältnis | Ausbeute [%] | |
|------|------------------------|---------------|----------------|
| | | sek. Amin (A) | tert. Amin (B) |
| | 1 : 1 | 40 | 10 |
| | 4 : 1 | 21 | 34 |
| | 1 : 1 | 60 | 3 |
| | 4 : 1 | 83 | 12 |

[a] 10 mol% NaH bezogen auf das Amin, 20 h in THF bei 100°C in einem Druckrohr; die Ausbeuten beziehen sich auf das Amin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt.

Interessanterweise katalysiert NaH auch die Hydroaminierung von Styrol mit Anilin in recht guten Ausbeuten. Mit *n*-BuLi ist dagegen keine Reaktion zu beobachten. Wie *Breindl* zeigen konnte (Kapitel 2.4.5.2), ist es für die Reaktion mit Anilin erforderlich, Alkalimetallanilide der höheren Homologen von Lithium und somit nukleophilere Spezies zu bilden. NaH ermöglicht offensichtlich ebenfalls die Bildung von ausreichend reaktiven Natriumaniliden. Zusammenfassend ist NaH jedoch aufgrund der starken Polymerbildung für eine Anwendung ungeeignet und der Einsatz anderer Basen wie *n*-BuLi oder KO^tBu deutlich zu favorisieren.

7.4 Synthese substituierter Pyrrolidine durch basenkatalysierte Umsetzung von Benzylamin mit Styrolderivaten

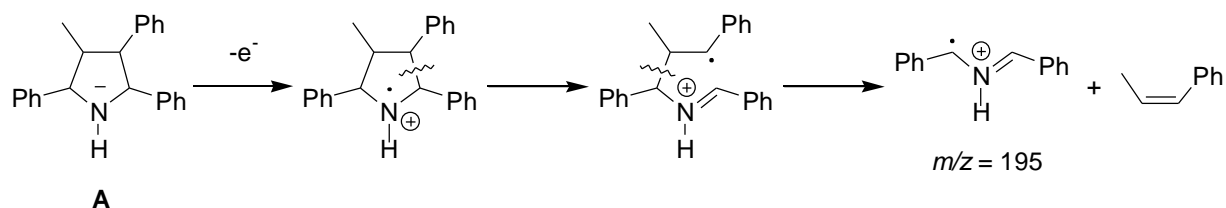
Die Reaktion von Benzylamin mit Allylbenzol führt, wie in Kapitel 7.1.2 kurz erwähnt, bei 100°C nicht zum entsprechenden Hydroaminierungsprodukt. Es findet statt dessen eine Umsetzung zu einer Reihe von Produkten statt. Die Hauptreaktionsprodukte der Reaktion von 2.5 mmol Benzylamin mit 5 mmol Allylbenzol bei 100°C in THF unter Zusatz von 20 mol% *n*-BuLi sind in Schema 7.9 dargestellt. Die entsprechende Reaktion mit *b*-Methylstyrol liefert das gleiche Ergebnis.



Schema 7.9. Umsetzung von Allylbenzol mit Benzylamin bei 100°C unter Zusatz von 20 mol% *n*-BuLi.

Neben Toluol **D** wird als Hauptprodukt der Reaktion das hochsubstituierte Pyrrolidin **A** gebildet. Es sind mehrere Stereoisomere von Verbindung **A** nachweisbar, jedoch überwiegt ein Isomer deutlich. Dieses konnte über säulenchromatographische Trennung isoliert und mittels NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse und Massenspektrometrie charakterisiert werden.

Das CI-Massenspektrum (Isobutan) von Pyrrolidin **A** zeigt neben einem intensiven $[M^+ + 1]$ -Signal bei $m/z = 314$ einen weiteren deutlichen Peak bei $m/z = 195$. Im EI-Massenspektrum dominiert dieses Signal bei $m/z = 195$, es ist dem PhCHNHCHPh^+ -Fragment nach einer charakteristischen Spaltung des Pyrrolidinrings zuzuordnen (Schema 7.10). Für sehr ähnliche Pyrrolidinverbindungen ist dieser Zerfallsweg in der Literatur beschrieben.^[156]



Schema 7.10. Zerfallsweg von Pyrrolidin **A** bei der massenspektrometrischen Charakterisierung.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Pyrrolidin **A** ist in Abbildung 7.6 dargestellt. Die relativ weit tieffeldverschobenen Dubletts bei 4.62 und 4.22 ppm können den beiden CH-Gruppen neben dem Pyrrolidinstickstoffatom zugeordnet werden. Das Signal der benzylichen CH-Gruppe in Position 3 wird als Doppeldublett bei 2.90 ppm detektiert. Bei ca. 2.40 ppm erkennt man ein Multiplett zusammen mit einem überlagerten, sehr breiten Signal des NH-Protons. Das Multiplett zeigt 16 einzelne Peaks einer qdd-Aufspaltung und ist somit eindeutig der CH-Gruppe in Position 2 zuzuordnen. Das Dublett der CH_3 -Gruppe ist schließlich bei 0.92 ppm zu sehen.

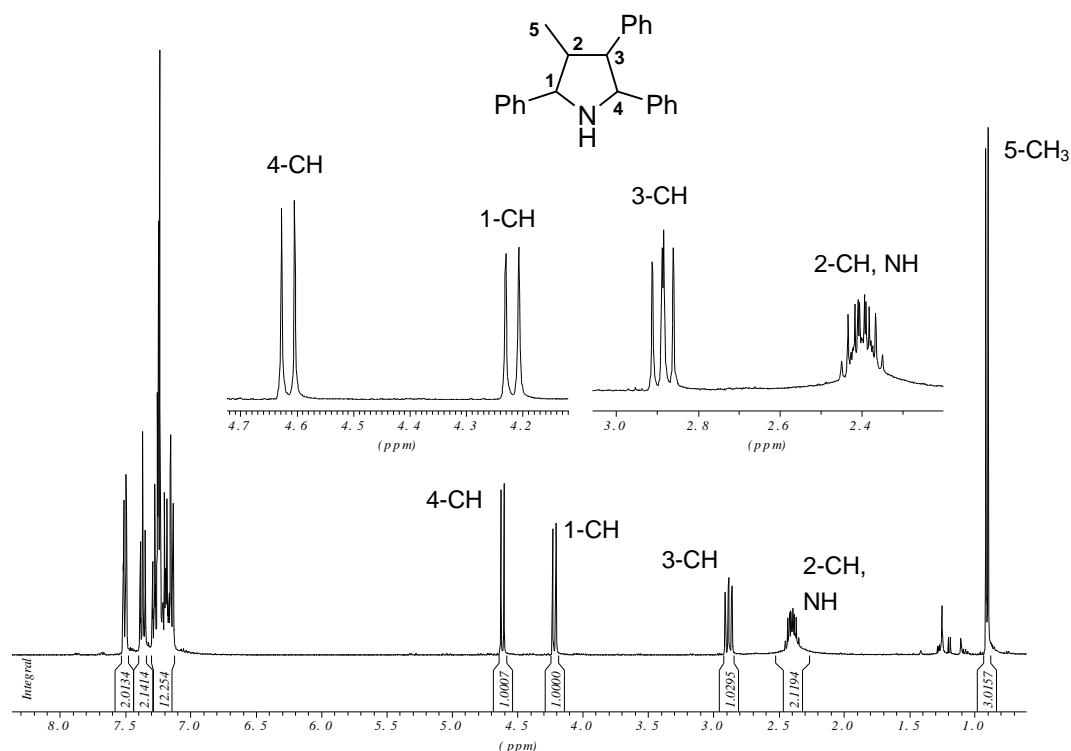


Abbildung 7.6. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Pyrrolidin **A**.

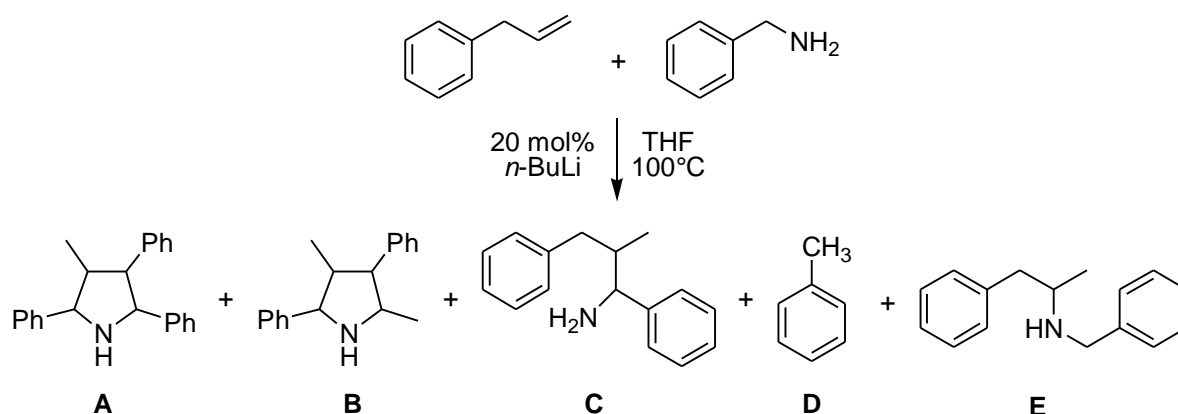
In der Umsetzung von Allylbenzol mit Benzylamin bei 100°C wird neben Pyrrolidin **A** auch noch eine zweite hochsubstituierte Pyrrolidinverbindung (**B**) gebildet (Schema 7.9). Von Produkt **B** können ebenfalls mehrere Isomere massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Neben dem Molpeak ist wiederum das charakteristische Fragment PhCHNHCHCH_3^+ mit $m/z = 133$ zu beobachten. Versuche, die Verbindung **B** zu isolieren und vollständig zu analysieren, waren jedoch erfolglos, da stets Produktgemische erhalten wurden.

Als Nebenprodukt wird schließlich noch Verbindung **C** (als Diastereomergemisch) erhalten (Schema 7.9). Verbindung **C** ist das Produkt einer Addition von Benzylamin an *b*-Methylstyrol.

Jedoch wird nicht wie im Fall der Hydroaminierung eine NH-Gruppe sondern die benzyliche CH-Funktion an die Doppelbindung addiert. Es kommt somit zu einer C–C-Bindungsbildung. Dieses Ergebnis zeigt, daß Benzylamin durch *n*-BuLi nicht allein an der Aminogruppe sondern auch in benzylicher Stellung aktivierbar ist. Der komplizierte Reaktionsverlauf der beschriebenen Umsetzung ist vermutlich auch auf dieses Verhalten zurückzuführen. Das C-Alkylierungsprodukt **C** wird auch in der unter milderen Reaktionsbedingungen stattfindenden Hydroaminierungsreaktion von Benzylamin und Allylbenzol in geringen Ausbeuten gebildet (Kapitel 7.1.2).

Um die Reaktion besser zu verstehen, wurde untersucht, welchen Einfluß das eingesetzte Allylbenzol/Benzylamin-Verhältnis auf die Produktverteilung hat (Tabelle 7.7).

Tabelle 7.7. Einfluß des Olefin/Amin-Verhältnisses auf die Umsetzung von Allylbenzol mit Benzylamin bei 100°C.^[a]



| Allylbenzol / Benzylamin | Umsatz [mmol] | | Ausbeute [mmol] | | | | |
|-----------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-------------|---------------|
| | Allyl- benzol | Benzyl- amin | Pyrrolidin A | Pyrrolidin B | C-Alkyl. C | Toluol D | Hydroam. E |
| 5 : 1 | (4.5) | 2.50 | 0.42 | ca. 0.80 | 0.47 | 1.73 | 0.18 |
| 2 : 1 | 3.65 | 2.50 | 0.80 | ca. 0.40 | 0.45 | 1.60 | - |
| 1 : 1 | 2.42 | 2.30 | 1.00 | ca. 0.10 | 0.40 | 1.05 | - |
| 1 : 5 | 2.50 | (3.0) | 1.25 | - | 0.57 | 1.31 | 0.18 |

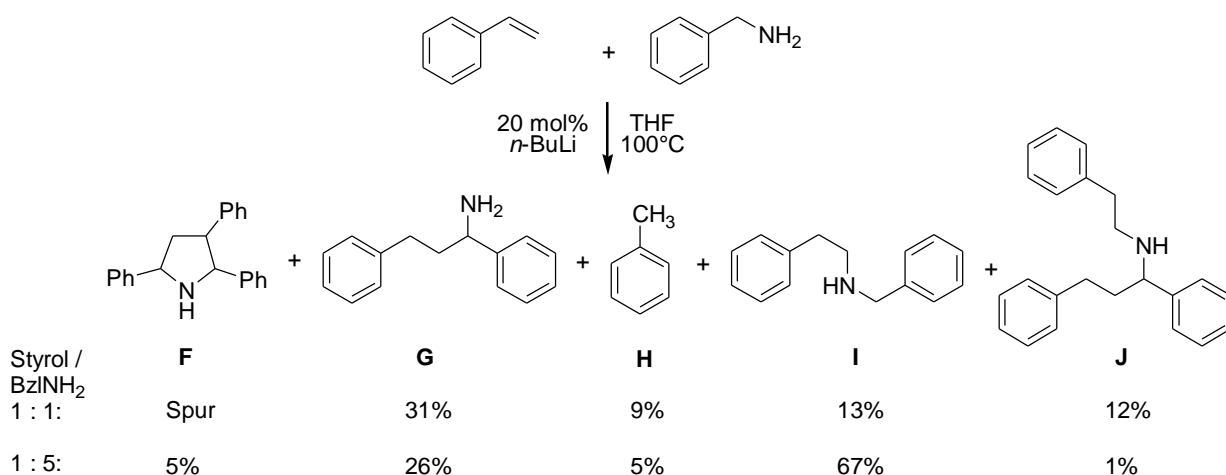
[a] 20 mol% *n*-BuLi bezogen auf die Schlüsselkomponente, 20 h in THF bei 100°C im Druckrohr; die Ausbeuten beziehen sich auf die Schlüsselkomponente und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt.

In Tabelle 7.7 ist zu erkennen, daß unabhängig vom verwendeten Allylbenzol/Benzylamin-Verhältnis das C-Alkylierungsprodukt **C** immer als Nebenprodukt in etwa 20% Ausbeute (bzgl. der Schlüsselkomponente) gebildet wird. Bei einem hohen Überschuß einer Komponente entsteht auch

das Hydroaminierungsprodukt **E** in 7% Ausbeute. Auffällig ist, daß die Summe aller stickstoffhaltigen Produkte geringer ist als der Umsatz an Benzylamin. Es müssen daher in dieser komplizierten Reaktion noch weitere Produkte in niedrigen Ausbeuten entstehen.

Besonders interessant ist der Einfluß des eingesetzten Olefin/Amin-Verhältnisses auf die Bildung der Pyrrolidine **A** und **B**. Wie deutlich zu erkennen ist, wird bei einem Überschuß an Allylbenzol Pyrrolidin **B** und bei einem Aminüberschuß Pyrrolidin **A** bevorzugt gebildet. Toluol **D** entsteht ungefähr in den gleichen Mengen wie **A** und **B** zusammen. Toluol scheint daher ein Nebenprodukt dieser Pyrrolidinbildung zu sein.

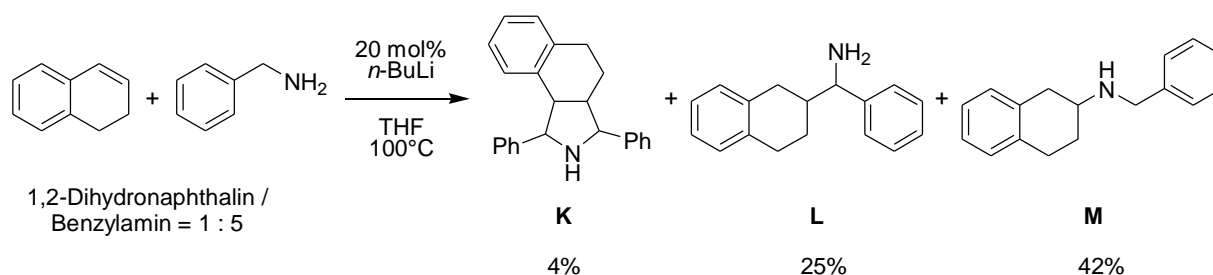
In der Umsetzung von Benzylamin mit weiteren Styrolderivaten sollte geklärt werden, ob die Pyrrolidinbildung auch bei anderen Olefinen auftritt. Die gebildeten Produkte könnten darüber hinaus zum Verständnis der Reaktion beitragen.



Schema 7.11. Umsetzung von Benzylamin mit Styrol unter Zusatz von 20 mol% *n*-BuLi bei 100°C.

Die Reaktion von Benzylamin mit Styrol ist in Schema 7.11 gezeigt. Pyrrolidin **F** wird nur in sehr geringen Mengen gebildet, so daß die Ausbeuten hier anschaulicher in Prozenten (bezüglich der Schlüsselkomponente) angegeben werden. Im Gegensatz zur Reaktion mit Allylbenzol ist bei Styrol die Umsetzung zum Hydroaminierungsprodukt **I** und zur C-alkylierten Verbindung **G** deutlich schneller als die Pyrrolidinbildung. Vermutlich ist dieses Verhalten auf sterische Gründe zurückzuführen. Styrol ist z.B. in der Hydroaminierung wesentlich reaktiver als Allylbenzol bzw. *b*-Methylstyrol. Dies wird auch an der Bildung von Verbindung **J** deutlich, die durch Reaktion von Verbindung **G** mit Styrol entsteht.

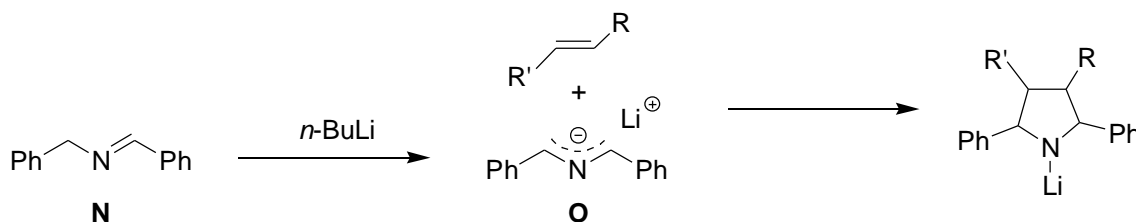
Auch in der Reaktion von 1,2-Dihydronaphthalin mit Benzylamin ist die Hydroaminierung und C-Alkylierung von 1,2-Dihydronaphthalin gegenüber der Pyrrolidinbildung deutlich bevorzugt (Schema 7.12). 1,3-Diphenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-benzo[*e*]isoindol (**K**) kann höchstens in 4% Ausbeute isoliert werden.



Schema 7.12. Umsetzung von Benzylamin mit 1,2-Dihydronaphthalin bei 100°C in THF unter Zusatz von 20 mol% *n*-BuLi.

Es können somit zusammenfassend nur bei der Reaktion von Allylbenzol mit Benzylamin größere Mengen an Pyrrolidinen erhalten werden. Für eine erfolgreiche Pyrrolidinbildung ist es offensichtlich notwendig, daß das Olefin eine geringe Reaktivität in der Hydroaminierungsreaktion bzw. der C-Alkylierung aufweist.

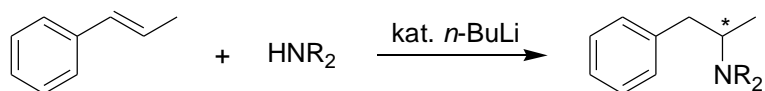
Basierend auf Ergebnissen zur Synthese sehr ähnlicher Pyrrolidinverbindungen,^[156,157] wird für die hier beschriebene Pyrrolidinbildung eine 1,3-anionische [3+2]-Cycloaddition eines 2-Azaallylanions mit dem Olefin angenommen (Schema 7.13). Die Darstellung der Azaallyllithiumverbindung **O** aus Imin **N** sowie die anschließende Cycloaddition mit Styrolderivaten sind in der Literatur ausführlich beschrieben.^[158] Imin **N** kann bei den vorliegenden Versuchen ebenfalls GC/MS-analytisch nachgewiesen werden. Die Entstehung von Imin **N** (oder ähnlicher Imine) in der vorgestellten Reaktion ist bisher jedoch ungeklärt. Aufgrund der geringen Anwendungsbreite der Reaktion wurden jedoch keine weiteren Untersuchungen dazu durchgeführt.



Schema 7.13. 1,3-Anionische Cycloaddition als Möglichkeit zum Aufbau von Pyrrolidinen.

7.5 Studien zur enantioselektiven basenkatalysierten Hydroaminierung

Die in Kapitel 7.1 vorgestellte basenkatalysierte Hydroaminierung von Allylbenzol bzw. *b*-Methylstyrol ermöglicht unter relativ milden Bedingungen (meist 23 – 50°C) die Darstellung von Amphetaminderivaten. Wie in Schema 7.14 gezeigt, wird dabei ein Chiralitätszentrum aufgebaut.



Schema 7.14. Hydroaminierung von *b*-Methylstyrol unter Ausbildung eines Chiralitätszentrums.

Die Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen ist vor allem für die Produktion von Pharmaka und Agrochemikalien von sehr großer Bedeutung. Sehr oft weist nur eines der Enantiomere die gewünschte Eigenschaft auf, und im Extremfall kann das „falsche“ Enantiomer sogar toxische oder teratogene Eigenschaften haben, wie das Beispiel Thalidomid (Contergan®) gelehrt hat. Im Bereich der Amphetamine zeigen Verbindungen mit (*R*)-Konfiguration meist halluzinogene Eigenschaften, das (*S*)-Enantiomer wirkt dagegen stimulierend auf das Zentralnervensystem.^[90]

Eine enantioselektive Darstellung von Amphetaminen über eine basenkatalysierte Hydroaminierung ist somit äußerst interessant.

7.5.1 Voraussetzungen einer chiralen Induktion

Bisher sind keine Arbeiten zu einer enantioselektiv geführten basenkatalysierten Hydroaminierung bekannt. Es ist daher notwendig, zunächst die Voraussetzungen und Möglichkeiten einer Chiralitätsinduktion in der vorliegenden Reaktion zu klären.

Als katalytisch aktive Spezies bei der *n*-BuLi-katalysierten Hydroaminierung wird ein Lithiumamidkomplex angenommen, in dem das Lithium vierfach koordiniert vorliegt. In der Literatur wurde beispielsweise eine Spezies diskutiert, die mit zwei Aminmolekülen einen Sechsring bildet (Abbildung 7.7).^[85b] Zwei Donorlösemittelmoleküle wie THF besetzen die beiden freien Koordinationsstellen am Lithium.

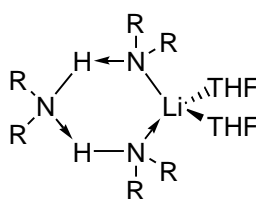


Abbildung 7.7. Katalytisch aktiver Lithiumamidkomplex.^[85b]

Bei Ersatz der beiden THF-Moleküle durch chirale Liganden wäre die Bildung chiraler Lithiumamid-Spezies möglich, die dann unter geeigneten Reaktionsbedingungen die asymmetrische Induktion in der Hydroaminierung erlauben könnten.

Ausführlich ist bereits die enantioselektive Addition von Organolithiumverbindungen an z.B. Carbonylverbindungen, Imine, Epoxide oder an konjugierte Systeme untersucht worden.^[159] Darüber hinaus ist auch die asymmetrische Cyclisierung von Alkenlithiumverbindungen^[160] und die enantioselektive Addition von Organolithiumverbindungen an Styrole^[161] in der Literatur beschrieben. Als chirale Liganden werden dabei fast ausschließlich Diether-, Diamino- oder Aminoetherverbindungen eingesetzt. Sehr viel seltener werden Bisoxazoline, Polyether oder Polyamine verwendet.

Ausführliche Untersuchungen zur Koordination polydentater Amino- und Etherliganden an Lithiumamide wurden von *Collum et al.* durchgeführt.^[162] Die Arbeiten zeigen, daß in Abhängigkeit der eingesetzten Liganden (Art und Menge), Amide und Lösemittel sehr unterschiedliche Strukturen und Aggregate in Lösung vorliegen können. Dabei kann der polydentate Ligand sowohl h^1 - als auch h^2 -gebunden sein. Sehr oft werden in unpolaren Lösemitteln komplexe Gemische der unterschiedlichen Aggregate erhalten. Hauptsächlich konnten jedoch monomere und dimere Strukturen nachgewiesen werden (Abbildung 7.8). Donorlösemittel wie THF verdrängen die Liganden relativ leicht.

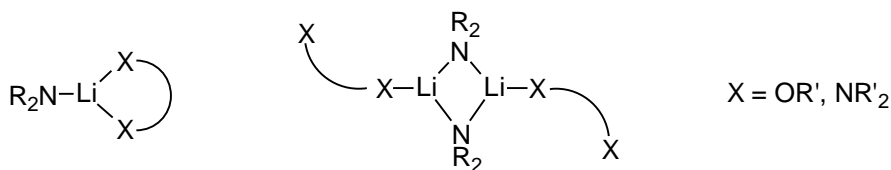


Abbildung 7.8. Monomere und dimere Lithiumamid-Spezies in Anwesenheit von Diamino-, Diether- oder Aminoetherliganden.

Für erste Untersuchungen zur asymmetrischen basenkatalysierten Hydroaminierung bieten sich ebenfalls diese gut beschriebenen, bekanntermaßen gut lithiumkomplexierenden Diamino- und Dietherverbindungen als chiralitätsinduzierende Liganden an. Im Idealfall sollten sich monomere Lithiumamid-Spezies nach Abbildung 7.8 ausbilden. Koordination eines Olefins führt dann zu einer Zwischenstufe, die den nukleophilen Angriff des Amids auf das Olefin ermöglicht (Abbildung 7.9).

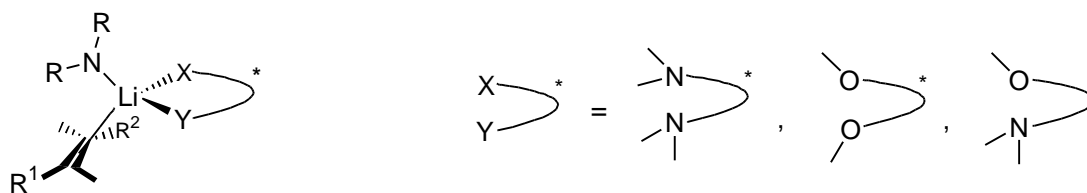


Abbildung 7.9. Postulierte aktive Zwischenstufe bei der basenkatalysierten Hydroaminierung mit chiralen bidentaten Liganden.

Die Addition des chiralen Lithiumamids an das Olefin kann von der *Re*- oder der *Si*-Seite erfolgen. Der chirale Ligand sollte durch geeignete sterische Abschirmung eine Konformation des Übergangszustands so begünstigen, daß ein Enantiomer bevorzugt gebildet wird.

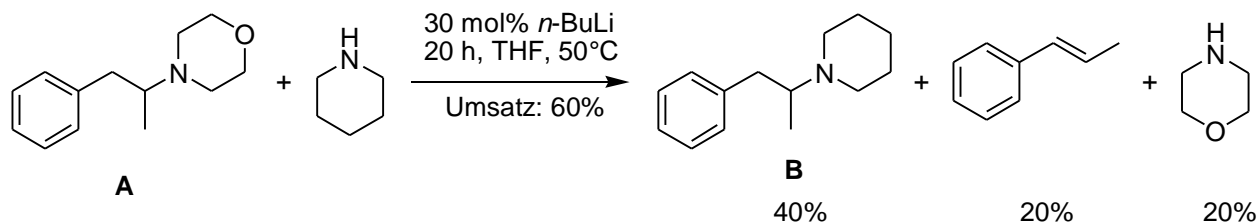
Für eine erfolgreiche Stereoselektion in Reaktionen mit lithiumorganischen Reagenzien ist es sehr oft notwendig, bei tiefen Temperaturen und mit schwach koordinierenden Lösemitteln zu arbeiten, um stabile Ligand-Lithium-Komplexe zu garantieren. Meist wird bei $-100 - 0^{\circ}\text{C}$ gearbeitet, und es werden unpolare Lösemittel wie Toluol oder aliphatische Kohlenwasserstoffen verwendet.

Im Gegensatz zu den meisten beschriebenen Hydroaminierungsreaktionen erlaubt die in dieser Arbeit untersuchte Hydroaminierung von Allylbenzol eine Reaktion unter relativ milden Bedingungen. In Abhängigkeit vom Amin kann auch bei Raumtemperatur gearbeitet werden. Niedrigere Temperaturen sind jedoch kaum möglich, da unter 20°C nur sehr geringe Produktausbeuten erhalten werden. Eine Reaktionsführung in Toluol oder Pentan ist möglich. Zusätze wie TMEDA zeigen in diesen unpolaren Lösemitteln deutlich reaktionsbeschleunigende Wirkung. Eine entsprechende Aktivitätssteigerung sowie eine gleichzeitig erfolgende Stereoselektion erscheint bei Verwendung chiraler Liganden somit durchaus möglich.

Einige Merkmale der basenkatalysierten Hydroaminierung sind jedoch in Bezug auf eine erfolgreiche ligandinduzierte Chiralitätsübertragung als kritisch zu betrachten. Zum einen wird mit

einem Amin als Edukt gearbeitet, das wie der chirale Ligand gut an das Lithium koordinieren und diesen verdrängen kann. Nach den Ergebnissen von *Collum et al.*^[162] erscheint zumindest eine teilweise Dissoziation des Liganden durchaus möglich. Tiefe Reaktionstemperaturen sollten die entropisch begünstigte Koordination des chelatisierenden Liganden fördern. Wie bereits erwähnt, ist jedoch keine bzw. kaum eine Hydroaminierungsaktivität unterhalb von 20°C festzustellen. Es muß daher vermutlich mit einer hohen Ligandkonzentration gearbeitet werden. Ob einheitliche Strukturen oder Aggregate in Lösung vorliegen, ist zudem fraglich. Ein weiteres Problem könnte die schnell verlaufende basenkatalysierte (*E*)-(*Z*)-Isomerisierung des Olefins darstellen. Bei *b*-Methylstyrol liegt beispielsweise unter den Reaktionsbedingungen immer ein Gemisch mit ca. 3 – 4% des (*Z*)-Isomers vor.

Für eine enantioselektive Reaktion ist eine irreversible Produktbildung essentiell. Die in dieser Arbeit untersuchten Hydroaminierungsprodukte von Styrolderivaten sind jedoch sehr empfindlich gegenüber Basen. Wie der in Schema 7.15 dargestellte Versuch zeigt, kommt es bei 50°C und in Gegenwart von *n*-BuLi zu einer „Umaminierung“, d.h. Piperidin ersetzt das Morpholin im Amphetaminprodukt **A**. Zudem ist auch die einfache Spaltung des Amphetamins **A** zu *b*-Methylstyrol und Morpholin festzustellen.



Schema 7.15. Umsetzung von Amphetamin **A** mit Piperidin zur Untersuchung der Reversibilität der Hydroaminierungsreaktion.

Wird die Reaktion jedoch in umgekehrter Richtung, d.h. mit dem Piperidin-Produkt **B** und Morpholin, und bei Raumtemperatur durchgeführt, so ist nur ein sehr geringer Umsatz (< 5%) zu beobachten. Daher scheint eine irreversible Addition zumindest bei Raumtemperatur möglich und eine asymmetrische Hydroaminierung durchführbar zu sein.

7.5.2 (–)-Sparteïn als chiraler Ligand in der Hydroaminierung

Zur Überprüfung des dargelegten Konzepts wurde die *n*-BuLi-katalysierte Umsetzung von Piperidin mit *b*-Methylstyrol bzw. Allylbenzol unter Zusatz von chiralen Diamino- und Dietherliganden untersucht. Die Produkte wurden zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses säulenchromatographisch isoliert und mittels chiraler HPLC analysiert.

Das Lupinen-Alkaloid (–)-Sparteïn ist einer der am häufigsten und mit großem Erfolg eingesetzten chiralen Liganden für lithiumorganische Umsetzungen.^[163] (–)-Sparteïn bietet sich daher als kostengünstiger und kommerziell erhältlicher chiraler Ligand für orientierende Untersuchungen an.

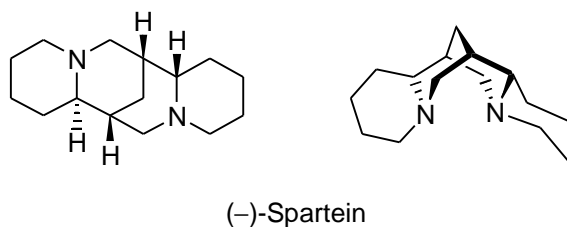
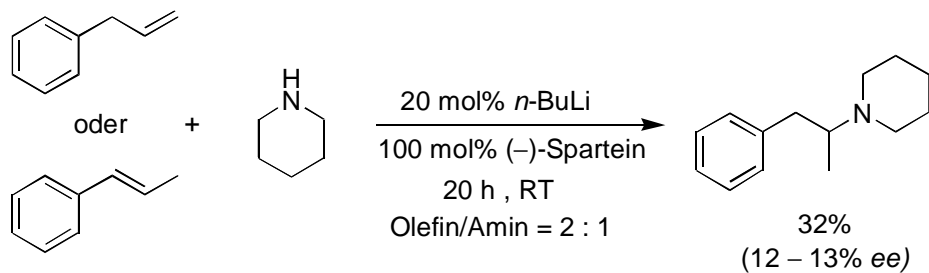


Abbildung 7.10. Struktur von (–)-Sparteïn.

In einem ersten Experiment wurde die Umsetzung von Allylbenzol bzw. *b*-Methylstyrol mit Piperidin unter Zusatz von 20 mol% *n*-BuLi und einem hohen Überschuß an (–)-Sparteïn (100 mol%) untersucht. Das isolierte Produkt weist einen reproduzierbaren, geringen Enantiomerenüberschuß von 12 – 13% auf, unabhängig davon, ob Allylbenzol oder (*E*)-*b*-Methylstyrol eingesetzt wird. Die Reaktion ist zwar in Bezug auf (–)-Sparteïn nicht katalytisch, jedoch zeigt das Ergebnis, daß eine chirale Induktion in der basenkatalysierten Hydroaminierung möglich ist.



Schema 7.16. Umsetzung von *b*-Methylstryol oder Allylbenzol mit Piperidin unter Zusatz von 20 mol% *n*-BuLi und 100 mol% (–)-Sparteïn.

Tabelle 7.8 zeigt die Abhängigkeit der Ausbeute und des Enantiomerenüberschusses vom verwendeten Lösemittel, der Temperatur und der eingesetzten (–)-Sparteineinmenge.

Tabelle 7.8. Basenkatalysierte Hydroaminierung von Allylbenzol mit Piperidin unter Zusatz von (–)-Sparteinein.^[a]

| Lösemittel | T [°C] | (–)-Sparteinein [mol%] | Ausbeute [%] | ee [%] |
|------------------------|-----------------|------------------------|--------------|--------|
| THF | RT | 100 | 88 | 1 |
| MTBE | RT | 100 | 28 | 4 |
| OEt₂ | RT | 100 | 19 | 8 |
| Pentan | RT | 100 | 25 | 10 |
| Pentan | 50 | 100 | 84 | 4 |
| Toluol | RT | 100 | 43 | 11 |
| Toluol | 0 | 100 | 4 | 15 |
| Toluol | -78 ? RT | 100 | 42 | 11 |
| Toluol | 50 | 100 | 81 | 7 |
| Toluol | RT | 25 | 34 | 0 |
| Toluol | RT | 50 | 40 | 9 |
| Toluol | RT | 75 | 43 | 11 |
| Toluol | RT | 200 | 50 | 12 |
| Toluol | RT | 300 | 49 | 14 |

[a] Allylbenzol/Piperidin = 2 : 1, mol% (–)-Sparteinein bezogen auf Piperidin, 25 mol% *n*-BuLi bezogen auf Piperidin, 20 h; die Ausbeuten beziehen sich auf Piperidin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiraler HPLC bestimmt.

Wie erwartet^[162,160,164] wird mit dem relativ stark koordinierenden Lösemittel THF ein praktisch racemisches Produkt gebildet. Methyl*tert*butylether und Diethylether verdrängen chirale Liganden am Lithium nicht so leicht wie THF,^[160,164] so daß hier geringe Enantiomerenüberschüsse erhalten werden. Am besten sind jedoch die unpolaren Lösemittel Pentan und Toluol für die Reaktion geeignet. In Toluol werden dabei höhere Ausbeuten und reproduzierbar geringfügig höhere *ee*'s (11%) erzielt. Bei 0°C kann das Produkt lediglich in 4% Ausbeute isoliert werden, der *ee* ist mit 15% erwartungsgemäß etwas höher als bei Raumtemperatur oder 50°C. Die Variation der

eingesetzten (-)-Sparteineinmenge zeigt, daß meßbare Enantiomerenüberschüsse erst bei Zusatz von 2 eq. Ligand bzgl. Lithium festzustellen sind. Auch sehr hohe Konzentrationen an (-)-Sparteinein bringen jedoch keine deutlich verbesserten Ergebnisse. Es werden maximal 14 – 15% *ee* erhalten. Zusätze wie LiCl,^[165] KO^tBu oder Cs₂CO₃ sowie die Verwendung von *s*-BuLi^[166] als Base zeigen keinen positiven Einfluß auf die Reaktion.

Um zu überprüfen, ob eine Racemisierung des Produkts während der Reaktion stattfindet, wurden mehrere parallel angesetzte Versuche nach unterschiedlichen Zeiten abgebrochen und jeweils nach Isolierung des Produkts der *ee* bestimmt. Wie in Abbildung 7.11 zu erkennen ist, wird von Beginn der Reaktion an das Produkt mit ca. 10% *ee* gebildet. Eine Racemisierung des Produkts während der Reaktion findet offensichtlich nicht bzw. kaum statt.

