

**Darstellung und Nutzung von Festphasen-
gebundenen Palladium- und Ruthenium
- Katalysatoren zur Verwendung in
Durchflussreaktoren**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
Der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften
-Dr. rer. nat.-
genehmigte Dissertation

von
Diplom-Chemiker Klaas Mennecke
geboren am 10. März 1979 in Bad Gandersheim

2007

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2005 bis Mai 2007 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hierdurch versichere ich an Eides Statt, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben habe.

Ich versichere an Eides Statt, dass diese Dissertation nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet wurde.

Hannover, den 21.06.2007

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning

Koreferent: Prof. Dr. H. Butenschön

Tag der Promotion: 29.08.2007

Zusammenfassung

Darstellung und Nutzung von Festphasen-gebundenen Palladium- und Ruthenium-Katalysatoren zur Verwendung in Durchflussreaktoren

Schlagworte: enabling-Technik, reversible Immobilisierung, Palladium, Ruthenium, Katalyse

Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift wurden sowohl bekannte Katalysatorsysteme optimiert als auch neue entwickelt. Katalysatoren, die eine Bindung zum Polymer eingingen wurden reversibel immobilisiert und mit mehreren „enabling-Techniken“ zu kombinieren versucht. Unter „enabling-Techniken“ werden sowohl traditionelle als auch neue Techniken zusammengefasst, die synthetische Transformationen beschleunigen und eine leichte Aufarbeitung sowie Isolierung ermöglichen. Als Katalysatoren wurden Ruthenium-Olefinmetathese- und Palladium-Katalysatoren verwendet.

Bei den erstgenannten Katalysatoren wurde ein in der Alkylideneinheit veränderter Hoveyda-Grubbs-Katalysator II ionisch an ein sulfonsaures Polymer gebunden. Dieser zeigte in Kreuz-, Ringschluss- und En-In-Metathesen exzellente Aktivitäten, gute Stabilitäten bei niedrigen Temperaturen, sehr geringe Metalleinträge in die Rohprodukte (<100 ppm) und ließ sich auch bei der Kombination mehrerer „enabling-Technologien“ nutzen. Des Weiteren wurde Grubbs-Katalysator III koordinativ an Polyvinylpyridin gebunden und hinsichtlich seiner Aktivität in Olefinmetathese-Reaktionen überprüft. Dieser zeigte bei höheren Temperaturen gute Aktivitäten und zu Grubbs-Katalysatoren abweichende Selektivitäten. Die Aktivität des Katalysators lies sich durch eine Variation des Polymers deutlich steigern.

Es konnten ebenfalls zwei Palladium-Katalysatoren koordinativ an Polyvinylpyridin gebunden werden, wobei es sich bei einem um einen Oximpalladazyklus, beim anderen um einen Carbenkatalysator handelte. Beide zeigten in Kombination mehrerer „enabling-Techniken“ exzellente Aktivitäten in Kreuzkupplungen. Durchgeführte Mechanismusstudien erlaubten eine Aussage über die aktive, katalytische Spezies.

In einem weiteren Projekt konnte gezeigt werden, dass die Größe und Stabilität, durch ionisch-adsorptive Immobilisierung dargestellten Palladium-Nanopartikel, durch eine Variation des Polymers, zu steuern ist. Die Nanopartikel zeigten bei der Kombination mehrerer „enabling-Technologien“ in Kreuzkupplungen und Transferhydrierungen gute Aktivitäten und Stabilitäten.

Ein letzter Themenkomplex beschäftigte sich mit der Entwicklung eines Katalysatorsystems, das eine regio- und stereospezifische Umpolung von Allylpalladium-Komplexen mit Zinkorganylen und dem Abfangen der umgepolten Spezies mit Elektrophilen herbeiführen soll. Dabei konnten exzellente Regio- aber keine ausgeprägten Stereokontrollen erreicht werden.

Abstract

Design and utilization of polymer-bound Palladium and Ruthenium-catalysts and their use in continuous flow reactors

Keywords: enabling technique, reversible immobilization, Palladium, Ruthenium, catalyst

In this thesis known catalytic systems were optimized and new catalytic systems were developed. Catalysts which bind to polymeric phases were immobilized by a reversible binding and were tried to be used with several enabling techniques. Enabling techniques combine traditional as well as new technical platforms which speed up synthetic transformations and facilitate easy work-up and isolation. In this thesis new Ruthenium- and Palladium-based catalysts are investigated.

With refer to the first catalyst a Hoveyda-Grubbs-II-catalyst with changes in the alkylidene moiety was ionically immobilized to a sulfonic resin. The catalyst shows excellent activity and stability at low temperatures in ring closing-, ene-yne- and cross-metathesis-reactions while a low amount of leaching (<100 ppm) was observed. The catalyst proved to be active in the combination of different enabling techniques. Another metathesis catalyst (Grubbs-III-catalyst) was coordinatively immobilized to polyvinylpyridine and screened for the activity in metathesis reactions. At higher temperature the catalyst shows good activity and compared to ordinary Grubbs-catalysts different selectivities. By changing the backbone of the polymer the activity of the catalyst could be increased.

It was also possible to coordinatively immobilize an oximpalladacycle and a carbenpalladium-complex. Both catalysts show an excellent activity in combination with different enabling techniques in cross-coupling reactions. Additional mechanistic studies revealed the nature of the catalytically active species.

In another project it was possible to show the size and stability of ionic-adsorptiv bound Palladium-nanoparticles could be influenced by variations of the polymeric phase. The particles shoed good activity and stability in combination of different enabling techniques in transfer hydrogenations and cross-coupling- reactions.

A last topic describes the development of a catalytic system for the region- and stereo-selective Umpolung of an allylpalladiumcomplex with organozinccomplexes. The organozinc species then reacts with an electrophil yielding an alcohol. It was possible to achieve excellent region-selectivity but no distinct stereo-selectivity was observed.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Techniken und Materialien	2
1.1.1	Polymere	2
1.1.2	Chemie in Durchflussreaktoren	2
1.1.3	Mikrowelle	4
1.2	Palladium-katalysierte Reaktionen	6
1.2.1	Festphasen-gebundene Palladium-Katalysatoren	7
1.2.2	Metall-Nanopartikel als Katalysatoren	9
1.2.3	Mechanismusbetrachtung für Palladium-katalysierte Kreuz- kupplungen	10
1.2.4	Weitere Palladium-katalysierte Reaktionen- Die Transfer- hydrierung	13
1.2.5	Immobilisierte Katalysatoren- homogene oder heterogene Katalyse?	14
1.2.6	Kombination mehrerer „enabling-Techniken“	16
1.3	Umpolung von Allylpalladium-Komplexen	18
1.3.1	Einleitung Umpolung von Allylpalladium-Komplexen mit Zink- organyle	18
1.3.2	Asymmetrische Palladium-katalysierte allylische Acylierung	18
1.3.2.1	Stereokontrolle durch einen chiralen Metallkomplex	20
1.3.2.2	Stereokontrolle durch ein chirales Umpolungsreagenz	23
1.3.2.3	Stereokontrolle durch Substratkontrolle	25
1.3.3	Festphasenunterstützte und bekannte stereokontrollierte Umpolungsreaktionen	26
1.4	Olefinmetathese	27
1.4.1	Einleitung zur Olefinmetathese	27
1.4.2	Methoden zur Entfernung von homogenen Ruthenium-Olefin- metathese-Katalysatoren	28
1.4.3	Festphasen-gebundene Ruthenium-Olefinmetathese -Katalysatoren	29
2.	Projektbeschreibung und Zielsetzung	32
3.	Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse	35
3.1	Koordinativ an Polyvinylpyridin gebundene Palladium-Katalysatoren	35

3.1.1	Einleitung	35
3.1.2	Darstellung der festen Phase	36
3.1.3	Darstellung von koordinativ gebundenem Palladium -Katalysator 27	37
3.1.4	Anwendung von Katalysator 27 in Palladium-katalysierten C-C Kreuzkupplungen	39
3.1.5	Entwicklung von Durchflussreaktoren	44
3.1.6	Reaktionen im Durchfluss mit Palladium-Katalysator 27	46
3.1.7	Sonogashira- und Dominoreaktionen mit Katalysator 27	50
	3.1.7.1 Sonogashira-Reaktion	50
	3.1.7.2 Dominoreaktionen	51
3.1.8	Untersuchungen zur aktiven Katalysatorspezies	52
3.1.9	Zusammenfassung zu koordinativ gebundenem Nájera -Katalysator 27	57
3.1.10	Einleitung zu koordinativ immobilisierten Palladium Carben- katalysatoren	57
3.1.11	Immobilisierung von Palladium-Katalysator 102 an Polyvinyl- pyridin	58
3.1.12	Anwendung in Palladium-katalysierten C-C- und C-N-Kreuzkupplungen	59
3.1.13	Mechanismusbetrachtungen	65
3.1.14	Zusammenfassung zu koordinativ an PVP gebundenem PEPPSI [®] -Katalysator	67
3.2	Ionisch-adsorptiv an Trimethylammonium-Polymere gebundene Palladium-Partikel	68
3.2.1	Einleitung zu Festphasen-gebundenen Palladium-Nanopartikeln	68
3.2.2	Darstellung von Festphasen-gebundenen Palladium-Nano- partikeln	69
3.2.3	Anwendung der Palladium-Nanopartikel in der Transfer- hydrierung von Zimtsäureethylester	73
3.2.4	Stabilität von Palladium-Katalysator 126 in der Transfer- hydrierung	76