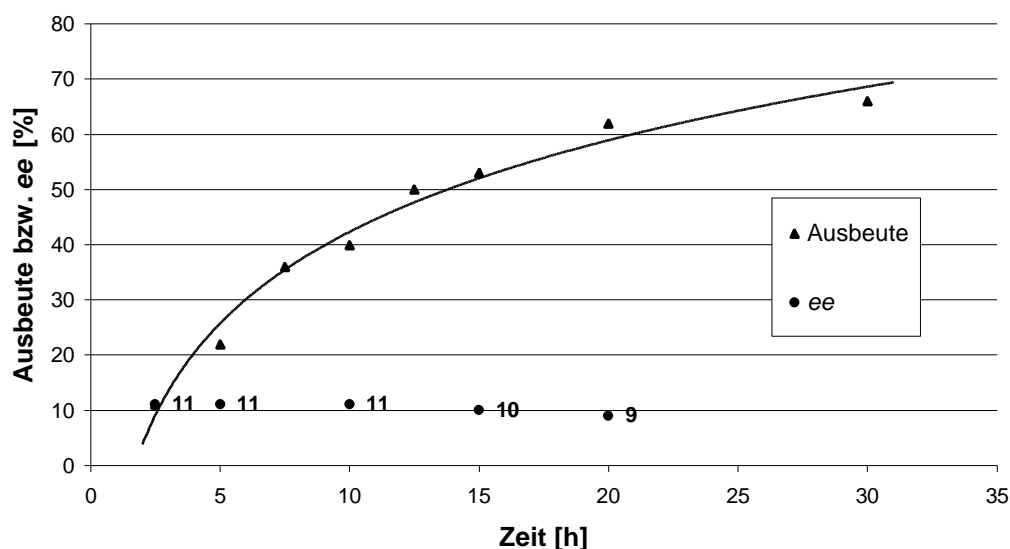


Abbildung 7.11. Zeitabhängigkeit der Ausbeute und des Enantiomerenüberschusses bei der basenkatalysierten Hydroaminierung von Allylbenzol mit Piperidin bei Zusatz von 35 mol% *n*-BuLi und 100 mol% (-)-Sparteinein (RT, Toluol).

Die basenkatalysierte Hydroaminierung wurde schließlich auch mit anderen Substraten unter (-)-Sparteinein-Zusatz durchgeführt (Abbildung 7.12). Zum einen wurde *n*-Butylmethylamin mit Allylbenzol, zum anderen Piperidin mit *α*-Methylstyrol umgesetzt. Es können allerdings wie bei der Reaktion von Allylbenzol mit Piperidin nur sehr geringe Enantiomerenüberschüsse gemessen werden. Bei der Umsetzung von *α*-Methylstyrol ist zu beachten, daß das Chiralitätszentrum nicht an der Stelle aufgebaut wird, an der das Amid-Ion addiert. Statt dessen muß sich für die Einführung von Chiralität ein chirales Carbanion-Lithiumkation-Paar ausbilden, das dann stereoselektiv protoniert wird.

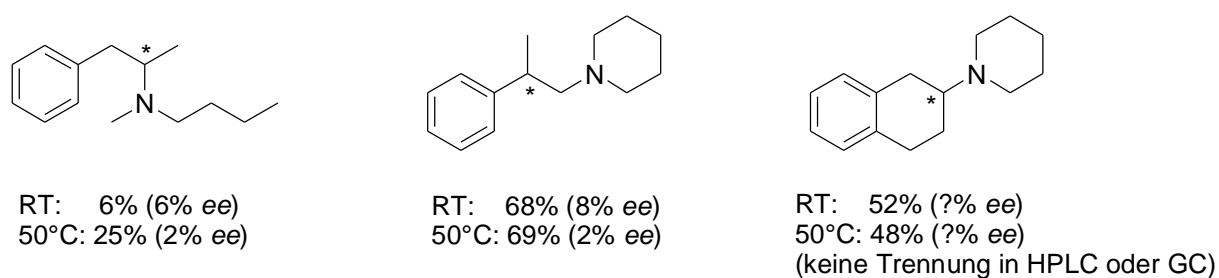


Abbildung 7.12. Durch basenkatalysierte Hydroaminierung mit 20 mol% *n*-BuLi und 100 mol% (–)-Sparteine erhaltene Produkte (Olefin/Amin = 2 : 1, 20 h).

Für das Produkt der Umsetzung von 1,2-Dihydronaphthalin mit Piperidin konnte eine Enantiomertrennung weder über chirale HPLC noch über GC erreicht werden. Das Ergebnis hätte zeigen können, welchen Einfluß die Geometrie der Doppelbindung auf die asymmetrische Umsetzung hat. In 1,2-Dihydronaphthalin ist eine (*Z*)-Geometrie fest vorgegeben.

7.5.3 Chirale bidentate Diamin- und Dietherliganden in der Hydroaminierung

Die Untersuchungen zur asymmetrischen basenkatalysierten Hydroaminierung mit (–)-Sparteine beweisen, daß eine Stereoselektion prinzipiell möglich. Jedoch werden nur geringe Enantioselektivitäten erhalten.

Stärker koordinierende Liganden könnten eventuell bessere Ergebnisse liefern. Dazu wurden in dieser Arbeit literaturbekannte chirale Diamin- und Dietherliganden eingesetzt, die bereits bei anderen asymmetrischen lithiumorganischen Umsetzungen mit Erfolg verwendet wurden.^[159,160,161] In Tabelle 7.9 sind die erhaltenen Versuchsergebnisse zu den getesteten Liganden aufgeführt. Die permethylierten Diaminliganden wurden aus den entsprechenden primären oder sekundären Aminen über Eschweiler-Clarke-Methylierung hergestellt. Chirale Dialkohole dienten als Ausgangsstoffe für die eingesetzten Dietherliganden.

Die beiden rein aliphatischen Diamine (1*R*,2*R*)-(–)-*N,N,N',N'*-Tetramethylcyclohexandiamin (Nr. 2) und (*S*)-(–)-1-Methyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin (Nr. 3) bilden wie TMEDA mit dem Lithium einen Fünfring-Chelatkomplex aus und zeigen eine relativ hohe Aktivität. Es werden gute Ausbeuten um 75% erhalten. Die Liganden scheinen somit zwar gut an das Lithiumamid zu koordinieren und dieses zu aktivieren, jedoch ist eine deutliche Chiralitätsinduktion nicht festzustellen. Eventuell sind die sterischen Eigenschaften für eine Chiralitätsübertragung ungünstig.

Tabelle 7.9. Ligandenscreening zur asymmetrischen basenkatalysierten Hydroaminierung von Allylbenzol mit Piperidin.^[a]

| Nr. | Ligand | Ausbeute [%] | ee [%] | Nr. | Ligand | Ausbeute [%] | ee [%] |
|-----|--------|--------------|--------|-------------------|--------|--------------|---------|
| 1 | | 43 | 11 | 7 ^[b] | | 20 | -6 |
| 2 | | 77 | 3 | 8 | | 0 | - |
| 3 | | 75 | 0 | 9 | | 0 | - |
| 4 | | 8 | 0 | 10 ^[c] | | 0 | - |
| 5 | | 63 | 7 | 11 | | 45 | 17 – 20 |
| 6 | | 18 | 3 | 12 | | 25 | -10 |

[a] Allylbenzol/Piperidin = 2 : 1, 100 mol% Ligand und 25 mol% *n*-BuLi bezogen auf Piperidin, 20 h bei RT in Toluol; die Ausbeuten beziehen sich auf Piperidin und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt; die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiraler HPLC bestimmt; positive und negative *ee*-Werte dienen zur Unterscheidung, welches Enantiomer in erhöhten Mengen gebildet wird; [b] 44 h Reaktionszeit; [c] Zersetzung des Liganden unter Methanolabspaltung.

Der von Diaminostilben abgeleitete Ligand (1*S*,2*S*)-(+)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-diphenylethan-1,2-diamin (Nr. 5) ist durch die zwei Phenylgruppen sterisch anspruchsvoller. Es wird wiederum

eine gute Ausbeute von 63% erreicht, der Enantiomerenüberschuß ist mit 7% allerdings wiederum geringer als bei (-)-Sparteïn (Nr. 1). Das cyclische Derivat (Nr. 6) zeigt keine Vorteile.

Die eingesetzten Binaphthylverbindungen (Nr. 7 – 9) bilden Siebenring-Chelate aus und sollten das Lithium stark abschirmen. Es kommt nur mit dem Diaminoderivat (Nr. 7) zu einer Reaktion. Dabei wird mit geringen 6% *ee* vorzugsweise das Enantiomer gebildet, das mit (-)-Sparteïn benachteiligt entsteht.* Die Dietherverbindungen (Nr. 8, 9) blockieren das Lithium scheinbar und zeigen keine Reaktivität.

Als weitere Sauerstoffdonorliganden wurden schließlich vom Hydrobenzoin abgeleitete Diether in der basenkatalysierten Hydroaminierung getestet (Nr. 10 – 12). (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan (Nr. 10) zersetzt sich unter den Reaktionsbedingungen überraschenderweise unter Methanolabspaltung. Eine Stabilisierung kann durch Einführen einer Methylgruppe am Kohlenstoffgerüst erreicht werden (Nr. 11, 12). Die beiden diastereomeren Liganden unter Nr. 11 und 12 zeigen deutliche und reproduzierbare Enantiomerenüberschüsse. Mit 17 – 20% *ee* (mehrere Versuchswiederholungen) liefert (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylpropan die besten in dieser Arbeit erreichten Werte.

Zusammenfassend konnte in den durchgeführten Untersuchungen zum ersten Mal eine Stereoselektion in der basenkatalysierten Hydroaminierung von Styrolderivaten erzielt werden. Es werden jedoch auch mit einem großen Ligandüberschuß nur geringe Enantiomerenanreicherungen beobachtet. Mögliche Gründe für das Fehlen einer hohen chiralen Induktion wurden bereits erläutert (Kapitel 7.5.1). Die Ergebnisse lassen jedoch vermuten, daß bei der im Vergleich zu anderen lithiumorganischen Umsetzungen hohen Temperatur von ca. 20°C keine ausreichende Stabilität der chiralen Lithiumamide garantiert werden kann. Stärker koordinierende Liganden mit einem großen sterischen Anspruch könnten in Zukunft verbesserte Resultate liefern.

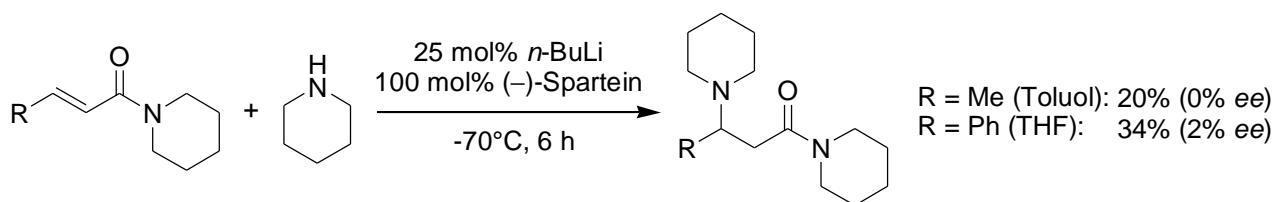
* Eine absolute Konfigurationsbestimmung der Produkte wurde aufgrund der nur geringen Anreicherungen der enantiomeren Produkte nicht durchgeführt.

7.5.4 Untersuchungen zur enantioselektiven basenkatalysierten Addition von Aminen an *a,b*-ungesättigte Carbonylverbindungen

Aktiviert, d.h. elektronenakzeptorsubstituierte (z.B. CN, COR, COOR, CONR₂), Olefine lassen sich im Gegensatz zu den bisher beschriebenen olefinischen Substraten relativ leicht hydroaminieren.^[167] Acrylnitril wird beispielsweise auch in technischem Maßstab aminiert.^[168] Die Reaktion ist unter 1,4-Addition teilweise auch ohne Zusatz eines Katalysators möglich. Basisch oder saurer katalysierte Umsetzungen wurden jedoch auch beschrieben.

Eine katalytische, enantioselektive Aminaddition an Acrylsäurederivate bietet einen sehr eleganten Zugang zu chiralen *b*-Aminosäurederivaten. *b*-Aminosäuren sind wichtige Bausteine zur Synthese von Peptidanaloga, Lactamen und optisch aktiven Aminoalkoholen und Diaminen.^[169] Diastereoselektive Verfahren zur entsprechenden Hydroaminierung wurden ausführlich bearbeitet,^[170] katalytische enantioselektive Varianten sind dagegen kaum möglich.^[171] Lewis-Säuren und -Basen katalysieren beispielsweise die Addition von Aziden, Benzylaminen und Hydroxylaminderivaten an substituierte Acrylsäureverbindungen. In einigen, sehr wenigen Fällen konnten die entsprechenden Produkte mit hohen Enantioselektivitäten erhalten werden.^[172] Durch Alkyl- oder Arylamine als Edukte werden diese Katalysatorsysteme jedoch deaktiviert.

Basenkatalysierte Aminierungen von aktivierten Olefinen sind bereits bei sehr niedrigen Temperaturen möglich.^[167] Um die zuvor beschriebene asymmetrische basenkatalysierte Hydroaminierung mit *n*-BuLi und chiralen Liganden auch bei tiefen Temperaturen auf ihre Anwendbarkeit zu testen, wurden mit den Substraten (*E*)-Zimtsäurepiperidinylamid und (*E*)-Crotonsäurepiperidinylamid entsprechende Umsetzungen unter Zusatz von (–)-Sparteïn durchgeführt (Schema 7.17). Es wird jedoch auch bei –70°C keine Anreicherung eines Enantiomeren beobachtet. Unter Umständen verhindert hier die Bildung von oligomeren Lithiumamid-Aggregaten eine Stereoselektion.



Schema 7.17. Hydroaminierung von *a,b*-ungesättigten Amiden unter Zusatz von (–)-Sparteïn.

8 Katalysatorscreening zur Hydroaminierung aliphatischer Alkene

Die Entwicklung von kombinatorischen Methoden in der Chemie eröffnet speziell für die pharmazeutische Wirkstoffforschung und allgemein die chemische Industrie enorme Perspektiven. Neue Wege der Miniaturisierung, Parallelisierung und Automatisierung können zusammen mit Methoden der kombinatorischen Synthesechemie dazu beitragen, Zeit und Kosten für die Entwicklung von neuen Wirkstoffen und Verfahren drastisch zu reduzieren. Auch in der Katalyseforschung kommen diese Methoden in zunehmendem Maße zum Einsatz.^[173]

In der Katalyseforschung gehört das Screening von unterschiedlichen Katalysatorsystemen und Liganden zu einer der wichtigsten Aufgaben. Ist ein aktiver Katalysator für eine Reaktion gefunden, schließen sich weitere Routinarbeiten wie die Untersuchung von verschiedenen Reaktionsbedingungen an. Dabei sind eine Reihe von möglichen Parametern zu berücksichtigen (Abbildung 8.1), die oft nicht unabhängig voneinander auf das Reaktionsgeschehen einwirken. Unter dem Leitsatz „*Kreativität dem Menschen, Routine der Maschine*“^[174] können kombinatorische Methoden helfen, diese Arbeiten effektiver, systematischer und schneller durchzuführen.

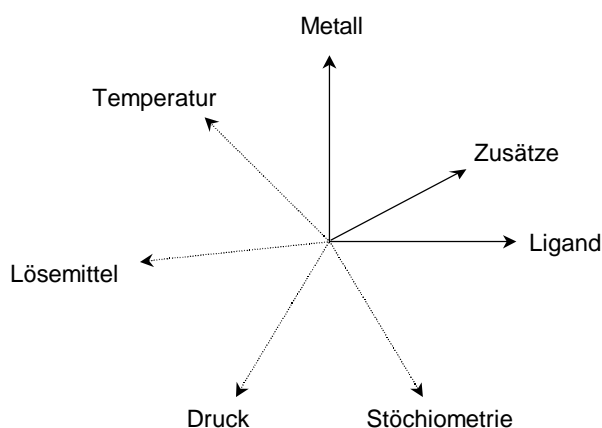


Abbildung 8.1. Mögliche Einflußgrößen bei der Katalysatorentwicklung.

Wie bereits ausführlich berichtet (Kapitel 2.4), ist bis dato eine effektive Hydroaminierung von aliphatischen Olefinen nicht möglich. Insbesondere die Anti-Markovnikov-Hydroaminierung wäre für die technische Aminproduktion jedoch von größtem Interesse. Basierend auf den Erfahrungen zur rhodium- und zur basenkatalysierten Hydroaminierung im Arbeitskreis sollte im Rahmen der

vorliegenden Arbeit ein neues Konzept zur Aminierung von nicht-aktivierten aliphatischen Olefinen untersucht werden. Es sollten neue duale Katalysatorsysteme mit einer Komponente zur Aminaktivierung und einer zweiten zur Olefinaktivierung entwickelt werden. Um ein effektives Screening von Katalysatoren und Reaktionsbedingungen zu ermöglichen, wurde dabei auch ein Laborroboter eingesetzt, der in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Stoll am Institut für Meß- und Sensortechnik (Universität Rostock) entwickelt wurde.

8.1 Katalysatorscreening mit Hilfe eines Laborroboters

Im Arbeitskreis werden seit Jahren mit Erfolg sogenannte Druckrohre zur schnellen Testung von Katalysatoren und Reaktionsbedingungen eingesetzt. Diese bestehen aus bruchfestem Panzerglas und erlauben eine Reaktionsführung bis zu einem Überdruck von ca. 10 bar. Es ist daher sehr einfach möglich, auch über dem Siedepunkt des Lösemittels oder der Reaktanden zu arbeiten.

Vom Institut für Meß- und Sensortechnik wurde ein Robotersystem konstruiert, das es erlaubt, diese Druckrohre in einem parallelisierten und automatisierten Arbeitsprozeß einzusetzen. Der Roboter übernimmt dabei alle Schritte der Reaktandendosierung, der Synthese, der Aufarbeitung und der Analyse. Den schematischen Aufbau der eingesetzten Roboteranlage zeigt Abbildung 8.2, in Abbildung 8.3 ist eine Photographie abgebildet.

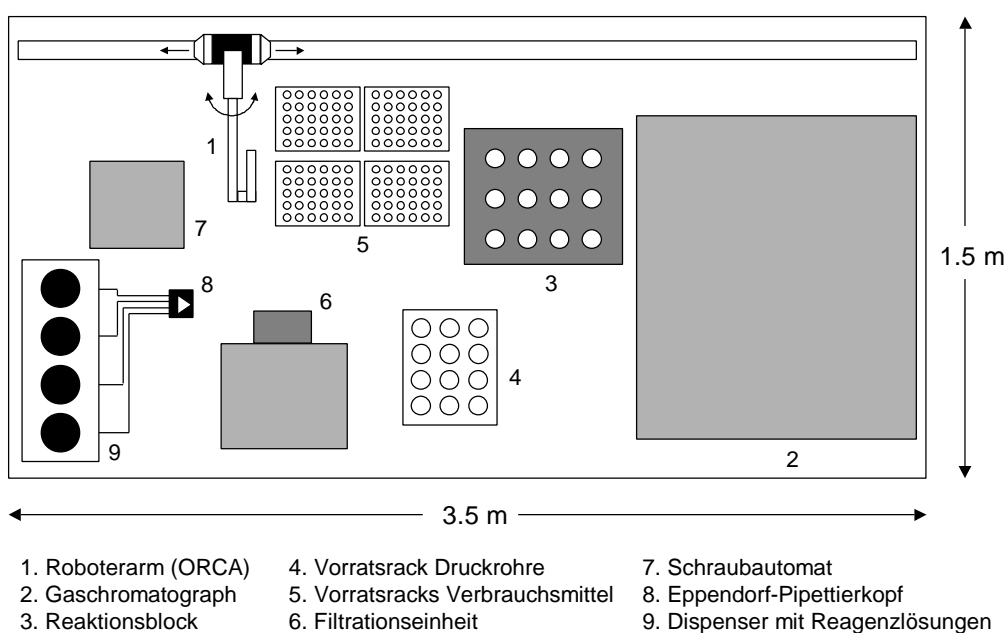


Abbildung 8.2. Schematischer Grundriß der Roboteranlage.



Abbildung 8.3. Bild der Roboteranlage.

Der zentrale Roboterarm (1), der auf einer Linearachse sitzt, ist von den einzelnen Arbeitsstationen und von Bevorratungsracks für die unterschiedlichen Arbeitsmittel umgeben. Die Syntheseinheit verfügt über einen rührbaren Heizblock (3) mit zwölf Stellplätzen (Temperaturbereich 25 – 200°C) sowie über einen Pipettierkopf (8), der mit dem Roboterarm bewegt werden kann. In gesonderten Vorratsbehältern (9) befinden sich die Reagenzlösungen. Das Öffnen, Befüllen und Verschließen der Druckrohre wird in einer speziellen Schraubapparatur (7) durchgeführt. Für den Aufarbeitungsprozeß steht eine Filtrationsstation (6) zur Verfügung. Es wird dabei eine Probe für die Analyse des Reaktionsansatzes entnommen. Die Analyse erfolgt im vorliegenden Fall über Gaschromatographie (2), kann jedoch leicht auch auf HPLC umgestellt werden. Über Kanülen im Pipettierkopf und den Vorratsbehältern kann mit Argon gespült werden, so daß auch unter nahezu inerten Bedingungen gearbeitet werden kann.

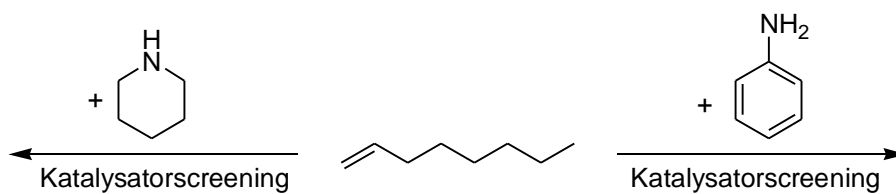
Zu Beginn eines typischen Ablaufs wird die Anlage mit den Reagenzlösungen bestückt und eine Synthesemethode programmiert. Über den Pipettierkopf werden die Reagenzlösungen in ein Druckrohr gegeben. Nach dem Zuschrauben des Druckrohrs wird der Ansatz im Reaktionsblock bei der gewünschten Temperatur zur Reaktion gebracht. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz verdünnt und filtriert. Eine Probe des Reaktionsansatzes wird dann der GC-Analyse zugeführt.

Ein Nachteil des vorgestellten Robotersystems ist, daß keine Feststoffdosierung möglich ist, d.h. diese müssen im Reaktionsgefäß (Druckrohr) vorgelegt oder als Lösungen bereitgestellt werden.

Zudem reagiert das System äußerst empfindlich auf kleinste Geometrieänderungen bei den Arbeitsmitteln wie den Druckrohren. Diese müssen in Probeläufen sorgfältig getestet und ausgewählt werden, um einen störungsfreien Ablauf zu gewährleisten.

8.2 Katalysatorscreening zur Hydroaminierung von 1-Octen

Unter Zuhilfenahme des vorgestellten Laborroboters sollten unterschiedlichste Katalysatorsysteme in der Hydroaminierungsreaktion von 1-Octen getestet werden. 1-Octen wurde als Modellsubstrat für ein aliphatisches Olefin gewählt, da es einfach zu handhaben und kostengünstig ist. Als Aminkomponente wurde Piperidin, als Beispiel für ein aliphatisches Amin, oder das aromatische Anilin verwendet (Schema 8.1).



Schema 8.1. Katalysatorscreening an den Modellreaktionen von 1-Octen mit Piperidin oder Anilin.

Die untersuchten Katalysatorsysteme bestanden zumeist aus zwei Komponenten. Die eine Katalysatorverbindung sollte zur Aktivierung des Olefins dienen. Dazu wurden Lewis-saure Übergangsmetall- und Lanthanoid-Komplexe gewählt, die durch Komplexierung des Olefins die Elektronendichte der Doppelbindung erniedrigen und damit für einen nukleophilen Angriff des Amins aktivieren sollten. Als mögliche Systeme bieten sich z.B. Komplexe von Cu^+ , Ag^+ , Zn^{2+} , Rh^{3+} , Ru^{2+} , Ln^{3+} , etc. an.

Die zweite Komponente sollte zur Aminaktivierung dienen. Zur Aktivierung des Amins eignet sich zum einen die Amidbildung mit Alkalimetallverbindungen und zum anderen die oxidative Aminaddition an niederwertige Komplexe der späten Übergangsmetalle (Kapitel 2.3.2).

Kritisch für den Erfolg der Strategie ist offensichtlich die Verwendung von Lewis-sauren Verbindungen für eine Alkenaktivierung. Das Amin und das Amid konkurrieren mit dem Olefin um die Koordination an der Lewis-Säure und vermögen dieses leicht zu verdrängen und dabei stabile Amin- bzw. Amidkomplexe zu bilden.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------|-----------|---|-----------|-----------|-----------|---|---|--|--|--|-----------|-----------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <u>Li</u> n-BuLi | <u>Be</u> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Na</u> NaO ^t Bu | <u>Mg</u> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>K</u> KO ^t Bu | <u>Ca</u> | <u>Sc</u> | <u>Ti</u> Ti(O ⁱ Pr) ₄ | <u>V</u> | <u>Cr</u> | <u>Mn</u> | <u>Fe</u> | <u>Co</u> | <u>Ni</u> Ni(cod) ₂ Ni/Al ₂ O ₃ /SiO ₂ | <u>Cu</u> CuBr Cu(OTf) ₂ Cu(OTf)-C ₆ H ₆ | <u>Zn</u> ZnCl ₂ Zn(OTf) ₂ | | | | | | | | |
| <u>Rb</u> | <u>Sr</u> | <u>Y</u> | <u>Zr</u> | <u>Nb</u> | <u>Mo</u> | <u>Tc</u> | <u>Ru</u> RuCl ₃ ·xH ₂ O Ru ₃ (CO) ₁₂ RuH ₂ (H ₂) ₂ (PCy ₃) ₂ [Ru(cod)Cl ₂] _x | <u>Rh</u> Rh/C RhCl ₃ [Rh(cod)] ₂ BF ₄ [Rh(cod)Cl] ₂ [Rh(PPh ₃) ₃ Cl] | <u>Pd</u> Pd/C Pd(OAc) ₂ PdCl ₂ Pd(dba) ₂ | <u>Ag</u> AgBF ₄ AgPF ₆ | <u>Cd</u> | | | | | | | | |
| <u>Cs</u> Cs ₂ CO ₃ | <u>Ba</u> | <u>Lu</u> | <u>Hf</u> | <u>Ta</u> | <u>W</u> | <u>Re</u> | <u>Os</u> | <u>Ir</u> [Ir(cod)Cl] ₂ | <u>Pt</u> | <u>Au</u> | <u>Hg</u> | | | | | | | | |
| <u>La</u> La(OTf) ₃ | <u>Ce</u> | <u>Pr</u> | <u>Nd</u> | <u>Pm</u> | <u>Sm</u> | <u>Eu</u> | <u>Gd</u> | <u>Tb</u> | <u>Dy</u> | <u>Ho</u> | <u>Er</u> | <u>Tm</u> | <u>Yb</u> Yb(OTf) ₃ | | | | | | |

Abbildung 8.4. Eingesetzte Metallkomplexe im Katalysatorscreening zur Hydroaminierung von aliphatischen Olefinen.

In Abbildung 8.4 sind die in den Screening-Versuchen eingesetzten Metallkatalysatoren aufgeführt. Als Basenkatalysatoren zur Amidbildung wurden in erster Linie *n*-BuLi und KO^tBu verwendet. Einzelne Versuche sind auch mit NaO^tBu und Cs₂CO₃ durchgeführt worden. Kombiniert wurde diese basische Katalysatorkomponente meist mit Verbindungen der Übergangsmetalle Ti, Ni, Cu, Zn, Ru, Rh, Pd, Ag und Ir sowie mit den Lanthanoidtriflaten von La und Yb. Die Umsetzungen wurden mit je 5 – 10 mol% der Katalysatoren durchgeführt. Es wurde in unterschiedlichen Lösemitteln (v.a. Toluol, THF, Dioxan, DMSO), bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C sowie auch mit stabilisierenden Zusätzen wie Phosphanen (v.a. PPh₃, PCy₃, dppe), TMEDA oder nicht-koordinierenden Säuren (TsOH·H₂O, NH₄PF₆) gearbeitet.

Bei allen durchgeführten Versuchen (über 300 Einzelversuche) konnte keine Hydroaminierungsaktivität festgestellt werden. Nur bei einem Zusatz von hohen Konzentrationen an *n*-BuLi kann, wie bereits früher berichtet,^[81a,83] über eine reine Basenkatalyse das Markovnikov-Produkt der Umsetzung von 1-Octen und Piperidin in sehr geringen Ausbeuten (unter 10%) nachgewiesen werden. Sehr oft wird in den durchgeführten Versuchen eine schnelle Doppelbindungsisomerisierung des 1-Octens beobachtet, insbesondere mit Katalysatorsystemen, die Ru-, Rh- oder Pd-Verbindungen sowie Cs₂CO₃ oder *n*-BuLi beinhalten. Mit Pd-Katalysatoren findet darüber hinaus teilweise eine Umsetzung von Piperidin zu Pyridin statt. Diese Pyridinbildung mit Katalysatoren der Platinmetalle ist in der Literatur beschrieben.^[175]

8.3 Basenkatalysierte Hydroaminierung von Norbornen

Da mit dem aliphatischen Olefin 1-Octen keine Hydroaminierungsaktivität nachgewiesen werden konnte, wurde in weiterführenden Versuchen Norbornen als Olefin eingesetzt. Aufgrund des bicyclischen Ringsystems weist Norbornen eine gespannte und daher sehr reaktive Doppelbindung auf. Bei der Reaktion mit Anilin konnte bereits eine iridium- und eine rhodiumkatalysierte Hydroaminierung von Norbornen verwirklicht werden (Kapitel 2.4.3 und 2.4.4).^[66,67,72]

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde jedoch auch bei der Umsetzung von Norbornen kein neues aktives Katalysatorsystem gefunden. Unter Basenkatalyse mit *n*-BuLi ist allerdings eine deutliche Umsetzung des Norbornens mit Piperidin festzustellen (Tabelle 8.1). Bereits *Lehmkuhl* und *Reinehr* beschrieben kurz die basenkatalysierte Hydroaminierung von Norbornen mit Diethylamin (ca. 5 mol% EtLi, 140°C, 17% Umsatz).^[81e]

Tabelle 8.1 zeigt, daß unter optimierten Reaktionsbedingungen (Toluol, > 120°C, 25 mol% *n*-BuLi / TMEDA) das Hydroaminierungsprodukt **A** von Norbornen und Piperidin in Ausbeuten bis 75% entsteht. Als Nebenprodukt wird stets Verbindung **B** gebildet. *Lehmkuhl* und *Reinehr* konnten in ihren Studien zeigen, daß das zugesetzte TMEDA durch eine Spaltungsreaktion mit Alkylolithium auch eine Quelle für Lithiumdimethylamid sein kann.^[81e] Dieses Dimethylamid reagiert mit dem Norbornen unter Ausbildung von Verbindung **B**.

Wie die ¹³C-NMR-Spektren beweisen, werden bei der Reaktion die *exo*-Produkte gebildet.^[176]

Tabelle 8.1. *n*-BuLi-katalysierte Umsetzung von Norbornen mit Piperidin.^[a]



| Nr. | <i>T</i> [°C] | Norbornen / Piperidin | <i>n</i> -BuLi [mol%] | TMEDA [mol%] | Ausbeute [%] | |
|-----|------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|--------------|-----|
| | | | | | A | B |
| 1 | 150 | 2 : 1 | 10 | 10 | < 1 | < 1 |
| 2 | 150 | 2 : 1 | 25 | 25 | 74 | 3 |
| 3 | 150 | 2 : 1 | 35 | 35 | 67 | 5 |
| 4 | 150 | 2 : 1 | 50 | 50 | 62 | 5 |
| 5 | 150 | 2 : 1 | 25 | 62.5 | 73 | 6 |
| 6 | 80 | 2 : 1 | 25 | 25 | 22 | < 1 |
| 7 | 100 | 2 : 1 | 25 | 25 | 53 | < 1 |
| 8 | 120 | 2 : 1 | 25 | 25 | 73 | 2 |
| 9 | 100 | 4 : 1 | 25 | 25 | 77 | 2 |
| 10 | 100 | 1 : 1 | 25 | 25 | 27 | < 1 |
| 11 | 100 | 1 : 2 | 25 | 25 | 24 | < 1 |

[a] mol% *n*-BuLi und TMEDA bezogen auf die Schlüsselkomponente, 20 h in Toluol; die Ausbeuten beziehen sich auf die Schlüsselkomponente und wurden gaschromatographisch mit Hexadecan als internem Standard bestimmt.

Die vorgestellte Hydroaminierung von Norbornen ist die erste effektive Umsetzung eines rein aliphatischen Olefins mit einem aliphatischen Amin. Erste Versuche zur Produkterweiterung mit den Aminen *n*-Butylamin oder Morpholin zeigen jedoch nur sehr geringe Ausbeuten (unter 10%), so daß eine effektive Reaktion bis dato auf Piperidin (und Dimethylamin) beschränkt ist.

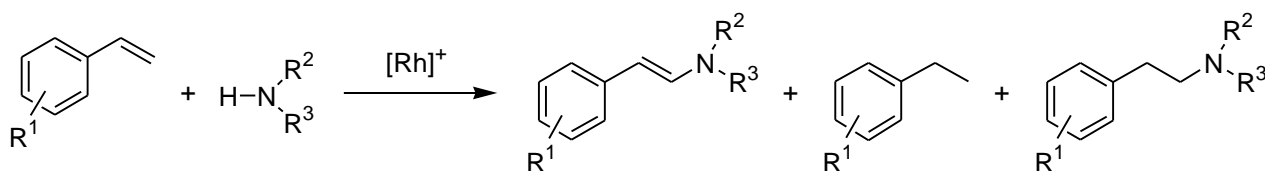
9 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt neue Aspekte der Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen. Durch direkte Addition von Aminen an die C-C-Doppel- oder C-C-Dreifachbindung entstehen dabei Amine, Enamine oder Imine. Gegenüber anderen Synthesemöglichkeiten dieser Verbindungsklassen besitzt die Hydroaminierungsreaktion Vorteile, die für industrielle Anwendungen von großem Interesse sind. Die Hydroaminierung geht von billigen und breit verfügbaren Edukten aus, die in 100% atomökonomischer Weise umgesetzt werden. Der stöchiometrische Anfall von Nebenprodukten wie Salzen wird so vermieden. Zudem werden im Vergleich zu klassischen Substitutionsreaktionen nur in geringen Mengen Mehrfachalkylierungsprodukte gebildet. Die Anforderungen der „Grünen Chemie“ werden daher von der Hydroaminierungsreaktion beispielhaft erfüllt. In der chemischen Technik konnte die Praktikabilität und Effektivität der Hydroaminierung bereits in der zeolithkatalysierten Herstellung von *tert*-Butylamin (BASF)^[26] und im ersten Schritt des *Takasago*-Prozesses zur Mentholherstellung (Basenkatalyse)^[87] gezeigt werden. Trotz der großen Bedeutung der Hydroaminierung ist jedoch bisher kein effektives und breit anwendbares Katalysatorsystem für diese Reaktion bekannt. Die Entwicklung neuer, effizienter Methoden zur Hydroaminierung stellt daher einen wichtigen Forschungsschwerpunkt der modernen Katalyseforschung dar.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insbesondere Untersuchungen zu rhodium- und basenkatalysierten Aminierungsreaktionen durchgeführt. Zunächst standen mechanistische Aspekte der rhodiumkatalysierten Aminierung von Styrolderivaten mit aliphatischen Aminen im Mittelpunkt. In Fortführung dieser Arbeiten konnte eine neue Domino-Chinolin-Synthese durch rhodiumkatalysierte Umsetzung von Styrolen mit Anilinen entwickelt werden. Die erste rhodiumkatalysierte intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen ergänzt diese Übergangsmetallkatalysierten Anwendungen.

Unter Verwendung von Basenkatalysatoren konnte die Hydroaminierung von Styrolderivaten zur effektiven Synthese von Amphetaminderivaten genutzt werden. Dabei wurden speziell Untersuchungen zu einer neuen Domino-Isomerisierung-Hydroaminierungs-Reaktion, zu einer Zweistufensynthese aus Heck-Reaktion und Hydroaminierung sowie Studien zur enantioselektiven Reaktionsführung durchgeführt.

Die Aminierung von Styrolderivaten mittels kationischer Rhodiumkatalysatoren wurde in der Arbeitsgruppe *Beller* in der Vergangenheit intensiv bearbeitet^[75,76] und ist insbesondere aufgrund der einzigartigen Anti-Markovnikov-Selektivität, mit der die Produkte der oxidativen Aminierung und der Hydroaminierung gebildet werden, hoch interessant (Schema 9.1).



Schema 9.1. Rhodiumkatalysierte oxidative Aminierung und Hydroaminierung von Styrolen.

Um weiteren Einblick in den Mechanismus dieser Reaktion zu erlangen, wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von *Prof. Frenking* (Philipps-Universität Marburg) umfangreiche theoretische Untersuchungen begonnen und dazu – im Rahmen dieser Arbeit – unterstützende komplexchemische Experimente durchgeführt. Die theoretischen Untersuchungen sollten helfen, zwischen einem Amin- und einem Olefinaktivierungsmechanismus zu unterscheiden, sowie die Faktoren besser zu verstehen, die eine Hydroaminierung gegenüber der oxidativen Aminierung begünstigen. Durch einen Vergleich der quantenmechanischen Berechnungen mit den experimentellen Ergebnissen sollten die Studien zeigen, ob die theoretisch angesetzten, vereinfachten Modellsysteme und deren Reaktionswege mit den experimentellen Beobachtungen korrelieren.

Die experimentellen Studien beweisen, daß für die theoretischen Berechnungen primär die Edukte der Reaktion, d.h. das Olefin und das Amin, als Liganden des Rhodiums zu berücksichtigen sind. Die quantenmechanischen Studien wurden daher mit dem Modellsystem $\text{Rh(I)}^+/\text{NH}_3/\text{Ethylen}$ begonnen. Erste Ergebnisse dieser Arbeiten zeigen, daß für dieses Modellsystem nicht sicher zwischen einem Amin- und einem Olefinaktivierungsmechanismus unterschieden werden kann. Sowohl aus thermodynamischer als auch kinetischer Sicht weisen beide Reaktionswege energetisch ein sehr ähnliches Profil auf.

Um mögliche Katalyseintermediate und das Ligandaustauschverhalten der kationischen Rhodiumspezies zu untersuchen, wurden verschiedene Rhodiumkomplexe mit möglichen Liganden umgesetzt und in NMR-spektroskopischen Studien analysiert. Dabei wurde zur Charakterisierung der Verbindungen auch die ^{103}Rh -NMR-Spektroskopie angewendet. Es konnten bis dato nicht

beschriebene gemischte Olefin-Amin-Phosphan-Komplexe in Lösung nachgewiesen werden (Abbildung 9.1).