3.2.4	Zusammenfassung zum Einfluss der polymeren Phase auf die Aktivität und Stabilität der Palladium-Nanocluster unter verschiedenen Reaktionsbedingungen	79
3.2.6	Anwendung von Katalysator 126 in Palladium-katalysierten C-C-Kreuzkupplungen	80
3.2.7	Zusammenfassung zur Darstellung und Nutzung von Festphasen-gebundenen Palladium-Nanopartikeln	83
3.3	Umpolung von Allylpalladium-Spezies mittels Zinkorganylen	84
3.3.1	Einleitung Umpolung von Allylpalladium-Spezies	84
3.3.2	Verwendung von chiralen Palladium-Katalysatoren	84
3.3.3	Chirale Zink-Komplexe für die Umpolung von Allylpalladium-Komplexen	88
3.3.4	Mechanismusstudien zur Umpolung von Allylpalladium-Komplexen mit Diethylzink	90
3.3.5	Substrat-vermittelte Stereokontrolle durch unterschiedlich anspruchsvolle α -chirale Aldehyde mit chiralen/achiralen Pd-Katalysatoren	92
3.3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Umpolungsreaktion von Allylpalladium-Komplexen mit Zinkorganylen	105
3.4	Reversibel an Polymere gebundene Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysatoren	106
3.4.1	Einleitung ionisch gebundener Olefinmetathese-Katalysator 165	106
3.4.2	Darstellung von ionisch gebundenen Olefinmetathese-Katalysator 165	107
3.4.3	Einleitung zum koordinativ gebundenen Olefinmetathese-Katalysator 179	110
3.4.4	Darstellung von Katalysator 179 an Polyvinylpyridin	111
4.	Zusammenfassung und Ausblick	116
5.	Experimenteller Teil	124
5.1	Allgemeine Hinweise	124
5.2	Experimentelle Daten zu Kapitel 3.1	127
5.2.1	Darstellung des Nájera-Katalysators 27	127
5.2.2	Immobilisierung des Palladium-Katalysators 26 an der festen Phase	128

5.2.3 C-C-Kreuzkupplungen mit dem Palladium-Katalysator 27	128
5.2.4 Untersuchungen zur aktiven Katalysatorspezies	136
5.2.5 Darstellung des koordinativ gebundenen Pd-Präkatalysators 103	138
5.2.6 Kreuzkupplungen mit dem Palladium-Katalysator 103	139
5.2.7 Darstellung des kovalent gebundenen Pd-Präkatalysators 123	142
5.2.8 Kreuzkupplungen mit dem kovalent gebundenen Palladium -Katalysator 123	145
5.3 Experimentelle Daten zu Kapitel 3.2	145
5.3.1 Darstellung des ionisch-adsorptiv gebundenen Palladium -Katalysators 126	145
5.3.2 Reaktionen mit dem Palladium-Katalysator 126	153
5.4 Experimentelle Daten zu Kapitel 3.3	159
5.4.1 Darstellung der verwendeten Bausteine	159
5.4.2 Umpolungsreaktionen	171
5.5 Experimentelle Daten zu Kapitel 3.4	186
5.5.1 Darstellung und Immobilisierung des ionisch gebundenen Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysators	186
5.5.2 Reaktionen mit Metathese-Katalysator 165	190
5.5.3 Metathese-Reaktionen im Durchfluss	192
5.5.4 Darstellung des kovalent gebundenen Katalysators 179	193
5.5.5 Reaktionen mit dem Metathese-Katalysator 179	194
5.5.5 Darstellung des kovalent gebundenen Ruthenium-Katalysators 190 an Bromnicotinsäure	195
6. Spektrenanhang	197

Verwendete Abkürzungen

abs.	absolut
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
CDCl ₃	deutertes Chloroform
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
diff	diffusiv
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DVB	Divinylbenzol
EDXS	Energiedispersive Röntgenspektroskopie
EPMA	Electron Probe Microanalysis
ESI	Elektronenspray Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
Hz	Herz
IR	Infrarotspektroskopie
ⁱ Pr	Isopropyl
konv	konvektiv
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid

Me	Methyl
Mes	Mesityl
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mmol	millimol
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMP	N-Methylpyrrolidin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PEEK	Polyetheretherketon
PEG	Polyethylenglycol
PMB	<i>para</i> -Methoxybenyl
Ph	Phenyl
PVP	Polyvinylpyridin
REM	Rasterelektronenmikroskop
rt	Raumtemperatur
SIMes	Dihydro-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden
SIPr	1,3-Bis(2,6-di- <i>i</i> -propylphenyl)imidazoliumchlorid
Smp	Schmelzpunkt
TBAA	Tetrabutylammoniumacetat
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TEM	Transelectronenmikroskopie
Tfa	Trifluoracetyl
THF	Tetrahydrofuran
TOF	Turn over frequency
Tol	Toluol
TON	Turn over numbers
Tos	Tosylat
VBC	Vinylbenzylchlorid

1. Einleitung

In der letzten Dekade wurden sehr viele Entwicklungen auf dem Gebiet der synthetischen organischen Methodik, vor allem auf den Gebieten Katalyse, asymmetrische Synthese oder Kombinatorische Chemie, gemacht. Die Entwicklungsschwerpunkte lagen dabei vor allem auf der Effizienz (Ausbeute) oder Selektivität (Chemo-, Regio-, oder Stereochemie). Die Reaktionen wurden dabei in der Regel, wie in früheren Zeiten, im Glaskolben durchgeführt. Die Benutzung neuerer Technologien kommt nur langsam, vor allem durch die Kombinatorische Chemie, in den Blickpunkt der Chemiker, obwohl mit ihnen fundamentale Probleme wie Aufarbeitung oder Isolierung von Reaktionsprodukten vereinfacht werden können. In den letzten Jahren sind durch diese Erkenntnis die so genannten „enabling Technologien“ in den Focus des Interesses gerückt. Unter „enabling Technologien“ werden alte und neue Technologien zusammengefasst, die entwickelt wurden um synthetische Transformationen zu beschleunigen und gleichzeitig die Aufarbeitung und Isolierung der Produkte zu vereinfachen. Als Beispiele seien die Katalyse, Festphasen-unterstützte Techniken, neue Lösemittelsysteme, Verwendung von Mikrowellen oder auch Durchflusstechniken genannt. Um wirklich neue synthetische Technologien zu etablieren wird es nicht ausreichen nur eine „enabling Technologie“ zu benutzen. Für eine synthetische Aufgabe müssen vielmehr mehrere unterschiedliche Techniken miteinander vereint werden, was in der vorliegenden Arbeit mit den, in der folgenden Abbildung angegebenen Gebieten durchgeführt wurde.

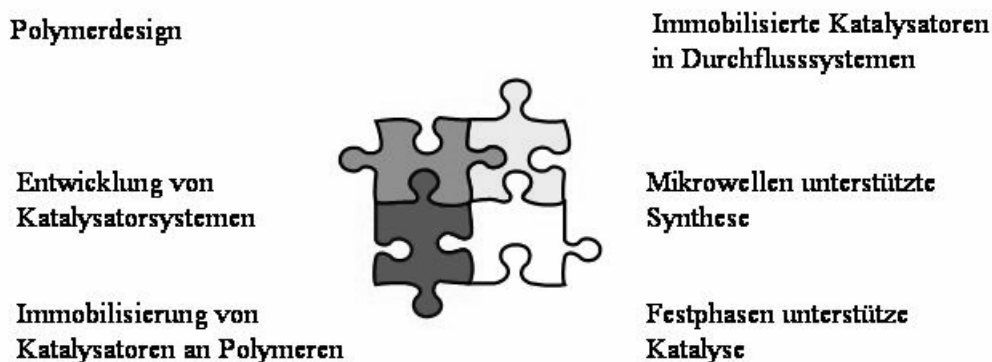


Abbildung 1: „enabling-Techniken“, die in der vorliegenden Dissertation miteinander verknüpft werden, wobei die verbundenen „enabling-Techniken“ durch die Puzzlestücke symbolisiert werden.

In den folgenden Abschnitten wird ein Überblick über die in dieser Arbeit verwendeten Techniken, Materialien und Reaktionskombinationen gegeben.

1.1 Techniken und Materialien

1.1.1 Polymere

Zur Vereinfachung von chemischen Reaktionen werden häufig Festphasen-gebundene Strategien verwendet. Dieser Ansatz geht zurück auf Merrifield, der mit dieser Methode Peptide mit einem Minimum an Aufreinigung darstellte.¹ Generell gilt bei der Festphasensynthese zu unterscheiden, welche Rolle das Festphasen-gebundene Reagenz hat. Werden Festphasen-gebundene Katalysatoren benutzt, werden sehr unterschiedliche feste Phasen, wie Metalloxide, Kohle, Glas oder Polymere verwendet, wohingegen bei Reagenzien oder Scavengern hauptsächlich Polymere Verwendung finden.² Polymere als feste Phase stehen im Zentrum dieser Arbeit. Die Definition für Polymere ist laut IUPAC wie folgt: *“a substance composed of molecules characterized by the multiple repetition of one or more species of atoms or groups of atoms (constitutional units) linked to each other in amounts sufficient to provide a set of properties that do not vary markedly with the addition or removal of one or a few of the constitutional units”*. Polymere haben gegenüber anderen Trägermaterialien den Vorteil, dass sie in der Regel eine höhere Beladung von funktionellen Gruppen aufweisen, mit klassischen organischen Methoden leicht zu funktionalisieren sind, inert gegenüber vielen Reaktionsbedingungen und leicht darzustellen sind. Ihre Darstellung kann über radikalische Polymerisation, Metathesepolymerisation, Kondensationspolymerisation, Additionspolymerisation, anionische Polymerisation oder kationische Polymerisation erfolgen.³

1.1.2 Chemie in Durchflussreaktoren

Die Mikroreaktionstechnik ist ein vor allem in den letzten Jahren schnell wachsendes Forschungsgebiet mit vielfältigen Anwendungen. Durch sie konnte gezeigt werden, dass mikrostrukturierte Bauteile für chemische Reaktionen beeindruckende Vorteile gegenüber herkömmlichen Verfahren besitzen.⁴ Die Mikroreaktionstechnik ist mittlerweile so weit

¹ a) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154; b) B. Merrifield, in *Life During a Golden Age of Peptide Chemistry*; J. I. Seeman, Ed.; Profiles, Pathways and Dreams: Autobiographies of Eminent Chemists; American Chemical Society: Washington, DC, 1993.

² A. Kirschning, C. Altwicker, G. Dräger, J. Harders, N. Hoffmann, W. Solodenko, U. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *21*, 3995-3998

³ siehe Spezialausgabe *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3579-4188

⁴ K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *43*, 406-446; *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 410-451

entwickelt, dass Mikroreaktoren in industriellen Prozessen eingesetzt werden. Ein Beispiel dafür ist der im Forschungszentrum Karlsruhe entwickelte Hochleistungs-Mikroreaktor. Dieser ersetzt bei DSM in einem zentralen Reaktionsschritt einen herkömmlichen Rührkessel, wobei er mit einem Durchsatz von 1.7t Chemikalien pro Stunde eine höhere Ausbeute liefert.⁵ Prinzipiell lassen sich drei Arten von Mikroreaktoren unterscheiden: Tropfenreaktoren⁶, Mikrokanalreaktoren⁷ und Mikroreaktoren für heterogene Trägermaterialien⁸. Bei Tropfenreaktoren werden in einem Kanalsystem kleine Tropfen erzeugt, in denen alle Reaktionspartner enthalten sind. Dabei verhalten sich die Tropfen wie kleine Rührkesselreaktoren. Tropfenreaktoren eignen sich vor allem für ein Hochdurchsatz-Screening mit einem sehr geringen Verbrauch an Chemikalien. Aufgrund ihrer Bauart eignen sie sich nicht für heterogene Katalysatoren. Die Herstellung großer Produktmengen ist mit ihnen nur sehr eingeschränkt möglich. Dafür kann die zweite Mikroreaktorart, die Mikrokanalreaktoren genutzt werden. Diese können nicht nur für homogen sondern auch für heterogen katalysierte Reaktionen genutzt werden.⁹ Dabei werden die heterogenen Katalysatoren in der Regel auf anorganischen Trägern fixiert, die in die Kanalstruktur eingebracht werden. Eine weitere Möglichkeit besteht im Einbringen der Katalysatoren in Membranen, die orthogonal zur Flussrichtung in den Kanälen eingebracht sind.¹⁰ Genutzt werden die heterogenen Katalysatoren hauptsächlich zur Hydrierung von Doppelbindungen.¹¹ So haben Greenway und Mitarbeiter bei einem Vergleich von Durchfluss und batch gezeigt, dass im Durchfluss auf SiO₂ immobilisiertes Palladium in Mikroreaktoren die Suzuki-Reaktion von 4-Brombenzonitril mit Phenylboronsäure unter vergleichbaren Bedingungen um den Faktor 4800 bei vergleichbaren Ausbeuten beschleunigt.¹² Eines der wenigen Beispiele in dem die für diese Arbeit wichtigen Polymere in Mikrokanalreaktoren eingesetzt wurden,

⁵ www.fzk.de

⁶ H. Song, D.L. Chen, R.F. Ismagilov, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7336-7356, *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 7494-7516

⁷ P.D.J. Fletcher, S.J. Haswell, E. Pombo-Villar, B.H. Warrington, P. Watts, S.Y.F. Wong, X. Zhang, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4735-4757

⁸ a) I.R. Baxendale, C.M. Griffiths-Jones, S.V. Ley, G.K. Trammer, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4407-4416 b) N.T.S. Phan, J. Khan, P. Styring, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12065-12073; c) W. Solodenko, H. Wen., S. Leue, F. Stuhlmann, G. Sourkouni-Argirusi, G. Jas, H. Schönfeld, U. Kunz, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *17*, 3601-3610; d) G. Jas, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 5708- 5723

⁹ B.P. Mason, K.E. Price, J.L. Steinbucher, A.R. Bogdan, D.T. McQuade, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2300-2318

¹⁰ E.L.V. Goetheer, A.W. Verkerk, L.J.P. van den Broeke, E. de Wolf, B. Deelman, G. van Koten, J.T.F. Keurentjes, *J. Catalysis*, **2003**, *219*, 126-133

¹¹ a) H. Pennemann, P. Watts, S.J. Haswell, V. Hessel, H. Lo, *Organic Process Research & Development*, **2004**, *8*, 422-439; b) B. Desai, C.O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 641-643; c) H. Löwe, W. Ehrfeld, *Electrochimica Acta*, **1999**, *44*, 3679-3689; d) S. Saaby, K.R. Knudsen, M. Ladlow, S.V. Ley, *Chem. Comm.*, **2005**, 2909-2911

¹² G.M. Greenway, S.J. Haswell, D.O. Morgan, V. Skelton, P. Styring, *Sensors Actuators B*, **2000**, *B63*, 153-158

stammt von Kobayashi und Mitarbeiter.¹³ Diese immobilisierten an der Reaktoroberfläche ein Polymer mit eingeschlossenen Palladium-Partikeln, mit denen Reduktionen von Doppelbindungen durchgeführt wurden.

Eine Vereinfachung der Nutzung von heterogenen Katalysatoren bieten die von Ley, Styring und Kirschning entwickelten Durchflusssysteme für heterogene Trägermaterialien.⁸ Ley und Styring verwenden dazu HPLC- oder analoge Säulensysteme, die mit dem Katalysatorträgermaterial gefüllt werden. Kirschning verwendet ein ähnliches System, bei dem allerdings ein Polymer in einem porösen Glas in einem Säulenkörper fixiert wird. Alle drei immobilisieren an den Polymeren Palladium-Präkatalysatoren und setzen sie erfolgreich in C-C-Kupplungsreaktionen ein. Deutlich mehr Verwendung finden im akademischen Bereich Polymer-gestützte Durchflusssysteme, bei denen auf dem Polymer Reagenzien oder Scavenger immobilisiert werden. Mit ihnen wurden Reaktionssequenzen zur Darstellung kleiner Moleküle durchgeführt.¹⁴

1.1.3 Mikrowelle

Als Wärmequelle für chemische Reaktionen im Labormaßstab dienen heutzutage in der Regel Heizpilze oder Ölbäder mit Heizplatten. Seit einigen Jahren wird das Erhitzen und Beschleunigen von chemischen Reaktionen durch Mikrowellenenergie immer populärer.¹⁵ Dieses hat unter anderem den Vorteil, dass sich im Labormaßstab im Vergleich zum traditionellen Erhitzen das 85-fache an Energie einsparen lässt.¹⁶ Mikrowellenstrahlung ist elektromagnetische Strahlung im Frequenzbereich von 0.3-300 GHz. Handelsübliche Mikrowellen haben eine Frequenz von 2.45 GHz, so dass keine chemischen Reaktionen induziert werden können. Das wiederum liegt daran, dass die Energie eines Mikrowellenphotons der Frequenz 2.45 GHz (1.6 meV) zu gering ist, um chemische Bindungen zu brechen und ebenfalls niedriger ist als die Energie der Brownsche Molekularbewegung.¹⁷ Das Erhitzen und Beschleunigen einer chemischen Reaktion durch