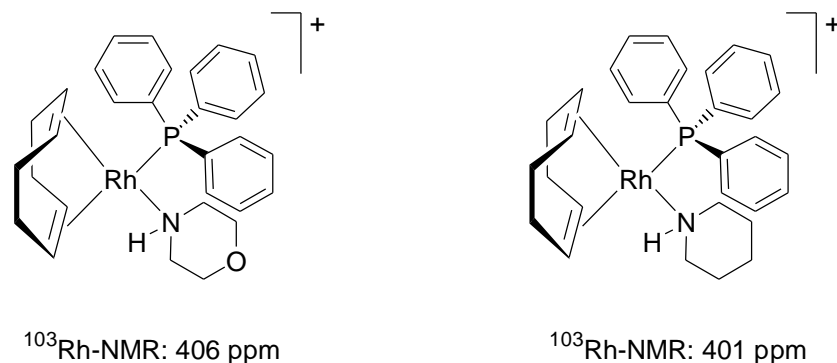
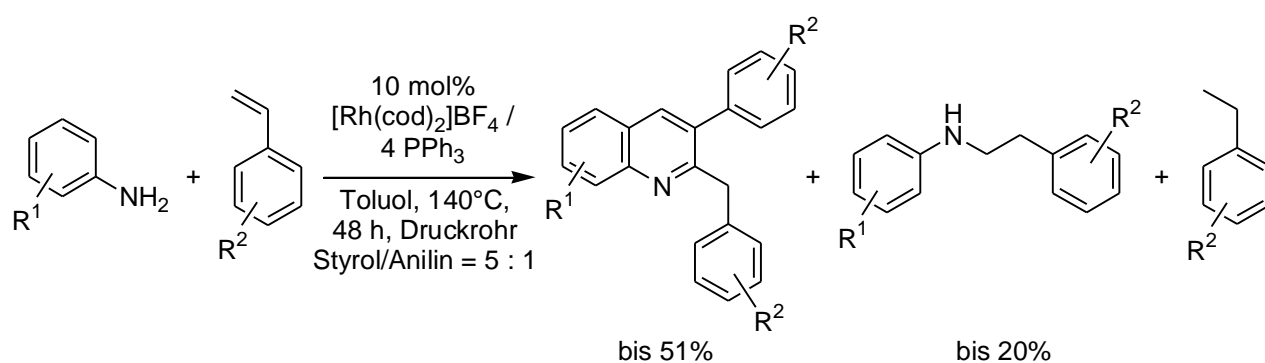


Abbildung 9.1. ^{103}Rh -NMR-spektroskopisch nachgewiesene gemischte Olefin-Amin-Phosphan-Komplexe.

Ein Vergleich der ermittelten ^{103}Rh -NMR-Verschiebungen mit entsprechenden quantenmechanisch berechneten Werten zeigt, daß theoretische Methoden als nützliche Hilfsmittel zur Interpretation von experimentellen Ergebnissen der vorliegenden rhodiumkatalysierten Reaktion dienen können.

In Fortsetzung der Arbeiten zur rhodiumkatalysierten Aminierung von Styrolen führte die Reaktion mit Anilinen als Aminkomponente zu einer neuen Dominoreaktion, mit der direkt Chinolinderivate erhalten werden (Schema 9.2). Als Nebenreaktion wird die Hydroaminierung des Styrols beobachtet.



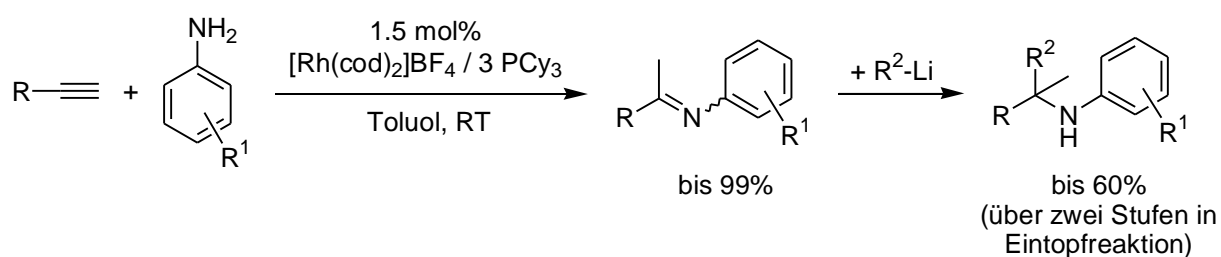
Schema 9.2. Rhodiumkatalysierte Domino-Chinolin-Synthese.

In Zusammenarbeit mit Thiel^[120] konnte eine Reihe von unterschiedlich substituierten Chinolinderivaten dargestellt werden. Für die neue rhodiumkatalysierte Chinolinsynthese wird ein Domino-Mechanismus vorgeschlagen, der als Schlüsselschritte die oxidative Aminierung von Styrol mit Anilin und eine formale Aza-Diels-Alder-Reaktion der entstehenden oxidativen

Additionsprodukte aufweist. Deuteriummarkierungsexperimente konnten den postulierten Mechanismus jedoch nicht zweifelsfrei beweisen, da mit dem Rhodiumkomplex ein ausgeprägtes Deuteriumscrambling zwischen den Reaktanden und den Produkten festzustellen ist. Obwohl die vorgestellte Reaktion noch keine ausgereifte präparative Methode zur Chinolinsynthese darstellt, zeigt die Arbeit interessante neue Aspekte zur Darstellung von Heterocyclen über katalytische Aminierungsreaktionen auf. Es können dabei einfache und kostengünstige Edukte (Olefine und Amine) eingesetzt und salzfrei umgesetzt werden.

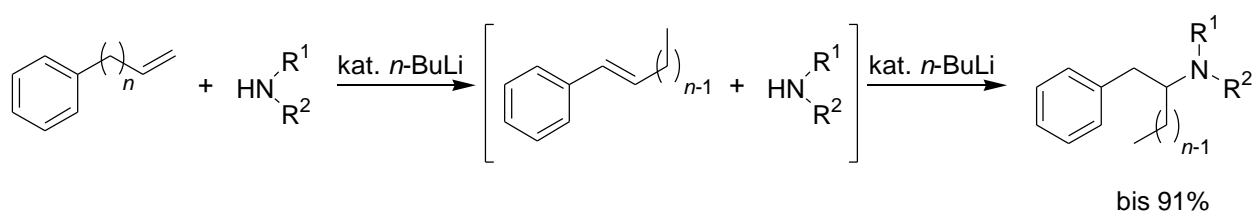
Alkine sind in Hydroaminierungsreaktionen in der Regel deutlich reaktiver als Alkene. Die Alkinhydroaminierung kann daher als Modellreaktion für entsprechende Umsetzungen mit Alkenen dienen. Im Rahmen der Arbeit konnte die erste rhodiumkatalysierte intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen beschrieben werden. Die Methode ergänzt die bekannten Möglichkeiten zur Alkinhydroaminierung ideal, da erstmals nicht-aktivierte aliphatische Alkine in hohen Ausbeuten und unter milden Bedingungen (Raumtemperatur, kein Säure- oder Basenzusatz) umgesetzt werden können. Terminale Alkine reagieren dabei mit Anilinen unter Zusatz katalytischer Mengen des kommerziell erhältlichen kationischen Rh(I)-Katalysators $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ zu den entsprechenden Iminen in bis zu 99% Ausbeute (Schema 9.3). PCy_3 erwies sich als der beste Phosphanligand für die Reaktion. Erste kinetische Untersuchungen ergaben, daß die Reaktionsrate von der Amin- und der Katalysatorkonzentration abhängt, jedoch unabhängig von der Alkinkonzentration ist. Auf der Grundlage der Ergebnisse wird ein Alkinaktivierungsmechanismus vorgeschlagen, der einen geschwindigkeitsbestimmenden Angriff desamins auf das koordinierte Alkin aufweist.

Eine in situ durchgeführte Umsetzung der erhaltenen Imine mit Organolithiumverbindungen führt in einer Eintopfreaktion zu den entsprechenden sekundären Aminen (Schema 9.3).



Schema 9.3. Rhodiumkatalysierte Hydroaminierung von terminalen Alkinen mit Anilinen zu Iminen und in situ-Umsetzung mit Organolithiumverbindungen zu sekundären Aminen.

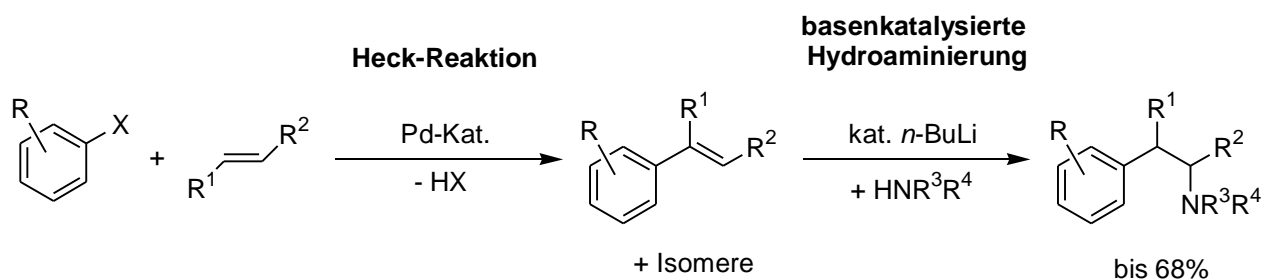
Die basenkatalysierte Hydroaminierung von Styrolderivaten ist eine interessante Methode zur Synthese der pharmakologisch hoch wirksamen Verbindungsklasse der **b**-Arylethylamine. Die vorliegende Arbeit beschreibt den Einsatz von Basenkatalysatoren zur Darstellung von Amphetaminderivaten über eine neue Dominoreaktion. Mit *n*-BuLi als Präkatalysator kann beispielsweise Allylbenzol in einer Domino-Isomerisierung-Hydroaminierung zu Amphetaminen umgesetzt werden (Schema 9.4, *n* = 1). Dabei wird das Allylbenzol im ersten Schritt basenkatalysiert zu **b**-Methylstyrol isomerisiert. Im zweiten Schritt erfolgt die basenkatalysierte Hydroaminierung. Mit 20 mol% *n*-BuLi können Amphetaminausbeuten bis 91% erhalten werden.



Schema 9.4. Basenkatalysierte Domino-Isomerisierung-Hydroaminierung von *w*-Arylalkenen zur Synthese von Amphetaminderivaten.

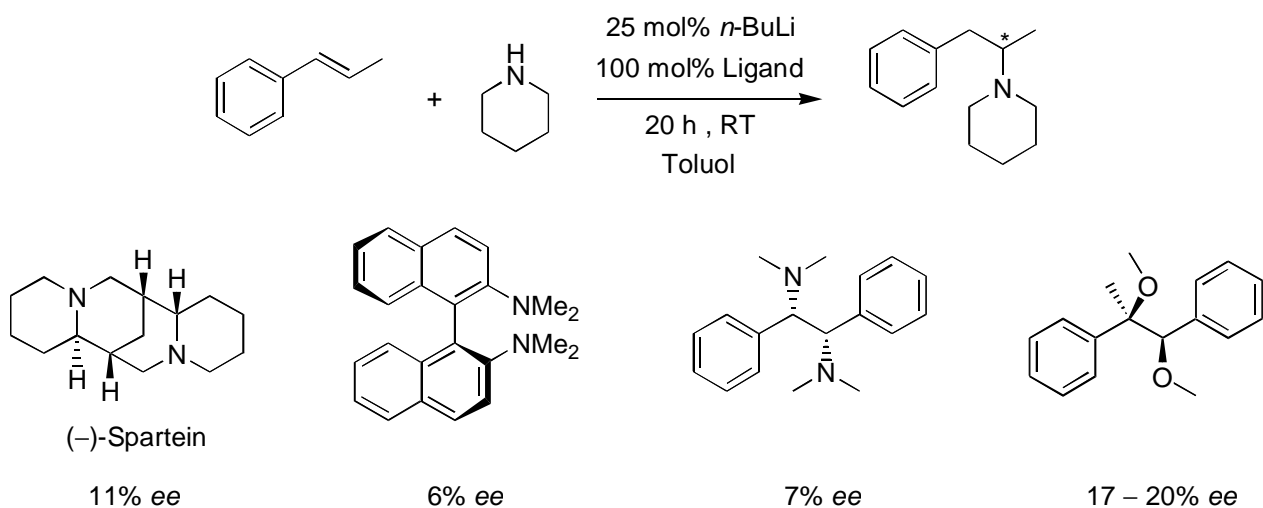
Sowohl primäre als auch sekundäre aliphatische Amine können erfolgreich in der Domino-Isomerisierung-Hydroaminierungs-Reaktion eingesetzt werden. Unter Zusatz von KO^tBu als zweiter Base reagiert auch Anilin. Die Bildung von Mehrfachalkylierungsprodukten wird lediglich im Spurenbereich (< 1%) beobachtet. Die häufig als Nebenreaktion stattfindende Oligomerisierung des Olefins kann durch Verwendung von unpolaren Lösemitteln wie Toluol fast vollständig verhindert werden. Jedoch muß bei unpolaren Lösemitteln TMEDA als Cokatalysator zugesetzt werden, und es werden zumeist nicht so hohe Ausbeuten erreicht wie beispielsweise in THF.

Durch Kombination mit der Heck-Reaktion konnte die Domino-Isomerisierung-Hydroaminierungs-Reaktion zur Darstellung weiterer **b**-Arylethylamine genutzt werden (Schema 9.5). Im ersten Schritt dieser Zweistufensynthese werden Styrolderivate über eine Heck-Reaktion von Halogenaromaten mit aliphatischen Olefinen hergestellt. Das erhaltene Doppelbindungs-isomerengemisch kann dann im zweiten Syntheseschritt selektiv über die Domino-Isomerisierung-Hydroaminierung zum **b**-Arylethylamin aminiert werden. Als Beispiel wurde das Pharmakon Prolintan ($R, R^1=H$, $R^2=n$ -Propyl, $NR^3R^4=N$ -Pyrrolidinyl) in zwei Stufen aus den einfachen und kostengünstigen Ausgangsstoffen Chlorbenzol, 1-Penten und Pyrrolidin dargestellt.



Schema 9.5. Zweistufensynthese von β -Arylethylaminen via Heck-Reaktion und basenkatalysierter Domino-Isomerisierung-Hydroaminierung.

Die basenkatalysierte Hydroaminierung von Allylbenzol bzw. β -Methylstyrol zu Amphetaminen ist mit vielen Aminen unter sehr milden Bedingungen möglich (Raumtemperatur bis 50°C). Bei der Reaktion wird ein neues Chiralitätszentrum aufgebaut, so daß eine enantioselektive Reaktionsführung denkbar ist (Schema 9.6). Um eine Stereoselektion zu erreichen, wurden in Analogie zu anderen enantioselektiven lithiumorganischen Umsetzungen chirale Diamin- und Dietherliganden in der basenkatalysierten Hydroaminierung eingesetzt. Es konnten dabei Enantiomerenüberschüsse bis 20% erhalten werden.



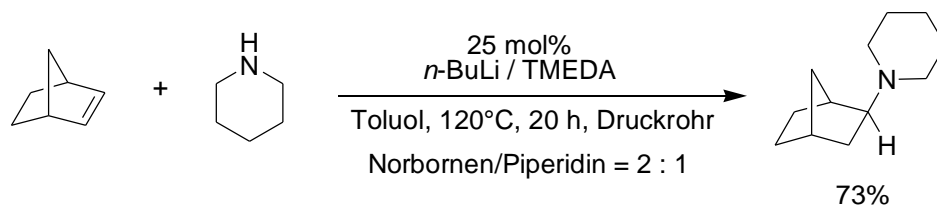
Schema 9.6. Untersuchungen zur asymmetrischen basenkatalysierten Hydroaminierung.

Die durchgeführten Untersuchungen beweisen zum ersten Mal, daß eine asymmetrische basenkatalysierte Hydroaminierung von Styrolderivaten generell möglich ist. Es wurden bisher jedoch auch mit einem großen Ligandüberschuß nur geringe Enantiomerenanreicherungen erzielt. Vermutlich ist bei der im Vergleich zu anderen lithiumorganischen Umsetzungen hohen Reaktionstemperatur von ca. 20°C keine ausreichende Stabilität der chiralen Ligand-Lithiumamid-

Komplexe garantiert. Sterisch anspruchsvolle, stärker koordinierende Liganden sowie aktivere Katalysatorsysteme könnten in Zukunft bessere Ergebnisse liefern.

Abschließend wurde im Rahmen dieser Arbeit ein umfangreiches Katalysatorscreening zur Hydroaminierung von aliphatischen Olefinen durchgeführt. Um eine effektive Durchführung der Experimente zu ermöglichen, kam dabei auch ein Laborroboter zum Einsatz. Es wurden zumeist duale Katalysatorsysteme mit einer Komponente zur Aminaktivierung und einer zweiten zur Olefinaktivierung eingesetzt. Eine Aktivierung des Amins sollte über Amidbildung mit Basenkatalysatoren oder über oxidative Addition an niedervalente späte Übergangsmetalle wie Ru, Rh, Ir, Ni oder Pd erreicht werden. Durch σ -Koordination an eine Lewis-Säure ist eine Aktivierung des Olefins denkbar.

Es konnte jedoch kein neues aktives Katalysatorsystem gefunden werden. Lediglich die Hydroaminierung von Norbornen mit Piperidin ist mit dem bekannten Katalysator *n*-BuLi in relativ guten Ausbeuten (> 70%) möglich (Schema 9.7). Die Reaktion ist die erste effektive Umsetzung eines unfunctionalisierten aliphatischen Olefins mit einem aliphatischen Amin.



Schema 9.7. Basenkatalysierte Hydroaminierung von Norbornen mit Piperidin.

Eine technische Anwendung der in dieser Arbeit vorgestellten Hydroaminierungsreaktionen ist aufgrund der geringen Katalysatoraktivitäten bisher nicht möglich oder absehbar. Für technische Prozesse im kleinen Maßstab, d.h. für Produkte mit hoher Wertschöpfung, werden TON von > 1000 bzw. TOF > 500 h⁻¹ gefordert.^[177] Es konnten aber im Rahmen der vorliegenden Arbeit mehrere neue Aminierungsreaktionen vorgestellt werden, die vor allem für den Labormaßstab interessant sind. Speziell die rhodiumkatalysierte Chinolinsynthese und die sehr milde, nebenproduktfreie Imindarstellung über eine Alkinhydroaminierung sind hervorzuheben. Darüber hinaus ist eine effektive Amphetaminsynthese mittels basenkatalysierter Hydroaminierung erreicht worden.

10 Experimenteller Teil

10.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Sämtliche Arbeiten mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen oder mit Organometallverbindungen wurden in zuvor evakuierten und ausgeheizten Glasschliffapparaturen (Schlenkrohrtechnik) unter Argonschutzgasatmosphäre durchgeführt. Für katalytische Umsetzungen über dem Siedepunkt einer Reaktionskomponente sind *Ace*-Druckrohre (bezogen über die Fa. *Aldrich*) verwendet worden.

Im allgemeinen wurde an einer Vakuumanlage gearbeitet, die über zwei Kühlfallen an eine einstufige Drehschieberpumpe *Vakuubrand* RZ 8 (8.6 m³/h, $p < 10^{-1}$ mbar) angeschlossen war. Als Schutzgas diente Argon der Güte 5.0, das über ein Reduzierventil und einen Feindruckminderer auf etwa 100 – 200 mbar Überdruck eingestellt wurde.

10.2 Analytische Methoden zur Charakterisierung der Verbindungen

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte kristalliner Verbindungen wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur *Leica Galen III* auf einem Objektträger bestimmt und sind nicht korrigiert.

Gaschromatographie (GC)

Zur qualitativen Analyse der Reaktionsprodukte katalytischer Reaktionen wurde ein Gaschromatograph GC HP 5890 mit massenselektivem Detektor MS HP 5989A der Fa. *Hewlett Packard* verwendet. Die Trennung erfolgte auf einer Kapillarsäule vom Typ HP-1.

Quantitative Analysen flüssiger Reaktionsmischungen sowie die Aufnahme von Konzentrations/Zeit-Kurven wurden mittels eines HP 6890 Gaschromatographen mit Flammenionisationsdetektor (FID) der Fa. *Hewlett Packard* durchgeführt. Zur Trennung kam eine Kapillarsäule vom Typ HP-5 (5% Phenylmethylsiloxan, Länge 30 m, Innendurchmesser 250 µm, Filmdicke 0.25 µm) zum Einsatz, als Trägergas diente Argon. Es wurde die Methode des internen Standards verwendet.^[178] Als interner Standard wurde Hexadecan benutzt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Enantiomerentrennungen und die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse wurden an einem HPLC-Gerät HP 1090 der Fa. *Hewlett Packard* mit DAD-Detektor durchgeführt. Zur Enantiomerentrennung wurden verschiedene chirale Säulen der Fa. *Merck* benutzt, die bei den einzelnen Verbindungen zusammen mit den verwendeten Lösemittelgemischen und den Flußraten angegeben sind. Die absolute Konfiguration der Produkte wurde aufgrund der geringen Enantiomerenüberschüsse nicht bestimmt.

Säulenchromatographie

Zur säulenchromatographischen Isolierung der Reaktionsprodukte wurde Kieselgel 60 (Partikelgröße 0.063 – 0.2 mm) der Fa. *Fluka* als stationäre Phase benutzt. Bei der Trennung von Aminen wurde der Elutionslösung stets ca. 1 Vol% Triethylamin zugesetzt.

Dünnschichtchromatographie

Zur Anfertigung von Dünnschichtchromatogrammen wurden Fertigfolien „Kieselgel 60 F₂₅₄“ der Fa. *Merck* mit einer Schichtdicke von 0.25 mm verwendet. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) und durch Anfärben mit einer Kaliumpermanganat- oder einer Molybdätdiphosphorsäure-Reagenzlösung.

Elementaranalyse

Die elementaranalytische Charakterisierung (Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffgehalt) wurde im mikroanalytischen Labor des IfOK Rostock an einem C/H/N/S-Analysator 932 der Fa. *Leco* durchgeführt.

Massenspektrometrie

Die massenspektrometrische Charakterisierung von Reaktionsprodukten katalytischer Reaktionen erfolgte mit Hilfe eines Gaschromatographen HP 5890 der Fa. *Hewlett Packard* mit massenselektivem Detektor HP 5989A (doppelfokussierendes Sektorfeldmassenspektrometer, Elektronenstoßionisation EI, 70 eV). CI-Massenspektren (Chemische Ionisation mit Isobutan) und FAB-Messungen (*Fast Atom Bombardment*, Ionisation mit einer Matrix aus *p*-Nitrobenzylalkohol und Beschuß mit Cäsium-Ionen) wurden an einem AMD 402/3 Massenspektrometer der Fa. *AMD Intectra* durchgeführt.

Polarimetrie

Die Messungen des optischen Drehwerts erfolgte an einem Polarimeter der Fa. *Perkin-Elmer*, Model 241 MC, in einer 1 cm Quarzküvette bei der Wellenlänge der Natrium-D-Linie (589.3 nm).

Infrarotspektroskopie

Die Aufnahme der Infrarotspektren erfolgte bei Feststoffen als Kaliumbromid-Preßling, flüssige Produkte wurden kapillar gemessen. Die Messungen wurden an einem Magna-IR-Serie 550 Spektrometer der Fa. *Nicolet* durchgeführt. Die Lage der Absorptionsbanden wird in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben. Die Intensitätsangaben werden wie folgt abgekürzt: w, schwach; m, mittelstark; s, stark; vs, sehr stark.

Kernresonanzspektroskopie

Zur Aufnahme der FT-Kernresonanzspektren diente ein *Bruker* ARX 400 FT-Kernresonanzspektrometer. Die Meßfrequenzen betragen: ^1H 400.13 MHz, ^2H 61.42 MHz, ^{13}C 100.61 MHz und ^{31}P 161.98 MHz. Fluor-Kernresonanzspektren mit einer Meßfrequenz von 235.36 MHz für ^{19}F wurden an einem *Bruker* AC 250 FT-Kernresonanzspektrometer aufgenommen. Die NMR-Spektren wurden in hochreinen, perdeutierten Lösemitteln (Fa. *Deutero GmbH* und Fa. *Aldrich*) bei der angegebenen Temperatur aufgenommen.

Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt nach der δ Konvention in ppm, wobei positive Vorzeichen eine Verschiebung zu tiefem Feld anzeigen. Für ^1H -NMR-Spektren wurde das Restsignal des Lösemittels als interner Standard verwendet und auf Tetramethylsilan (TMS, $\delta \equiv 0$) umgerechnet; bei ^{13}C -NMR-Messungen wurde die chemische Verschiebung auf das Lösemittelsignal bezogen und ebenfalls gegen TMS skaliert (Skalierung: ^1H / ^{13}C : CDCl_3 7.24 / 77.0 ppm, CD_2Cl_2 5.32 / 53.5 ppm). ^{31}P -NMR-Spektren sind gegen 85%ige *ortho*-Phosphorsäure ($\delta \equiv 0$), ^{19}F -NMR-Spektren gegen CCl_3F ($\delta \equiv 0$) extern standardisiert worden. Die ^{13}C -, ^{19}F - und ^{31}P -NMR-Spektren wurden routinemäßig protonenbreitbandenkoppelt aufgenommen.

In Klammern zu den NMR-Signalen sind die Signalmultiplizität, die Kopplungskonstanten J ohne Angabe des Vorzeichens in Hertz (Hz), das Integral und die Zuordnung angegeben. Zur Kennzeichnung der Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s, Singulett; bs, breites Singulett; d, Dublett; t, Triplett; q, Quartett; quint, Quintett; sext, Sextett; m, Multiplett. Die Abkürzung n.b. steht für „nicht beobachtet“. Die in der graphischen Darstellung der jeweiligen

Verbindung verwendete Numerierung bezieht sich nur auf die Zuordnung der Signale und nicht auf die korrekte Nomenklatur nach IUPAC.

103-Rhodium-Kernresonanzspektroskopie

Zur Aufnahme der Rhodium-Kernresonanzspektren diente ein *Bruker* ARX 400 FT-Kernresonanzspektrometer ($B_0 = 9.4$ T), das mit einem kommerziellen Tripelresonanz-Probenkopf (doppelt abgestimmte Spule für $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ mit umgebender Breitbandspule) ausgestattet war. Die $\pi/2$ -Pulsbreite für ^1H betrug $9.0\ \mu\text{s}$, für ^{31}P $13.9\ \mu\text{s}$ und für ^{103}Rh $29.5\ \mu\text{s}$. Die chemische Verschiebung δ für ^{103}Rh wird in ppm relativ zur Frequenz von $\nu = 3.16$ MHz angegeben.^[179] Die ^{103}Rh -Verschiebungen wurden in invers detektierten Tripelresonanz-Experimenten $^{31}\text{P}, ^{103}\text{Rh}\{^1\text{H}\}$ oder $^1\text{H}, ^{103}\text{Rh}$ (4-Puls-HMQC-Sequenz) bestimmt.^[180] Jede Messung wurde zumindest zweimal unter Variation der ^{103}Rh -Frequenz und des t_1 -Inkrementen durchgeführt, um sicherzustellen, daß die Signale in der F_1 Dimension nicht gespiegelt sind. Temperaturen wurden mit einem Methanol-Thermometer gemessen.

10.3 Reagenzien

Die verwendeten absoluten Lösemittel wurden nach allgemeinen Arbeitsvorschriften getrocknet^[181] oder von der Fa. *Fluka* bezogen und über Molekularsieb $3\ \text{\AA}$ bzw. $4\ \text{\AA}$ unter Argonatmosphäre gelagert.

Zur Darstellung metallorganischer Ausgangsverbindungen und zur Durchführung der katalytischen Reaktionen ist die Qualität der handelsüblichen Chemikalien der Firmen *Aldrich*, *Fluka*, *Acros* und *Merck* im allgemeinen ausreichend. Sie wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Feuchtigkeits- oder luftempfindliche Reagenzien wurden in Schlenkgefäßen unter Argon aufbewahrt. Flüssige Amine wurden über CaH_2 destilliert und unter Argonschutzgasatmosphäre gelagert. Die eingesetzten Alkene und Alkine wurden mehrfach entgast und über Molekularsieb $4\ \text{\AA}$ unter Argonatmosphäre aufbewahrt.

10.4 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

Die durchgeführten Synthesen nach Literaturvorschriften sind im folgenden Abschnitt 10.4.1 unter Angabe der Literaturreferenz zusammengestellt. Bei widersprüchlichen oder fehlenden Angaben zur Charakterisierung in der Literatur werden dabei zusätzlich analytische Daten aufgeführt.

Die nach Arbeitsvorschriften dieser Arbeit dargestellten Produkte werden anschließend ausführlich beschrieben.

10.4.1 Literatursynthesen

[Rh(cod)Cl]₂: aus RhCl₃ und 1,5-Cyclooctadien gemäß Lit. [182].

[Rh(cod)₂]BF₄: aus [Rh(cod)Cl]₂, AgBF₄ und 1,5-Cyclooctadien gemäß Lit. [183].

[Rh(cod)(PPh₃)₂]BF₄: aus [Rh(cod)Cl]₂, AgBF₄ und Triphenylphosphan gemäß Lit. [184].

[Rh(cod)(PPh₃)Cl]: aus [Rh(cod)Cl]₂ und Triphenylphosphan gemäß Lit. [185].

[Rh(cod)(piperidin)₂]BF₄: aus [Rh(cod)Cl]₂, AgBF₄ und Piperidin gemäß Lit. [75c].

[Rh(cod)(morpholin)₂]BF₄: aus [Rh(cod)Cl]₂, AgBF₄ und Morpholin gemäß Lit. [76].

[Rh(PPh₃)₃]BF₄·CH₂Cl₂: aus Rh(PPh₃)₃Cl und AgBF₄ gemäß Lit. [106].

[Ru(cod)(cot)]: aus RuCl₃·xH₂O, Zink und 1,5-Cyclooctadien gemäß Lit. [186].

[RuH₂(H₂)₂(PCy₃)₂]: aus [Ru(cod)(cot)], Tricyclohexylphosphan und Wasserstoff gemäß Lit. [187].

(E)-Zimtsäurepiperidinylamid: aus (E)-Zimtsäurechlorid und Piperidin gemäß Lit. [188].

(E)-Crotonsäurepiperidinylamid: aus (E)-Crotonsäurechlorid und Piperidin gemäß Lit. [188].

(1R,2R)-1,2-Diphenylpropan-1,2-diol: aus (E)-Methylstilben gemäß Lit. [189].

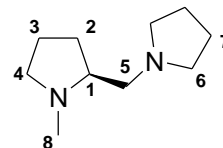
(1R,2R)-(-)-N,N,N',N'-Tetramethylcyclohexandiamin: aus (1R,2R)-(-)-Cyclohexandiamin, HCOOH und H₂CO gemäß Lit. [190].

(S)-(-)-1-Methyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin

Analog Lit. [190, 191] werden (S)-(+)-2-(1-Pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin, HCOOH und H₂CO umgesetzt.

Molekulargewicht: 168.28 g/mol

$[\alpha]^{23}_{\text{D}}(c = 0.47, \text{Ethanol})$: -89.4° [Lit. [191]: $[\alpha]^{21}_{\text{D}}(c = 0.53, \text{Ethanol}) = -84.5^\circ$]



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 3.03–2.97 (m, 1H, 4-H); 2.61 (dd, ²J(H,H) = 11.7 Hz, ³J(H,H) = 4.0 Hz, 1H, 5-H); 2.50–2.44 (m, 4H, 6-H); 2.35 (s, 3H, 8-H); 2.31 (dd, ²J(H,H) = 11.7 Hz, ³J(H,H) = 8.5 Hz, 1H, 5-H); 2.25–2.17 (m, 1H, 1-H); 2.16–2.08 (m, 1H, 4-H); 1.98 (dddd, ²J(H,H) = 12.4 Hz, ³J(H,H) = 9.1 Hz, ³J(H,H) = 8.1 Hz, ³J(H,H) = 6.6 Hz, 1H, 2-H); 1.79–1.61 (m, 6H, 2-H, 3-H, 7-H); 1.60–1.50 (m, 1H, 3-H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 64.9 (C-1); 61.6 (C-5); 57.5 (C-4); 54.9 (C-6); 41.3 (C-8); 31.0 (C-2); 23.4 (C-7); 22.5 (C-3). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 168$ [M⁺], 84 [M⁺/2], 42. **MS** (CI, Isobutan): $m/z = 169$ [M⁺ + H], 84 [M⁺/2].

(S)-(-)-N,N,N',N'-Tetramethyl-2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl: aus (S)-(-)-1,1'-Bi-(2-naphthylamin), HCOOH und H₂CO gemäß Lit. [192].

(R)-(+)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthyl: aus (R)-(+)-1,1'-Binaphthol und Methyljodid gemäß Lit. [193].

(R)-(-)-2,2'-Bis(trimethylsilyloxy)-1,1'-binaphthyl

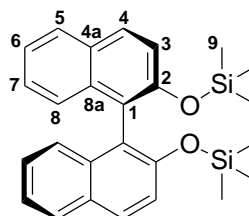
Analog Lit. [194] werden (R)-(+)-1,1'-Binaphthol und Hexamethyldisilazan umgesetzt.

Molekulargewicht: 430.69 g/mol

Schmelzpunkt: 76°C (Toluol)

R_f-Wert: 0.65 (Toluol)

$[\alpha]^{23}_{\text{D}}(c = 0.5, \text{THF})$: -14.3°



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.88–7.81 (m, 2H, 5-H); 7.83 (d, ³J(H,H) = 8.8 Hz, 2H, 4-H); 7.34–7.27 (m, 2H, 7-H); 7.23–7.21 (m, 4H, 6-H, 8-H); 7.18 (d, ³J(H,H) = 8.8 Hz, 2H, 3-H); -0.11 (s, 18H, 9-H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 151.2 (C-2); 134.4 (C-8a); 129.3 (C-4a); 128.7 (C-4); 127.7 (C-5); 125.9, 125.9 (C-7, C-8); 123.4 (C-6); 122.4 (C-1); 121.3 (C-3); 0.3 (C-9). **MS** (EI, 70 eV): $m/z = 430$ [M⁺], 415 [M⁺ - CH₃], 73. **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3057$ m, 2958 s, 2899 w, 1943 w, 1621 m, 1593 s, 1503 s, 1473 s, 1460 s, 1429 m, 1356 s, 1339 s, 1267 vs, 1251

vs, 1154 w, 1143 w, 1130 w, 1078 m, 1033 m, 1004 vs, 945 m, 847 vs, 816 s, 748 s. **EA** für $C_{26}H_{30}O_2Si_2$: ber. C 72.51, H 7.02; gef. C 72.61, H 7.15.

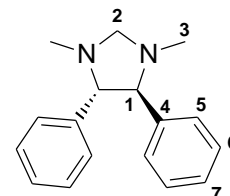
(4*S*,5*S*)-(+)-1,3-Dimethyl-4,5-diphenylimidazolidin

Analog Lit. [195, 196] werden (1*S*,2*S*)-(–)-Diphenylethylendiamin, HCOOH und H₂CO umgesetzt.

Molekulargewicht: 252.35 g/mol

Schmelzpunkt: 52.5°C (Hexan) [Lit. [195]: 51°C]

$[a]_D^{23}(c = 1, Et_2O)$: +67.7° [Lit. [195]: $[a]_D^{20}(c = 2.3, Et_2O)$: +71°]



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.26–7.19 (m, 6H, 6-*H*, 7-*H*); 7.16–7.11 (m, 4H, 5-*H*); 3.94 (s, 2H, 2-*H*); 3.41 (s, 2H, 1-*H*); 2.32 (s, 6H, 3-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 139.3 (C-4); 128.2, 127.9 (C-5, C-6); 127.4 (C-7); 80.3 (C-2); 79.6 (C-1); 40.2 (C-3). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 252 [M⁺], 251 [M⁺ - H], 210, 178, 165, 152, 133, 132, 118, 91.

(1*S*,2*S*)-(+)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-diphenylethan-1,2-diamin

Analog Lit. [196] werden (1*S*,2*S*)-(–)-Diphenylethylen-1,2-diamin, HCOOH und H₂CO umgesetzt.

Molekulargewicht: 268.40 g/mol

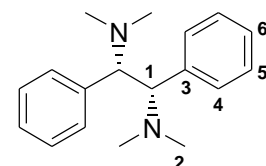
Schmelzpunkt: 81°C (Petroleumbenzin 80–110°C)

[Lit. [197]: 88.0–89.5°C (Hexan);

Lit. [196]: 81–84°C (Petrolether)]

$[a]_D^{23}(c = 0.98, CHCl_3)$: +69.8° [Lit. [197]: $[a]_D^{20}(c = 1.09, CHCl_3)$: +57.2°;

Lit. [196]: $[a]_D^{20}(c = 1, Et_2O)$: +10.8°]



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.12–7.07 (m, 4H, 5-*H*); 7.04–6.99 (m, 2H, 6-*H*); 6.99–6.95 (m, 4H, 4-*H*); 4.22 (s, 2H, 1-*H*); 2.23 (s, 12H, 2-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 138.2 (C-3); 127.8, 127.8 (C-4, C-5); 127.6 (C-6); 87.7 (C-1); 57.1 (C-2). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 178, 165, 134 [M⁺/2], 118, 105, 91, 77.

(1*R*,2*R*)-(–)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan

Analog Lit. [197] (jedoch ohne Erhitzen!) werden (*R,R*)-(+)-Hydrobenzoin (0.50 g, 2.33 mmol), Natriumhydrid (55–65%ige Suspension in Mineralöl, 0.22 g, 5.00 mmol) und Dimethylsulfat (0.50 ml, 5.25 mmol) in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Trennung (Hexan/Essigsäureethylester = 15:1) liefert das Produkt als farblosen Feststoff.

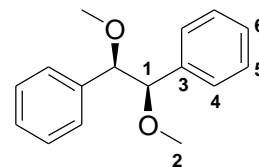
Molekulargewicht: 242.32 g/mol

Isolierte Ausbeute: 71% (bzgl. (*R,R*)-(+)-Hydrobenzoin)

Schmelzpunkt: 98–99°C (Hexan) [Lit. [197]: 99–100°C (Hexan)]

$[\alpha]_D^{23}$ (*c* = 1, CHCl₃): -14.9° [Lit. [197]: $[\alpha]_D^{25}$ (*c* = 1.22, CHCl₃): -15.2°]

R_f-Wert: 0.14 (Hex/EE 10:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): *d*= 7.18–7.12 (m, 6H, 5-*H*, 6-*H*); 7.01–6.96 (m, 4H, 4-*H*); 4.28 (s, 2H, 1-*H*); 3.25 (s, 6H, 2-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): *d*= 138.2 (C-3); 127.8, 127.8 (C-4, C-5); 127.6 (C-6); 87.7 (C-1); 57.1 (C-2). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 121 [M⁺/2], 105, 91, 77.

(1*R*,2*R*)-(+)-2-Methoxy-1,2-diphenyl-ethanol

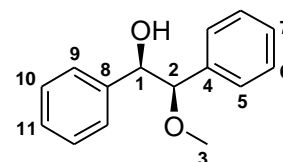
Als Nebenprodukt zu (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan wird bei der Umsetzung von (*R,R*)-(+)-Hydrobenzoin (0.50 g, 2.33 mmol), Natriumhydrid (55–65%ige Suspension in Mineralöl, 0.22 mg, 5.00 mmol) und Dimethylsulfat (0.50 ml, 5.25 mmol) in THF analog Lit. [197] (ohne Erhitzen!) (1*R*,2*R*)-(+)-2-Methoxy-1,2-diphenyl-ethanol erhalten. Säulenchromatographische Trennung (Hexan/Essigsäureethylester = 15:1) liefert das Produkt als farblosen Feststoff.

Molekulargewicht: 228.29 g/mol

Isolierte Ausbeute: 29% (bzgl. (*R,R*)-(+)-Hydrobenzoin)

$[\alpha]_D^{23}$ (*c* = 1.02, CHCl₃): +44.6° [Lit. [159b]: $[\alpha]_D^{25}$ (*c* = 1.5, CHCl₃): +53.3°]

R_f-Wert: 0.09 (Hex/EE 10:1)

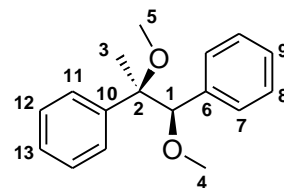


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): *d*= 7.23–7.12 (m, 6H, 6-*H*, 7-*H*, 10-*H*, 11-*H*); 7.05–6.95 (m, 4H, 5-*H*, 9-*H*); 4.64 (d, ³*J*(H,H) = 8.3 Hz, 1H, 1-*H*); 4.10 (d, ³*J*(H,H) = 8.3 Hz, 1H, 2-*H*); 3.94 (s, 1H, OH); 3.29 (s, 3H, 3-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): *d*= 139.2 (C-8); 137.4 (C-4); 128.0 (C-10); 128.0, 127.8, 127.7, 127.7 (C-5, C-6, C-7, C-11); 127.3 (C-9); 89.2 (C-2); 78.6 (C-1); 56.9 (C-3). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 210 [M⁺ - H₂O], 121 [M⁺ - C₆H₅-CHOH], 107 [M⁺ - C₆H₅-CHOMe], 105, 91, 77.

(1*R*,2*R*)-(-)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylpropan

Analog Lit. [159b] werden (1*R*,2*R*)-Diphenylpropan-1,2-diol (0.56 g, 2.45 mmol), Natriumhydrid (55–65%ige Suspension in Mineralöl, 0.33 g, 7.50 mmol) und Dimethylsulfat (0.52 ml, 5.40 mmol) in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Trennung (Hexan/Essigsäureethylester = 40:1) liefert das Produkt als farblosen Feststoff.

Molekulargewicht: 256.34 g/mol
 Isolierte Ausbeute: 68% (bzgl. (1*R*,2*R*)-Diphenylpropan-1,2-diol)
 Schmelzpunkt: 66°C (Hexan)
 $[\alpha]_D^{21}(c = 1, \text{CHCl}_3)$: -15.6°
 R_f -Wert: 0.12 (Hex/EE 30:1)

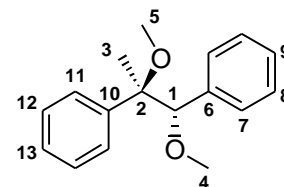


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.23–7.04 (m, 8H, 8-*H*, 9-*H*, 11-*H*, 12-*H*, 13-*H*); 6.84–6.78 (m, 2H, 7-*H*); 4.23 (s, 1H, 1-*H*); 3.22 (s, 3H, 4-*H*); 3.12 (s, 3H, 5-*H*); 1.56 (s, 3H, 3-*H*).
¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 141.6 (C-10); 137.6 (C-6); 128.6 (C-8); 127.7, 127.5 (C-7, C-12); 127.2, 127.1, 127.1 (C-9, C-11, C-13); 91.1 (C-1); 82.4 (C-2); 57.6 (C-4); 50.8 (C-5); 16.7 (C-3). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 256 [M⁺], 241 [M⁺ - CH₃], 225 [M⁺ - OCH₃], 191, 178, 165, 151, 135 [M⁺ - C₆H₅-CHOCH₃], 121 [M⁺ - C₆H₅-C(Me)OCH₃], 105 [C₆H₅-CH(CH₃)⁺], 91, 77. **EA** für C₁₇H₂₀O₂: ber. C 79.65, H 7.86; gef. C 80.00, H 7.80.

(1*S*,2*R*)-(-)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylpropan

Als Nebenprodukt zu (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylpropan wird bei der Umsetzung von (1*R*,2*R*)-Diphenylpropan-1,2-diol (0.56 g, 2.45 mmol), Natriumhydrid (55–65%ige Suspension in Mineralöl, 0.33 g, 7.50 mmol) und Dimethylsulfat (0.52 ml, 5.40 mmol) analog Lit. [159b] (1*S*,2*R*)-(-)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylpropan erhalten. Säulenchromatographische Trennung (Hexan/Essigsäureethylester = 40:1) liefert das Produkt als farblosen Feststoff.

Molekulargewicht: 256.34 g/mol
 Isolierte Ausbeute: 30% (bzgl. (1*R*,2*R*)-Diphenylpropan-1,2-diol)
 Schmelzpunkt: 111–112°C (Hexan)
 $[\alpha]_D^{21}(c = 0.85, \text{CHCl}_3)$: -13.0°
 R_f -Wert: 0.16 (Hex/EE 30:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.31–7.19 (m, 8H, 8-*H*, 9-*H*, 11-*H*, 12-*H*, 13-*H*); 7.13–7.08 (m, 2H, 7-*H*); 4.13 (s, 1H, 1-*H*); 3.05 (s, 3H, 4-*H*); 3.03 (s, 3H, 5-*H*); 1.51 (s, 3H, 3-*H*).
¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 142.3 (C-10); 138.1 (C-6); 129.0 (C-8); 127.6, 127.5 (C-7, C-12); 127.3 (C-9); 127.1 (C-11); 126.9 (C-13); 90.8 (C-1); 81.3 (C-2); 57.7 (C-4); 50.3 (C-5); 18.3 (C-3). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 256 [M⁺], 241 [M⁺ - CH₃], 225 [M⁺ - OCH₃], 193, 178, 165, 151, 135 [M⁺ - C₆H₅-CHOCH₃], 121 [M⁺ - C₆H₅-C(Me)OCH₃], 105 [C₆H₅-CH(CH₃)⁺], 91, 77. **EA** für C₁₇H₂₀O₂: ber. C 79.65, H 7.86; gef. C 79.70, H 7.91.

10.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur rhodiumkatalysierten Chinolinsynthese aus Anilinen und Styrolen (AAV 1)

[Rh(cod)₂]BF₄ (90 mg, 0.22 mmol) und PPh₃ (232 mg, 0.88 mmol) werden in einem 15 ml Ace-Druckrohr unter Argonschutzgasatmosphäre in Toluol (2.5 ml) suspendiert. Eine dunkelgelbe Lösung und ein oranger Niederschlag bilden sich. Bei Zugabe des aromatischen Amins (2.2 mmol) hellt und klärt sich die Lösung auf. Nach 5 Minuten Rühren wird das aromatische Olefin (11.0 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgefäß wird sorgfältig verschlossen und in ein Silconölbad (140°C Badtemperatur) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 48 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird vom dunkelrotbraunen bis schwarzen Ansatz das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie getrennt.

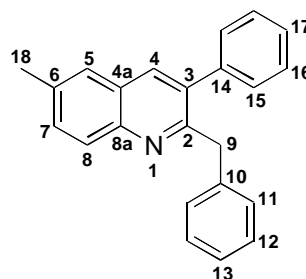
Nach **AAV 1** wurden folgende Umsetzungen durchgeführt:

10.4.2.1 Umsetzung von 4-Toluidin mit Styrol

2-Benzyl-3-phenyl-6-methylchinolin (**1**)

Gemäß **AAV 1** werden 4-Toluidin (236 mg, 2.2 mmol) und Styrol (1.26 ml, 11.0 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 15:1) liefert **1** als gelben Feststoff.

Molekulargewicht: 309.40 g/mol
 GC-Ausbeute: 33% (bzgl. 4-Toluidin)
 Isolierte Ausbeute: 31% (bzgl. 4-Toluidin)
 R_f-Wert: 0.17 (Hex/EE 10:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 8.03 (d, ³J(H,H) = 8.1 Hz, 1H, 8-H); 7.82 (s, 1H, 4-H); 7.51 (d, ³J(H,H) = 8.1 Hz, 1H, 7-H); 7.50 (s, 1H, 5-H); 7.35–7.30 (m, 3H, 15-H, 17-H); 7.18–7.12 (m, 2H, 16-H); 7.10–7.04 (m, 3H, 12-H, 13-H); 6.93–6.88 (m, 2H, 11-H); 4.30 (s, 2H, 9-H); 2.49 (s, 3H, 18-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 158.0 (C-2); 145.7 (C-8a); 139.7 (C-3); 139.4 (C-10); 136.1, 136.1, 136.0 (C-4, C-6, C-14); 131.6 (C-7); 129.4 (C-16); 128.8 (C-12); 128.6 (C-17); 128.1 (C-15); 127.9 (C-11); 127.4 (C-8); 126.9 (C-4a); 126.2 (C-5); 125.8 (C-13); 42.7 (C-9); 21.5 (C-18). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 308 [M⁺ - H], 232 [M⁺ - C₆H₅], 230, 217, 154, 146, 91 [C₆H₅-CH₂⁺]. EA für C₂₃H₁₉N: ber. C 89.28, H 6.19, N 4.53; gef. C 88.71, H 6.34, N 4.95.

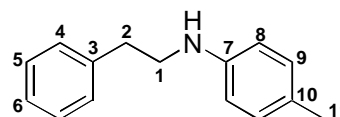
***N*-(2-Phenylethyl)-(4-methyl)anilin (2)**

Als Nebenprodukt zu 2-Benzyl-3-phenyl-6-methylchinolin (1) wird bei der Umsetzung von 4-Toluidin (236 mg, 2.2 mmol) und Styrol (1.26 ml, 11.0 mmol) gemäß **AAV 1** die Verbindung **2** erhalten. Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 15:1) liefert **2** als gelbes Öl.

Molekulargewicht: 211.30 g/mol

GC-Ausbeute: 10% (bzgl. 4-Toluidin)

R_f-Wert: 0.28 (Hex/EE 10:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.35–7.20 (m, 5H, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*); 7.00 (d, ³*J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, 9-*H*); 6.55 (d, ³*J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, 8-*H*); 3.57 (bs, 1H, NH); 3.38 (t, ³*J*(H,H) = 7.0 Hz, 2H, 1-*H*); 2.91 (t, ³*J*(H,H) = 7.0 Hz, 2H, 2-*H*); 2.24 (s, 3H, 11-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 145.7 (C-7); 139.4 (C-3); 129.7 (C-9); 128.8 (C-5); 128.5 (C-4); 128.3 (C-10); 126.3 (C-6); 113.2 (C-8); 45.4 (C-1); 35.5 (C-2); 20.4 (C-11). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 211 [M⁺], 120 [M⁺ - CH₂-C₆H₅], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 77, 65.

10.4.2.2 Umsetzung von Anilin mit 3-Trifluormethylstyrol**2-(3-Trifluormethylphenylmethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)chinolin (3)**

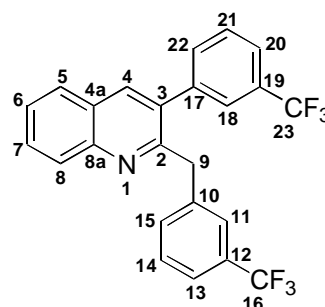
Gemäß **AAV 1** werden Anilin (0.20 ml, 2.2 mmol) und 3-Trifluormethylstyrol (1.63 ml, 11.0 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 12:1) liefert **3** als oranges Öl.

Molekulargewicht: 431.37 g/mol

GC-Ausbeute: 17% (bzgl. Anilin)

Isolierte Ausbeute: 16% (bzgl. Anilin)

R_f-Wert: 0.12 (Hex/EE 10:1)



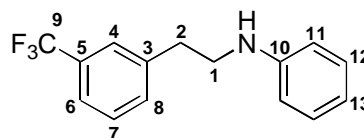
¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 8.17 (d, ³*J*(H,H) = 8.5 Hz, 1H, 8-*H*); 7.96 (s, 1H, 4-*H*); 7.81 (d, ³*J*(H,H) = 8.1 Hz, 1H, 5-*H*); 7.76 (dd, ³*J*(H,H) = 8.5 Hz, ³*J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H, 7-*H*); 7.63 (d, ³*J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, 22-*H*); 7.57 (dd, ³*J*(H,H) = 8.1 Hz, ³*J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H, 6-*H*); 7.48 (t, ³*J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, 21-*H*); 7.37–7.30 (m, 3H, 15-*H*, 18-*H*, 20-*H*); 7.20 (t, ³*J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, 14-*H*); 7.10 (d, ³*J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, 13-*H*); 7.05 (s, 1H, 11-*H*); 4.35 (s, 2H, 9-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 157.7 (C-2); 147.3 (C-8a); 140.0 (C-3); 139.6 (C-10); 137.3 (C-4); 134.3 (C-17); 132.5 (C-22); 132.0 (C-15); 130.9 (q, ²*J*(C,F) = 32 Hz, C-19); 130.4 (q, ²*J*(C,F) = 32 Hz, C-12); 130.0 (C-7); 129.0 (C-8); 128.8 (C-21); 128.6 (C-14); 127.5 (C-5); 126.9 (C-6);

126.8 (C-4a); 126.0 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4 \text{ Hz}$, C-18); 125.4 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4 \text{ Hz}$, C-20); 124.6 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4 \text{ Hz}$, C-11); 123.0 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4 \text{ Hz}$, C-13); 43.0 (C-9); n.b. (C-16, C-23). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 430 [\text{M}^+ - \text{H}]$, 390, 361, 286 $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3]$, 266, 217, 170, 146, 75. **EA** für $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}$: ber. C 66.82, H 3.50, N 3.25; gef. C 66.70, H 3.66, N 3.26.

***N*-[2-(3-Trifluormethylphenyl)ethyl]anilin (4)**

Als Nebenprodukt zu 2-(3-Trifluormethylphenylmethyl)-3-(3-trifluormethylphenyl)chinolin (3) wird bei der Umsetzung von Anilin (0.20 ml, 2.2 mmol) und 3-Trifluormethylstyrol (1.63 ml, 11.0 mmol) gemäß **AAV 1** die Verbindung **4** erhalten. Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 12:1) liefert **4** als gelbes Öl.

Molekulargewicht: 265.27 g/mol
 GC-Ausbeute: 15% (bzgl. Anilin)
 R_f -Wert: 0.20 (Hex/EE 10:1)



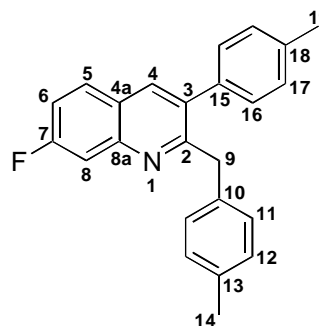
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, 400 MHz): $\delta = 7.53\text{--}7.37$ (m, 4H, 4-*H*, 6-*H*, 7-*H*, 8-*H*); 7.19 (dd, $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.0 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, 12-*H*); 6.73 (tt, $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.3 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H},\text{H}) = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 13-*H*); 6.62 (dt, $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H},\text{H}) = 1.0 \text{ Hz}$, 2H, 11-*H*); 3.42 (t, $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, 1-*H*); 3.36 (bs, 1H, *NH*); 2.97 (t, $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, 2-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, 100 MHz): $\delta = 147.6$ (C-10); 140.3 (C-3); 132.2 (C-8); 130.9 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32 \text{ Hz}$, C-5); 129.4 (C-12); 129.0 (C-7); 125.5 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4 \text{ Hz}$, C-4); 123.3 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 4 \text{ Hz}$, C-6); 119.5 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 113 \text{ Hz}$, C-9); 117.7 (C-13); 113.0 (C-11); 44.8 (C-1); 35.3 (C-2). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 265 [\text{M}^+]$, 219, 159, 106 $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3]$, 51.

10.4.2.3 Umsetzung von 3-Fluoranilin mit 4-Methylstyrol

2-(4-Methylphenylmethyl)-3-(4-methylphenyl)-7-fluorchinolin (5)

Gemäß **AAV 1** werden 3-Fluoranilin (0.21 ml, 2.2 mmol) und 4-Methylstyrol (1.45 ml, 11.0 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 20:1) liefert **5** als gelbes Öl.

Molekulargewicht: 341.42 g/mol
 GC-Ausbeute: 15% (bzgl. 3-Fluoranilin)
 Isolierte Ausbeute: 13% (bzgl. 3-Fluoranilin)



R_f-Wert: 0.29 (Hex/EE 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): **d**= 7.91 (s, 1H, 4-*H*); 7.77 (dd, ³*J*(H,F) = 10.3 Hz, ⁴*J*(H,H) = 2.7 Hz, 1H, 8-*H*); 7.74 (dd, ³*J*(H,H) = 8.9 Hz, ⁴*J*(H,F) = 5.9 Hz, 1H, 5-*H*); 7.29 (dt, ³*J*(H,F) = ³*J*(H,H) = 8.9 Hz, ⁴*J*(H,H) = 2.7 Hz, 1H, 6-*H*); 7.21 (d, ³*J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, 16-*H*); 7.12 (d, ³*J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, 17-*H*); 6.96 (d, ³*J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, 11-*H*); 6.90 (d, ³*J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, 12-*H*); 4.27 (s, 2H, 9-*H*); 2.43 (s, 3H, 19-*H*); 2.26 (s, 3H, 14-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): **d**= 162.9 (d, ¹*J*(C,F) = 249 Hz, C-7); 160.6 (C-2); 148.0 (d, ³*J*(C,F) = 12 Hz, C-8a); 137.4 (C-18); 136.6 (C-4); 136.4 (C-10); 136.1 (C-13); 135.4 (C-15); 135.3 (d, ⁴*J*(C,F) = 3 Hz, C-4a); 129.3 (C-17); 129.3 (d, ³*J*(C,F) = 10 Hz, C-5); 128.9 (C-12); 128.8 (C-16); 128.7 (C-11); 123.8 (C-3); 116.6 (d, ²*J*(C,F) = 26 Hz, C-6); 112.5 (d, ²*J*(C,F) = 20 Hz, C-8); 42.1 (C-9); 21.2 (C-19); 21.0 (C-14). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 340 [M⁺ - H], 325, 309, 248, 235 [M⁺ - MeC₆H₄-CH₂], 170, 155, 105 [MeC₆H₄-CH₂⁺], 77. **EA** für C₂₄H₂₀FN: ber. C 84.43, H 5.90, N 4.10; gef. C 84.20, H 6.01, N 3.95.

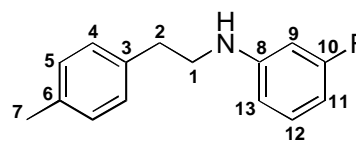
N-[2-(4-Methylphenyl)ethyl]-3-fluoranilin (**6**)

Als Nebenprodukt zu 2-(4-Methylphenylmethyl)-3-(4-methylphenyl)-7-fluorchinolin (**5**) wird bei der Umsetzung von 3-Fluoranilin (0.21 ml, 2.2 mmol) und 4-Methylstyrol (1.45 ml, 11.0 mmol) gemäß **AAV 1** die Verbindung **6** erhalten. Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 20:1) liefert **6** als gelbes Öl.

Molekulargewicht: 229.29 g/mol

GC-Ausbeute: 20% (bzgl. 3-Fluoranilin)

R_f-Wert: 0.30 (Hex/EE 10:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): **d**= 7.17–7.04 (m, 5H, 4-*H*, 5-*H*, 12-*H*); 6.41–6.27 (m, 3H, 9-*H*, 11-*H*, 13-*H*); 3.80 (bs, 1H, NH); 3.35 (t, ³*J*(H,H) = 6.9 Hz, 2H, 1-*H*); 2.87 (t, ³*J*(H,H) = 6.9 Hz, 2H, 2-*H*); 2.34 (s, 3H, 7-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): **d**= 164.1 (d, ¹*J*(C,F) = 243 Hz, C-10); 149.8 (d, ³*J*(C,F) = 11 Hz, C-8); 136.1 (C-6); 135.8 (C-3); 130.2 (d, ³*J*(C,F) = 11 Hz, C-12); 129.3 (C-5); 128.6 (C-4); 108.8 (d, ⁴*J*(C,F) = 2 Hz, C-13); 103.7 (d, ²*J*(C,F) = 22 Hz, C-11); 99.5 (d, ²*J*(C,F) = 26 Hz, C-9); 44.9 (C-1); 34.8 (C-2); 21.0 (C-7). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 229 [M⁺], 124 [M⁺ - CH₂-C₆H₄CH₃], 95.

10.4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur rhodiumkatalysierten Hydroaminierung von Alkinen (AAV 2)

Unter Argonschutzgasatmosphäre wird mittels einer Spritze das Alkin bei Raumtemperatur langsam zu einer Suspension oder Lösung des $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4 / \text{PR}_3$ Katalysatorsystems und des Amins (5.0 mmol) in Toluol (10 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wird bei der angegebenen Temperatur gerührt. Fraktionierende Destillation im Ölpumpenvakuum liefert das reine Hydroaminierungsprodukt.

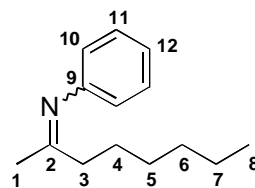
Die Produkte können unter Argon bei -20°C längere Zeit aufbewahrt werden. Die Reinheit der Produkte ($>99.5\%$) wurde mittels Gaschromatographie bestätigt. Die Imine wurden als Gemisch von (*E*)- und (*Z*)-Isomer erhalten, so daß einige NMR-Resonanzen in zwei Signale aufspalten (in den NMR-spektroskopischen Daten mit einem „+“ gekennzeichnet).

Nach AAV 2 wurden folgende Verbindungen dargestellt:

N-(2-Octylden)anilin (7)

Gemäß AAV 2 werden Anilin (0.46 ml, 5.0 mmol) und 1-Octin (1.48 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 1.5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (30.5 mg, 0.075 mmol) und 4.5 mol% PCy_3 (63.1 mg, 0.225 mmol) bei Raumtemperatur für 20 h umgesetzt. Fraktionierende Vakuumdestillation liefert **7** als farbloses Öl.

Molekulargewicht: 203.32 g/mol
 GC-Ausbeute: 79% (bzgl. Anilin)
 Siedepunkt: 65–66°C / 0.1 mbar

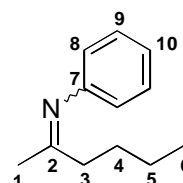


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.30–7.24 (m, 2H, 11-*H*); 7.03–6.98 (m, 1H, 12-*H*); 6.69–6.65 (m, 2H, 10-*H*); 2.42–2.37 + 2.12–2.07 (m, 2H, 3-*H*); 2.14 + 1.76 (s, 3H, 1-*H*); 1.70–1.61 + 1.50–1.39 (m, 2H, 4-*H*); 1.41–1.15 (m, 6H, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 0.91 + 0.83 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.1$ Hz, 3H, 8-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 172.7 + 172.2 (C-2); 151.6 + 151.1 (C-9); 128.8 + 128.7 (C-11); 122.9 + 122.8 (C-12); 119.5 (C-10); 41.7 + 34.1 (C-3); 31.7 + 31.4, 29.1 + 29.0 (C-5, C-6); 26.8 + 26.3 (C-4); 25.9 + 19.4 (C-1); 22.6 + 22.4 (C-7); 14.1 + 14.0 (C-8).
GC/MS (EI, 70 eV): $m/z = 203$ [M^+], 188 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 174 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$], 160 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$], 146 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 132 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 118 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 92, 77.

***N*-(2-Hexyliden)anilin (8)**

Gemäß **AAV 2** werden Anilin (0.46 ml, 5.0 mmol) und 1-Hexin (1.15 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 1.5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (30.5 mg, 0.075 mmol) und 4.5 mol% PCy_3 (63.1 mg, 0.225 mmol) bei Raumtemperatur für 20 h umgesetzt. Fraktionierende Vakuumdestillation liefert **8** als farbloses Öl.

Molekulargewicht: 175.27 g/mol
 GC-Ausbeute: 83% (bzgl. Anilin)
 Siedepunkt: 52°C / 0.2 mbar

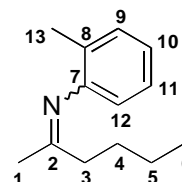


$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 25°C, 400 MHz): δ = 7.32–7.25 (m, 2H, 9-*H*); 7.04–6.99 (m, 1H, 10-*H*); 6.68–6.64 (m, 2H, 8-*H*); 2.42–2.37 + 2.13–2.08 (m, 2H, 3-*H*); 2.12 + 1.75 (s, 3H, 1-*H*); 1.70–1.61 + 1.50–1.43 (m, 2H, 4-*H*); 1.43 + 1.20 (sext, $^3J(\text{H,H}) = 7.3$ Hz, 2H, 5-*H*); 0.97 + 0.81 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.3$ Hz, 3H, 6-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 25°C, 100 MHz): δ = 172.1 + 171.6 (C-2); 152.0 + 151.5 (C-7); 128.8 + 128.7 (C-9); 122.6 + 122.5 (C-10); 119.3 (C-8); 41.2 + 33.7 (C-3); 29.0 + 28.3 (C-4); 25.5 + 19.1 (C-1); 22.6 + 22.4 (C-5); 13.8 + 13.5 (C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 175 $[\text{M}^+]$, 160 $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 146 $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3]$, 133, 132 $[\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3]$, 118 $[\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]$, 92, 77. **IR** (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3306 w, 3077 m, 3061 m, 3019 m, 2957 vs, 2818 s, 1931 w, 1857 w, 1661 vs, 1594 vs, 1578 m, 1485 vs, 1466 s, 1447 s, 1366, s, 1246 s, 1225 m, 1183 s, 1168 s, 1101 m, 1071 m, 1025 m, 997 w, 900 m, 796 s, 747 s, 727 m, 698 vs.

***N*-(2-Hexyliden)-2-methylanilin (9)**

Gemäß **AAV 2** werden *o*-Toluidin (0.54 ml, 5.0 mmol) und 1-Hexin (1.15 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 1.5 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (30.5 mg, 0.075 mmol) und 4.5 mol% PCy_3 (63.1 mg, 0.225 mmol) bei Raumtemperatur für 44 h umgesetzt. Fraktionierende Vakuumdestillation liefert **9** als farbloses Öl.

Molekulargewicht: 189.30 g/mol
 GC-Ausbeute: 55% (bzgl. *o*-Toluidin)
 Siedepunkt: 43°C / 0.1 mbar



$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 25°C, 400 MHz): δ = 7.18–7.06 (m, 2H, 9-*H*, 11-*H*); 6.97–6.90 (m, 1H, 10-*H*); 6.54–6.49 (m, 1H, 12-*H*); 2.45–2.39 + 2.05–2.00 (m, 2H, 3-*H*); 2.15 + 1.68 (s, 3H, 1-*H*); 2.01 (s, 3H, 13-*H*); 1.71–1.63 + 1.49–1.42 (m, 2H, 4-*H*); 1.47–1.39 + 1.24–1.14 (m, 2H, 5-*H*); 0.98 + 0.80 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.3$ Hz, 3H, 6-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 25°C, 100 MHz): δ = 171.7 + 171.3 (C-2);

150.7 + 150.1 (C-7); 130.2 + 130.1 (C-8); 127.0 (C-9); 126.3 + 126.2 (C-11); 122.7 (C-10); 118.7 + 118.5 (C-12); 41.0 + 34.0 (C-3); 28.8 + 28.6 (C-4); 25.3 + 19.4 (C-1); 22.8 + 22.6 (C-5); 17.5 + 17.4 (C-13); 13.9 + 13.6 (C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 189 [M^+]$, $174 [M^+ - CH_3]$, $160 [M^+ - CH_2CH_3]$, 147, 146 $[M^+ - (CH_2)_2CH_3]$, 132 $[M^+ - (CH_2)_3CH_3]$, 91 $[C_6H_4-CH_3^+]$, 65.

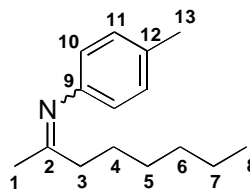
***N*-(2-Octylden)-4-methylanilin (10)**

Gemäß **AAV 2** werden *p*-Toluidin (536 mg, 5.0 mmol) und 1-Octin (1.48 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 1.5 mol% $[Rh(cod)_2]BF_4$ (30.5 mg, 0.075 mmol) und 4.5 mol% PCy_3 (63.1 mg, 0.225 mmol) bei Raumtemperatur für 20 h umgesetzt. Fraktionierende Vakuumdestillation liefert **10** als farbloses Öl.

Molekulargewicht: 217.35 g/mol

GC-Ausbeute: 73% (bzgl. *p*-Toluidin)

Siedepunkt: 74–75°C / 0.1 mbar



¹H-NMR (CD_2Cl_2 , 25°C, 400 MHz): $\delta = 7.12$ – 7.06 (m, 2H, 11-*H*); 6.56–6.51 (m, 2H, 10-*H*); 2.40–2.44 + 2.12–2.06 (m, 2H, 3-*H*); 2.30 (s, 3H, 13-*H*); 2.10 + 1.73 (s, 3H, 1-*H*); 1.69–1.60 + 1.51–1.43 (m, 2H, 4-*H*); 1.43–1.14 (m, 6H, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 0.91 + 0.84 (t, $^3J(H,H) = 7.1$ Hz, 3H, 8-*H*). **¹³C-NMR** (CD_2Cl_2 , 25°C, 100 MHz): $\delta = 172.2$ + 171.6 (C-2); 149.4 + 148.9 (C-9); 132.0 + 131.9 (C-12); 129.3 + 129.2 (C-11); 119.2 (C-10); 41.6 + 33.8 (C-3); 31.7 + 31.4, 29.1 + 29.0 (C-5, C-6); 26.8 + 26.2 (C-4); 25.6 + 19.0 (C-1); 22.6 + 22.4 (C-7); 20.4 (C-13); 13.8 + 13.7 (C-8). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 217 [M^+]$, $202 [M^+ - CH_3]$, $188 [M^+ - CH_2CH_3]$, $174 [M^+ - (CH_2)_2CH_3]$, $160 [M^+ - (CH_2)_3CH_3]$, 147, 146 $[M^+ - (CH_2)_4CH_3]$, $132 [M^+ - (CH_2)_5CH_3]$, 106, 91 $[C_6H_4-CH_3^+]$, 65.

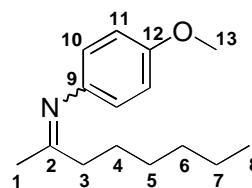
***N*-(2-Octylden)-4-methoxyanilin (11)**

Gemäß **AAV 2** werden *p*-Anisidin (616 mg, 5.0 mmol) und 1-Octin (1.48 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 1.5 mol% $[Rh(cod)_2]BF_4$ (30.5 mg, 0.075 mmol) und 4.5 mol% PCy_3 (63.1 mg, 0.225 mmol) bei Raumtemperatur für 20 h umgesetzt. Fraktionierende Vakuumdestillation liefert **11** als farbloses Öl.

Molekulargewicht: 233.35 g/mol

GC-Ausbeute: 63% (bzgl. *p*-Anisidin)

Siedepunkt: 109–113°C / 0.1–0.2 mbar

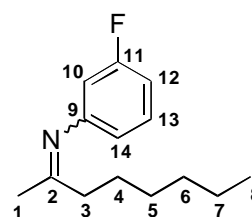


¹H-NMR (CD₂Cl₂, 25°C, 400 MHz): δ = 6.86–6.81 (m, 2H, 11-*H*); 6.61–6.56 (m, 2H, 10-*H*); 3.77 (s, 3H, 13-*H*); 2.40–2.34 + 2.14–2.09 (m, 2H, 3-*H*); 2.10 + 1.75 (s, 3H, 1-*H*); 1.69–1.59 + 1.51–1.44 (m, 2H, 4-*H*); 1.42–1.14 (m, 6H, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 0.91 + 0.85 (t, ³*J*(H,H) = 7.0 Hz, 3H, 8-*H*). **¹³C-NMR** (CD₂Cl₂, 25°C, 100 MHz): δ = 173.0 + 172.3 (C-2); 156.0 + 155.9 (C-12); 145.5 + 145.1 (C-9); 120.8 + 120.7 (C-10); 114.4 + 114.4 (C-11); 55.7 (C-13); 42.0 + 34.1 (C-3); 32.1 + 31.8, 29.6 + 29.4 (C-5, C-6); 27.2 + 26.6 (C-4); 26.0 + 19.4 (C-1); 23.0 + 22.8 (C-7); 14.2 + 14.1 (C-8). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 233 [M⁺], 218 [M⁺ - CH₃], 204 [M⁺ - CH₂CH₃], 190 [M⁺ - (CH₂)₂CH₃], 176 [M⁺ - (CH₂)₃CH₃], 163, 162 [M⁺ - (CH₂)₄CH₃], 148 [M⁺ - (CH₂)₅CH₃], 122, 107, 92, 77.

***N*-(2-Octylden)-3-fluoranilin (12)**

Gemäß **AAV 2** werden 3-Fluoranilin (0.48 ml, 5.0 mmol) und 1-Octin (1.48 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 1.5 mol% [Rh(cod)₂]BF₄ (30.5 mg, 0.075 mmol) und 4.5 mol% PCy₃ (63.1 mg, 0.225 mmol) bei Raumtemperatur für 20 h umgesetzt. Fraktionierende Vakuumdestillation liefert **12** als farbloses Öl.

Molekulargewicht: 221.31 g/mol
 GC-Ausbeute: 80% (bzgl. 3-Fluoranilin)
 Siedepunkt: 83°C / 0.2 mbar



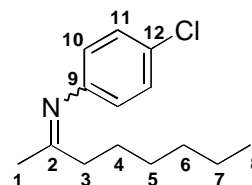
¹H-NMR (CD₂Cl₂, 25°C, 400 MHz): δ = 7.28–7.20 (m, 1H, 10-*H*); 6.75–6.68 (m, 1H, 13-*H*); 6.47–6.42 (m, 1H, 14-*H*); 6.42–6.36 (m, 1H, 12-*H*); 2.42–2.36 + 2.13–2.07 (m, 2H, 3-*H*); 2.11 + 1.76 (s, 3H, 1-*H*); 1.69–1.60 + 1.51–1.43 (m, 2H, 4-*H*); 1.43–1.08 (m, 6H, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 0.91 + 0.84 (t, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 3H, 8-*H*). **¹³C-NMR** (CD₂Cl₂, 25°C, 100 MHz): δ = 173.2 + 172.7 (C-2); 163.3 + 163.2 (d, ¹*J*(C,F) = 245 Hz, C-11); 153.9 + 153.4 (d, ³*J*(C,F) = 9 Hz, C-9); 130.1 + 130.0 (d, ³*J*(C,F) = 10 Hz, C-13); 115.1 + 115.0 (C-14); 109.1 + 109.0 (d, ²*J*(C,F) = 21 Hz, C-12); 106.4 + 106.3 (d, ²*J*(C,F) = 21 Hz, C-10); 41.4 + 34.2 (C-3); 31.7 + 31.3, 29.1 + 28.9 (C-5, C-6); 26.7 + 26.0 (C-4); 25.5 + 19.3 (C-1); 22.6 + 22.4 (C-7); 13.8 + 13.7 (C-8). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 221 [M⁺], 206 [M⁺ - CH₃], 192 [M⁺ - CH₂CH₃], 178 [M⁺ - (CH₂)₂CH₃], 164 [M⁺ - (CH₂)₃CH₃], 151, 150 [M⁺ - (CH₂)₄CH₃], 136 [M⁺ - (CH₂)₅CH₃], 110, 95, 75.

***N*-(2-Octylden)-4-chloranilin (13)**

Gemäß **AAV 2** werden 4-Chloranilin (638 mg, 5.0 mmol) und 1-Octin (1.48 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 1.0 mol% [Rh(cod)₂]BF₄ (20.3 mg, 0.05 mmol) und 3.0 mol% PCy₃ (42.1 mg,

0.15 mmol) bei Raumtemperatur für 20 h umgesetzt. Fraktionierende Vakuumdestillation liefert **13** als farbloses Öl.

Molekulargewicht: 237.77 g/mol
 GC-Ausbeute: 99% (bzgl. 4-Chloranilin)
 Siedepunkt: 110–113°C / 0.1–0.2 mbar



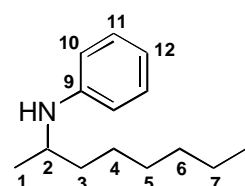
¹H-NMR (CD₂Cl₂, 25°C, 400 MHz): δ = 7.30–7.22 (m, 2H, 11-H); 6.65–6.57 (m, 2H, 10-H); 2.42–2.36 + 2.12–2.06 (m, 2H, 3-H); 2.10 + 1.74 (s, 3H, 1-H); 1.69–1.59 + 1.50–1.41 (m, 2H, 4-H); 1.43–1.13 (m, 6H, 5-H, 6-H, 7-H); 0.90 + 0.84 (t, ³J(H,H) = 7.1 Hz, 3H, 8-H). ¹³C-NMR (CD₂Cl₂, 25°C, 100 MHz): δ = 173.4 + 172.8 (C-2); 150.8 + 150.2 (C-9); 128.9 + 128.8 (C-11); 127.8 + 127.8 (C-12); 120.9 (C-10); 41.6 + 34.2 (C-3); 31.8 + 31.5, 29.2 + 29.1 (C-5, C-6); 26.9 + 26.2 (C-4); 25.7 + 19.3 (C-1); 22.7 + 22.5 (C-7); 13.9 + 13.8 (C-8). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 239, 237 [M⁺], 224, 222 [M⁺ - CH₃], 210, 208 [M⁺ - CH₂CH₃], 196, 194 [M⁺ - (CH₂)₂CH₃], 182, 180 [M⁺ - (CH₂)₃CH₃], 169, 168, 167, 166 [M⁺ - (CH₂)₄CH₃], 154, 152 [M⁺ - (CH₂)₅CH₃], 126, 111, 91. IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3326 w, 3213 w, 2928 vs, 2857 vs, 1882 w, 1661 vs, 1591 m, 1484 vs, 1467 s, 1366 m, 1292 w, 1231 m, 1179 m, 1166 m, 1091 s, 1011 m, 844 vs, 820 m, 777 w, 722 m, 670 m.