¹³ J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, *Science*, **2004**, *304*, 1305-1308

¹⁴ a) I.R. Baxendale, J. Deeley, C.M. Griffiths-Jones, S.V. Ley, S. Saaby, G.K. Trammer, *Chem. Comm.*, **2006**, 2566-2568, b) I.R. Baxendale, S.V. Ley, C.D. Smith, G.K. Trammer, *Chem. Comm.*, **2006**, 4835-4837, c) M. Baumann, I.R. Baxendale, S.V. Ley, C.D. Smith, G.K. Trammer, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5231-5234, d) W.S. Bremner, M.G. Organ, *J. Comb. Chem.*, **2007**, *9*, 14-16

¹⁵ a) C.O. Kappe, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 6408-6443, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250-6284 b) D. Dallinger, C.O. Kappe, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2563-2591

¹⁶ M.J. Gronnow, R.J. White, J.H. Clark, D. Macquarrie, *J. Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 516-518

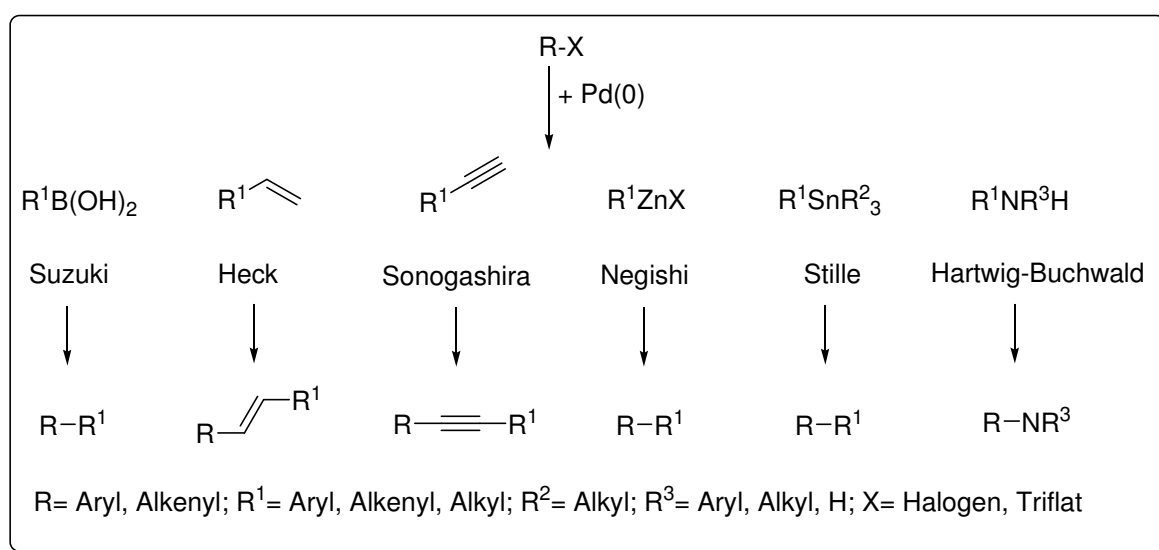
¹⁷ a) D. Stuerge, M. Delmotte in *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 1-34, b) D.R. Baghurst, D.M.P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.*, **1991**, *20*, 1-47, c) C. Gabriel, S. Gabriel, E.H. Grant, B.S. Halstead, D.M.P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 213-223

Mikrowellen beruht zum Einen auf der effizienten Energieübertragung durch dielektrisches Erhitzen, zum Anderen auf dem „hot-Spot“-Effekt. Unter dem „hot-Spot“-Effekt werden vor allem in Folge von thermischen Faktoren wie z.B. Überhitzungseffekte des Lösemittels oder die Bildung von „molekularen Strahlungsquellen“ durch direkte Kopplung der Mikrowellenenergie mit bestimmten Reagenzien zusammengefasst, die Geschwindigkeitserhöhungen bewirken, die durch konventionelles Erhitzen nicht zu erreichen sind. Das Phänomen des dielektrischen Erhitzens basiert auf der Fähigkeit eines bestimmten Stoffes, Mikrowellenenergie zu absorbieren und in Wärmeenergie umzuwandeln. Diese Fähigkeit wird durch den Verlustfaktor $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$ ausgedrückt. Dabei ist ϵ'' der Dielektrizitätsverlust, der die Effizienz der Umwandlung von elektromagnetischer Strahlung in Wärme angibt. ϵ' ist die Dielektrizitätskonstante, die die Polarisierbarkeit der Moleküle durch das elektrische Feld beschreibt. Substanzen mit einem Verlustfaktor >0.5 gelten als stark, Substanzen mit einem Verlustfaktor von $0.1-0.5$ als mittel und Substanzen <0.1 als schwach Mikrowellenabsorbierend.¹⁷ Durch erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten und abweichende Produktverteilungen im Vergleich zu traditionellen Techniken werden viele Diskussionen über Mikrowelleneffekte geführt. Diese Effekte lassen sich durch ein schnelleres Erhitzen und die dabei auftretenden extremen Temperaturen erklären (thermische/kinetische Effekte). Die Temperaturverteilung in einem Reaktionsgefäß ist homogen, da die Lösung an jeder Position erwärmt wird und es keinen Temperaturgradienten wie beim traditionellen Erwärmen gibt. Ein weiterer Faktor, der vor allem für heterogenen Katalysatoren von Bedeutung ist, ist der oben genannte „hot-spot“-Effekt. Bei der Verwendung von schwach Mikrowellenabsorbierenden Lösemitteln kann durch die Verwendung von starkabsorbierenden Trägermaterialien wie Graphit oder ionischen Polymeren der Katalysator selbst deutlich über die Lösemitteltemperatur erhitzt werden und somit unter Substrat-schonenden Bedingungen die Katalyse beschleunigen.¹⁸

¹⁸ a) M. Lukasiewicz, D. Bogdal, J. Pielichowski, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 1269-1272, b) H. Will, P. Scholz, B. Ondruschka, *Chem. Ing. Tech.*, **2002**, 74, 1057-1067

1.2 Palladium-katalysierte Reaktionen

Die Entdeckung, dass Palladium-Katalysatoren die Knüpfung von C-C- und C-Heteroatom (N, O, S)-Bindungen katalysieren, war ein wichtiger Fortschritt für die organische Synthese. Heutzutage bilden die Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen eine der wichtigsten Methoden um komplexe Moleküle wie z.B. Pharmazeutika herzustellen.¹⁹ Die am meisten genutzten Kreuzkupplungen sind die Suzuki, Heck, Sonogashira, Negishi, Hartwig-Buchwald und Stille-Reaktion (Schema 1). Für diese Reaktionen gibt es eine Vielzahl von homogenen und heterogenen Palladium-Katalysatoren.²⁰



Schema 1: Darstellung der wichtigsten Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen.

Die letzten unerforschten Bereiche im Gebiet der Kreuzkupplungen sind die katalytische Aktivierung von Arylchloriden und die Kreuzkupplung von sp³-Partnern. Sie werden seit einiger Zeit von Gruppen um Buchwald, Fu, Hartwig, Nolan und Organ bearbeitet²¹, und wurden zum Teil von diesen gelöst, so dass sich das Interesse an diesen Reaktionen in Richtung der ökonomischen, industriellen Anwendung verschiebt. Um einen katalytischen Prozess kommerziell nutzen zu können sind TON-Werte (Turn over numbers) von 2000-10000 nötig. Zudem darf die Ladung der Palladium-Katalysatoren aufgrund ihrer relativ hohen Kosten 1 mol% nicht übersteigen.¹⁹ Das größte Problem stellen allerdings Verunreinigungen von Palladium in den Produkten dar. Um diese zu minimieren oder zu

¹⁹ H.-U. Blaser, A. Indolese, F. Naud, U. Nettekoven, A. Schnyder, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1583-1598

²⁰ Für einen Überblick an homogenen Palladiumkatalysatoren siehe: V. Farina, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1553-1582 oder J. Dupont, C.S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2527-2571

²¹ E. Assen, B. Kantchev, C.J. O'Brien, M.G. Organ, *Angew. Chem.*, **2007**, 119, 2824-2870; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2768-2813

entfernen, müssen die Verunreinigungen auf Aktivkohle oder Kieselgur adsorbiert, die Produkte destilliert oder umkristallisiert, oder die Verunreinigungen komplexiert und extrahiert werden.²² Heterogene Katalysatoren sind eine Möglichkeit, das Problem zu beheben. Dabei werden häufig bekannte homogene Katalysatorsysteme heterogenisiert. Dieses Vorgehen ist aber nur dann sinnvoll, wenn bei nahezu identischer Katalysatoraktivität seine Wiederverwendbarkeit erhöht wird.²³ Zusätzlich sollte gewährleistet werden, dass inaktive Katalysatoren von der festen Phase entfernt und durch frische Katalysatoren ausgetauscht werden können. Als feste Träger werden die Oxide von Al, Si, Ti, Ca oder Mg, Kohle, Glas sowie Polymere verwendet.²⁴

1.2.1 Festphasen-gebundene Palladium-Katalysatoren

Im Folgenden wird eine Übersicht über Polymere als Träger für Palladium-Katalysatoren gegeben. Einen umfassenden Überblick an den in dieser Arbeit nicht verwendeten homogenen Katalysatoren, bietet ein Übersichtsartikel von Farina.²⁰ Grundsätzlich können auch alle anderen Trägermaterialien als die hier dargestellten Polymere mit entsprechenden funktionellen Gruppen versehen werden, um die Palladium-Katalysatoren an der festen Phase zu verankern.

Die aufgeführten Präkatalysatoren geben einerseits die unterschiedlichen Oxidationsstufen, andererseits die verschiedenen Immobilisierungsstrategien wieder. Alle Katalysatoren haben gemeinsam, dass der an das Palladium gebundene Ligand kovalent bzw. im Falle von **8** über van der Waals-Wechselwirkungen ans Polymer gebunden ist. Eine Ausnahme bildet dabei der Katalysator **3**, der mit sich selbst ein Polymer bildet. Darüber hinaus gibt es Katalysatoren wie EnCat^{®25}, die das Palladium in dem Polymergerüst einschließen. Der Nachteil all dieser Immobilisierungsstrategien liegt in der Regenerierbarkeit der festen Phase. Dieses ließe sich durch eine ionische oder koordinative Anbindung des Liganden oder Katalysators an die feste Phase beheben. In beiden Fällen kann der inaktive Katalysator nach der Reaktion durch Ionenaustausch vom Polymer entfernt und durch aktiven Katalysator ersetzt werden.

²² B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1599-1626

²³ B.M.L. Dioso, I.F.J. Vankelecom, P.A. Jacobs, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 1413-1446

²⁴ siehe: *Immobilized Catalysts* (A. Kirschning, Ed.), *Top. Curr. Chem.* **2004**, *Vol. 242* und hier zitierte Literatur

²⁵ a) Für EnCat[®] und FibreCat siehe R. Nishio, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4831-4834; b) Y. Wang, B.R. Sauer, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2793-2796

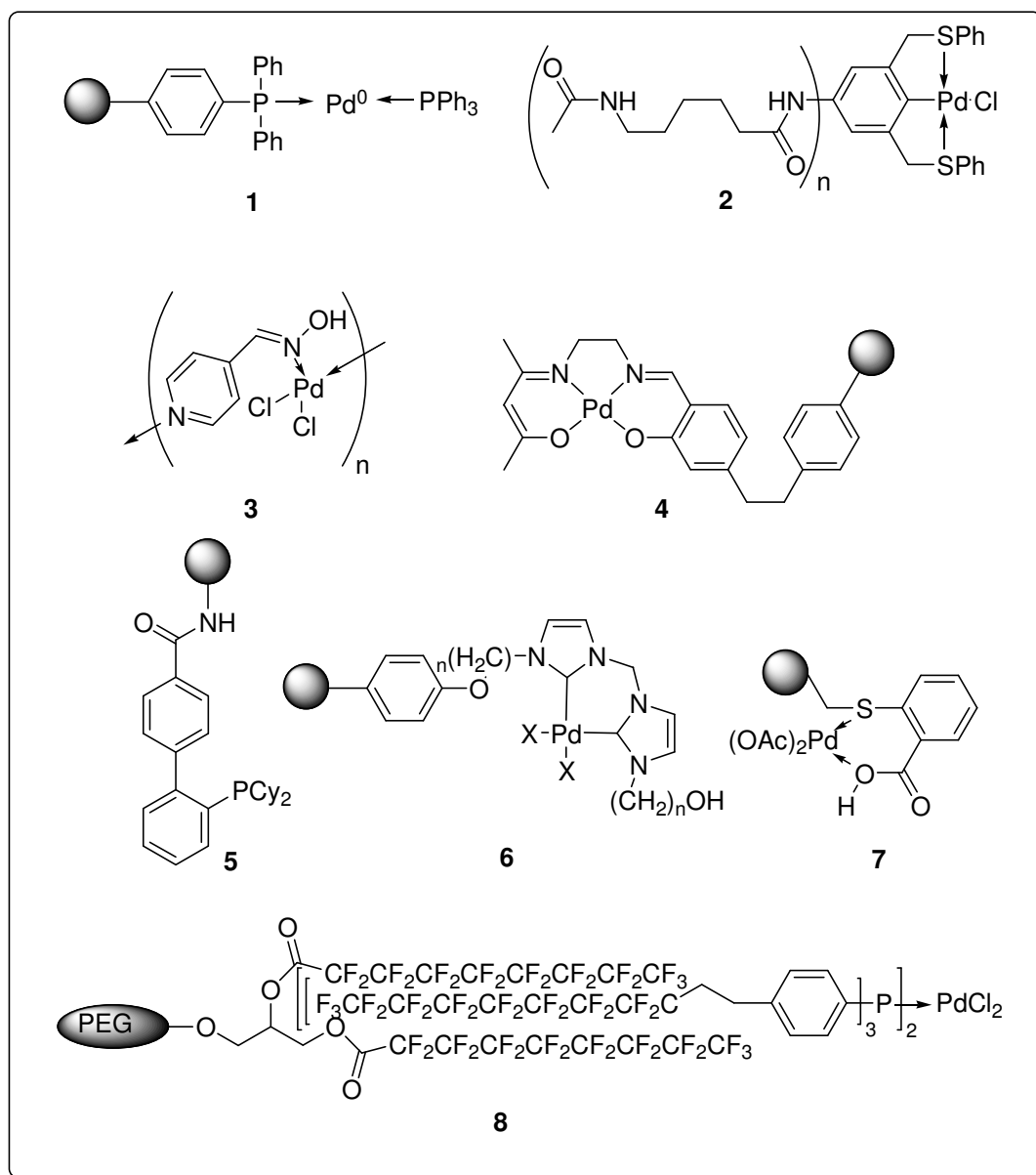


Abbildung 2: Übersicht über Festphasen-gebundene Palladium-Katalysatoren; Palladium Phosphinkatalysator 1 (Teranishi²⁶), S,C,S-Scherenkatalysator 2 (Bergbreiter²⁷), Pyridinaldoxim 3 (Kirschning²⁸), Palladiumchelate-Komplex 4 (Styring²⁹), Phosphinkatalysator 5 (Sinou³⁰), Carbenkatalysator 6 (Herrmann³¹), S,O-Scherenkatalysator 7 (Liu³²) und Fluor-getaggtter Phosphin-Palladium-Katalysator 8 (Bannwarth³³).

²⁶ M. Terasawa, K. Kaneda, T. Imanaka, S. Teranishi; *J. Organomet. Chem.*, **1978**, 162, 403-414

²⁷ D.E. Bergbreiter, P.L. Osburn, Y.S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 9531-9538

²⁸ W. Solodenko, U. Schön, J. Messinger, A. Glinschert, A. Kirschning, *Synlett*, **2004**, 1699-1702

²⁹ N.T.S. Phan, D.H. Bown, P. Styring, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 7915-7919

³⁰ K. Glegola, E. Framery, K.M. Petrusiewicz, D. Sinou, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1728-1733

³¹ J. Schwarz, V.P.W. Böhm, M.G. Gardiner, M. Grosche, W.A. Herrmann, W. Hieber, G. Raudaschl-Sieber, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 1773-1780

³² X. Li, H. Liu, Y. Hiang, *J. Mol. Catal.*, **1987**, 39, 55-62

³³ A. Garcia-Bernabé, C.C. Tzschucke, W. Bannwarth, R. Haag, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1389-1394

1.2.2 Metall-Nanopartikel als Katalysatoren

Viele homogene Katalysatoren mit industrieller Bedeutung werden entweder in Zweiphasensystemen eingesetzt oder auf Trägern immobilisiert. Eine wichtige Gruppe bilden dabei die Nanopartikel, die Dank ihrer großen Oberfläche sehr hohe Aktivitäten unter milden Reaktionsbedingungen erreichen.³⁴ Die Katalyse mit Nanopartikel entstand im 19. Jahrhundert mit der Photographie und der Spaltung von Wasserstoffperoxid.³⁵ Die ersten umfangreichen Untersuchungen zu Nanopartikeln begannen allerdings erst in den 80-iger Jahren des letzten Jahrhunderts und beschäftigten sich vor allem mit der Redoxkatalyse, der Hydrierung ungesättigter Substrate und der Oxidation.³⁶ Die klassische Darstellung von Nanopartikeln beruhte dabei auf einer von Faraday vor 150 Jahren entwickelten Methode. Sie beinhaltet die Reduktion einer Metallvorstufe mit Natriumborhydrid. Dieses geschieht in einem Zweiphasensystem bestehend aus einem organischen Lösemittel und Wasser in Gegenwart eines Phasentransferreagens (Alkylammoniumhalogenid) mit anschließender Zugabe eines Stabilisators.³⁷ Heutzutage gibt es viele Methoden um Nanopartikel darzustellen: Imprägnieren³⁸, Copräzipitation³⁹, Abscheidung/Präzipitation⁴⁰, Sol-Gel-Verfahren⁴¹, metallorganische Abscheidung aus der Gasphase⁴², sonochemische Methoden⁴³, Mikroemulsionen⁴⁴, Laserablation⁴⁵, elektrochemische Methoden⁴⁶ oder Vernetzung⁴⁷. Für industrielle Anwendungen eignen sich Zweiphasensysteme mit Metallen nicht gut, da durch eventuellen Metalleintrag in die Produkte die Gefahr von Toxifizierung besteht. Diesem kann weitgehend durch die Verwendung von trägerfixierten Nanopartikeln vorgebeugt werden. Als klassische Trägermaterialien werden Oxidträger wie die Oxide von Si⁴⁸, Al⁴⁹, Ti⁵⁰, Ca⁵¹ oder