10.4.4 Arbeitsvorschrift zur in-situ-Hydrierung von *N*-(2-Octyliden)anilin (**7**) aus AAV 2 zu *N*-(2-Octyl)anilin (**14**)

N-(2-Octyl)anilin (**14**)

Ein Reaktionsansatz, der nach AAV 2 zur Herstellung von *N*-(2-Octyliden)anilin (**7**) erhalten wurde, wird ohne weitere Reinigung mit Pd/C (10% ig, 250 mg) versetzt und für 48 h unter 1 bar H₂ bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Hydrierkatalysators und Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der Ansatz zur Isolierung des Produkts säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 60:1) getrennt. Das Produkt **14** wird als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.

Molekulargewicht: 205.34 g/mol
 GC-Ausbeute: 39% (Gesamtausbeute bzgl. Anilin)
 Isolierte Ausbeute: 35% (Gesamtausbeute bzgl. Anilin)
 R_f-Wert: 0.20 (H/EE 30:1)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.17–7.12 (m, 2H, 11-*H*); 6.67–6.62 (m, 1H, 12-*H*); 6.58–6.53 (m, 2H, 10-*H*); 3.44 (sext, $^3J(\text{H,H}) = 6.3$ Hz, 1H, 2-*H*); 3.28 (bs, 1H, *NH*); 1.60–1.51 (m, 2H, 3-*H*); 1.46–1.17 (m, 8H, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 1.16 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.3$ Hz, 3H, 1-*H*); 0.87 (t, $^3J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 3H, 8-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 147.7 (C-9); 129.2 (C-11); 116.7 (C-12); 113.0 (C-10); 48.4 (C-2); 37.2 (C-3); 31.8, 29.3 (C-5, C-6); 26.1 (C-4); 22.6 (C-7); 20.8 (C-1); 14.1 (C-8). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 205$ [M^+], 190 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 120 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 106, 93, 77.

10.4.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur in-situ-Umsetzung der Imine aus AAV 2 mit Organolithiumverbindungen (AAV 3)

Die Lösung der Organolithiumverbindung (1.1 bzw. 2.2 Äquivalente bzgl. dem eingesetzten Amin in AAV 2) wird langsam mit einer Spritze zum auf -70°C gekühlten Ansatz einer Reaktion, die nach AAV 2 durchgeführt wurde, gegeben. Der Reaktionsansatz wird für 30 Minuten bei -70°C gerührt. Nach dem langsamen Auftauen auf Raumtemperatur läßt man für weitere 2 Stunden rühren, bevor die Reaktion nach Verdünnen mit Dichlormethan (10 ml) durch Zusatz von Methanol (2 ml) abgebrochen wird. Die Mischung wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum wird das Produkt mittels Säulenchromatographie isoliert.

Nach AAV 3 wurden folgende Verbindungen dargestellt:

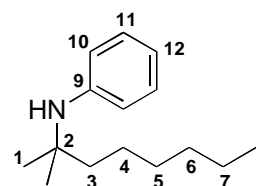
N-[2-(2-Methyloctyl)]anilin (**15**)

Gemäß AAV 3 wird eine Lösung von Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 3.44 ml, 5.5 mmol) zu einer Reaktionsmischung, wie für Verbindung 7 beschrieben, gegeben. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 30:1) liefert **15** als leicht gelbes Öl.

Molekulargewicht: 219.37 g/mol

GC-Ausbeute: 45% (Gesamtausbeute bzgl. Anilin)

R_f -Wert: 0.31 (H/EE 10:1)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.15–7.09 (m, 2H, 11-*H*); 6.73–6.68 (m, 3H, 10-*H*, 12-*H*); 2.98 (bs, 1H, *NH*); 1.62–1.57 (m, 2H, 3-*H*); 1.36–1.18 (m, 14H, 1-*H*, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 0.86 (t, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3H, 8-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 146.9 (C-9); 128.9

(C-11); 117.8 (C-12); 116.8 (C-10); 53.7 (C-2); 41.9 (C-3); 31.8, 29.8 (C-5, C-6); 28.3 (C-1); 24.0, 22.6 (C-4, C-7); 14.1 (C-8). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 219 [M^+]$, $204 [M^+ - CH_3]$, $134 [M^+ - (CH_2)_5CH_3]$, 93 $[H_2NPh^+]$. **EA** für $C_{15}H_{25}N$: ber. C 82.13, H 11.49, N 6.39; gef. C 81.99, H 11.43, N 6.32.

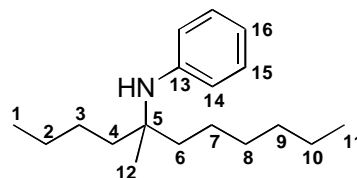
***N*-[5-(5-Methylundecanyl)]anilin (16)**

Gemäß **AAV 3** wird eine Lösung von *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.44 ml, 5.5 mmol) zu einer Reaktionsmischung, wie für Verbindung **7** beschrieben, gegeben. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 50:1) liefert **16** als leicht gelbes Öl.

Molekulargewicht: 261.45 g/mol

GC-Ausbeute: 60% (Gesamtausbeute bzgl. Anilin)

R_f-Wert: 0.27 (H/EE 30:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): $\delta = 7.14\text{--}7.08$ (m, 2H, 15-*H*); $6.70\text{--}6.63$ (m, 3H, 14-*H*, 16-*H*); 3.25 (bs, 1H, NH); $1.67\text{--}1.49$ (m, 4H, 4-*H*, 6-*H*); $1.34\text{--}1.18$ (m, 15H, 2-*H*, 3-*H*, 7-*H*, 8-*H*, 9-*H*, 10-*H*, 12-*H*); $0.90\text{--}0.83$ (m, 6H, 1-*H*, 11-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): $\delta = 147.0$ (C-13); 128.9 (C-15); 117.3 (C-16); 116.2 (C-14); 56.0 (C-5); 39.8, 39.5 (C-4, C-6); 31.8, 29.8 (C-8, C-9); 26.1 (C-12); 25.8 (C-3); 23.6, 23.2, 22.6 (C-2, C-7, C-10); 14.1, 14.1 (C-1, C-11). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 261 [M^+]$, $246 [M^+ - CH_3]$, $204 [M^+ - (CH_2)_3CH_3]$, $176 [M^+ - (CH_2)_5CH_3]$, 93 $[H_2NPh^+]$. **EA** für $C_{18}H_{31}N$: ber. C 82.69, H 11.95, N 5.36; gef. C 82.62, H 12.00, N 5.23.

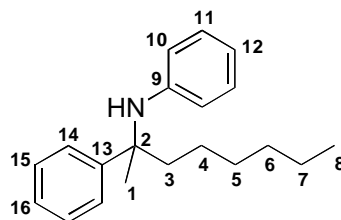
***N*-[2-(2-Phenyl)octyl]anilin (17)**

Gemäß **AAV 3** wird eine Lösung von Phenyllithium (1.8 M in Cyclohexan/Diethylether = 70:30, 6.11 ml, 11.0 mmol) zu einer Reaktionsmischung, wie für Verbindung **7** beschrieben, gegeben. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 70:1) liefert **17** als gelbes Öl.

Molekulargewicht: 281.44 g/mol

GC-Ausbeute: 42% (Gesamtausbeute bzgl. Anilin)

R_f-Wert: 0.17 (H/EE 50:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): $\delta = 7.50\text{--}7.45$ (m, 2H, 14-*H*); $7.35\text{--}7.29$ (m, 2H, 15-*H*); $7.26\text{--}7.20$ (m, 1H, 16-*H*); $7.02\text{--}6.96$ (m, 2H, 11-*H*); $6.63\text{--}6.57$ (m, 1H, 12-*H*); $6.35\text{--}6.30$ (m, 2H,

10-*H*); 4.01 (bs, 1H, *NH*); 1.92–1.76 (m, 2H, 3-*H*); 1.65 (s, 3H, 1-*H*); 1.35–1.16 (m, 8H, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 0.85 (t, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3H, 8-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, 100 MHz): δ = 146.7 (C-9); 146.1 (C-13); 128.6, 128.3 (C-11, C-15); 126.2, 126.2 (C-14, C-16); 116.9 (C-12); 115.2 (C-10); 58.3 (C-2); 44.6 (C-3); 31.7, 29.6 (C-5, C-6); 25.6 (C-1); 23.6, 22.6 (C-4, C-7); 14.0 (C-8). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 281$ [M^+], 266 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 196 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 131, 118, 105 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}(\text{CH}_3)^+$], 93 [H_2NPh^+], 77. **EA** für $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}$: ber. C 85.35, H 9.67, N 4.98; gef. C 85.24, H 9.70, N 4.91.

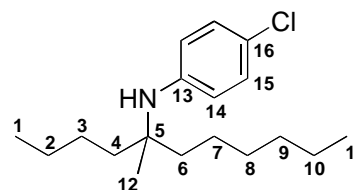
N-[5-(5-Methylundecanyl)]-4-chloranilin (**18**)

Gemäß **AAV 3** wird eine Lösung von *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.44 ml, 5.5 mmol) zu einer Reaktionsmischung, wie für Verbindung **13** beschrieben, gegeben. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 50:1) liefert **18** als leicht gelbes Öl.

Molekulargewicht: 295.89 g/mol

GC-Ausbeute: 55% (Gesamtausbeute bzgl. 4-Chloranilin)

R_f -Wert: 0.21 (H/EE 30:1)



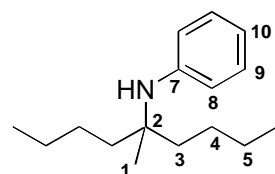
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, 400 MHz): δ = 7.04 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.9$ Hz, 2H, 15-*H*); 6.57 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.9$ Hz, 2H, 14-*H*); 3.17 (bs, 1H, *NH*); 1.64–1.46 (m, 4H, 4-*H*, 6-*H*); 1.32–1.20 (m, 12H, 2-*H*, 3-*H*, 7-*H*, 8-*H*, 9-*H*, 10-*H*); 1.19 (s, 3H, 12-*H*); 0.89–0.82 (m, 6H, 1-*H*, 11-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, 100 MHz): δ = 145.6 (C-13); 128.8 (C-15); 122.0 (C-16); 117.0 (C-14); 56.2 (C-5); 39.7, 39.4 (C-4, C-6); 31.8, 29.8 (C-8, C-9); 26.0 (C-12); 25.8 (C-3); 23.5, 23.2, 22.6 (C-2, C-7, C-10); 14.1, 14.1 (C-1, C-11). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 297$, 295 [M^+], 282, 280 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 240, 238 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 212, 210 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 154, 127 [$\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{Cl}^+$]. **EA** für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ClN}$: ber. C 73.07, H 10.22, N 4.73; gef. C 73.34, H 10.40, N 4.67.

N-[5-(5-Methylnonyl)]anilin (**19**)

Gemäß **AAV 3** wird eine Lösung von *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.44 ml, 5.5 mmol) zu einer Reaktionsmischung, wie für Verbindung **8** beschrieben, gegeben. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 40:1) liefert **19** als leicht gelbes Öl.

Molekulargewicht: 233.40 g/mol

GC-Ausbeute: 56% (Gesamtausbeute bzgl. Anilin)



R_f-Wert: 0.15 (H/EE 30:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.14–7.08 (m, 2H, 9-*H*); 6.70–6.63 (m, 3H, 8-*H*, 10-*H*); 3.38 (bs, 1H, NH); 1.66–1.50 (m, 4H, 3-*H*); 1.33–1.23 (m, 8H, 4-*H*, 5-*H*); 1.22 (s, 3H, 1-*H*); 0.87 (t, ³*J*(H,H) = 7.0 Hz, 6H, 6-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 147.0 (C-7); 128.9 (C-9); 117.4 (C-10); 116.2 (C-8); 56.0 (C-2); 39.5 (C-3); 26.1 (C-1); 25.9 (C-4); 23.2 (C-5); 14.1 (C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 233 [M⁺], 218 [M⁺ - CH₃], 176 [M⁺ - (CH₂)₃CH₃], 132, 120, 93 [H₂NPh⁺]. **EA** für C₁₆H₂₇N: ber. C 82.34, H 11.66, N 6.00; gef. C 82.37, H 11.52, N 5.83.

10.4.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur basenkatalysierten Isomerisierungs-Hydroaminierungs-Sequenz (AAV 4)

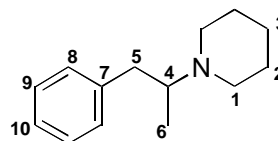
Das Amin und Zusätze bzw. Liganden werden im angegebenen Lösemittel (5 ml) unter Argon-schutzgasatmosphäre in einem Ace-Druckrohr bzw. in einem Schlenkgefäß gelöst. Die verwendete Base wird langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Man läßt die Lösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren, bevor das Olefin langsam zugesetzt wird. Der sehr oft intensiv gefärbte Ansatz (abhängig vom verwendeten Amin) wird für 20 Stunden bei der angegebenen Temperatur umgesetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zusatz von Methanol (1 ml) abgebrochen. Zur Isolierung des Produkts wird der Ansatz mit 10 ml Dichlormethan und 10 ml 1 M Salzsäure versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase dreimal mit jeweils 10 ml 1 M Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 1 M Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 10 gebracht und fünfmal mit 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum werden die Produkte säulenchromatographisch gereinigt.

10.4.6.1 Umsetzungen von Allylbenzol und 4-Phenyl-1-buten mit Aminen

N-[2-(1-Phenylpropyl)]piperidin (**20**)

Gemäß **AAV 4** werden Piperidin (247 μ l, 2.5 mmol) und Allylbenzol (662 μ l, 5.0 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) bei Raumtemperatur in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 3:1) liefert **20** als leicht gelbe Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 203.32 g/mol
 GC-Ausbeute: 89% (bzgl. Piperidin)
 Isolierte Ausbeute: 84% (bzgl. Piperidin)
 R_f-Wert: 0.08 (Hex/EE 2:1)

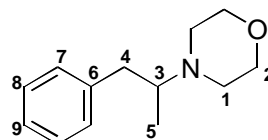


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.28–7.23 (m, 2H, 9-*H*); 7.19–7.13 (m, 3H, 8-*H*, 10-*H*); 3.00 (dd, ²*J*(H,H) = 12.9 Hz, ³*J*(H,H) = 3.8 Hz, 1H, 5-*H*); 2.76 (qdd, ³*J*(H,H) = 10.1 Hz, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz, ³*J*(H,H) = 3.8 Hz, 1H, 4-*H*); 2.60–2.50 (m, 4H, 1-*H*); 2.36 (dd, ²*J*(H,H) = 12.9 Hz, ³*J*(H,H) = 10.1 Hz, 1H, 5-*H*); 1.64–1.56 (m, 4H, 2-*H*); 1.48–1.40 (m, 2H, 3-*H*); 0.91 (d, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz, 3H, 6-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 141.0 (C-7); 129.2 (C-9); 128.1 (C-8); 125.7 (C-10); 62.1 (C-4); 49.6 (C-1); 39.1 (C-5); 26.4 (C-2); 24.9 (C-3); 14.2 (C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 203 [M⁺], 202 [M⁺ - H], 188 [M⁺ - CH₃], 112 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 69. **MS** (CI, Isobutan): *m/z* = 204 [M⁺ + H], 112 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 86. **EA** für C₁₄H₂₁N: ber. C 82.70, H 10.41, N 6.89; gef. C 82.68, H 10.42, N 6.85. **HPLC** (CHIRALCEL OD-H, 2% ⁱPrOH in Hexan, Fluß 1.0 ml/min): *t*_R = 4.3, 7.6.

N-[2-(1-Phenylpropyl)]morpholin (21)

Gemäß **AAV 4** werden Morpholin (218 μ l, 2.5 mmol) und Allylbenzol (662 μ l, 5.0 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) bei 50°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 1:1) liefert **21** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 205.30 g/mol
 GC-Ausbeute: 88% (bzgl. Morpholin)
 Isolierte Ausbeute: 80% (bzgl. Morpholin)
 R_f-Wert: 0.07 (Hex/EE 2:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.29–7.24 (m, 2H, 8-*H*); 7.20–7.14 (m, 3H, 7-*H*, 9-*H*); 3.75–3.68 (m, 4H, 2-*H*); 2.99 (dd, ²*J*(H,H) = 13.1 Hz, ³*J*(H,H) = 4.4 Hz, 1H, 4-*H*); 2.75 (qdd, ³*J*(H,H) = 9.7 Hz, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz, ³*J*(H,H) = 4.4 Hz, 1H, 3-*H*); 2.64–2.58 (m, 4H, 1-*H*); 2.39 (dd, ²*J*(H,H) = 13.1 Hz, ³*J*(H,H) = 9.7 Hz, 1H, 4-*H*); 0.94 (d, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz, 3H, 5-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 140.3 (C-6); 129.2 (C-8); 128.2 (C-7); 125.8 (C-9); 67.3 (C-2); 61.6 (C-3); 49.0 (C-1); 39.1 (C-4); 14.2 (C-5). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 205 [M⁺], 204 [M⁺ - H], 114 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 70. **MS** (CI, Isobutan): *m/z* = 206 [M⁺ + H],

114 [$M^+ - C_6H_5-CH_2$]. **EA** für $C_{13}H_{19}NO$: ber. C 76.06, H 9.33, N 6.82; gef. C 76.06, H 9.19, N 6.88.

***N*-Benzyl-*N*-[2-(1-phenylpropyl)]amin (22)**

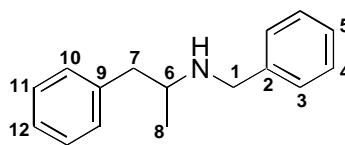
Gemäß **AAV 4** werden Benzylamin (273 μ l, 2.5 mmol) und Allylbenzol (662 μ l, 5.0 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) bei 50°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 4:1) liefert **22** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 225.33 g/mol

GC-Ausbeute: 65% (bzgl. Benzylamin)

Isolierte Ausbeute: 60% (bzgl. Benzylamin)

R_f -Wert: 0.10 (Hex/EE 2:1)



1H -NMR ($CDCl_3$, 25°C, 400 MHz): δ = 7.29–7.12 (m, 10H, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*, 10-*H*, 11-*H*, 12-*H*); 3.83 (d, $^2J(H,H) = 13.3$ Hz, 1H, 1-*H*); 3.72 (d, $^2J(H,H) = 13.3$ Hz, 1H, 1-*H*); 2.92 (sext, $^3J(H,H) = ^3J(H,H) = 6.3$ Hz, 1H, 6-*H*); 2.76 (dd, $^2J(H,H) = 13.3$ Hz, $^3J(H,H) = 6.3$ Hz, 1H, 7-*H*); 2.62 (dd, $^2J(H,H) = 13.3$ Hz, $^3J(H,H) = 6.3$ Hz, 1H, 7-*H*); 1.54 (bs, 1H, NH); 1.08 (d, $^3J(H,H) = 6.3$ Hz, 3H, 8-*H*). **^{13}C -NMR** ($CDCl_3$, 25°C, 100 MHz): δ = 140.4 (C-9); 139.4 (C-2); 129.3 (C-11); 128.3, 128.3 (C-4, C-10); 127.9 (C-3); 126.8 (C-5); 126.1 (C-12); 53.7 (C-6); 51.2 (C-1); 43.5 (C-7); 20.1 (C-8). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 134$ [$M^+ - C_6H_5-CH_2$], 91 [$C_6H_5-CH_2^+$], 65. **MS** (CI, Isobutan): $m/z = 226$ [$M^+ + H$], 134 [$M^+ - C_6H_5-CH_2$]. **EA** für $C_{16}H_{19}N$: ber. C 85.28, H 8.50, N 6.22; gef. C 85.19, H 8.51, N 6.19.

***N*-[(*S*)-1-Phenylethyl]-*N*-[2-(1-phenylpropyl)]amin (23)**

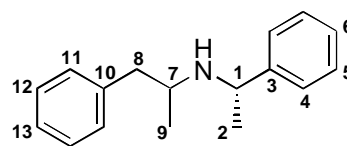
Gemäß **AAV 4** werden (*S*)-(-)-**a**-Methylbenzylamin (318 μ l, 2.5 mmol) und Allylbenzol (662 μ l, 5.0 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) und 20 mol% Tetramethylethyldiamin (75 μ l, 0.5 mmol) bei 50°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 2:1) liefert das Diastereomerenmischung von **23** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 239.36 g/mol

GC-Ausbeute: 32% (bzgl. (*S*)-(-)-**a**-Methylbenzylamin)

Isolierte Ausbeute: 30% (bzgl. (*S*)-(-)-**a**-Methylbenzylamin)

R_f -Wert: 0.19 (Hex/EE 1:1)

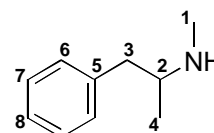


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.36–6.94 (m, 2x10H, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 11-*H*, 12-*H*, 13-*H*); 3.93, 3.88 (2xq, $^3J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, 2x1H, 1-*H*); 2.88, 2.66 (2xdd, $^2J(\text{H,H}) = 12.9$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 5.0$ Hz, 2x1H, 8-*H*); 2.82–2.73, 2.70–2.62 (2xm, 2x1H, 7-*H*); 2.59, 2.50 (2xdd, $^2J(\text{H,H}) = 12.9$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 7.5$ Hz, 2x1H, 8-*H*); 1.46 (2xbs, 2x1H, *NH*); 1.31, 1.27 (2xd, $^3J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, 2x3H, 2-*H*), 1.05, 0.92 (2xd, $^3J(\text{H,H}) = 6.3$ Hz, 2x3H, 9-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 146.1, 145.4 (C-10); 139.5, 139.3 (C-3); 129.4, 129.2 (C-12); 128.4, 128.3, 128.3, 128.2 (C-5, C-11); 126.8, 126.6 (C-6); 126.5, 126.3 (C-4); 126.1, 125.9 (C-13); 55.3, 54.8 (C-1); 51.9, 50.8 (C-7); 44.2, 42.5 (C-8); 25.0, 24.5 (C-2); 21.1, 19.9 (C-9). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 239$ [M^+], 148 [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2$], 105 [$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} - \text{CH}_3^+$], 91 [$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2^+$], 79. **EA** für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}$: ber. C 85.30, H 8.84, N 5.85; gef. C 85.20, H 8.88, N 5.86.

***N*-Methyl-*N*-[2-(1-phenylpropyl)]amin (*Methamphetamin*) (24)**

Gemäß **AAV 4** werden Methylamin (2 M MeNH_2 -Lösung in THF, 1.25 ml, 2.5 mmol) Allylbenzol (662 μl , 5.0 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μl , 0.5 mmol) bei 50°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Chloroform/Methanol = 5:1) liefert **24** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 149.23 g/mol
 GC-Ausbeute: 60% (bzgl. Methylamin)
 Isolierte Ausbeute: 53% (bzgl. Methylamin)
 R_f -Wert: 0.10 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1)



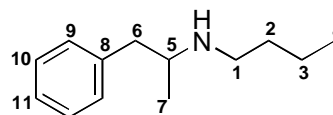
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.30–7.24 (m, 2H, 7-*H*); 7.21–7.14 (m, 3H, 6-*H*, 8-*H*); 2.87–2.77 (m, 1H, 2-*H*); 2.77 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 12.9$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 1H, 3-*H*); 2.70 (bs, 1H, *NH*); 2.61 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 12.9$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 6.3$ Hz, 1H, 3-*H*); 2.40 (s, 3H, 1-*H*); 1.06 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.1$ Hz, 3H, 4-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 139.1 (C-5); 129.2 (C-7); 128.4 (C-6); 126.2 (C-8); 56.4 (C-2); 43.0 (C-3); 33.5 (C-1); 19.2 (C-4). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 148$ [$\text{M}^+ - \text{H}$], 134 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 117, 105, 91 [$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2^+$], 77, 65, 58 [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2$]. **EA** für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$: ber. C 80.48, H 10.13, N 9.39; gef. C 80.40, H 10.25, N 9.35.

***N*-Butyl-*N*-[2-(1-phenylpropyl)]amin (25)**

Gemäß **AAV 4** werden *n*-Butylamin (247 μl , 2.5 mmol) und Allylbenzol (662 μl , 5.0 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μl , 0.5 mmol) bei 50°C

in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 1:2) liefert **25** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 191.31 g/mol
 GC-Ausbeute: 62% (bzgl. *N*-Butylamin)
 Isolierte Ausbeute: 54% (bzgl. *N*-Butylamin)
 R_F-Wert: 0.07 (Hex/EE 1:2)

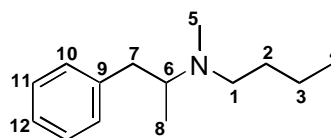


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.30–7.24 (m, 2H, 10-*H*); 7.22–7.14 (m, 3H, 9-*H*, 11-*H*); 2.87 (sext, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz, 1H, 5-*H*); 2.73 (dd, ²*J*(H,H) = 13.3 Hz, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz, 1H, 6-*H*); 2.65 (ddd, ²*J*(H,H) = 11.1 Hz, ³*J*(H,H) = 8.1 Hz, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz, 1H, 1-*H*); 2.58 (dd, ²*J*(H,H) = 13.3 Hz, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz, 1H, 6-*H*); 2.51 (ddd, ²*J*(H,H) = 11.1 Hz, ³*J*(H,H) = 7.6 Hz, ³*J*(H,H) = 6.7 Hz, 1H, 1-*H*); 1.45–1.35 (m, 2H, 2-*H*); 1.37 (bs, 1H, NH); 1.25 (sext, ³*J*(H,H) = 7.4 Hz, 2H, 3-*H*); 1.04 (d, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz, 3H, 7-*H*), 0.85 (t, ³*J*(H,H) = 7.4 Hz, 3H, 4-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 139.5 (C-8); 129.2 (C-10); 128.3 (C-9); 126.1 (C-11); 54.7 (C-5); 47.0 (C-1); 43.6 (C-6); 32.3 (C-2); 20.4 (C-3); 20.2 (C-7); 13.9 (C-4). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 191 [M⁺], 176 [M⁺ - CH₃], 100 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 77. **EA** für C₁₃H₂₁N: ber. C 81.61, H 11.06, N 7.32; gef. C 81.44, H 10.99, N 7.20.

N-*n*-Butyl-*N*-methyl-*N*-[2-(1-phenylpropyl)]amin (**26**)

Gemäß **AAV 4** werden *n*-Butylmethylamin (296 μ l, 2.5 mmol) und Allylbenzol (662 μ l, 5.0 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) bei Raumtemperatur in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 3:1) liefert **26** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 205.34 g/mol
 GC-Ausbeute: 66% (bzgl. *N*-Butylmethylamin)
 Isolierte Ausbeute: 61% (bzgl. *N*-Butylmethylamin)
 R_F-Wert: 0.09 (Hex/EE 2:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.28–7.24 (m, 2H, 11-*H*); 7.19–7.14 (m, 3H, 10-*H*, 12-*H*); 2.94 (dd, ²*J*(H,H) = 12.5 Hz, ³*J*(H,H) = 4.0 Hz, 1H, 7-*H*); 2.93–2.85 (m, 1H, 6-*H*); 2.47–2.42 (m, 2H, 1-*H*); 2.38 (dd, ²*J*(H,H) = 12.5 Hz, ³*J*(H,H) = 9.5 Hz, 1H, 7-*H*); 2.28 (s, 3H, 5-*H*); 1.50–1.41 (m, 2H, 2-*H*); 1.36–1.25 (m, 2H, 3-*H*); 0.91 (t, ³*J*(H,H) = 7.3 Hz, 3H, 4-*H*), 0.90 (d, ³*J*(H,H) = 6.9 Hz, 3H, 8-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 140.8 (C-9); 129.2 (C-11); 128.2

(C-10); 125.7 (C-12); 60.3 (C-6); 53.2 (C-1); 39.0 (C-7); 37.1 (C-5); 30.4 (C-2); 20.7 (C-3); 14.1 (C-8); 13.9 (C-4). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 205 [M^+]$, $190 [M^+ - CH_3]$, $162 [M^+ - (CH_2)_2CH_3]$, $114 [M^+ - C_6H_5-CH_2]$, $91 [C_6H_5-CH_2^+]$, 72, 58. **EA** für $C_{14}H_{23}N$: ber. C 81.89, H 11.29, N 6.82; gef. C 81.31, H 11.19, N 6.76. **HPLC** (CHIRALCEL OD-H, Hexan, Fluß 1.0 ml/min): $t_R = 6.8, 9.5$.

***N*-[2-(1-Phenylpropyl)]anilin (27)**

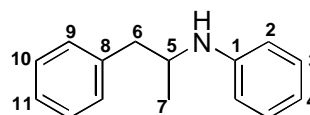
Gemäß **AAV 4** werden Anilin (228 μ l, 2.5 mmol) und Allylbenzol (331 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 30 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 469 μ l, 0.75 mmol) und 30 mol% KO^tBu (84 mg, 0.75 mmol) bei 120°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 15:1) liefert **27** als gelbe Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 211.30 g/mol

GC-Ausbeute: 54% (bzgl. Anilin)

Isolierte Ausbeute: 50% (bzgl. Anilin)

R_f-Wert: 0.29 (Hex/EE 10:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): $\delta = 7.31-7.25$ (m, 2H, 10-*H*); $7.24-7.14$ (m, 5H, 3-*H*, 9-*H*, 11-*H*); $6.71-6.65$ (m, 1H, 4-*H*); $6.64-6.59$ (m, 2H, 2-*H*); $3.80-3.75$ (m, 1H, 5-*H*); 3.61 (bs, 1H, NH); 2.93 (dd, $^2J(H,H) = 13.4$ Hz, $^3J(H,H) = 4.8$ Hz, 1H, 6-*H*); 2.68 (dd, $^2J(H,H) = 13.4$ Hz, $^3J(H,H) = 7.3$ Hz, 1H, 6-*H*); 1.13 (d, $^3J(H,H) = 6.3$ Hz, 3H, 7-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): $\delta = 147.1$ (C-1); 138.5 (C-8); 129.5 (C-3); 129.3 (C-10); 128.3 (C-9); 126.2 (C-11); 117.2 (C-4); 113.4 (C-2); 49.4 (C-5); 42.2 (C-6); 20.1 (C-7). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 211 [M^+]$, $120 [M^+ - C_6H_5-CH_2]$, $91 [C_6H_5-CH_2^+]$, 77. **EA** für $C_{15}H_{17}N$: ber. C 85.26, H 8.11, N 6.63; gef. C 85.41, H 8.10, N 6.64.

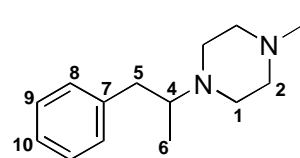
***N*-Methyl-*N'*-[2-(1-phenylpropyl)]piperazin (28)**

Gemäß **AAV 4** werden *N*-Methylpiperazin (277 μ l, 2.5 mmol) und Allylbenzol (662 μ l, 5.0 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) bei Raumtemperatur in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Chloroform/Methanol = 30:1) liefert **28** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 218.34 g/mol

GC-Ausbeute: 75% (bzgl. *N*-Methylpiperazin)

Isolierte Ausbeute: 75% (bzgl. *N*-Methylpiperazin)



R_f-Wert: 0.06 (CHCl₃/MeOH 30:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): **d**= 7.28–7.22 (m, 2H, 9-*H*); 7.19–7.12 (m, 3H, 8-*H*, 10-*H*); 3.01 (dd, ²*J*(H,H) = 13.0 Hz, ³*J*(H,H) = 4.1 Hz, 1H, 5-*H*); 2.85–2.76 (m, 1H, 4-*H*); 2.73–2.42 (m, 8H, 1-*H*, 2-*H*); 2.38 (dd, ²*J*(H,H) = 13.0 Hz, ³*J*(H,H) = 9.8 Hz, 1H, 5-*H*); 2.30 (s, 3H, 3-*H*); 0.93 (d, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz, 3H, 6-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): **d**= 140.5 (C-7); 129.2 (C-9); 128.2 (C-8); 125.8 (C-10); 61.3 (C-4); 55.4 (C-2); 48.1 (C-1); 45.9 (C-3); 39.2 (C-5); 14.4 (C-6). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 217 [M⁺ - H], 203 [M⁺ - CH₃], 160, 127 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 112, 98, 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 84, 70. EA für C₁₄H₂₂N₂: ber. C 77.01, H 10.16, N 12.83; gef. C 76.88, H 10.20, N 12.85.

N-[2-(1-Phenylbutyl)]piperidin (29)

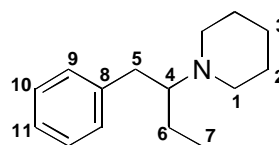
Gemäß AAV 4 werden Piperidin (247 µl, 2.5 mmol) und 4-Phenyl-1-buten (746 µl, 5.0 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 µl, 0.5 mmol) bei 50°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 4:1) liefert **29** als leicht gelbe Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 217.35 g/mol

GC-Ausbeute: 59% (bzgl. Piperidin)

Isolierte Ausbeute: 57% (bzgl. Piperidin)

R_f-Wert: 0.24 (Hex/EE 2:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): **d**= 7.28–7.22 (m, 2H, 10-*H*); 7.19–7.12 (m, 3H, 9-*H*, 11-*H*); 2.94 (dd, ²*J*(H,H) = 12.9 Hz, ³*J*(H,H) = 4.0 Hz, 1H, 5-*H*); 2.66–2.40 (m, 5H, 1-*H*, 4-*H*); 2.33 (dd, ²*J*(H,H) = 12.9 Hz, ³*J*(H,H) = 9.0 Hz, 1H, 5-*H*); 1.62–1.49 (m, 4H, 2-*H*); 1.49–1.38 (m, 3H, 3-*H*, 6-*H*); 1.38–1.24 (m, 1H, 6-*H*); 0.81 (t, ³*J*(H,H) = 7.3 Hz, 3H, 7-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): **d**= 141.7 (C-8); 129.2 (C-10); 128.1 (C-9); 125.4 (C-11); 68.6 (C-4); 49.6 (C-1); 35.5 (C-5); 26.6 (C-2); 25.1 (C-6); 23.3 (C-3); 11.7 (C-7). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 217 [M⁺], 188 [M⁺ - CH₂CH₃], 126 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 69. EA für C₁₅H₂₃N: ber. C 82.89, H 10.67, N 6.44; gef. C 82.80, H 10.62, N 6.33.

10.4.6.2 Arbeitsvorschrift zur in-situ-Hydrierung von *N*-Benzyl-*N*-[2-(1-phenylpropyl)]amin (22) zu 2-Amino-1-phenylpropan (*Amphetamin*) (30)

2-Amino-1-phenylpropan (*Amphetamin*) (30)

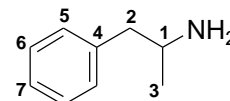
Der Reaktionsansatz, der nach **AAV 4** zur Herstellung von *N*-Benzyl-*N*-[2-(1-phenylpropyl)]amin (22) erhalten wurde, wird ohne weitere Reinigung mit Ethanol (5 ml) und Pd/C (5%ig, 250 mg) versetzt und für 12 h unter 1 bar H₂ bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Hydrierkatalysators wird der Ansatz zur Isolierung des Produkts im Vakuum eingengt und sofort säulenchromatographisch (Chloroform/Methanol = 5:1) gereinigt. Produkt **30** wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

Molekulargewicht: 135.21 g/mol

GC-Ausbeute: 65% (Gesamtausbeute bzgl. Benzylamin)

Isolierte Ausbeute: 54% (Gesamtausbeute bzgl. Benzylamin)

R_f-Wert: 0.10 (CHCl₃/MeOH 5:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): *d*= 7.31–7.25 (m, 2H, 6-*H*); 7.22–7.14 (m, 3H, 5-*H*, 7-*H*); 3.20–3.12 (m, 1H, 1-*H*); 2.70 (dd, ²*J*(H,H) = 13.3 Hz, ³*J*(H,H) = 5.4 Hz, 1H, 2-*H*); 2.52 (dd, ²*J*(H,H) = 13.3 Hz, ³*J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H, 2-*H*); 1.76 (bs, 2H, NH₂); 1.11 (d, ³*J*(H,H) = 6.3 Hz, 3H, 3-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): *d*= 139.6 (C-4); 129.2 (C-6); 128.4 (C-5); 126.2 (C-7); 48.5 (C-1); 46.5 (C-2); 23.4 (C-3). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 134 [M⁺ - H], 120 [M⁺ - CH₃], 103, 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 77, 65, 44 [M⁺ - C₆H₅-CH₂]. EA für C₉H₁₃N: ber. C 79.95, H 9.69, N 10.36;

gef. C 80.00, H 9.89, N 10.08.

10.4.6.3 Hydroaminierung von Produkten aus der Heck-Reaktion von Halogenaromaten und aliphatischen Alkenen

10.4.6.3.1 Umsetzung von Pyrrolidin mit dem Heck-Produkt aus Brombenzol und 1-Penten

N-[2-(1-Phenylpentyl)]pyrrolidin (*Prolintan*) (31)

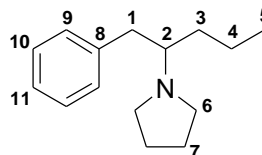
Gemäß **AAV 4** werden Pyrrolidin (210 μl, 2.5 mmol) und das Isomerengemisch von **61** aus der Heck-Reaktion von Brombenzol und 1-Penten (420 μl, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μl, 0.5 mmol) bei 50°C in THF umgesetzt.

Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 2:1) liefert **31** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 217.35 g/mol

Isolierte Ausbeute: 40%

R_f-Wert: 0.05 (Hex/EE 2:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.29–7.23 (m, 2H, 10-*H*); 7.19–7.14 (m, 3H, 9-*H*, 11-*H*); 3.03–2.94 (m, 1H, 1-*H*); 2.75–2.55 (m, 6H, 1-*H*, 2-*H*, 6-*H*); 1.81–1.76 (m, 4H, 7-*H*); 1.42–1.21 (m, 4H, 3-*H*, 4-*H*); 0.79 (t, ³*J*(H,H) = 7.0 Hz, 3H, 5-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 140.5 (C-8); 129.2 (C-10); 128.2 (C-9); 125.8 (C-11); 64.5 (C-2); 50.6 (C-6); 37.5 (C-1); 33.6 (C-3); 23.5 (C-7); 18.5 (C-4); 14.3 (C-5). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 174 [*M*⁺ - (CH₂)₂CH₃], 126 [*M*⁺ - C₆H₅-CH₂], 91 [C₆H₅-CH₂⁺]. **MS** (CI, Isobutan): *m/z* = 218 [*M*⁺ + H], 126 [*M*⁺ - C₆H₅-CH₂]. **EA** für C₁₅H₂₃N: ber. C 82.89, H 10.67, N 6.44; gef. C 82.78, H 10.70, N 6.35.