³⁴ a) D. Astruc, F. Lu, J.R. Aranzaes, *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 8062-8083, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7852-7872, b) A.M. Doyle, S.K. Shaikhutdinov, S. D. Jackson, H-J. Freund, *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 5398-5401, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5240-5243

³⁵ J.S. Bradley in *Clusters and Colloids* (Hrsg.: G. Schmid), VCH, Weinheim, **1994**, Kap. 6, S. 459

³⁶ C. Larpent, H. Patin, *J. Mol. Catal.*, **1988**, *44*, 191-195

³⁷ a) M.C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 293-346; b) M. Faraday, *Philos. Trans. R. Soc. London*, **1857**, *151*, 183

³⁸ X.D. Mu, D.G. Evans, Y. Kou, *Catal. Lett.*, **2004**, *7*, 151-154

³⁹ P. Claus, A. Brückner, C. Möhr, H. Hofmeister, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11430-11439

⁴⁰ A.I. Konzlov, A.P. Kozlova, K. Asakura, Y. Matsui, T. Kogure, T. Shido, Y. Iwazawa, *J. Catal.*, **2000**, *196*, 56-65

⁴¹ A. Martino, S.A. Yamanaka, J.S. Kawola, D.A. Ly, *Chem. Mater.*, **1997**, *9*, 423-429

⁴² U.A. Paulus, U. Endruschat, G.J. Geldmeyer, T.J. Schmidt, H. Bönemann, J.J. Behm, *J. Catal.*, **2000**, *195*, 383-393

⁴³ Y. Mizukishi, R. Oshima, Y. Mizukoshi, Y. Nagata, *Langmuir*, **1999**, *15*, 2733-2737

⁴⁴ S. Papp, U. Dekany, *Colloid Polym. Sci.*, **2001**, *279*, 449-458

⁴⁵ C.B. Hwang, Y.S. Fu., Y.L. Lu, S.W. Jang, P.T. Chou, C.R. Wang, S.J. Yu., *J. Catal.*, **2000**, *195*, 336-341

⁴⁶ K.T. Wu, Y.D. Yao, C.R.C. Wang, P.F. Chen, E.T. Yeh, *J. Appl. Phys.*, **1999**, *85*, 5959-5961

⁴⁷ R.P. Andres, J.D. Dielefeld, J.I. Henderson, D.B. Janes, V.R. Kolagunta, C.P. Kubink, W. Mahoney, R.G. Osifchin, R. Reifenberger, *Science*, **1996**, *273*, 1690-1693

⁴⁸ H.F. Lang, S. Maldonado, K.J. Stevenson, B.D. Chandler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12949-12956

Mg⁵² oder Kohlenstoffträger wie Aktivkohle verwendet.⁵³ Zu letztgenannter Klasse gehören unter anderem die Polymere. Sie können Metall-Nanopartikel durch den bloßen sterischen Anspruch des Polymergerüsts und durch Koordination von Heteroatomen in der Polymerstruktur stabilisieren. Das dabei am häufigsten verwendete Polymer ist Poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidon).⁵⁴ Ein Nachteil bei der Verwendung von Polymeren ist, dass die Nanopartikel zuerst in Lösung dargestellt werden müssen und dann das Polymer mit ihnen imprägniert wird.

1.2.3 Mechanismusbetrachtung für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen

Der postulierte Standardkatalysezyklus für Heck- und Suzuki-Reaktionen beinhaltet einen molekularen, homogenen Palladium-Katalysator, der während der katalytischen Reaktion zwischen den Oxidationsstufen Null und Zwei wechselt. Der Katalysezyklus startet in der Regel mit einem Palladium-Präkatalysator der Oxidationsstufe 2, der *in situ* zu Palladium(0) reduziert wird. Danach erfolgt eine oxidative Addition des Palladiums an ein Aryl- oder Alkenylhalogenid. Je größer auf dieser Stufe des Katalysezyklus die Orbitalüberlappung des Palladiums mit dem Arylhalogenid ist, desto effektiver verläuft die Reaktion.⁵⁵ Der Pd(II)-Komplex kann in der Heck-Reaktion an ein Olefin binden, in die Arylpalladiumbindung insertieren und eine neue C-C-Bindung knüpfen. β -Hydrid Eliminierung ergibt das Produkt und eine HPdXL₂-Spezies. Es wird angenommen, dass HX von der Palladium-Spezies durch Base entfernt wird und wieder die Palladium(0) Ausgangsspezies erhalten wird. In anderen Fällen wird diskutiert, dass das Gleichgewicht zwischen HPdXL₂ und PdL₂ sehr schnell ist und keine Base benötigt wird. Die genaue Rolle der Base ist noch nicht endgültig geklärt.⁵⁶

⁴⁹ S. Schauer mann, J. Hoffmann, Y. Johane k, J. Hartmann, J. Libuda, H.J. Freund, *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 2643-2646, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2532-2535

⁵⁰ K. Ebitani, Y. Fujie, K. Kaneda, *Langmuir*, **1999**, *15*, 3557-3562

⁵¹ K. Mori, T. Hara, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kande a, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10657-10666

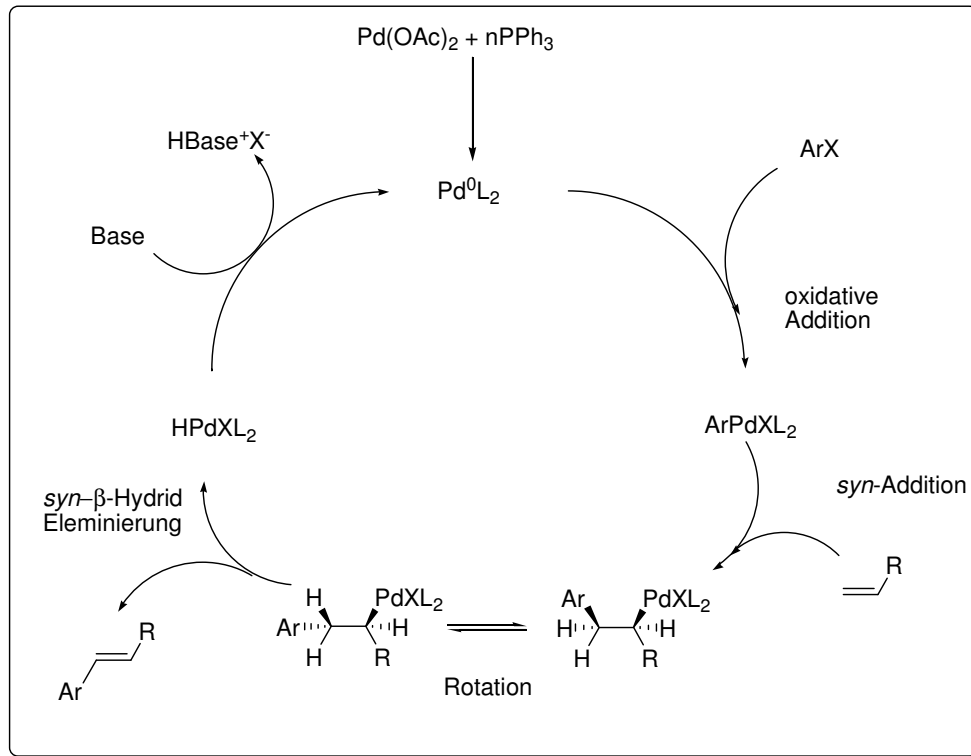
⁵² T. Nishimura, N. Kakiuchi, M. Inoue, S. Uemura, *Chem. Commun.*, **2000**, 1245-1246

⁵³ F-X. Felpin, T. Ayad, S. Mitra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2679-2690

⁵⁴ N. Toshima in *Fine Particles Sciences and Technology. From Micro- to New Particles* (Hrsg.: E. Pellizzetti), Kluwer, Dordrecht, **1996**, 371