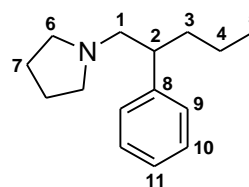
N-[1-(2-Phenylpentyl)]pyrrolidin (**32**)

Als Nebenprodukt zu *N*-[2-(1-Phenylpentyl)]pyrrolidin (*Prolintan*) (**31**) wird bei der Umsetzung von Pyrrolidin (210 µl, 2.5 mmol) und dem Isomerenmisch von **61** aus der Heck-Reaktion von Brombenzol und 1-Penten (420 µl, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 µl, 0.5 mmol) gemäß **AAV 4** bei 50°C in THF die regioisomere Verbindung **32** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 2:1) liefert **32** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 217.35 g/mol

Isolierte Ausbeute: 2%

R_f-Wert: 0.07 (Hex/EE 2:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.29–7.22 (m, 2H, 10-*H*); 7.18–7.12 (m, 3H, 9-*H*, 11-*H*); 2.88–2.53 (m, 3H, 1-*H*, 2-*H*); 2.53–2.44 (m, 4H, 6-*H*); 1.76–1.70 (m, 4H, 7-*H*); 1.47–1.22 (m, 2H, 3-*H*); 1.12 (sext, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, 2H, 4-*H*); 0.81 (t, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, 3H, 5-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 131.4 (C-8); 128.3 (C-10); 127.8 (C-9); 126.2 (C-11); 63.3 (C-1); 54.6 (C-6); 36.9 (C-2); 29.7 (C-3); 23.4 (C-7); 20.5 (C-4); 14.0 (C-5). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 84 [*M*⁺ - CHPh-(CH₂)₂CH₃]. **MS** (CI, Isobutan): *m/z* = 218 [*M*⁺ + H], 84 [*M*⁺ - CHPh-(CH₂)₂CH₃].

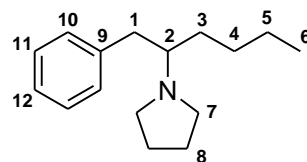
10.4.6.3.2 Umsetzung von Pyrrolidin mit dem Heck-Produkt aus Chlorbenzol und 1-Hexen

***N*-[2-(1-Phenylhexyl)]pyrrolidin (33)**

Gemäß **AAV 4** werden Pyrrolidin (210 μ l, 2.5 mmol) und das Isomerengemisch von **62** aus der Heck-Reaktion von Chlorbenzol und 1-Hexen (460 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) bei 50°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 1:1) liefert **33** als farblose Flüssigkeit.

[GC/MS-analytisch kann das Isomer *N*-[1-(2-Phenylhexyl)]pyrrolidin in sehr geringer Ausbeute als Nebenprodukt nachgewiesen werden.]

Molekulargewicht: 231.38 g/mol
 Isolierte Ausbeute: 25%
 R_f-Wert: 0.05 (Hex/EE 1:1)



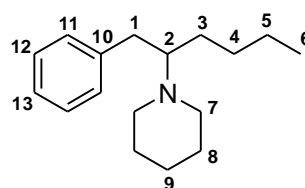
¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.28–7.23 (m, 2H, 11-*H*); 7.19–7.14 (m, 3H, 10-*H*, 12-*H*); 3.02–2.93 (m, 1H, 1-*H*); 2.73–2.55 (m, 6H, 1-*H*, 2-*H*, 7-*H*); 1.82–1.74 (m, 4H, 8-*H*); 1.43–1.17 (m, 6H, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*); 0.82 (t, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 3H, 6-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 140.7 (C-9); 129.2 (C-11); 128.2 (C-10); 125.7 (C-12); 64.7 (C-2); 50.7 (C-7); 37.6 (C-1); 31.0 (C-3); 27.2 (C-4); 23.5 (C-8); 23.0 (C-5); 14.0 (C-6). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 230 [M⁺ - H], 174 [M⁺ - (CH₂)₃CH₃], 140 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 91 [C₆H₅-CH₂⁺].

10.4.6.3.3 Umsetzung von Piperidin mit dem Heck-Produkt aus Chlorbenzol und 1-Hexen

***N*-[2-(1-Phenylhexyl)]piperidin (34)**

Gemäß **AAV 4** werden Piperidin (1.24 ml, 12.5 mmol) und das Isomerengemisch von **62** aus der Heck-Reaktion von Chlorbenzol und 1-Hexen (460 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) bei 50°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 10:1) liefert **34** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 245.41 g/mol
 GC-Ausbeute: 59% (bzgl. **62**)
 Isolierte Ausbeute: 58% (bzgl. **62**)
 R_f-Wert: 0.23 (Hex/EE 5:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.27–7.21 (m, 2H, 12-*H*); 7.18–7.12 (m, 3H, 11-*H*, 13-*H*); 2.93 (dd, ²*J*(H,H) = 13.1 Hz, ³*J*(H,H) = 4.6 Hz, 1H, 1-*H*); 2.63–2.54 (m, 3H, 2-*H*, 7-*H*); 2.50–2.40 (m, 2H, 7-*H*); 2.32 (dd, ²*J*(H,H) = 13.1 Hz, ³*J*(H,H) = 8.5 Hz, 1H, 1-*H*); 1.60–1.48 (m, 4H, 8-*H*); 1.48–1.37 (m, 3H, 3-*H*, 9-*H*); 1.36–1.05 (m, 5H, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*); 0.80 (t, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 3H, 6-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 141.7 (C-10); 129.2 (C-12); 128.1 (C-11); 125.4 (C-13); 66.9 (C-2); 49.6 (C-7); 35.7 (C-1); 30.2 (C-3); 29.3, 26.6 (C-8, C-4); 25.1 (C-9); 22.7 (C-5); 14.1 (C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 245 [M⁺], 188 [M⁺ - (CH₂)₃CH₃], 154 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 91 [C₆H₅-CH₂⁺]. **EA** für C₁₇H₂₇N: ber. C 83.20, H 11.09, N 5.71; gef. C 83.10, H 11.19, N 5.77.

N-[1-(2-Phenylhexyl)]piperidin (**35**)

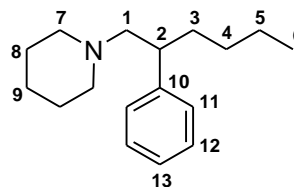
Als Nebenprodukt zu *N*-[2-(1-Phenylhexyl)]piperidin (**34**) wird bei der Umsetzung von Piperidin (1.24 ml, 12.5 mmol) und dem Isomerengemisch von **62** aus der Heck-Reaktion von Chlorbenzol und 1-Hexen (460 μl, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μl, 0.5 mmol) gemäß **AAV 4** bei 50°C in THF die regioisomere Verbindung **35** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 10:1) liefert **35** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 245.41 g/mol

GC-Ausbeute: 3% (bzgl. **62**)

Isolierte Ausbeute: 3% (bzgl. **62**)

R_f-Wert: 0.06 (Hex/EE 5:1)



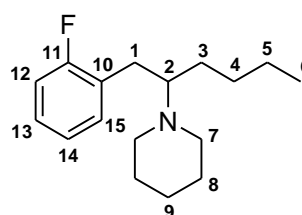
¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.29–7.23 (m, 2H, 12-*H*); 7.19–7.12 (m, 3H, 11-*H*, 13-*H*); 2.80–2.71 (m, 1H, 2-*H*); 2.54–2.46 (m, 1H, 1-*H*); 2.44–2.31 (m, 3H, 1-*H*, 7-*H*); 2.30–2.21 (m, 2H, 7-*H*); 1.85–1.75 (m, 1H, 3-*H*); 1.57–1.41 (m, 5H, 3-*H*, 8-*H*); 1.40–1.02 (m, 6H, 4-*H*, 5-*H*, 9-*H*); 0.80 (t, ³*J*(H,H) = 7.2 Hz, 3H, 6-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 131.0 (C-10); 128.2 (C-12); 127.8 (C-11); 125.9 (C-13); 66.2 (C-1); 55.0 (C-7); 43.6 (C-2); 34.2 (C-3); 29.7 (C-4); 25.9 (C-8); 24.4 (C-9); 22.8 (C-5); 14.0 (C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 245 [M⁺], 98 [M⁺ - CHPh-(CH₂)₃CH₃]. **EA** für C₁₇H₂₇N: ber. C 83.20, H 11.09, N 5.71; gef. C 83.15, H 11.02, N 5.82.

10.4.6.3.4 Umsetzung von Piperidin mit dem Heck-Produkt aus 2-Chlorfluorbenzol und 1-Hexen

N-{2-[1-(2-Fluorphenyl)hexyl]}piperidin (**36**)

Gemäß **AAV 4** werden Piperidin (1.24 ml, 12.5 mmol) und das Isomerengemisch von **63** aus der Heck-Reaktion von 2-Chlorfluorbenzol und 1-Hexen (470 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) bei 50°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 15:1) liefert **36** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 263.40 g/mol
 GC-Ausbeute: 42% (bzgl. **63**)
 Isolierte Ausbeute: 30% (bzgl. **63**)
 R_f-Wert: 0.08 (Hex/EE 10:1)

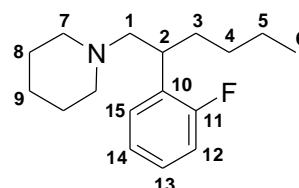


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.19–7.09 (m, 2H, 13-*H*, 15-*H*); 7.04–6.99 (m, 1H, 14-*H*); 6.99–6.93 (m, 1H, 12-*H*); 2.89 (dd, ²*J*(H,H) = 13.1 Hz, ³*J*(H,H) = 5.0 Hz, 1H, 1-*H*); 2.68–2.52 (m, 3H, 2-*H*, 7-*H*); 2.51–2.39 (m, 3H, 1-*H*, 7-*H*); 1.58–1.10 (m, 12H, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*, 8-*H*, 9-*H*); 0.81 (t, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 3H, 6-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 161.3 (d, ¹*J*(C,F) = 244 Hz, C-11); 131.6 (d, ³*J*(C,F) = 6 Hz, C-15); 128.6 (d, ²*J*(C,F) = 16 Hz, C-10); 127.1 (d, ³*J*(C,F) = 9 Hz, C-13); 123.6 (d, ⁴*J*(C,F) = 4 Hz, C-14); 115.0 (d, ²*J*(C,F) = 23 Hz, C-12); 65.6 (C-2); 49.5 (C-7); 30.2, 29.3 (C-1, C-3); 28.9, 26.7 (C-4, C-8); 25.2 (C-9); 22.7 (C-5); 14.1 (C-6).
 GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 263 [M⁺], 206 [M⁺ - (CH₂)₃CH₃], 154 [M⁺ - C₆H₄F-CH₂], 109 [C₆H₄F-CH₂⁺], 98. EA für C₁₇H₂₆FN: ber. C 77.52, H 9.95, N 5.32; gef. C 77.65, H 10.00, N 5.25.

N-{1-[2-(2-Fluorphenyl)hexyl]}piperidin (**37**)

Als Nebenprodukt zu *N*-{2-[1-(2-Fluorphenyl)hexyl]}piperidin (**36**) wird bei der Umsetzung von Piperidin (1.24 ml, 12.5 mmol) und dem Isomerengemisch von **63** aus der Heck-Reaktion von 2-Chlorfluorbenzol und 1-Hexen (470 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) gemäß **AAV 4** bei 50°C in THF die regioisomere Verbindung **37** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 15:1) liefert **37** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 263.40 g/mol
 GC-Ausbeute: 5% (bzgl. **63**)



Isolierte Ausbeute: 4% (bzgl. **63**)

R_f-Wert: 0.02 (Hex/EE 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): **d**= 7.19–7.09 (m, 2H, 13-*H*, 15-*H*); 7.08–7.02 (m, 1H, 14-*H*); 7.00–6.93 (m, 1H, 12-*H*); 3.20–3.11 (m, 1H, 2-*H*); 2.54–2.38 (m, 2H, 1-*H*); 2.38–2.25 (m, 4H, 7-*H*); 1.84–1.75 (m, 1H, 3-*H*); 1.57–1.42 (m, 5H, 3-*H*, 8-*H*); 1.40–1.32 (m, 2H, 9-*H*); 1.32–1.02 (m, 4H, 4-*H*, 5-*H*); 0.81 (t, ³*J*(H,H) = 7.2 Hz, 3H, 6-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): **d**= 161.3 (d, ¹*J*(C,F) = 243 Hz, C-11); 128.8 (d, ³*J*(C,F) = 5 Hz, C-15); 127.8 (d, ²*J*(C,F) = 11 Hz, C-10); 127.1 (d, ³*J*(C,F) = 10 Hz, C-13); 123.9 (d, ⁴*J*(C,F) = 4 Hz, C-14); 115.2 (d, ²*J*(C,F) = 23 Hz, C-12); 64.9 (C-1); 54.9 (C-7); 36.2 (C-2); 33.2 (C-3); 29.7 (C-4); 26.0 (C-8); 24.5 (C-9); 22.7 (C-5); 14.0 (C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 98 [M⁺ - CH(C₆H₄F)–(CH₂)₃CH₃]. **MS** (CI, Isobutan): *m/z* = 264 [M⁺ + H], 98 [M⁺ - CH(C₆H₄F)–(CH₂)₃CH₃].

(*E*)-1-(1-Hexenyl)-2-(*N*-piperidinyl)benzol (**38**)

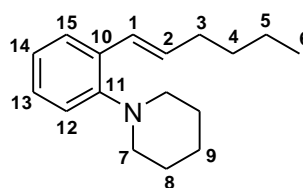
Als Nebenprodukt zu *N*-{2-[1-(2-Fluorphenyl)hexyl]}piperidin (**36**) wird bei der Umsetzung von Piperidin (1.24 ml, 12.5 mmol) und dem Isomerengemisch von **63** aus der Heck-Reaktion von 2-Chlorfluorbenzol und 1-Hexen (470 µl, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 µl, 0.5 mmol) gemäß **AAV 4** bei 50°C in THF die Verbindung **38** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan) liefert **38** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 243.39 g/mol

GC-Ausbeute: 22% (bzgl. **63**)

Isolierte Ausbeute: 10% (bzgl. **63**)

R_f-Wert: 0.41 (Hex/EE 50:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): **d**= 7.44–7.39 (m, 1H, 15-*H*); 7.20–7.13 (m, 1H, 13-*H*); 7.01–6.93 (m, 2H, 12-*H*, 14-*H*); 6.68 (d, ³*J*(H,H) = 16.0 Hz, 1H, 1-*H*); 6.15 (dt, ³*J*(H,H) = 16.0 Hz, ³*J*(H,H) = 6.9 Hz, 1H, 2-*H*); 2.91–2.84 (m, 4H, 7-*H*); 2.25 (q, ³*J*(H,H) = 6.9 Hz, 2H, 3-*H*); 1.76–1.64 (m, 4H, 8-*H*); 1.61–1.53 (m, 2H, 9-*H*); 1.50–1.44 (m, 2H, 4-*H*); 1.44–1.33 (m, 2H, 5-*H*); 0.93 (t, ³*J*(H,H) = 7.2 Hz, 3H, 6-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): **d**= 151.4 (C-11); 132.3 (C-10); 130.3, 127.3, 127.3, 126.5 (C-1, C-2, C-13, C-15); 122.3 (C-14); 118.3 (C-12); 53.5 (C-7); 32.9 (C-3); 31.6 (C-4); 26.5 (C-8); 24.4 (C-9); 22.2 (C-5); 14.0 (C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 243 [M⁺], 214 [M⁺ - CH₂CH₃], 200 [M⁺ - (CH₂)₂CH₃], 186 [M⁺ - (CH₂)₃CH₃], 172, 144, 130, 91, 77.

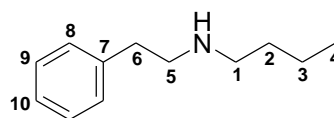
10.4.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroaminierung von Styrol mit Natriumhydrid als Base (AAV 5)

Das Amin (2.5 mmol) wird unter Argonschutzgasatmosphäre in einem Ace-Druckrohr vorgelegt und in Tetrahydrofuran (5 ml) gelöst. 10 mol% Natriumhydrid (als Reinsubstanz oder als 55–65%ige Suspension in Öl) werden bei Raumtemperatur zugegeben. Man läßt die Lösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren, bevor Styrol (10 mmol) langsam zugesetzt wird. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei der angegebenen Temperatur umgesetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zusatz von Methanol (1 ml) abgebrochen. Zur Isolierung der Produkte wird der Ansatz mit 10 ml Dichlormethan und 10 ml 1 M Salzsäure versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase dreimal mit jeweils 10 ml 1 M Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 1 M Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 10 gebracht und fünfmal mit 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum werden die Produkte säulenchromatographisch gereinigt.

N-n-Butyl-*N*-(2-phenylethyl)amin (39)

Gemäß **AAV 5** werden *n*-Butylamin (247 μ l, 2.5 mmol) und Styrol (1.15 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 10 mol% NaH (6 mg, 0.25 mmol) bei 100°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester Gradient 5:1 bis 1:1) liefert **39** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 177.29 g/mol
 GC-Ausbeute: 21% (bzgl. *n*-Butylamin)
 Isolierte Ausbeute: 20% (bzgl. *n*-Butylamin)
 R_f-Wert: 0.07 (Hex/EE 1:1)



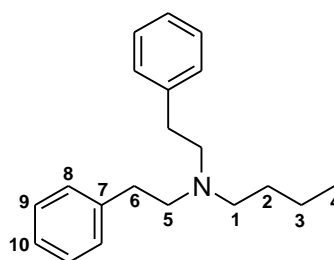
¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.31–7.26 (m, 2H, 9-*H*); 7.22–7.16 (m, 3H, 8-*H*, 10-*H*); 2.90–2.85 (m, 2H, 5-*H*); 2.83–2.78 (m, 2H, 6-*H*); 2.61 (t, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 2H, 1-*H*); 1.85 (bs, 1H, *NH*); 1.45 (quint, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 2H, 2-*H*); 1.31 (sext, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 2H, 3-*H*); 0.90 (t, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 3H, 4-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 140.0 (C-7); 128.6 (C-9); 128.3 (C-8); 126.0 (C-10); 51.2 (C-5); 49.5 (C-1); 36.3 (C-6); 32.1 (C-2); 20.4 (C-3); 13.9 (C-4).
 GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 177 [*M*⁺], 134 [*M*⁺ - (CH₂)₂CH₃], 105 [C₆H₅-(CH₂)₂⁺], 91

[C₆H₅-CH₂⁺], 86 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 44. **EA** für C₁₂H₁₉N: ber. C 81.30, H 10.80, N 7.90; gef. C 81.21, H 10.68, N 7.85.

N-n-Butyl-*N,N*-bis(2-phenylethyl)amin (**40**)

Als Nebenprodukt zu *N-n*-Butyl-*N*-(2-phenylethyl)amin (**39**) wird bei der Umsetzung von *n*-Butylamin (247 µl, 2.5 mmol) und Styrol (1.15 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 10 mol% NaH (6 mg, 0.25 mmol) gemäß **AAV 5** bei 100°C in THF die Verbindung **40** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester Gradient 5:1 bis 1:1) liefert **40** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 281.44 g/mol
 GC-Ausbeute: 34% (bzgl. *n*-Butylamin)
 Isolierte Ausbeute: 27% (bzgl. *n*-Butylamin)
 R_f-Wert: 0.27 (Hex/EE 5:1)

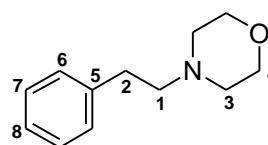


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): *d*= 7.31–7.26 (m, 4H, 9-*H*); 7.22–7.16 (m, 6H, 8-*H*, 10-*H*); 2.77 (bs, 8H, 5-*H*, 6-*H*); 2.60–2.55 (m, 2H, 1-*H*); 1.52–1.43 (m, 2H, 2-*H*); 1.32 (sext, ³*J*(H,H) = 7.3 Hz, 2H, 3-*H*); 0.92 (t, ³*J*(H,H) = 7.3 Hz, 3H, 4-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): *d*= 140.7 (C-7); 128.7 (C-9); 128.3 (C-8); 125.9 (C-10); 56.0 (C-5); 53.7 (C-1); 33.6 (C-6); 29.4 (C-2); 20.7 (C-3); 14.1 (C-4). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 238 [M⁺ - (CH₂)₂CH₃], 190 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 148, 105 [C₆H₅-(CH₂)₂⁺], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 79. **MS** (CI, Isobutan): *m/z* = 282 [M⁺ + H], 190 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 147, 105 [C₆H₅-(CH₂)₂⁺]. **EA** für C₂₀H₂₇N: ber. C 85.35, H 9.67, N 4.98; gef. C 85.20, H 9.62, N 5.01.

N-(2-Phenylethyl)morpholin (**41**)

Gemäß **AAV 5** werden Morpholin (218 µl, 2.5 mmol) und Styrol (1.15 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 10 mol% NaH (55–65% in Mineralöl, 10 mg, 0.25 mmol) bei 100°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester Gradient 7:1 bis 2:1) liefert **41** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 191.27 g/mol
 GC-Ausbeute: 35% (bzgl. Morpholin)
 Isolierte Ausbeute: 30% (bzgl. Morpholin)
 R_f-Wert: 0.06 (Hex/EE 2:1)

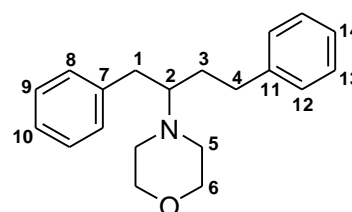


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.30–7.24 (m, 2H, 7-*H*); 7.21–7.16 (m, 3H, 6-*H*, 8-*H*); 3.73 (t, $^3J(\text{H,H}) = 4.6$ Hz, 4H, 4-*H*); 2.82–2.76 (m, 2H, 1-*H*); 2.61–2.55 (m, 2H, 2-*H*); 2.51 (t, $^3J(\text{H,H}) = 4.6$ Hz, 4H, 3-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 140.1 (C-5); 128.6 (C-7); 128.4 (C-6); 126.0 (C-8); 67.0 (C-4); 60.8 (C-1); 53.7 (C-3); 33.3 (C-2). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 191$ [M^+], 100 [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$], 91 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2^+$]. **MS** (CI, Isobutan): $m/z = 192$ [$\text{M}^+ + \text{H}$], 100 [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$].

N-[2-(1,4-Diphenylbutyl)]morpholin (**42**)

Als Nebenprodukt zu *N*-(2-Phenylethyl)morpholin (**41**) wird bei der Umsetzung von Morpholin (218 μl , 2.5 mmol) und Styrol (1.15 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 10 mol% NaH (55–65% in Mineralöl, 10 mg, 0.25 mmol) gemäß **AAV 5** bei 100°C in THF die Verbindung **42** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester Gradient 7:1 bis 2:1) liefert **42** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 295.42 g/mol
 GC-Ausbeute: 46% (bzgl. Morpholin)
 Isolierte Ausbeute: 40% (bzgl. Morpholin)
 R_f -Wert: 0.08 (Hex/EE 5:1)

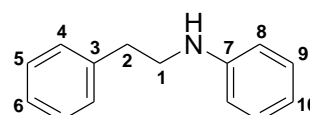


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.34–7.07 (m, 10H, 8-*H*, 9-*H*, 10-*H*, 12-*H*, 13-*H*, 14-*H*); 3.68–3.57 (m, 4H, 6-*H*); 2.79–2.74 (m, 1H, 2-*H*); 2.60–2.15 (m, 8H, 1-*H*, 4-*H*, 5-*H*); 1.87–1.81 (m, 2H, 3-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 144.0, 142.4 (C-7, C-11); 128.4, 128.4, 128.2, 127.9 (C-8, C-9, C-12, C-13); 126.3, 125.7 (C-10, C-14); 66.9 (C-6); 65.5 (C-2); 53.9 (C-5); 42.5 (C-1); 35.6 (C-3); 33.4 (C-4). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 295$ [M^+], 100, 91 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2^+$]. **MS** (CI, Isobutan): $m/z = 296$ [$\text{M}^+ + \text{H}$], 100. **EA** für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$: ber. C 81.31, H 8.53, N 4.74; gef. C 81.22, H 8.52, N 4.85.

N-(2-Phenylethyl)anilin (**43**)

Gemäß **AAV 5** werden Anilin (228 μl , 2.5 mmol) und Styrol (1.15 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 10 mol% NaH (6 mg, 0.25 mmol) bei 100°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 20:1) liefert **43** als gelbe Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 197.28 g/mol
 GC-Ausbeute: 83% (bzgl. Anilin)
 Isolierte Ausbeute: 78% (bzgl. Anilin)



R_f-Wert: 0.30 (Hex/EE 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): *d*= 7.39–7.33 (m, 2H, 5-*H*); 7.30–7.24 (m, 3H, 4-*H*, 6-*H*); 7.25–7.19 (m, 2H, 9-*H*); 6.78–6.72 (m, 1H, 10-*H*); 6.68–6.63 (m, 2H, 8-*H*); 3.72 (bs, 1H, NH); 3.44 (t, ³*J*(H,H) = 7.0 Hz, 2H, 1-*H*); 2.95 (t, ³*J*(H,H) = 7.0 Hz, 2H, 2-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): *d*= 147.9 (C-7); 139.3 (C-3); 129.2 (C-9); 128.7 (C-5); 128.6 (C-4); 126.4 (C-6); 117.4 (C-10); 113.0 (C-8); 45.0 (C-1); 35.4 (C-2). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 197 [M⁺], 106 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 77. EA für C₁₄H₁₅N: ber. C 85.24, H 7.66, N 7.10; gef. C 85.13, H 7.55, N 6.99.

N,N-Bis(2-phenylethyl)anilin (**44**)

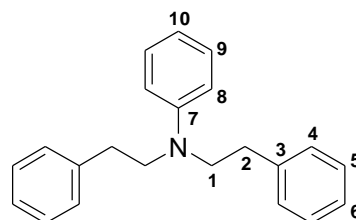
Als Nebenprodukt zu *N*-(2-Phenylethyl)anilin (**43**) wird bei der Umsetzung von Anilin (228 µl, 2.5 mmol) und Styrol (1.15 ml, 10.0 mmol) unter Zusatz von 10 mol% NaH (6 mg, 0.25 mmol) gemäß AAV 5 bei 100°C in THF die Verbindung **44** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 20:1) liefert **44** als gelbe Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 301.43 g/mol

GC-Ausbeute: 12% (bzgl. Anilin)

Isolierte Ausbeute: 7% (bzgl. Anilin)

R_f-Wert: 0.43 (Hex/EE 10:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): *d*= 7.36–7.16 (m, 12H, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 9-*H*); 6.84–6.77 (m, 2H, 8-*H*); 6.76–6.69 (m, 1H, 10-*H*); 3.48 (t, ³*J*(H,H) = 7.7 Hz, 4H, 1-*H*); 2.83 (t, ³*J*(H,H) = 7.7 Hz, 4H, 2-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): *d*= 147.3 (C-7); 139.6 (C-3); 129.4 (C-9); 128.7 (C-5); 128.6 (C-4); 126.2 (C-6); 115.9 (C-10); 111.8 (C-8); 53.2 (C-1); 33.6 (C-2). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 301 [M⁺], 210 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 119 [M⁺ - 2x(C₆H₅-CH₂)], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 77. EA für C₂₂H₂₃N: ber. C 87.66, H 7.69, N 4.65; gef. C 87.68, H 7.63, N 4.75.

10.4.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von Benzylamin mit Styrolderivaten (AAV 6)

Benzylamin wird unter Argonschutzgasatmosphäre in einem Ace-Druckrohr vorgelegt und in Tetrahydrofuran (5 ml) gelöst. *n*-Butyllithium wird bei Raumtemperatur zugegeben. Man läßt die Lösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren, bevor das Styrolderivat langsam zugesetzt

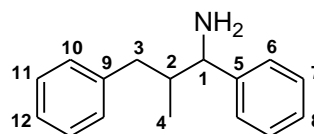
wird. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei 100°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zusatz von Methanol (1 ml) abgebrochen. Zur Isolierung der Produkte wird der Ansatz mit 10 ml Dichlormethan und 10 ml 1 M Salzsäure versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase dreimal mit jeweils 10 ml 1 M Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 1 M Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 10 gebracht und fünfmal mit 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum werden die Produkte säulenchromatographisch gereinigt.

1-Amino-2-methyl-1,3-diphenylpropan (45)

Benzylamin (1.36 ml, 12.5 mmol) und Allylbenzol (330 µl, 2.5 mmol) werden unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 µl, 0.5 mmol) gemäß **AAV 6** bei 100°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 3:1) liefert **45** als farblose Flüssigkeit.

Verbindung **45** wurde als Diastereomergemisch erhalten, so daß einige NMR-Resonanzen in zwei Signale aufspalten (in den NMR-spektroskopischen Daten mit einem „+“ gekennzeichnet).

Molekulargewicht: 225.33 g/mol
 GC-Ausbeute: 23% (bzgl. Allylbenzol)
 Isolierte Ausbeute: 19% (bzgl. Allylbenzol)
 R_f-Wert: 0.03 (Hex/EE 2:1)

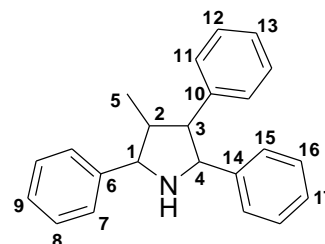


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): **d**= 7.37–7.08 (m, 10H, 6-*H*, 7-*H*, 8-*H*, 10-*H*, 11-*H*, 12-*H*); 3.81 + 3.80 (d, ³*J*(H,H) = 5.8 Hz + 6.5 Hz, 1H, 1-*H*); 3.00 + 2.73 (dd, ²*J*(H,H) = 13.3 Hz, ³*J*(H,H) = 4.0 Hz + 5.0 Hz, 1H, 3-*H*); 2.27 + 2.25 (dd, ²*J*(H,H) = 13.3 Hz, ³*J*(H,H) = 8.9 Hz + 9.3 Hz, 1H, 3-*H*); 2.08–2.00 (m, 1H, 2-*H*); 1.76 (bs, 2H, NH); 0.84 + 0.68 (d, ³*J*(H,H) = 6.5 Hz + 6.7 Hz, 3H, 4-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): **d**= 145.2 + 144.8 (C-5); 141.2 + 141.1 (C-9); 129.2 + 129.0 (C-7); 128.2 + 128.2, 128.2 + 128.2 (C-6, C-11); 127.1 + 126.9, 126.9 + 126.8 (C-8, C-10); 125.7 + 125.7 (C-12); 61.0 + 59.9 (C-1); 42.5 + 42.4 (C-2); 40.2 + 39.3 (C-3); 16.0 + 14.5 (C-4). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 106 [M⁺ - C₆H₅-CH₂-CH-CH₃], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 79. ⁺. **MS** (CI, Isobutan): *m/z* = 225 [M⁺], 131, 106 [M⁺ - C₆H₅-CH₂-CH-CH₃], 91 [C₆H₅-CH₂⁺]. **EA** für C₁₆H₁₉N: ber. C 85.28, H 8.50, N 6.22; gef. C 85.19, H 8.51, N 6.19.

3-Methyl-2,4,5-triphenylpyrrolidin (46)

Als Nebenprodukt zu 1-Amino-2-methyl-1,3-diphenylpropan (**45**) wird bei der Umsetzung von Benzylamin (1.36 ml, 12.5 mmol) und Allylbenzol (330 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) gemäß **AAV 6** bei 100°C in THF die Verbindung **46** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 12:1) liefert **46** als farblosen Feststoff.

Molekulargewicht: 313.44 g/mol
 GC-Ausbeute: 1.25 mmol (50% bzgl. Allylbenzol)
 Isolierte Ausbeute: 1.05 mmol (42% bzgl. Allylbenzol)
 R_f-Wert: 0.07 (Hex/EE 10:1)

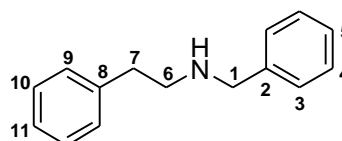


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.54–7.50 (m, 2H, 15-*H*); 7.41–7.35 (m, 2H, 16-*H*); 7.32–7.13 (m, 11H, 7-*H*, 8-*H*, 9-*H*, 11-*H*, 12-*H*, 13-*H*, 17-*H*); 4.63 (d, ³*J*(H,H) = 9.4 Hz, 1H, 4-*H*); 4.23 (d, ³*J*(H,H) = 9.4 Hz, 1H, 1-*H*); 2.90 (dd, ³*J*(H,H) = 11.1 Hz, ³*J*(H,H) = 9.4 Hz, 1H, 3-*H*); 2.41 (qdd, ³*J*(H,H) = 11.1 Hz, ³*J*(H,H) = 9.4 Hz, ³*J*(H,H) = 6.4 Hz, 1H, 2-*H*); 2.36 (bs, 1H, *NH*); 0.92 (d, ³*J*(H,H) = 6.4 Hz, 3H, 5-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 144.3, 144.0, 140.3 (C-6, C-10, C-14); 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 127.3, 127.0, 127.0, 126.6, 126.5 (C-7, C-8, C-9, C-11, C-12, C-13, C-15, C-16, C-17); 70.2, 69.8 (C-1, C-4); 63.5 (C-3); 51.5 (C-2); 14.7 (C-5). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 313 [M⁺], 195 [M⁺ - C₆H₅-CH-CH-CH₃], 165, 116, 91. **MS** (CI, Isobutan): *m/z* = 314 [M⁺ + H], 195 [M⁺ - C₆H₅-CH-CH-CH₃], 165, 116, 91. **EA** für C₂₃H₂₃N: ber. C 88.13, H 7.40, N 4.47; gef. C 88.24, H 7.61, N 4.47.

***N*-Benzyl-*N*-(2-phenylethyl)amin (47)**

Gemäß **AAV 6** werden Benzylamin (1.36 ml, 12.5 mmol) und Styrol (287 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) bei 100°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 2:1) liefert **47** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 211.31 g/mol
 GC-Ausbeute: 67% (bzgl. Styrol)
 Isolierte Ausbeute: 60% (bzgl. Styrol)
 R_f-Wert: 0.10 (Hex/EE 1:1)

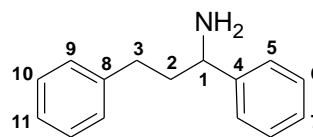


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.33–7.17 (m, 10H, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*, 9-*H*, 10-*H*, 11-*H*); 3.80 (s, 2H, 1-*H*); 2.93–2.88 (m, 2H, 6-*H*); 2.86–2.81 (m, 2H, 7-*H*); 1.66 (bs, 1H, NH). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 140.1, 140.0 (C-2, C-8); 128.7, 128.4, 128.4, 128.1 (C-3, C-4, C-9, C-10); 126.9 (C-5); 126.1 (C-11); 53.8 (C-1); 50.5 (C-6); 36.3 (C-7). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 211 [M⁺], 120 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 77, 65. **EA** für C₁₅H₁₇N: ber. C 85.26, H 8.11, N 6.63; gef. C 85.11, H 7.99, N 6.73.

1-Amino-1,3-diphenylpropan (48)

Als Nebenprodukt zu *N*-Benzyl-*N*-(2-phenylethyl)amin (47) wird bei der Umsetzung von Benzylamin (1.36 ml, 12.5 mmol) und Styrol (287 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) gemäß **AAV 6** bei 100°C in THF die Verbindung **48** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 2:1) liefert **48** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 211.31 g/mol
 GC-Ausbeute: 26% (bzgl. Styrol)
 Isolierte Ausbeute: 23% (bzgl. Styrol)
 R_f-Wert: 0.06 (Hex/EE 1:1)

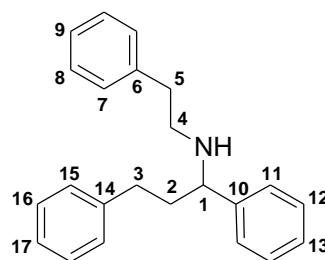


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.36–7.12 (m, 10H, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*, 9-*H*, 10-*H*, 11-*H*); 3.89 (t, ³*J*(H,H) = 6.9 Hz, 1H, 1-*H*); 2.63–2.50 (m, 2H, 3-*H*); 2.03–1.96 (m, 2H, 2-*H*); 1.72 (bs, 2H, NH). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 146.3 (C-4); 141.9 (C-8); 128.5, 128.3, 128.3 (C-5, C-6, C-10); 127.0 (C-7); 126.3 (C-9); 125.7 (C-11); 55.7 (C-1); 41.0 (C-2); 32.8 (C-3). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 211 [M⁺], 106 [M⁺ - C₆H₅-(CH₂)₂], 91 [C₆H₅-CH₂⁺], 79. **EA** für C₁₅H₁₇N: ber. C 85.26, H 8.11, N 6.63; gef. C 84.99, H 8.12, N 6.62.

N-(2-Phenylethyl)-*N*-(1,3-diphenylpropyl)amin (49)

Gemäß **AAV 6** werden Benzylamin (273 μ l, 2.5 mmol) und Styrol (287 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) bei 100°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 10:1) liefert **49** als farblose Flüssigkeit. [Als Nebenprodukte werden *N*-Benzyl-*N*-(2-phenylethyl)amin (47) und 1-Amino-1,3-diphenylpropan (48) erhalten.]

Molekulargewicht: 315.46 g/mol
 GC-Ausbeute: 12% (bzgl. Benzylamin)
 Isolierte Ausbeute: 11% (bzgl. Benzylamin)
 R_f-Wert: 0.04 (Hex/EE 10:1)

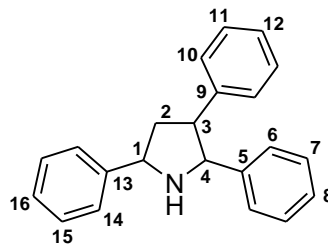


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.35–7.04 (m, 15H, 7-*H*, 8-*H*, 9-*H*, 11-*H*, 12-*H*, 13-*H*, 15-*H*, 16-*H*, 17-*H*); 3.56 (dd, ³*J*(H,H) = 7.7 Hz, ³*J*(H,H) = 6.1 Hz, 1H, 1-*H*); 2.76–2.63 (m, 4H, 4-*H*, 5-*H*); 2.52–2.40 (m, 2H, 3-*H*); 2.05–1.95 (m, 1H, 2-*H*); 1.95–1.85 (m, 1H, 2-*H*); 1.53 (bs, 1H, NH). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 143.8, 141.9, 140.0 (C-6, C-10, C-14); 128.7 (C-12); 128.4, 128.3, 128.3, 128.3 (C-8, C-11, C-15, C-16); 127.3 (C-7); 127.0, 126.1, 125.7 (C-9, C-13, C-17); 62.7 (C-1); 48.7 (C-4); 39.5 (C-2); 36.3 (C-5); 32.4 (C-3). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 315 [M⁺], 224 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 210 [M⁺ - C₆H₅-(CH₂)₂], 117, 105, 91 [C₆H₅-CH₂⁺]. **EA** für C₂₃H₂₅N: ber. C 87.57, H 7.99, N 4.44; gef. C 86.98, H 7.89, N 4.41.