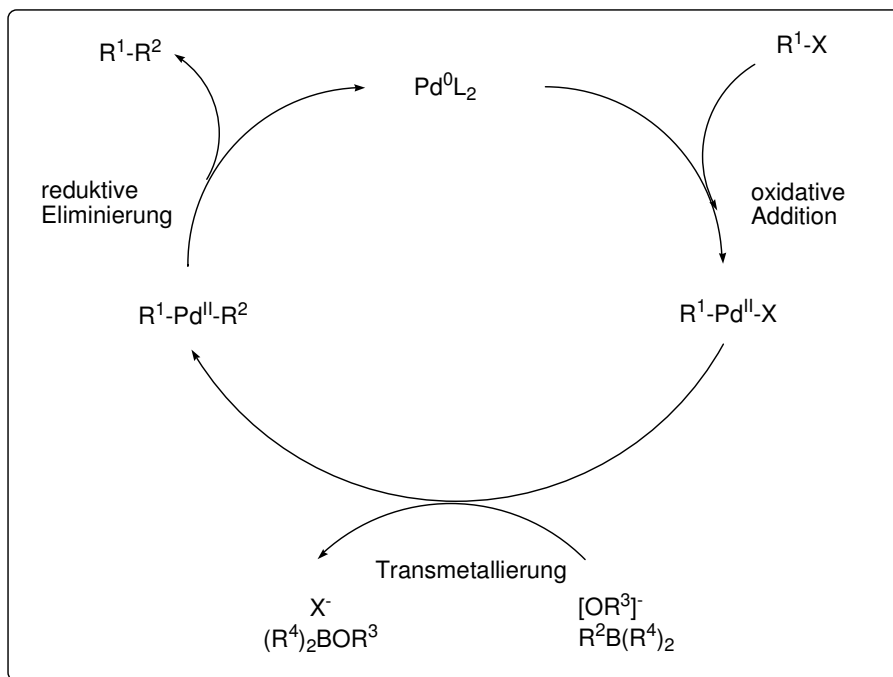
⁵⁵ A. Aria fard, Z. Lin, *Organometallics*, **2006**, *25*, 4030-4033

⁵⁶ a) J.M. Brown, K.K. Hii, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 657-659; b) A.A.C. Braga, N.H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9298-9307



Schema 2: Heck-Katalysezyklus; X= Halogenid, Triflat, L= Ligand, R= Aryl, Alkenyl.

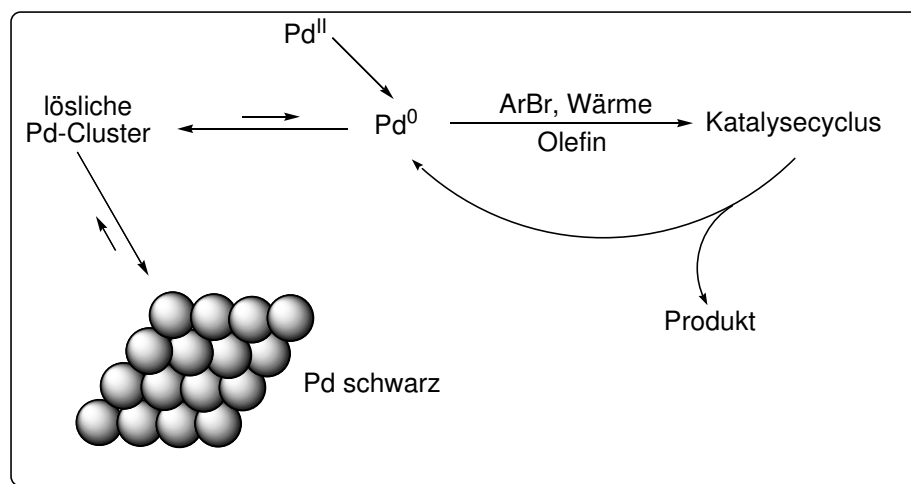
Die Suzuki-Reaktion durchläuft einen sehr ähnlichen Katalysezyklus wie die Heck-Reaktion. Der Unterschied liegt in der Herkunft des Nucleophils, das für die Transmetallierung von einer durch eine Base aktivierten Boronsäure stammt.



Schema 3: Suzuki-Katalysezyklus; X= Halogenid, Triflat, L= Ligand, R^1, R^2 = Aryl, Alkenyl, R^3 = Alkyl oder Mineralbase, R^4 = OH, OAlkyl, Borsalze.

Vor kurzem wurden zwei weitere Heck-Katalysezyklen vorgeschlagen, die zur Zeit wenig Bedeutung haben. Der von Shaw vorgeschlagene Mechanismus durchläuft einen Pd(II)-Pd(IV)-Mechanismus⁵⁷, der von Amatore und Jutland vorgeschlagene Mechanismus enthält anionische Palladium Zwischenstufen.⁵⁸

Der allgemeine Katalysemechanismus muss bei der Benutzung von ligandenfreien Bedingungen verfeinert werden. So machte de Vries die Beobachtung, dass mit homöopathischen Mengen an Pd(OAc)₂ bessere Ausbeuten als mit hohen Katalysatordosen erreicht werden können, wobei die TOF-Werte (turnover frequency) steigen, wenn die Katalysatormenge abnimmt. Dieses deutet auf einen monomeren oder dimeren Palladium-Katalysator hin, der vermutlich in einem Gleichgewicht mit Palladium-Nanoclustern steht, die wiederum zu größeren inaktiveren „Clustern“ reagieren können (Schema 4).⁵⁹



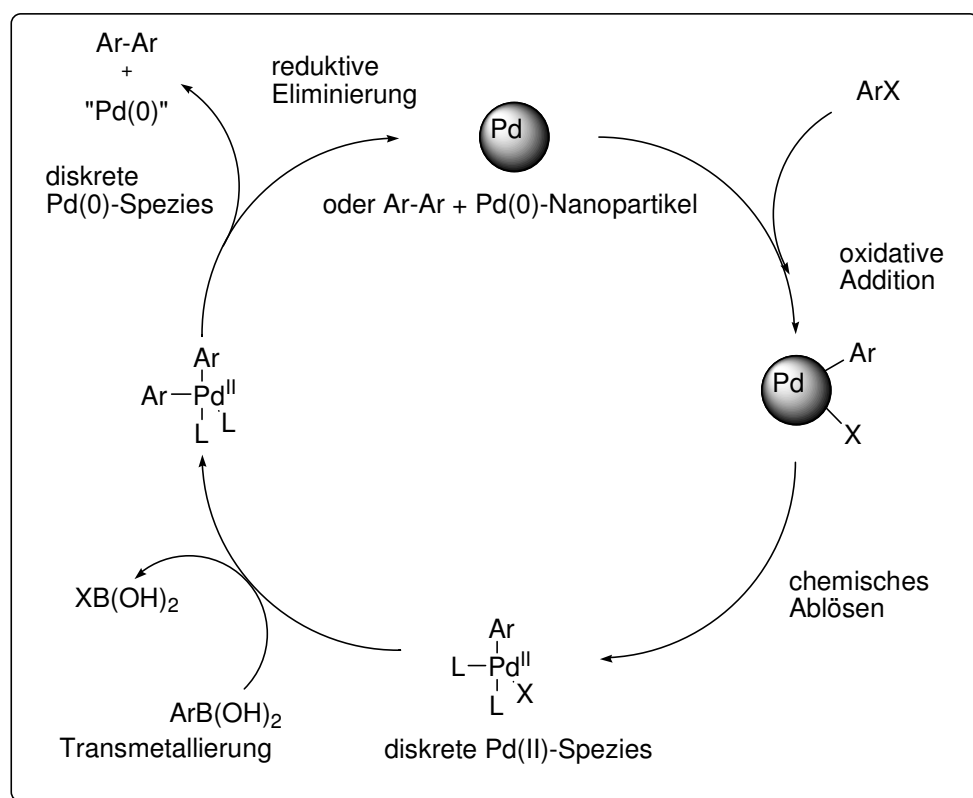
Schema 4: Möglicher Mechanismus für die Heck-Reaktion bei der Verwendung von ligandenfreien Bedingungen.

Das Palladium schwarz kann nach der Reaktion abfiltriert werden und mit Iod wieder in die Oxidationsstufe 2 überführt werden. Wenn die verwendeten Substrate es zulassen, kann die Zugabe von Iod auch während der Reaktion erfolgen, so dass ein Ausfallen von Palladium schwarz verhindert werden kann. Für den Katalysezyklus bedeuten die obigen Ausführungen, dass nach der oxidativen Addition an die Nanopartikel noch ein chemisches Ablösen einzelner Partikel erfolgen muss.

⁵⁷ B.L. Shaw, *New J. Chem.*, **1998**, 22, 77-79

⁵⁸ C. Amatore, A. Jutland, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 314-321

⁵⁹ a) A.H.M. de Vries, H.M.C.A. Mulders, J.H.M. Mommers, H.J.W. Endericks, J.G. de Vries, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3285-3288; b) A.H.M. de Vries, F.J. Parlevliet, L. Schmieder-van de Vondervoort, J.H.M. Mommers, H.J.W. Henderickx, M.A.M. Walet, J.G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 996-1002; c) M.T. Reetz, J.G. de Vries, *Chem. Commun.*, **2004**, 1559-1563; d) J.G. de Vries, *Dalton Trans.*, **2006**, 421-429



Schema 5: Möglicher vollständiger Katalysezyklus für Suzuki-Reaktionen mit ligandenfreiem Palladium; X= Halogenid oder Triflat.