2,3,5-Triphenylpyrrolidin (50)

Als Nebenprodukt zu *N*-Benzyl-*N*-(2-phenylethyl)amin (**47**) wird bei der Umsetzung von Benzylamin (1.36 ml, 12.5 mmol) und Styrol (287 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) gemäß **AAV 6** bei 100°C in THF die Verbindung **50** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester Gradient 15:1 bis 3:1) liefert **50** als farblosen Feststoff.

Molekulargewicht: 299.41 g/mol
 GC-Ausbeute: 5% (bzgl. Styrol)
 Isolierte Ausbeute: 4% (bzgl. Styrol)
 R_f-Wert: 0.22 (Hex/EE 5:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.61–7.14 (m, 15H, 6-*H*, 7-*H*, 8-*H*, 10-*H*, 11-*H*, 12-*H*, 14-*H*, 15-*H*, 16-*H*); 4.79 (dd, ³*J*(H,H) = 9.9 Hz, ³*J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, 1-*H*); 4.53 (d, ³*J*(H,H) = 9.1 Hz, 1H, 4-*H*); 3.43 (ddd, ³*J*(H,H) = 11.9 Hz, ³*J*(H,H) = 9.1 Hz, ³*J*(H,H) = 6.3 Hz, 1H, 3-*H*); 2.78–2.70 (m, 1H, 2-*H*); 2.70 (bs, 1H, NH); 2.32–2.22 (m, 1H, 2-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 144.8, 143.5, 141.2 (C-5, C-9, C-13); 128.6, 128.4, 128.4 (C-7, C-11, C-15); 127.6 (C-6); 127.2, 127.1 (C-8, C-12); 126.8 (C-14); 126.6 (C-16); 126.5 (C-10); 70.1 (C-4); 62.1 (C-1); 55.3 (C-3); 44.6 (C-2). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 299 [M⁺], 195 [M⁺ - C₆H₅-CH-CH₂], 167, 165, 116, 91, 77, 65.

***N*-Benzyl-*N*-[2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]amin (51)**

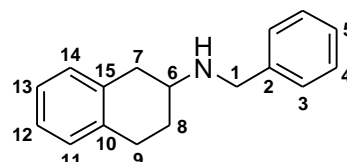
Gemäß **AAV 6** werden Benzylamin (1.38 ml, 12.5 mmol) und 1,2-Dihydronaphthalin (326 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester Gradient 20:1 bis 5:1) liefert **51** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 237.34 g/mol

GC-Ausbeute: 42% (bzgl. 1,2-Dihydronaphthalin)

Isolierte Ausbeute: 25% (bzgl. 1,2-Dihydronaphthalin)

R_f-Wert: 0.07 (Hex/EE 5:1)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.38–7.29 (m, 4H, 3-*H*, 4-*H*); 7.28–7.22 (m, 1H, 5-*H*); 7.13–7.05 (m, 4H, 11-*H*, 12-*H*, 13-*H*, 14-*H*); 3.92 (s, 2H, 1-*H*); 3.10–2.63 (m, 5H, 6-*H*, 7-*H*, 9-*H*); 2.14–2.06 (m, 1H, 8-*H*); 1.96 (bs, 1H, NH); 1.73–1.62 (m, 1H, 8-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 140.2 (C-2); 136.2 (C-15); 135.2 (C-10); 129.3 (C-14); 128.6 (C-11); 128.4 (C-4); 128.2 (C-3); 127.0 (C-5); 125.7, 125.6 (C-12, C-13); 52.7 (C-1); 51.0 (C-6); 36.5 (C-8); 29.4 (C-7); 27.9 (C-9). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 237 [M⁺], 146 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 130, 106, 91 [C₆H₅-CH₂⁺]. **EA** für C₁₇H₁₉N: ber. C 86.03, H 8.07, N 5.90; gef. C 86.11, H 7.91, N 6.00.

2-(1-Amino-1-phenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (52)

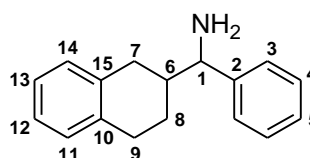
Als Nebenprodukt zu *N*-Benzyl-*N*-[2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]amin (**51**) wird bei der Umsetzung von Benzylamin (1.38 ml, 12.5 mmol) und 1,2-Dihydronaphthalin (326 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) gemäß **AAV 6** bei 100°C in THF die Verbindung **52** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester Gradient 20:1 bis 5:1) liefert beide Diastereomere von **52** als farblose Flüssigkeiten.

Molekulargewicht: 237.34 g/mol

GC-Ausbeute: 25% (bzgl. 1,2-Dihydronaphthalin)

Isolierte Ausbeute: 20% (bzgl. 1,2-Dihydronaphthalin)

R_f-Wert: 0.03 (Hex/EE 5:1)

**1. Diastereomer:**

¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.36–7.24 (m, 5H, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*); 7.11–7.00 (m, 4H, 11-*H*, 12-*H*, 13-*H*, 14-*H*); 3.80 (d, ³*J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H, 1-*H*); 3.04 (dd, ²*J*(H,H) = 16.3 Hz,

$^3J(\text{H,H}) = 4.5 \text{ Hz}$, 1H, 7-*H*); 2.78–2.66 (m, 2H, 9-*H*); 2.70 (bs, 2H, NH); 2.66 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 16.3 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 10.9 \text{ Hz}$, 1H, 7-*H*); 2.08–1.98 (m, 1H, 6-*H*); 1.73–1.66 (m, 1H, 8-*H*); 1.37–1.23 (m, 1H, 8-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, 100 MHz): δ = 144.2 (C-2); 136.5, 136.0 (C-10, C-15); 129.3 (C-14); 128.7 (C-11); 128.4 (C-4); 127.2 (C-5); 127.1 (C-3); 125.5, 125.5 (C-12, C-13); 61.0 (C-1); 41.5 (C-6); 32.7 (C-8); 29.1 (C-7); 26.3 (C-9). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 237$ [M^+], 220, 202, 129, 106 [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{11}$], 91, 79.

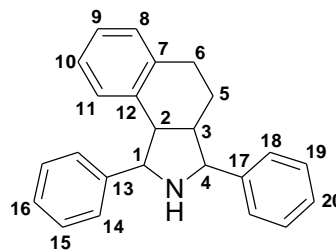
2. Diastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, 400 MHz): δ = 7.39–7.26 (m, 5H, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*); 7.12–6.90 (m, 4H, 11-*H*, 12-*H*, 13-*H*, 14-*H*); 3.75 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, 1-*H*); 2.97–2.77 (m, 2H, 9-*H*); 2.49 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 16.5 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, 7-*H*); 2.40 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 16.5 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, 7-*H*); 2.30–2.23 (m, 1H, 6-*H*); 2.04–1.96 (m, 1H, 8-*H*); 1.95 (bs, 2H, NH); 1.57–1.46 (m, 1H, 8-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, 100 MHz): δ = 144.9 (C-2); 136.4, 136.2 (C-10, C-15); 129.1 (C-14); 128.6 (C-11); 128.3 (C-4); 127.0 (C-5); 127.0 (C-3); 125.4, 125.4 (C-12, C-13); 60.7 (C-1); 41.7 (C-6); 33.2 (C-8); 29.1 (C-7); 26.0 (C-9). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 237$ [M^+], 220, 202, 129, 106 [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{11}$], 91, 79.

1,3-Diphenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-benzo[*e*]isoindol (**53**)

Als Nebenprodukt zu *N*-Benzyl-*N*-[2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]amin (**51**) wird bei der Umsetzung von Benzylamin (1.38 ml, 12.5 mmol) und 1,2-Dihydronaphthalin (326 μl , 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μl , 0.5 mmol) gemäß **AAV 6** bei 100°C in THF die Verbindung **53** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester Gradient 20:1 bis 5:1) liefert **53** als farblosen Feststoff.

Molekulargewicht: 325.45 g/mol
 GC-Ausbeute: 4% (bzgl. 1,2-Dihydronaphthalin)
 Isolierte Ausbeute: 3% (bzgl. 1,2-Dihydronaphthalin)
 R_f-Wert: 0.39 (Hex/EE 5:1)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C, 400 MHz): δ = 7.65–6.45 (m, 14H, 8-*H*, 9-*H*, 10-*H*, 11-*H*, 14-*H*, 15-*H*, 16-*H*, 18-*H*, 19-*H*, 20-*H*); 4.13 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, 4-*H*); 3.89 (d, $^3J(\text{H,H}) = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, 1-*H*); 3.37 (t, $^3J(\text{H,H}) = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, 2-*H*); 2.89 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 15.4 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 10.7 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 4.1 \text{ Hz}$, 1H, 6-*H*); 2.71 (dt, $^2J(\text{H,H}) = 15.4 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, 6-*H*); 2.61–2.53 (m, 1H, 3-*H*); 2.10 (bs, 1H, NH); 1.93–1.86 (m, 1H, 5-*H*); 1.74–1.66 (m, 1H, 5-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 144.2, 142.8 (C-13, C-17); 138.0, 136.9 (C-7, C-12); 129.3, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.4, 127.3, 127.3 (C-8, C-9, C-10, C-11, C-14, C-15, (C-18, C-19); 125.8, 125.6 (C-16, C-20); 70.7 (C-1); 66.6 (C-4); 50.5 (C-3); 46.0 (C-2); 27.5, 25.8 (C-5, C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 325 [M^+], 195 [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{10}$], 167, 129, 116, 106, 91.

10.4.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur enantiomerenangereicherten, basenkatalysierten Hydroaminierung von Styrolderivaten (AAV 7)

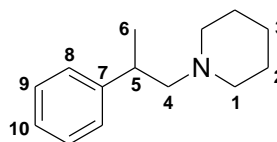
Das Amin (2.5 mmol) und der chirale Ligand (2.5 mmol) werden in Toluol (5 ml) unter Argon-schutzgasatmosphäre in einem Schlenkgefäß gelöst. Die verwendete Base wird langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Man läßt die Lösung für 15 Minuten bei Raumtemperatur rühren, bevor das Olefin langsam zugesetzt wird. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Durch Zusatz von Methanol (1 ml) wird die Reaktion abgebrochen. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Produkt mittels Säulenchromatographie isoliert.

Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses der isolierten Verbindung erfolgt über chirale HPLC.

N-[1-(2-Phenylpropyl)]piperidin (54)

Gemäß **AAV 7** werden Piperidin (247 μl , 2.5 mmol) und *a*-Methylstyrol (650 μl , 5.0 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μl , 0.5 mmol) und 100 mol% (–)-Sparteïn (575 μl , 2.5 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 3:1) liefert **54** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 203.32 g/mol
 GC-Ausbeute: 68% (bzgl. Piperidin)
 Isolierte Ausbeute: 60% (bzgl. Piperidin)
 R_f -Wert: 0.12 (Hex/EE 2:1)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.31–7.26 (m, 2H, 9-*H*); 7.22–7.15 (m, 3H, 8-*H*, 10-*H*); 2.97 (sext, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 1H, 5-*H*); 2.49–2.38 (m, 4H, 1-*H*); 2.37–2.27 (m, 2H, 4-*H*); 1.61–1.49 (m, 4H, 2-*H*); 1.43–1.36 (m, 2H, 3-*H*); 1.27 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3H, 6-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 146.5 (C-7); 128.3 (C-9); 127.2 (C-8); 126.0 (C-10); 66.9 (C-4); 54.9 (C-1); 37.4 (C-5); 25.9 (C-2); 24.4 (C-3); 20.1 (C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 202 [$\text{M}^+ -$

H], 117, 104, 98 [$M^+ - C_6H_5-CH(CH_3)$], 91. **EA** für $C_{14}H_{21}N$: ber. C 82.70, H 10.41, N 6.89; gef. C 82.65, H 10.41, N 6.95. **HPLC** (CHIRALCEL OJ, 2% EtOH in Hexan, Fluß 1.0 ml/min): $t_R = 5.1, 6.6$ (46:54).

***N*-[2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]piperidin (55)**

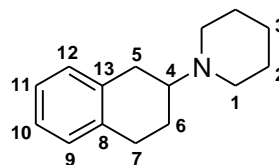
Gemäß **AAV 7** werden Piperidin (247 μ l, 2.5 mmol) und 1,2-Dihydronaphthalin (326 μ l, 2.5 mmol) unter Zusatz von 20 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 313 μ l, 0.5 mmol) und 100 mol% (-)-Sparteine (575 μ l, 2.5 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 3:1) liefert **55** als farblose Flüssigkeit. [Mittels chiraler GC oder HPLC konnte keine Trennung der Enantiomeren erreicht werden.]

Molekulargewicht: 215.34 g/mol

GC-Ausbeute: 53%

Isolierte Ausbeute: 42%

R_f -Wert: 0.05 (Hex/EE 2:1)



1H -NMR ($CDCl_3$, 25°C, 400 MHz): $\delta = 7.07$ (s, 4H, 9-*H*, 10-*H*, 11-*H*, 12-*H*); 2.98–2.74 (m, 5H, 4-*H*, 5-*H*, 7-*H*); 2.67–2.55 (m, 4H, 1-*H*); 2.15–2.07 (m, 1H, 6-*H*); 1.71–1.59 (m, 5H, 2-*H*, 6-*H*); 1.50–1.45 (m, 2H, 3-*H*). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 25°C, 100 MHz): $\delta = 136.4, 136.0$ (C-8, C-13); 129.5, 128.5 (C-9, C-12); 125.7, 125.6 (C-10, C-11); 61.1 (C-4); 50.1 (C-1); 31.2, 29.6 (C-5, C-6); 26.2, 25.9, 24.7 (C-2, C-3, C-7). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 215$ [M^+], 200, 186, 172, 158, 130, 110, 96, 84. **EA** für $C_{15}H_{21}N$: ber. C 83.67, H 9.83, N 6.50; gef. C 83.60, H 10.01, N 6.45.

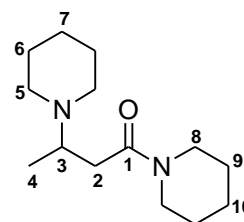
10.4.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur basenkatalysierten Hydroaminierung von *a,b*-ungesättigten Amiden (AAV 8)

Das Amin (2.5 mmol) und Zusätze bzw. Liganden werden im angegebenen Lösemittel (5 ml) unter Argonschutzgasatmosphäre in einem Schlenkgefäß gelöst und auf $-70^\circ C$ abgekühlt. Die verwendete Base wird langsam zugegeben. Man läßt den Ansatz je 15 Minuten bei $-70^\circ C$ und bei Raumtemperatur rühren, kühlt wieder auf $-70^\circ C$ ab und setzt das **a,b**-ungesättigte Amid (3.0 mmol) zu. Der Ansatz wird für 6 Stunden bei $-70^\circ C$ umgesetzt. Die Reaktion wird durch Zusatz von Methanol (1 ml) abgebrochen. Zur Isolierung des Produkts wird der Ansatz säulenchromatographisch getrennt.

3-(*N*-PiperidinyI)-butansäurepiperidinyIamid (56)

Gemäß **AAV 8** werden Piperidin (247 μ l, 2.5 mmol) und *trans*-CrotonsäurepiperidinyIamid (460 mg, 3.0 mmol) unter Zusatz von 25 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 391 μ l, 0.625 mmol) und 100 mol% Spartein (575 μ l, 2.5 mmol) bei -70°C in Toluol umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Chloroform/Methanol = 10:1) liefert **56** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 238.37 g/mol
 GC-Ausbeute: 20% (bzgl. Piperidin)
 Isolierte Ausbeute: 18% (bzgl. Piperidin)
 R_f-Wert: 0.14 (CHCl₃/MeOH 10:1)

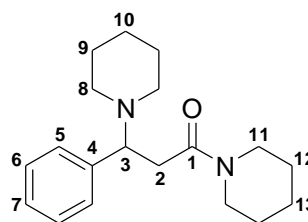


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 3.60–3.44 (m, 2H, 8-*H*); 3.43–3.35 (m, 2H, 8-*H*); 3.14–3.05 (m, 1H, 3-*H*); 2.59 (dd, ²*J*(H,H) = 14.3 Hz, ³*J*(H,H) = 4.1 Hz, 1H, 2-*H*); 2.50–2.39 (m, 4H, 5-*H*); 2.21 (dd, ²*J*(H,H) = 14.3 Hz, ³*J*(H,H) = 9.4 Hz, 1H, 2-*H*); 1.64–1.57 (m, 2H, 9-*H*); 1.57–1.35 (m, 10H, 6-*H*, C-7, C-9, C-10); 1.04 (d, ³*J*(H,H) = 6.7 Hz, 3H, C-4). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 170.1 (C-1); 56.9 (C-3); 49.5 (C-5); 46.7 (C-8); 42.5 (C-2); 26.4, 26.1, 24.5, 24.4 (C-6, C-7, C-9, C-10); 15.3 (C-4). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 238 [M⁺], 223 [M⁺ - CH₃], 209, 195, 153, 138, 126, 112 [M⁺ - CH₂CH(NC₅H₁₀)CH₃], 96, 84, 69, 56, 41. **MS** (CI, Isobutan): *m/z* = 239 [M⁺ + H], 112 [M⁺ - CH₂CH(NC₅H₁₀)CH₃]. **EA** für C₁₄H₂₆N₂O: ber. C 70.54, H 10.99, N 11.75; gef. C 70.33, H 10.88, N 11.65. **HPLC** (CHIRALPAK AD, 0.5% EtOH in Hexan, Fluß 1.5 ml/min): *t_R* = 32.0, 37.9 (50:50).

3-Phenyl-3-(*N*-piperidinyI)-propionsäurepiperidinyIamid (57)

Gemäß **AAV 8** werden Piperidin (247 μ l, 2.5 mmol) und *trans*-ZimtsäurepiperidinyIamid (645 mg, 3.0 mmol) unter Zusatz von 25 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 391 μ l, 0.625 mmol) und 100 mol% Spartein (575 μ l, 2.5 mmol) bei -70°C in THF umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Essigsäureethylester) liefert **57** als farblosen Feststoff.

Molekulargewicht: 300.44 g/mol
 GC-Ausbeute: 34% (bzgl. Piperidin)
 Isolierte Ausbeute: 23% (bzgl. Piperidin)
 R_f-Wert: 0.11 (EE)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.28–7.15 (m, 5H, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 3.95 (dd, ³*J*(H,H) = 8.2 Hz, ³*J*(H,H) = 5.6 Hz, 1H, 3-*H*); 3.48–3.18 (m, 4H, 11-*H*); 2.86 (dd, ²*J*(H,H) = 14.5 Hz, ³*J*(H,H) = 5.6 Hz, 1H, 2-*H*); 2.72 (dd, ²*J*(H,H) = 14.5 Hz, ³*J*(H,H) = 8.2 Hz, 1H, 2-*H*); 2.40–2.28 (m, 4H, 8-*H*); 1.57–1.17 (m, 12H, 9-*H*, 10-*H*, 12-*H*, 13-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 169.5 (C-1); 140.6 (C-4); 128.4 (C-5); 127.9 (C-6); 126.9 (C-7); 67.0 (C-3); 51.6 (C-8); 46.8 (C-11); 42.7 (C-2); 36.8 (C-12); 26.4, 25.5, 24.5 (C-9, C-10, C-13). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 300 [M⁺], 243, 215, 174 [M⁺ - CH₂-CONC₅H₁₀], 138, 131, 103, 84. **EA** für C₁₉H₂₈N₂O: ber. C 75.96, H 9.39, N 9.32; gef. C 75.42, H 9.36, N 9.05. **HPLC** (CHIRALCEL OD-H, 5% EtOH in Hexan, Fluß 1.0 ml/min): *t_R* = 11.7, 13.3 (51:49).

10.4.11 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur basenkatalysierten Hydroaminierung von Norbornen (AAV 9)

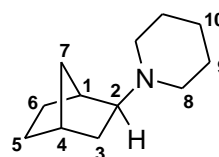
Das Amin (2.5 mmol) und Tetramethylethylendiamin werden im Toluol (5 ml) unter Argon-schutzgasatmosphäre in einem Ace-Druckrohr gelöst. Die verwendete Base wird langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Man läßt die Lösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren, bevor Norbornen (5.0 mmol) langsam zugesetzt wird. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei der angegebenen Temperatur umgesetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zusatz von Methanol (1 ml) abgebrochen. Zur Isolierung des Produkts wird der Ansatz mit 10 ml Dichlormethan und 10 ml 1 M Salzsäure versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase dreimal mit jeweils 10 ml 1 M Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 1 M Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 9-10 gebracht und fünfmal mit 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum werden die Produkte säulenchromatographisch gereinigt.

exo-N-{2-(Bicyclo[2.2.1]heptanyl)}piperidin (58)

Gemäß **AAV 9** werden Piperidin (247 μ l, 2.5 mmol) und Norbornen-Stammlösung (5 M Lösung in Toluol, 1.00 ml, 5.0 mmol) unter Zusatz von 25 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 391 μ l, 0.625 mmol) und 25 mol% TMEDA (94 μ l, 0.625 mmol) bei 120°C umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 1:1) liefert **58** als leicht gelbe Flüssigkeit.

(Die Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale erfolgte nach Lit. [176])

Molekulargewicht: 179.30 g/mol
 GC-Ausbeute: 72% (bzgl. Piperidin)
 Isolierte Ausbeute: 64% (bzgl. Piperidin)
 R_f-Wert: 0.06 (Hex/EE 1:1)

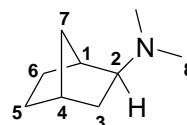


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 2.43–2.24 (m, 5H, 8-*H*, 1-*H*); 2.19 (bs, 1H, 4-*H*); 2.03–1.97 (m, 1H, 2-*H*); 1.57–1.49 (m, 4H, 9-*H*); 1.49–1.29 (m, 7H, 3-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*, 10-*H*); 1.07–0.97 (m, 3H, 3-*H*, 5-*H*, 6-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 70.2 (C-2); 52.0 (C-8); 37.5 (C-1); 37.0 (C-3); 36.0 (C-4); 35.5 (C-7); 28.5 (C-5); 28.3 (C-6); 25.9 (C-9); 24.7 (C-10). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 179 [M^+], 164, 150, 138, 124, 122, 110, 98, 84. **EA** für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}$: ber. C 80.38, H 11.81, N 7.81; gef. C 80.50, H 11.72, N 7.74.

exo-N-{2-(Bicyclo[2.2.1]heptanyl)}dimethylamin (**59**)

Als Nebenprodukt zu *exo*-N-{2-(Bicyclo[2.2.1]heptanyl)}piperidin (**58**) wird bei der Umsetzung von Piperidin (247 μl , 2.5 mmol) und Norbornen-Stammlösung (5 M Lösung in Toluol, 1.00 ml, 5.0 mmol) unter Zusatz von 25 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 391 μl , 0.625 mmol) und 25 mol% TMEDA (94 μl , 0.625 mmol) gemäß **AAV 9** bei 120°C in Toluol die Verbindung **59** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 1:4) liefert **59** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 139.24 g/mol
 GC-Ausbeute: 2% (bzgl. Piperidin)
 Isolierte Ausbeute: 2% (bzgl. Piperidin)
 R_f-Wert: 0.04 (Hex/EE 1:4)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 2.33–2.30 (m, 1H, 1-*H*); 2.23–2.19 (m, 1H, 4-*H*); 2.15 (s, 6H, 8-*H*); 1.81–1.77 (m, 1H, 2-*H*); 1.51–1.28 (m, 5H, 3-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 1.08–0.98 (m, 3H, 3-*H*, 5-*H*, 6-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 71.3 (C-2); 43.6 (C-8); 38.7 (C-1); 38.1 (C-3); 36.3 (C-4); 35.1 (C-7); 28.2, 27.9 (C-5, C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): m/z = 139 [M^+], 124, 110, 98, 84, 71, 58.

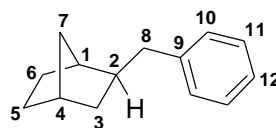
exo-2-Benzylbicyclo[2.2.1]heptan (60)^[198]

Als Nebenprodukt zu *exo-N*-{2-(Bicyclo[2.2.1]heptyl)}dimethylamin (**59**) (GC-Ausbeute: 35%) wird bei der Umsetzung von Norbornen-Stammlösung (5 M Lösung in Toluol, 1.00 ml, 5.0 mmol) und TMEDA (0.90 ml, 6.0 mmol) unter Zusatz von 25 mol% *n*-Butyllithium (1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan, 0.78 ml, 1.25 mmol) gemäß **AAV 9** bei 150°C in Toluol die Verbindung **60** erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan) liefert **60** als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 186.30 g/mol

GC-Ausbeute: 15% (bzgl. Norbornen)

R_f-Wert: 0.44 (Hex)



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 7.30–7.25 (m, 2H, 11-*H*); 7.20–7.17 (m, 3H, 10-*H*, 12-*H*); 2.55 (dd, ²*J*(H,H) = 13.8 Hz, ³*J*(H,H) = 8.3 Hz, 1H, 8-*H*); 2.43 (dd, ²*J*(H,H) = 13.8 Hz, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, 1H, 8-*H*); 2.23 (bs, 1H, 1-*H*); 2.00 (bs, 1H, 4-*H*); 1.80–1.71 (m, 1H, 2-*H*); 1.53–1.34 (m, 4H, 3-*H*, 5-*H*, 6-*H*); 1.18–1.05 (m, 4H, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*). ¹³C-NMR (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 141.8 (C-9); 128.9 (C-11); 128.1 (C-10); 125.5 (C-12); 43.6, 42.8 (C-2, C-8); 40.4 (C-1); 37.9, 36.8 (C-3, C-4); 35.1 (C-7); 30.0, 28.8 (C-5, C-6). GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 186 [M⁺], 158, 141, 129, 115, 95 [M⁺ - C₆H₅-CH₂], 91[C₆H₅-CH₂⁺], 67.

10.4.12 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Heck-Reaktion (AAV 10) – Darstellung von Eduktolefinen für die Domino-Isomerisierungs-Hydroaminierungssequenz

In einem Ace-Druckrohr werden unter Argonschutzgasatmosphäre der Halogenaromat (5.0 mmol) und das aliphatische 1-Olefin (6.0 mmol) zu einer Lösung von 1 mol% Pd(dba)₂ (29 mg, 0.05 mmol), 2 mol% Ad₂PBu (36 mg, 0.10 mmol) und 1.2 eq. K₃PO₄ (1.27 g, 6.0 mmol) in Dioxan (5 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wird bei 120°C für 24 h umgesetzt. Kugelrohrdestillation liefert das Doppelbindungs- und Regioisomerengemisch der Heck-Produkte.

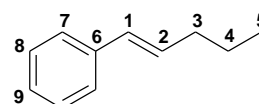
Im folgenden wird lediglich das Hauptisomer (1-Aryl-(*E*)-1-alken) näher charakterisiert.

(*E*)-1-Phenyl-1-penten (61)

Gemäß **AAV 10** werden Brombenzol (527 μ l, 5.0 mmol) und 1-Penten (660 μ l, 6.0 mmol) umgesetzt. Verbindung **61** wird zusammen mit seinen Isomeren als farblose Flüssigkeit isoliert.

Molekulargewicht: 146.23 g/mol

GC-Umsatz: 100% (bzgl. Brombenzol)



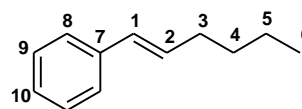
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.36–7.32 (m, 2H, 7-*H*); 7.31–7.26 (m, 2H, 8-*H*); 7.21–7.16 (m, 1H, 9-*H*); 6.38 (d, $^3J(\text{H,H}) = 15.9$ Hz, 1H, 1-*H*); 6.23 (dt, $^3J(\text{H,H}) = 15.9$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 1H, 2-*H*); 2.19 (dt, $^3J(\text{H,H}) = 7.3$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 2H, 3-*H*); 1.50 (sext, $^3J(\text{H,H}) = 7.3$ Hz, 2H, 4-*H*); 0.96 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.3$ Hz, 3H, 5-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 137.9 (C-6); 131.0 (C-1); 129.9 (C-2); 128.4 (C-8); 126.7 (C-9); 125.9 (C-7); 35.1 (C-3); 22.5 (C-4); 13.7 (C-5). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 146$ [M^+], 117 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$], 115, 104, 91.

(*E*)-1-Phenyl-1-hexen (62)

Gemäß **AAV 10** werden Chlorbenzol (508 μl , 5.0 mmol) und 1-Hexen (750 μl , 6.0 mmol) umgesetzt. Verbindung **62** wird zusammen mit seinen Isomeren als farblose Flüssigkeit isoliert.

Molekulargewicht: 160.26 g/mol

GC-Umsatz: 100% (bzgl. Chlorbenzol)



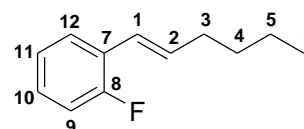
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.33–7.13 (m, 5H, 8-*H*, 9-*H*, 10-*H*); 6.35 (d, $^3J(\text{H,H}) = 15.9$ Hz, 1H, 1-*H*); 6.20 (dt, $^3J(\text{H,H}) = 15.9$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 1H, 2-*H*); 2.23–2.15 (m, 2H, 3-*H*); 1.52–1.23 (m, 4H, 4-*H*, 5-*H*); 0.89 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.3$ Hz, 3H, 6-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 138.0 (C-7); 131.2 (C-1); 129.8 (C-2); 128.4 (C-9); 126.7 (C-10); 125.9 (C-8); 32.7 (C-3); 31.6 (C-4); 22.2 (C-5); 13.9 (C-6). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 160$ [M^+], 117 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$], 115, 104, 91.

(*E*)-1-(2-Fluorphenyl)-1-hexen (63)

Gemäß **AAV 10** werden 2-Chlorfluorbenzol (525 μm , 5.0 mmol) und 1-Hexen (750 μl , 6.0 mmol) umgesetzt. Verbindung **63** wird zusammen mit seinen Isomeren als farblose Flüssigkeit isoliert.

Molekulargewicht: 178.25 g/mol

GC-Umsatz: 100% (bzgl. 2-Chlorfluorbenzol)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 7.45–6.96 (m, 4H, 9-*H*, 10-*H*, 11-*H*, C-12); 6.53 (d, $^3J(\text{H,H}) = 16.1$ Hz, 1-*H*); 6.30 (dt, $^3J(\text{H,H}) = 16.1$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 2-*H*); 2.27–2.21 (m, 2H, 3-*H*); 1.68–1.31 (m, 4H, 4-*H*, 5-*H*); 0.93 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.1$ Hz, 3H, 6-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 161.1 (d, $^1J(\text{C,F}) = 241$ Hz, C-8); 130.1 (C-1); 127.9 (C-2); 127.8 (d, $^3J(\text{C,F}) =$

6 Hz, C-10); 127.4 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 8$ Hz, C-12); 123.8 (d, $^4J(\text{C},\text{F}) = 4$ Hz, C-11); 115.6 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 22$ Hz, C-9); 33.1 (C-3); 31.4 (C-4); 22.3 (C-5); 13.9 (C-6), n.b. (C-7). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 235 MHz): -118.6. **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 178$ [M^+], 160, 149 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$], 135 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$], 122, 109, 83, 69.

10.4.13 Arbeitsvorschrift zur Dimerisierung von 1-Octin mit $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{acac})] / \text{PCy}_3$

$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{acac})]$ (31 mg, 0.1 mmol) und PCy_3 (28 mg, 0.1 mmol) werden in THF (4 ml) unter Argonschutzgasatmosphäre in einem Ace-Druckrohr gelöst. Anilin (183 μl , 2.0 mmol) und 1-Octin (590 μl , 4.0 mmol) werden langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei 100°C umgesetzt. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum werden die Produkte **64** und **65** mittels Säulenchromatographie (*n*-Hexan) als farblose Flüssigkeiten isoliert.

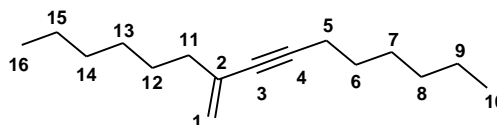
2-*n*-Hexyl-dec-1-en-3-in (**64**)

Molekulargewicht: 220.40 g/mol

GC-Ausbeute: 86% (bzgl. 1-Octin)

Isolierte Ausbeute: 69% (bzgl. 1-Octin)

R_f -Wert: 0.43 (Hex)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): $\delta = 5.18$ (dt, $^2J(\text{H},\text{H}) = 2.2$ Hz, $^4J(\text{H},\text{H}) = 0.6$ Hz, 1H, 1-*H*); 5.09 (dt, $^2J(\text{H},\text{H}) = 2.2$ Hz, $^4J(\text{H},\text{H}) = 1.2$ Hz, 1H, 1-*H*); 2.28 (t, $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.0$ Hz, 2H, 5-*H*); 2.12–2.06 (m, 2H, 11-*H*); 1.77–1.16 (m, 16H, 6-*H*, 7-*H*, 8-*H*, 9-*H*, 12-*H*, 13-*H*, 14-*H*, 15-*H*); 0.90–0.81 (m, 6H, 10-*H*, 16-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): $\delta = 135.7$ (C-2); 132.4 (C-1); 119.3 (C-4); 90.1 (C-3); 37.6 (C-11); 31.7, 31.3, 28.7, 28.6, 28.6, 28.5, 28.1 (C-5, C-6, C-7, C-8, C-12, C-13, C-14); 22.6, 22.6 (C-9, C-15); 14.1, 14.0 (C-10, C-16). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 220$ [M^+], 177, 149, 135, 121, 107, 93, 79.

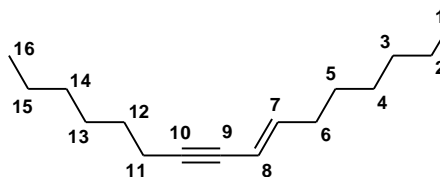
(*E*)-Hexadec-7-en-9-in (**65**)

Molekulargewicht: 220.40 g/mol

GC-Ausbeute: 5% (bzgl. 1-Octin)

Isolierte Ausbeute: 5% (bzgl. 1-Octin)

R_f -Wert: 0.39 (Hex)

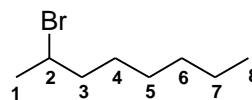


¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 6.02 (dt, ³*J*(H,H) = 15.9 Hz, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 1H, 7-*H*); 5.43 (dt, ³*J*(H,H) = 15.9 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.9 Hz, 1H, 8-*H*); 2.22 (t, ³*J*(H,H) = 7.0 Hz, 2H, 11-*H*); 2.05 (qd, ³*J*(H,H) = ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, ⁴*J*(H,H) = 1.9 Hz, 2H, 6-*H*); 1.74–1.13 (m, 16H, 2-*H*, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*, 12-*H*, 13-*H*, 14-*H*, 15-*H*); 0.90–0.81 (m, 6H, 1-*H*, 16-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 143.4 (C-7); 109.7 (C-8); 88.7 (C-10); 77.5 (C-9); 33.0 (C-6); 31.7, 31.4, 28.8, 28.6, 28.5, 22.6, 22.6 (C-3, C-4, C-5, C-11, C-12, C-13, C-14); 19.4, 19.2 (C-2, C-15); 14.1, 14.0 (C-1, C-16). **GC/MS** (EI, 70 eV): *m/z* = 220 [M⁺], 177, 149, 135, 121, 107, 93, 79.

10.4.14 Darstellung von 2-Bromooctan

Bei –10°C wird zum vorgelegten 2-Octanol (48 ml, 307 mmol) Phosphortribromid (19 ml, 203 mmol) langsam zugetropft. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur für 20 h gerührt, auf 100 g Eis geschüttet und dreimal mit 120 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Fraktionierende Destillation im Vakuum liefert das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Molekulargewicht: 193.12 g/mol



¹H-NMR (CDCl₃, 25°C, 400 MHz): δ = 4.06 (sext, ³*J*(H,H) = ³*J*(H,H) = 6.7 Hz, 1H, 2-*H*); 1.86–1.67 (m, 2H, 3-*H*); 1.68 (d, ³*J*(H,H) = 6.7 Hz, 3H, 1-*H*); 1.54–1.22 (m, 8H, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 0.87 (t, ³*J*(H,H) = 7.3 Hz, 3H, 8-*H*). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 25°C, 100 MHz): δ = 51.9 (C-2); 41.2 (C-3); 31.7, 28.6, 27.7 (C-4, C-5, C-6); 26.4 (C-1); 22.5 (C-7); 14.0 (C-8).

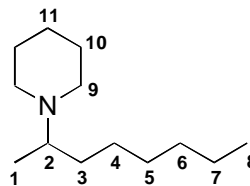
10.4.15 Darstellung von *N*-(2-Octyl)piperidin

In einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird Piperidin (20.0 ml, 0.2 mol) in Toluol (80 ml) vorgelegt. Zu der intensiv gerührten Lösung wird unter Rückflußkochen 2-Bromooctan (17.4 ml, 0.1 mol) langsam zugetropft. Der Ansatz wird für 10 h unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das ausgefallene Piperidinhydrobromid abfiltriert. Das Filtrat wird zweimal mit 100 ml 2 N HCl-Lösung extrahiert und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 20%iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 10 gebracht und das freigesetzte Amin mit Toluol extrahiert. Nach Trocknen über

Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Produkt destillativ im Vakuum als farblose Flüssigkeiten isoliert.

Molekulargewicht: 197.36 g/mol

isolierte Ausbeute: 70% (bzgl. 2-Bromooctan)

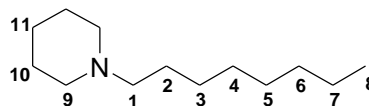


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 2.50–2.31 (m, 5H, 2-*H*, 9-*H*); 1.58–1.46 (m, 4H, 10-*H*); 1.43–1.34 (m, 2H, 11-*H*); 1.33–1.14 (m, 10H, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 0.93 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.4$ Hz, 3H, 1-*H*); 0.86 (t, $^3J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 3H, 8-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 59.8 (C-2); 49.4 (C-9); 33.4 (C-3); 31.9, 29.6, 27.2, 26.6, 25.0 (C-4, C-5, C-6, C-10, C-11); 22.6 (C-7); 14.1, 14.1 (C-1, C-8). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 197$ [M^+], 182 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 112 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$].

10.4.16 Darstellung von *N*-(1-Octyl)piperidin

In einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird Piperidin (20.0 ml, 0.2 mol) in Toluol (80 ml) vorgelegt. Zu der intensiv gerührten Lösung wird unter Rückflußkochen 1-Bromooctan (17.4 ml, 0.1 mol) langsam zugetropft. Der Ansatz wird für 6 h unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das ausgefallene Piperidinhydrobromid abfiltriert. Das Filtrat wird zweimal mit 100 ml 2 N HCl-Lösung extrahiert und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 20%iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 10 gebracht und das freigesetzte Amin mit Toluol extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Produkt destillativ im Vakuum als farblose Flüssigkeiten isoliert.

Molekulargewicht: 197.36 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 400 MHz): δ = 2.37–2.27 (m, 4H, 9-*H*); 2.25–2.20 (m, 2H, 1-*H*); 1.58–1.51 (m, 4H, 10-*H*); 1.49–1.34 (m, 4H, 2-*H*, 11-*H*); 1.30–1.14 (m, 10H, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*); 0.85 (t, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3H, 8-*H*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25°C , 100 MHz): δ = 59.7 (C-1); 54.6 (C-9); 31.8, 29.5, 29.2, 27.8, 26.9, 26.0, 24.5 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-10, C-11); 22.6 (C-7); 14.0 (C-8). **GC/MS** (EI, 70 eV): $m/z = 197$ [M^+], 168 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$], 154 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$], 98 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$].

11 Literaturverzeichnis

- [1] (a) J. O. Metzger, U. Schneidewind, *Nachr. Chem.* **2000**, 928; (b) T. Klos, *Chem. Ing. Tech.* **2000**, 72, 1174; (c) H. Markl, *Nachr. Chem.* **1999**, 908.
- [2] (a) R. T. Baker, W. Tumas, *Science* **1999**, 284, 1477; (b) P. Tundo, P. T. Anastas, *Green Chemistry: Challenging Perspectives*, **1999**, Oxford Science, Oxford; (c) J. R. Hirl, *Chem. Eng. News* **1998**, April 13, 50; (d) R. A. Sheldon, *Chemistry and Industry* **1997**, 12.
- [3] *Innovation – Chancen und Modelle für die Zukunft* (Hrsg.: Umweltstiftung WWF), **1998**, S. 144.
- [4] J. Hagen, *Technische Katalyse*, **1996**, VCH, Weinheim.
- [5] J. Hagen, *Chemische Reaktionstechnik – Eine Einführung mit Übungen*, **1992**, VCH, Weinheim.
- [6] (a) F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-catalyzed Cross Coupling Reactions*, **1998**, VCH, Weinheim; (b) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, **1998**, VCH, Weinheim; (c) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, **1996**, VCH, Weinheim; (d) L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, **1995**, VCH, Weinheim; (e) W. A. Herrmann, *Kontakte* **1991** (1), 22; *Kontakte* **1991** (3), 29; (f) W. A. Herrmann, *Kontakte* **1988** (1), 3; (g) W. Keim, *Chem. Ind.* **1984**, 16, 397.
- [7] (a) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675; (b) R. Taube, in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), **1996**, VCH, Weinheim, S. 507; (c) D. M. Roundhill, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1.
- [8] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., **1992**, John Wiley & Sons, New York, S. 768.
- [9] (a) *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., **1979**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Vol. 6/1a/1, S. 474; (b) *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., **1965**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Vol. 6/3, S. 19; (c) L. S. Hegedus, in *Comprehensive Organic Synthesis*, 1st Ed. (Hrsg.: B. M. Trost, I. A. Fleming), **1991**, Pergamon Press, Vol. 4, S. 551; (d) *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, 4th Ed., **1995**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Vol. E21e, S. 4497.
- [10] J. J. Brunet, *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, 127, 111.
- [11] J. Haggin, *Chem. Eng. News* **1993**, May 31, 23.
- [12] A. E. Schweizer, R. L. Fowlkes, J. H. McMakin, T. E. Whyte Jr., in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemistry and Technology*, 3rd Ed., **1978**, Wiley, New York, Vol. 2, S. 272.
- [13] M. G. Turcotte, T. A. Johnson, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4th Ed. (Hrsg.: I. Kroschwitz, M. Hoowe-Grant, D. F. Othmer), **1992**, John Wiley & Sons, New York, Vol. 2, S. 369.

- [14] G. Heilen, H. J. Mercker, D. Frank, R. A. Reck, R. Jäckh, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5th Ed. (Hrsg.: W. Gerhartz), **1985**, VCH, Weinheim, Vol. A2, S. 1.
- [15] K. Visek, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4th Ed. (Hrsg.: I. Kroschwitz, M. Hoowe-Grant, D. F. Othmer), **1992**, John Wiley & Sons, New York, Vol. 2, S. 405.
- [16] P. F. Vogt, J. J. Gerulis, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5th Ed. (Hrsg.: W. Gerhartz), **1985**, VCH, Weinheim, Vol. A2, S. 303.
- [17] F. R. Lawrence, W. J. Marshall, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5th Ed. (Hrsg.: W. Gerhartz), **1985**, Vol. A2, S. 37.
- [18] G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, **1992**, Springer, Berlin.
- [19] (a) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., **1992**, John Wiley & Sons, New York, S. 248; (b) N. Krause, *Metallorganische Chemie*, **1995**, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S. 37; (c) F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456; (d) H. K. Hall, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5441.
- [20] (a) W. Emerson, *Org. React.* **1948**, *4*, 174; (b) M. Freifelder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis: Procedures and Commentary*, **1978**, Wiley & Sons, New York, Kap. 10; (c) R. O. Hutchins, W.-Y. Su, R. Sisakumar, F. Cistone, Y. P. Stercho, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412.
- [21] H. Krauch, W. Kunz, *Reaktionen der organischen Chemie*, 5. Aufl., **1976**, Hüthig-Verlag, Heidelberg.
- [22] D. Steinborn, R. Taube, *Z. Chem.* **1986**, *26*, 349 und zit. Lit.
- [23] M. V. Klyuev, K. L. Khidekel, *Russ. Chem. Rev.* **1980**, *49*, 14.
- [24] K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Industrielle Organische Chemie*, 4. Aufl., **1994**, VCH, Weinheim.
- [25] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, 21. Aufl., **1988**, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, S. 267.
- [26] (a) W. F. Hölderich, G. Heitmann, *Catal. Today* **1997**, *38*, 227; (b) A. Chauvel, B. Delmon, W. F. Hölderich, *Appl. Catal. A: Gen.* **1994**, *115*, 173.
- [27] (a) R. L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, **1965**, Marcel Dekker, New York, Kap. 5; (b) H. K. Porter, *Org. React.* **1973**, *20*, 455; (c) P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, **1985**, Academic Press, New York, Kap. 8.
- [28] (a) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046; (b) J. F. Hartwig, M. Kawatsura, S. I. Hauck, K. H. Shaughnessy, L. M. Alcazar-Roman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575; (c) L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618; (d) S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423; (e) M. Beller, T. H. Riermeier, C. P. Reisinger, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2073; (f) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348; (g) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144;

- (h) J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158; (i) I. P. Beletskaya, A. G. Bessmertnykh, R. Guilard, *Synlett* **1999**, 1459; (j) Y. Guari, G. P. F. van Strijdonck, M. D. K. Boele, J. N. H. Reek, P. C. J. Kramer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 475.
- [29] (a) B. H. Lipshutz, H. Ueda, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4492; (b) C. Desmarets, R. Schneider, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2875; (c) E. Brenner, R. Schneider, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2881; (d) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054; (e) R. Cramer, D. R. Coulson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2267.
- [30] (a) M. Beller, C. Breindl, T. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3571; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3389; (b) M. Beller, C. Breindl, T. Riermeier, A. Tillack, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1403.
- [31] (a) W. H. Urry, O. O. Juveland, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3322; (b) R. K. Razdan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 770; (c) R. Neumann, F. dela Vega, A. Bar-On, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1315 und zit. Lit.
- [32] (a) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., **1992**, John Wiley & Sons, New York, S. 783; (b) E. Fernandez, K. Maeda, M. W. Hooper, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1840; (c) M. W. Rathke, N. Innoue, K. R. Varma, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2870; (d) H. C. Brown, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 675.
- [33] (a) M. B. Gasc, J. Perie, A. Lattes, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1943; (b) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1975**, 704; (c) R. C. Larock, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 28; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 27.
- [34] M. B. Gasc, A. Lattes, J. J. Perie, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703.
- [35] (a) D. Steinborn, R. Taube, *Z. Chem.* **1986**, *26*, 349; (b) D. R. Stull, E. F. Westrum Jr., G. C. Sinke, *The chemical thermodynamics of organic compounds*, **1969**, Wiley, New York, S. 636; (c) J. B. Pedley, R. D. Naylor, S. P. Kirby, *Thermodynamical Data of Organic Compounds*, 2nd Ed., **1986**, Chapman and Hall, London, Tabellen 1 und 3 des Anhangs.
- [36] H. F. Koch, L. A. Girard, D. M. Roundhill, *Polyhedron* **1999**, *18*, 2275.
- [37] Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9295.
- [38] T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd Ed., **1987**, Harper & Row, New York, Kap. 7.
- [39] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, **1987**, University Sciences Books, Mill Valley, S. 409 und 825.
- [40] J.-J. Brunet, D. Neibecker, F. Niedercorn, *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 235 und zit. Lit.
- [41] E. Benedetti, A. De Renzi, G. Paiaro, A. Penunzi, C. Pedone, *Gazz. Chim. Ital.* **1972**, *102*, 744.

- [42] (a) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*, **1995**, John Wiley & Sons, Chichester; (b) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, **1985**, Academic Press, New York.
- [43] A. L. Selington, R. L. Cowan, W. C. Trogler, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3371.
- [44] (a) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4206; (b) A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 971; (c) M. D. Fryzuk, C. D. Montgomery, *Coord. Chem. Rev.* **1989**, *95*, 1; (d) M. Schulz, D. Milstein, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 31; (e) R. Koelliker, D. Milstein, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 724; (f) M. M. Banaszak Holl, P. T. Wolczanski, G. D. Van Duyne, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7989; (g) H. W. Roesky, Y. Bai, M. Noltemeyer, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 788; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 754.
- [45] (a) D. Baranano, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2937; (b) R. L. Cowan, W. C. Trogler, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4750; (c) B. Åkermark, M. Almemark, A. Jutand, *Acta Chim. Scand.* **1982**, *B36*, 451.
- [46] V. Markovnikov, *C. R. Acad. Sci.* **1875**, *85*, 668.
- [47] (a) J. O. H. Peterson, H. S. Fales, *US Pat. 4307250*, **1981**; [*Chem. Abst.* **1982**, *96*, 122188v]; (b) J. O. H. Peterson, H. S. Fales, *US Pat. 4375002*, **1983**; [*Chem. Abst.* **1983**, *98*, 142947m]; (c) M. Deeba, W. J. Ambs, *Eur. Pat. Appl. EP 77016 A1*, **1983**; [*Chem. Abst.* **1983**, *99*, 70193h]; (d) V. Taglieber, W. Hölderich, R. Kummer, W. D. Mross, G. Saladin, (BASF), *DE Pat. 3327000*, **1985**; [*Chem. Abst.* **1985**, *103*, 160091]; (e) M. Deeba, M. E. Ford, T. A. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 562; (f) W. Domeier, J. N. Armor, W. F. Hölderich, *J. Mol. Catal. A* **2000**, *156*, 253 und zit. Lit.
- [48] T. Saegusa, S. Kobayashi, Y. Ito, T. Waragi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2991.
- [49] (a) D. M. Gardner, R. T. Clark, *US Pat. 4454321*, **1984**; [*Chem. Abst.* **1984**, *101*, 130217r]; (b) H. Schaffrath, W. Keim, *J. Mol. Catal. A* **2001**, *168*, 9.
- [50] (a) M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4108; (b) M. R. Gagné, S. P. Nolan, T. J. Marks, *Organometallics* **1990**, *9*, 1716.
- [51] Y. K. Kim, T. Livinghouse, J. E. Bercaw, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2933.
- [52] (a) S. Tian, V. M. Arredondo, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1999**, *18*, 2568; (b) Y. W. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9295; (c) Y. W. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 707.
- [53] (a) M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275; (b) Y. Li, P. F. Fu, T. J. Marks, *Organometallics* **1994**, *13*, 439.
- [54] M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241.
- [55] M. R. Gagné, L. Brard, V. P. Conticello, M. A. Giardello, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1992**, *11*, 2003.

- [56] (a) C. M. Haar, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1996**, *15*, 1765; (b) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. Sabat, A. L. Rheingold, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10212.
- [57] Y. W. Li, T. J. Marks, *Organometallics* **1996**, *15*, 3770.
- [58] (a) V. M. Arredondo, S. Tian, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3633; (b) G. A. Molander, E. D. Dowdy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6515; (c) G. A. Molander, E. D. Dowdy, S. K. Pack, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4344.
- [59] (a) V. M. Arredondo, F. E. McDonald, T. J. Marks, *Organometallics* **1999**, *18*, 1949; (b) V. M. Arredondo, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4871.
- [60] Y. W. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757.
- [61] D. M. McClain, *US Pat. 3412158*, **1968**; [*Chem. Abst.* **1969**, *70*, 37163b].
- [62] (a) L. S. Hegedus, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1113; (b) R. C. Larock, T. R. Hightower, L. A. Hasvold, K. P. Peterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584; (c) L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2674; (d) L. S. Hegedus, J. M. McKearin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2444.
- [63] (a) E. W. Stern, M. L. Spector, *Proc. Chem. Soc. London* **1961**, 370; (b) H. Hirai, H. Sawai, S. Makishima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 1148; (c) M. B. Gasc, A. Lattes, J. J. Perie, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703; (d) P. G. Hayes, S. A. M. Stringer, C. M. Vogels, S. A. Westcott, *Trans. Met. Chem.* **2001**, *26*, 261.
- [64] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9546.
- [65] O. Löber, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4366.
- [66] A. L. Casalnuovo, J. L. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6738.
- [67] R. Dorta, P. Egli, F. Zürcher, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10857.
- [68] D. Vasen, A. Salzer, F. Gerhards, H.-J. Gais, R. Stürmer, N. H. Bieler, A. Togni, *Organometallics*, **2000**, *19*, 539.
- [69] A. Togni, N. Bieler, U. Burckhardt, C. Köllner, G. Pioda, R. Schneider, A. Schnyder, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1531.
- [70] (a) D. R. Coulson, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 429; (b) D. R. Coulson, *US Pat. 3758586*, **1973**; [*Chem. Abst.* **1973**, *79*, 125808g].
- [71] (a) D. Selent, D. Scharfenberg-Pfeiffer, G. Reck, R. Taube, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *415*, 417; (b) E. Krukowka, R. Taube, D. Steinborn, *DD Pat. 296909 A5*, **1988**; [*Chem. Abst.* **1992**, *116*, 213993b].
- [72] (a) J.-J. Brunet, D. Neibecker, K. Philippot, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1215; (b) J.-J. Brunet, G. Commenges, D. Neibecker, K. Philippot, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *469*, 221.
- [73] (a) J.-J. Brunet, G. Commenges, D. Neibecker, K. Philippot, L. Rosenberg, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 6373; (b) J.-J. Brunet, G. Commenges, D. Neibecker, L. Rosenberg, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *522*, 117.

- [74] J.-J. Brunet, D. Neibecker, K. Philippot, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3877.
- [75] (a) M. Beller, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2225; (b) H. Trauthwein, *Dissertation*, Technische Universität München, **1998**; (c) M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, A. Zapf, T. E. Müller, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 566, 277.
- [76] M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, J. Herwig, T. E. Müller, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1306.
- [77] R. Takeuchi, H. Yasue, *Organometallics* **1996**, 15, 2098.
- [78] M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, T. E. Müller, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1121.
- [79] H. Trauthwein, A. Tillack, M. Beller, *Chem. Commun.* **1999**, 2029.
- [80] K. Ziegler, L. Jakob, *Chem. Ber.* **1934**, 51, 45.
- [81] (a) B. W. Howk, E. L. Little, S. L. Scott, G. M. Whitman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1899; (b) R. Stroh, J. Ebersberger, H. Haberland, W. Hahn, *Angew. Chem.* **1957**, 69, 124; (c) J. Wollensak, R. D. Closson, *Org. Synth.* **1963**, 43, 45; (d) J. Wollensak, R. D. Closson, *Org. Synth. Coll. Vol. V* **1973**, 575; (e) H. Lehmkuhl, D. Reinehr, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 55, 215; (f) W. F. Gresham, R. E. Brooks, W. M. Bruner, *US Pat. 2501509*, **1950**; (g) G. M. Whitman, *US Pat. 2501556*, **1950**.
- [82] R. D. Closson, J. P. Napolitano, G. G. Ecke, A. Kolka, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 646.
- [83] D. Steinborn, B. Dies, I. Wagner, R. Taube, *Z. Chem.* **1989**, 29, 333.
- [84] G. P. Pez, J. E. Galle, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1917.
- [85] (a) J. E. Hyre, A. R. Bader, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 437; (b) T. Narita, N. Imai, T. Tsuruta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 1242.
- [86] (a) T. Narita, T. Yamaguchi, T. Tsuruta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 3825; (b) R. J. Schlott, J. C. Falk, K. W. Narducy, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 4243.
- [87] (a) S.-i. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4897; (b) K. Takabe, T. Katagiri, J. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 222; (c) K. Takabe, T. Yamada, T. Katagiri, J. Tanaka, *Org. Synth.* **1988**, 67, 48.
- [88] (a) R. Wegler, G. Pieper, *Chem. Ber.* **1950**, 83, 1; (b) M. Maeda, Y. Nitadori, T. Tsuruta, *Makromol. Chem.* **1980**, 181, 2245.
- [89] (a) G. T. Martirosyan, E. M. Arakelyanm, A. T. Babayan, *Arm. Khim. Zh.* **1967**, 20, 518; [*Chem. Abst.* **1968**, 68, 86918]; (b) G. T. Martirosyan, A. T. Kyzaryan, E. A. Grigoryanm, A. T. Babayan, *Zh. Org. Khim.* **1970**, 6, 446; [*Chem. Abst.* **1970**, 72, 131941]; (c) B. Aiscar, J. Henkelmann, T. Preis, P. Knochel, D. Tzalis, C. Koradin, *DE Pat. 19924051*, **2001**; [*Chem. Abst.* **2001**, 134, 4751d]; (d) D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6193.
- [90] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 6. Aufl., **1991**, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

- [91] (a) C. Breindl, *Dissertation*, Technische Universität München, **1999**; (b) M. Beller, C. Breindl, *Chemosphere* **2001**, *43*, 21.
- [92] (a) M. Beller, C. Breindl, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6359; (b) Persönliche Mitteilung von M. Beller und J. Herwig, Hoechst AG, Zentralforschung, **1998**.
- [93] J. A. Seijas, M. P. Vázquez-Tato, M. M. Martínez, *Synlett* **2001**, 875.
- [94] E. Haak, S. Doye, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, *33*, 296.
- [95] (a) L. S. Hegedus, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1113; (b) E. M. Campi, W. R. Jackson, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *523*, 205; (c) M. R. Bürgstein, H. Berberich, P. W. Roesky, *Organometallics* **1998**, *17*, 1452; (d) T. E. Müller, A.-K. Pleier, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 583; (e) T. E. Müller, M. Grosche, E. Herdtweck, A.-K. Pleier, E. Walter, Y.-K. Yan, *Organometallics* **2000**, *19*, 170; (f) J. Penzien, T. E. Müller, J. Lercher, *Chem. Commun.* **2000**, 1753; (g) S. Burling, L. D. Field, B. A. Messerle, *Organometallics* **2000**, *19*, 87; (h) T. Kondo, T. Okada, T. Suzuki, T. Mitsudo, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 149; (i) D. Duncan, T. Livinghouse, *Organometallics* **1999**, *18*, 4421; (j) P. L. McGrane, M. Jensen, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5459; (k) P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11485; (l) D. Fairfax, M. Stein, T. Livinghouse, M. Jensen, *Organometallics* **1997**, *16*, 1523; (m) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, *25*, 297; (n) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845; (o) K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799; (p) S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *475*, 289.
- [96] (a) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1977**, 195; (b) J. Barluenga, F. Aznar, R. Liz, R. Rodes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2732.
- [97] (a) A. Haskel, T. Straub, M. S. Eisen, *Organometallics* **1996**, *15*, 3773; (b) M. S. Eisen, T. Straub, A. Haskel, *J. Alloys Compd.* **1998**, *271-273*, 116.
- [98] R. Settanbolo, M. Mariani, A. Caiazzo, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10022.
- [99] (a) C. W. Kruse, R. F. Kleinschmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 213; (b) Z. V. Serebrennikova, N. V. Komarov, E. M. Dukhnenko, *Ž. obšč. Chim.* **1974**, *44*, 1492; *Chem. Inform.* **1974**, 43.
- [100] (a) M. Tokunaga, M. Eckert, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3222; (b) M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2000**, *58*, 587.
- [101] Zur katalytischen Alkinhydroaminierung mit Platinmetallen siehe auch: (a) M. Heider, J. Henkelmann, T. Ruehl, *EP 646571*, **1995**; [*Chem. Abst.* **1995**, *123*, 229254s]; (b) Y. Uchimarū, *Chem. Commun.* **1999**, 1133; (c) I. Kadota, A. Shibuya, L. Mpaka Lutete, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4570.
- [102] (a) A. M. Baranger, P. J. Walsh, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2753; (b) P. J. Walsh, F. J. Hollander, R. G. Bergman, *Organometallics* **1993**, *12*, 3705; (c) P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1708.

- [103] Siehe auch: J. S. Johnson, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2923.
- [104] (a) E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389; (b) E. Haak, H. Siebeneicher, S. Doye, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1935.
- [105] R. Taube, *Z. Chem.* **1975**, *15*, 426.
- [106] (a) A. R. Siedle, R. A. Newmark, R. D. Howells, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 2473; (b) Y. W. Yared, S. L. Miles, R. Bau, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7076.
- [107] (a) B. E. Mann, in *Transition Metal Nuclear Magnetic Resonance* (Hrsg.: P. S. Pregosin), **1991**, Elsevier, Amsterdam, S. 177; (b) C. J. Elsevier, J. M. Ernsting, W. G. J. deLange, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 585; (c) B. R. Bender, M. Koller, D. Nanz, W. von Philipsborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5889; (d) J. M. Ernsting, C. J. Elsevier, W. G. J. deLange, K. Timmer, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, S118; (e) C. J. Elsevier, B. Kowall, H. Kragten, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 4836; (f) J. G. Donkervoort, M. Bühl, J. M. Ernsting, C. J. Elsevier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 27.
- [108] B. Denise, G. Pannetier, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *161*, 171.
- [109] (a) D. J. Law, G. Bigam, R. G. Cavell, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 635; (b) C. Hahn, J. Sieler, R. Taube, *Chem. Ber./Recueil* **1997**, *130*, 939.
- [110] R. H. Crabtree, A. Gautier, G. Giordano, T. Khan, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 113.
- [111] W. Leitner, J. M. Brown, H. Brunner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 152.
- [112] N. Fröhlich, G. Frenking, persönliche Mitteilung.
- [113] P. W. Hickmott, in *The Chemistry of Enamines, Chemistry of Functional Groups* (Hrsg.: Z. Rappoport), **1994**, John Wiley & Sons, Vol. 36, S. 1494.
- [114] (a) L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, *45*, 1181; (b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115; (c) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131.
- [115] (a) G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, **1992**, Springer, Berlin, S. 192; (b) M. Balasubramanian, J. G. Keay, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Hrsg.: A. McKillop), **1996**, Elsevier, Vol. 5, S. 245; (c) H. Auterhoff, J. Knabe, H.-D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 12. Aufl., **1991**, Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- [116] B. Collin, H. Höke, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (Hrsg.: W. Gerhartz), **1993**, VCH, Weinheim, Vol. A22, S. 465.
- [117] (a) T. L. Gilchrist, *Heterocyclenchemie*, **1995**, VCH, Weinheim; (b) G. Jones, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1977**, John Wiley & Sons, London, Vol. 32; (c) Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.* **1880**, *1*, 316; (d) O. Doebner, W. von Miller, *Ber.* **1881**, *14*, 2812; (e) M. Conrad, L. Limbach, *Ber.* **1887**, *20*, 944; (f) A. Combes, *Compt. Rend.* **1888**, *106*, 142; (g) P. Friedländer, *Ber.* **1882**, *15*, 2572; (h) W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 100.

- [118] (a) L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1963**, 955; (b) L. S. Povarov, V. I. Grigos, R. A. Karakhanov, B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1965**, 365; (c) V. I. Grigos, L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1965**, 2163; (d) C. K. Bradsher, in *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Hrsg.: A. K. Katritzky, A. J. Bouillon), **1974**, Vol. 16, S. 289; (e) N. S. Kozlov, L. Yu, *Zh. Obshch. Khim.* **1963**, 33, 1079; (f) T. Joh, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4199; (g) T. Joh, N. Hagihara, *Nippon Kagaku Kaishi* **1970**, 91, 378; (h) T. Joh, N. Hagihara, *Nippon Kagaku Kaishi* **1970**, 91, 383; (i) Y. Nomura, M. Kimura, Y. Takeuchi, S. Tomoda, *Chem. Lett.* **1978**, 267; (j) S. Miyajima, K. Ito, I. Kashiwagura, C. Kitamura, *Nippon Kagaku Kaishi* **1979**, 11, 1514; (k) T. Kametami, H. Takeda, Y. Suzuki, T. Honda, *Heterocycles* **1984**, 22, 275; (l) T. Kametami, H. Takeda, Y. Suzuki, T. Honda, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 499; (m) Y. Makioka, T. Shindo, Y. Taniguchi, K. Takaki, Y. Fujiwara, *Synthesis* **1995**, 801; (n) S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama, *Synthesis* **1995**, 1195; (o) S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama, *Chem. Lett.* **1995**, 423; (p) H. Steinhagen, E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1928; (q) G. Sundararajan, N. Prabakaran, B. Varghese, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1973.
- [119] R. C. Larock, S. Babu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5291.
- [120] Oliver R. Thiel, *Diplomarbeit*, Technische Universität München, **1998**.
- [121] (a) T. Masahiko, Y. Hiroshi, N. Hagihara, *Nippon Kagaku Zasshi* **1968**, 89, 1121; (b) B. Denise, G. Pannetier, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 63, 423; (c) R. Usón, L. A. Oro, C. Claver, M. A. A. Garralda, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 105, 365; (d) R. Usón, L. A. Oro, J. A. Cuchi, M. A. A. Garralda, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 116, C35; (e) R. Usón, L. A. Oro, R. Sariego, M. A. Esteruelas, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 214, 399; (f) R. H. Fish, J. L. Tan, A. D. Thormodsen, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4500; (g) R. H. Fish, H.-S. Kim, J. E. Babin, R. D. Adams, *Organometallics* **1988**, 7, 2250.
- [122] S. Talukdar, C.-T. Chen, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3148.
- [123] G. Lewin, C. Schaeffer, *Heterocycles* **1998**, 48, 171.
- [124] (a) S. E. Diamond, G. F. Allen, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 490; (b) S. E. Diamond, F. Mares (Allied Chemical Corp.), *US Pat.* 4215218, **1980**; [*Chem. Abst.* **1980**, 93, 185931].
- [125] H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7357.
- [126] M. Beller, O. R. Thiel, H. Trauthwein, *Synlett* **1999**, 243.
- [127] S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069.
- [128] R. W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 489.
- [129] (a) H. Bönemann, W. Brijoux, in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), **1996**, VCH, Weinheim, S. 1102; (b) I. Amer, T. Bernstein, M. Eisen, J. Blum, K. P. C. Vollhardt, *J. Mol. Catal.* **1990**, 60, 313.
- [130] Zur palladiumkatalysierten Dimerisierung von Alkinen siehe: U. Lücking, A. Pfaltz, *Synlett* **2000**, 1261 und zit. Lit.

- [131] Zur rhodiumkatalysierten Dimerisierung von Alkinen siehe: M. Schäfer, N. Mahr, J. Wolf, H. Werner, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1377; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1315 und zit. Lit.
- [132] (a) A. G. Myers, S. P. Arvedson, R. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4725; (b) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, S. C. Tsay, V. A. Estevez, W. Wrasidlo, *Science* **1992**, *256*, 1172.
- [133] B. M. Trost, M. T. Sorum, C. Chan, A. E. Harms, G. Rührter, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698 und zit. Lit.
- [134] J. Blum, H. Huminer, H. Alper, *J. Mol. Catal.* **1992**, *75*, 153.
- [135] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 611.
- [136] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, **1990**, VCH, Weinheim.
- [137] *Comprehensive Organometallic Chemistry* (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, R. J. Puddephatt), **1995**, Pergamon, Oxford, Vol. 9.
- [138] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, **1990**, VCH, Weinheim.
- [139] (a) G. Stork, S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178; (b) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407; (c) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 1895.
- [140] A. Maelicke, *Nachr. Chem.* **2000**, *48*, 1333.
- [141] (a) A. Novelli, *An. Asoc. Quim. Argent.* **1939**, *27*, 169; (b) R. A. Glennon, J. D. Smith, A. M. Ismaiel, M. El-Ashmawy, G. Battaglia, J. B. Fisher, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1094; (c) D. E. Nicols, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 480; (d) A. Jacobsen, *Skand. Arch. Physiol.* **1938**, *79*, 258, 279; (e) M. Freifelder, G. R. Stone, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5270; (f) I. V. Micovic, M. D. Ivanovic, G. M. Roglic, V. D. Kiricojevic, J. B. Popovic, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 265.
- [142] (a) A. Mori, I. Ishiyama, H. Akita, K. Suzuki, T. Mitsuoka, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3449; (b) I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 118; (c) C. B. Gairand, G. R. Lappin, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1; (d) H. B. Hass, A. G. Susie, R. L. Heider, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 8; (e) N. E. Agafonov, I. P. Sedishev, A. V. Dudin, A. A. Kutin, G. A. Stashina, V. M. Zhulin, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1991**, *40*, 366; (f) M. Fujii, *Chem. Lett.* **1992**, *6*, 933; (g) T. A. Dal Cason, *J. Forensic Sci.* **1990**, *35*, 675; (h) <http://rhodium.lycaem.org/chemistry/mdma-faq-0.html>.
- [143] (a) A. Koziara, B. Olejniczak, K. Osowska, A. Zwierzak, *Synthesis* **1982**, 918; (b) J. Barluenga, C. Jiménez, C. Nájera, M. Yus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 591; (c) R. C. Griffith, R. J. Gentile, T. A. Davidson, F. L. Scott, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3580; (d) J. Barluenga, C. Jiménez, C. Nájera, M. Yus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 670; (e) R. C. Larock, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 28; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 27.
- [144] (a) *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., **1957**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Vol. XI/1, S. 1; (b) *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4rd Ed., **1992**, Wiley & Sons, New York, Vol. 2, S. 369; (c) F. W. Bell, A. S. Cantrell, M. Hoegberg, S. R. Jaskunas, N. G. Johansson, *J. Med. Chem.* **1995**, *25*, 4929; (d) R. A. Glennon, M. Y. Yousif, A. M. Ismaiel, M. B. El-Ashmawy, J. L. Herndon, J. B. Fischer, A.

- C. Server, K. J. Burke Howie, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3360; (e) A. S. F. Ash, A. M. Creighton, W. R. Wragg, *Chem. Abstr.* **1964**, *60*, 12028c; (f) D. R. Maxwell, W. R. Wragg, *Chem. Abstr.* **1964**, *60*, 5522f; (g) A. Mentrup, E. O. Renth, K. Schromm, P. Danneberg, C. H. Boehringer, *Chem. Abstr.* **1973**, *78*, 97704d; (h) G. Rücker, M. Neugebauer, D. Zhong, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1992**, *325*, 47.
- [145] (a) T. Yamashita, M. Yasuda, T. Isami, S. Nakano, K. Tanabe, K. Shima, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5131; (b) T. Yamashita, M. Yasuda, T. Isami, S. Nakano, K. Tanabe, K. Shima, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9275; (c) M. Yasuda, R. Kojima, R. Ohira, T. Shiragami, K. Shima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1655; (d) R. Suau, R. Garcia-Segura, C. Sánchez, A. M. Pedraza, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2007.
- [146] (a) B. Testa, B. Salvesen, *J. Pharm. Sci.* **1980**, *69*, 497; (b) U. B. Paulsen-Sörman, K.-H. Jönsson, B. G. A. Lindeke, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 342; (c) S. W. Pelletier, *Chemistry of Alkaloids*, **1970**, Van Nostrand-Reinhold, New York; (d) C. D. Leake, *The Amphetamines: Their Actions and Uses*, **1958**, Charles C. Thomas Co., Springfield; (e) R. Laske, W. Meindl, E. Holler, H. Schönenberger, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1989**, *322*, 297, 847.
- [147] J. A. Seijas, M. P. Vázquez-Tato, C. Entenza, M. M. Martínez, M. G. Ónega, S. Veiga, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5073.
- [148] Aldrich Chemikalienkatalog, Ausgabe 1999-2000.
- [149] (a) G. Mifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4094; (b) J. Tanaka, M. Nojima, S. Kusabayashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 673; (c) J. Tanaka, M. Nojima, S. Kusabayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3391.
- [150] S. Bräse, A. de Meijere, in *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions* (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), **1997**, Wiley-VCH, Weinheim.
- [151] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, **1996**, VCH, Weinheim.
- [152] (a) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133; (b) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146.
- [153] C. G. Hartung, *Diplomarbeit*, Technische Universität München, **1998**.
- [154] <http://www.toxlab.co.uk/amphets.html>.
- [155] M. Beller, A. Ehrentraut, A. Zapf, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153.
- [156] (a) W. H. Pearson, D. P. Szura, M. J. Postich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1329 und zit. Lit.; (b) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1384.
- [157] (a) W. H. Pearson, D. P. Szura, W. G. Harter, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 761; (b) T. Kauffmann, R. Eidenschink, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 794; (c) W. J. Lown, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 1* (Hrsg.: A. Padwa), **1984**, Wiley, New York; (d) H. Waldmann, E. Bläser, M. Jansen, H.-P. Letschert, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 717; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 683; (e) T. Kauffmann, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 715 und zit. Lit.
- [158] T. Asai, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synthesis* **1980**, 811.

- [159] (a) K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8266; (b) M. Mizuno, M. Kanai, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10699; (c) M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9351; (d) H. Fujieda, M. Kanai, T. Kambara, A. Iida, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060; (e) C. A. Jones, I. G. Jones, M. Mulla, M. North, L. Sartori, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1997**, 2891; (f) P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552; (g) T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455; (h) D. Seebach, G. Crass, E.-M. Wilka, D. Hilvert, E. Brunner, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2695; (i) J. Gallagher, S. Wu, N. A. Nikolic, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8149; (j) B. Weber, S. Kolczewski, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Synthesis* **1999**, 1593; (k) P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Asym.* **1991**, *2*, 1.
- [160] W. F. Bailey, M. J. Mealy, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6787.
- [161] (a) X. Wie, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 665; (b) S. Norsikian, I. Marek, S. Klein, J. F. Poisson, J. F. Normant, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2055.
- [162] (a) B. L. Lucht, M. P. Bernstein, J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10707; (b) J. F. Remenar, B. L. Lucht, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5567 und zit. Lit.
- [163] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376 und zit. Lit.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282.
- [164] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448.
- [165] M. Murakata, M. Nakajima, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1657.
- [166] S. Wu, S. Lee, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715.
- [167] S. I. Suminov, A. N. Kost, *Russ. Chem. Rev.* **1969**, *88*, 884.
- [168] R. Hemmer, W. Lürken, in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., **1992**, Springer, Vol. E16d2, S. 646.
- [169] (a) D. Seebach, J. L. Matthews, *Chem. Commun.* **1997**, 2015; (b) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173; (c) D. C. Cole, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517.
- [170] (a) *Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids* (Hrsg.: E. Juaristi), **1997**, Wiley-VCH, New York; (b) R. M. Rzasa, H. A. Shea, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 591.
- [171] (a) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033; (b) M. P. Sibi, M. Liu, *Enantiomer* **1999**, *4*, 575.
- [172] (a) M. P. Sibi, J. J. Shay, M. Liu, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615; (b) D. J. Guerin, T. E. Horstmann, S. J. Miller, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1107; (c) J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959; (d) L. Falborg, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1996**, 2823; (e) G. Sundararajan, N. Prabakaran, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 389.
- [173] (a) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1885 und zit. Lit.; (b) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648 und zit. Lit.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2476.

- [174] M. Winter, *Automaten, Roboter, Anlagen – welchen Automatisierungsgrad braucht das Labor*, Vortrag im Rahmen des DECHEMA-Regional-Kolloquiums „Laborautomatisierung & Kombinatorische Chemie“, **2000**, Rostock.
- [175] (a) A. Gulland, D. Macrae, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2231, 2234; (b) H. Adkins, L. G. Lundsted, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2964.
- [176] A. G. Cook, L. R. Wesner, S. L. Folk, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7205.
- [177] H.-U. Blaser, M. Studer, *Appl. Catal. A: Gen.* **1999**, 189, 191.
- [178] G. Schomburg, *Gaschromatographie*, **1987**, VCH, Weinheim.
- [179] R. J. Goodfellow, in *Multinuclear NMR* (Hrsg.: J. Mason), **1987**, Plenum Press, New York, S. 521.
- [180] (a) R. Benn, C. Brevard, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5622; (b) R. Benn, A. Rufinska, *Magn. Reson. Chem.* **1988**, 26, 895; (c) D. Nanz, *Doktorarbeit*, Universität Zürich, **1993**.
- [181] (a) *Organikum*, 19. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Leipzig **1993**; (b) J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, **1996**, VCH, Weinheim.
- [182] G. Giordano, R. H. Crabtree, *Inorg. Synth.* **1979**, 19, 218.
- [183] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3089.
- [184] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2397.
- [185] J. Chatt, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4735.
- [186] P. Pertici, G. Vitulli, M. Paci, L. Porri, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 1961.
- [187] B. Chaudret, R. Poilblanc, *Organometallics* **1985**, 4, 1722.
- [188] M. A. Weidner-Wells, S. A. Fraga-Spano, I. J. Turchi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6319.
- [189] G. M. Mehlretter, C. Döbler, U. Sundermeier, M. Beller, *Tetrahedron* **2000**, 41, 8083.
- [190] (a) S. C. Benson, P. Cai, M. Colon, M. A. Haiza, M. Tokles, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5335; (b) J. F. Remenar, B. L. Lucht, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5567.
- [191] S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4247.
- [192] S. Vyskocil, M. Smrcina, P. Kocovsky, *Collect. Czech. Commun.* **1998**, 63, 515.
- [193] D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 393.
- [194] M. Zhang, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4852.
- [195] L. Horner, G. Simons, *Phosphorus Sulfur* **1983**, 15, 165.
- [196] L. Horner, K. Dickerhof, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1240.
- [197] M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9351.
- [198] A. Nonnenmacher, H. Plieninger, M. L. Ziegler, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 3275.