1.2.4 Weitere Palladium-katalysierte Reaktionen- Die Transferhydrierung

Eine weitere wichtige Palladium-katalysierte Reaktion stellt die Hydrierung von organischen Verbindungen dar. Je nach Art der Wasserstoffquelle wird zwischen Hydrierung (elementarer Wasserstoff) und Transferhydrierung (Wasserstoff-Donor) unterschieden. Der Vorteil der Transferhydrierung gegenüber der Hydrierung liegt in der Reaktionsführung. Mit Transferhydrierungen lassen sich z.B. Alkine, Alkene, Nitroverbindungen oder Imine leicht reduzieren. Es gibt eine Vielzahl an homogenen und heterogenen Katalysatorsystemen. Für die homogenen Katalysatorsysteme wurden in den letzten Jahren immer mehr asymmetrische Verfahren beschrieben, die über chirale Liganden gesteuert werden.⁶⁰ Bei den heterogenen Katalysatoren werden als Metalle Ru, Rh, Ir, Os, Pd, Pt, Fe, Co oder Ni entweder auf Trägern wie Kohle, BaSO₄, CaCO₃ oder auf den Oxiden von Al, Mg und Si verwendet. Als Wasserstoff-Donoren dienen z.B. Cyclohexen, Cyclohexadien, Alkohole, Ameisensäure oder

⁶⁰ a) T. Ohkuma, N. Utsumi, M. Watanabe, K. Tsutsumi, N. Arai, K. Murate, *Org. Lett.*, **2007** im Druck; b) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6709-6716

Hydrazin. Vor allem durch die Wahl des Donors lässt sich die Aktivität der Katalysatorsysteme steuern.⁶¹

Der Mechanismus der Transferhydrierung wird als Adsorption des Donors auf der Metalloberfläche postuliert. Dabei gibt der Donor Wasserstoffatome an das Metall ab und wird anschließend wieder desorbiert. Im nächsten Schritt wird der Akzeptor an das Metall angelagert und die Übertragung von Wasserstoff auf den Akzeptor mit Desorption der hydrierten Spezies von der Metalloberfläche erfolgt. Dabei spielt die Metalloberfläche eine entscheidende Rolle für die Aktivität. Die Tatsache, dass Metallnanocluster eine höhere Aktivität als Einkristalle aufweisen legt nahe, dass außer der größeren Oberfläche auch Faktoren wie Defektstrukturen eine Rolle im Katalysezyklus spielen.³⁴

1.2.5 Immobilisierte Katalysatoren- homogene oder heterogene Katalyse?

Seit Beginn der heterogenen Katalyse stellt sich die Frage, ob bei heterogenen Katalysatoren die Katalyse auf der Oberfläche der Polymere stattfindet oder ob die feste Phase als ein Reservoir für in Lösung arbeitende Palladium-Partikel dient. Um dieser Frage nachzugehen wurden unterschiedliche Testsysteme entwickelt, wobei eine Aussage über die aktive Spezies nur durch mehrere parallele Tests gegeben werden kann. Als Testsysteme⁶² bieten sich an:

- Aryliodid gegen Bromid gegen Chlorid
- Filtrations- oder Splittest
- Reaktionsselektivität
- „Quantitative“ Katalysatorrückgewinnung
- Quecksilbertest
- Selektives Vergiften des gebundenen Katalysators
- Selektives Vergiften des löslichen Katalysators
- 3-Phasen-Test

Aryliodid gegen Bromid gegen Chlorid: Es sollte sich kritisch überlegt werden, mit welchem Arylhalogenid die Testreaktion für einen neuen heterogenen Katalysator durchgeführt wird. Suzuki-Reaktionen mit Aryliodiden und –bromiden sowie Heck-Reaktionen mit Aryliodiden und aktivierten Arylbromiden werden von einer Vielzahl von homogenen Präkatalysatoren in ultraniedrigen Konzentrationen durchgeführt. Daher sollten die Testreaktionen für einen Metalleintrag in die Lösung nur mit deaktivierten Arylbromiden und Arylchloriden

⁶¹ R.A.W. Johnstone, A.H. Wilby, *Chem. Rev.*, **1985**, 85, 129-170

⁶² N.T.S. Phan, M. van der Sluys, C.W. Jones, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 609-679

durchgeführt werden, die nicht in niedrigen Konzentrationen mit homogenen Katalysatoren umgesetzt werden. Findet mit diesen eine Reaktion statt, kann auf einen heterogen agierenden Katalysator oder auf einen hohen Metalleintrag in die Lösung geschlossen werden.

Filtrations- oder Splittest: Nach 50% Reaktionsumsatz wird der heterogene Katalysator abfiltriert und der Reaktionsfortschritt festgestellt. Dieser Test allein ist allerdings nicht aussagekräftig und sollte daher nur in Kombination mit anderen verwendet werden. Das Problem liegt in der schnellen Adsorption des in Lösung gegangenen Palladiums an den Träger. Dieses hat zur Folge, dass die in Lösung verbleibende Palladiumkonzentration zu gering ist, um durch rudimentäre Techniken wie Elementaranalyse detektiert zu werden.

Reaktionsselektivität: Für viele Heck- und Suzuki-Reaktionen kann die Selektivität einen guten Vergleich zwischen unterschiedlichen Katalysatoren liefern. Sind z.B. bei einer Heck-Reaktion die gleichen Stereoselektivitäten bei einem Festphasen-gebundenen Katalysator im Vergleich mit Palladiumacetat vorhanden, deutet dies auf die gleiche katalytisch aktive Spezies in Lösung hin. Bei Suzuki-Reaktionen kann ein Vergleich zwischen dehalogeniertem Produkt, Homokupplungsprodukt oder deborisiertem Produkt getätigt werden.

Korrelation der Reaktionsgeschwindigkeit mit dem in Lösung gegangenen Palladium: Wenn die Kinetik eines Festphasen-gebundenen Katalysators mit der Kinetik, der in Lösung gegangenen Palladiummenge korreliert, handelt es sich um einen Katalysator der in Lösung arbeitet.

„Quantitative“ Katalysatorrückgewinnung: Bei diesem Test wird der eingesetzte Katalysator mit dem nach der Reaktion zurückgewonnenen Katalysator verglichen. Dieser Test ist nicht gut geeignet um eine Aussage über die Heterogenität eines Katalysators zu treffen. Das liegt daran, dass ein sehr geringer Metalleintrag in das Produkt von wenigen ppb ausreicht, um eine Katalyse auszulösen und sich der Palladiumverlust nicht durch Wägung nachweisen lässt.

Quecksilbertest: Früher galt eine Reaktionsunterdrückung durch Quecksilber als ein Zeichen für heterogene Katalyse. Allerdings werden nur Pd(0)-Spezies und nicht Pd(II)-Spezies unterdrückt. So kann der Quecksilbertest nur allgemein als ein Indiz gewertet werden, dass bei einer Unterdrückung der Reaktion eine Pd(0)-Spezies während der Reaktion beteiligt ist. Es gibt zwei wichtige Ausnahmen: die katalytische Aktivität von Palladium(II)-Scherenkomplexen in Lösung wird unterdrückt und zweitens ist der Quecksilbertest nicht anwendbar auf Nanopartikel in Lösung, da ihre Aktivität ebenfalls unterdrückt wird.

Selektives Vergiften des gebundenen Katalysators: Der Quecksilbertest wird auch heute noch zur selektiven Unterdrückung von heterogenen Katalysatoren genutzt. Dieses sollte, wie oben bereits erwähnt, nur als ein Indiz für eine Palladium(0)-Zwischenstufe gelten.

Selektives Vergiften des löslichen Katalysators: Um homogene Katalysatoren zu vergiften, gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder werden kleine Moleküle wie PPh₃, CS₂ oder Thiophen oder Festphasen-gebundene Katalysatorgifte in die Reaktion gegeben, um die katalytische Aktivität zu unterdrücken. Dieser Test erweist sich als sehr effektiv um die katalytische Aktivität von homogenen Katalysatoren zu unterdrücken. Es ist daher gut geeignet, um eine Aussage über die aktive Spezies bei heterogenen Palladium-Katalysatoren zu treffen.

3-Phasen-Test: Bei dem 3-Phasen-Test wird ein Reagenz (Aryliodid) auf der festen Phase immobilisiert und zusammen mit dem Festphasen-gebundenem Katalysator, den anderen Reagenzien (inklusive eines weniger reaktiveren Arylbromids) in der Reaktion umgesetzt. Findet eine Reaktion mit dem Festphasen-gebundenen Aryliodid statt, ist eine aktive homogene Katalysatorspezies nachgewiesen. Auch dieser Test ist sehr gut geeignet, um eine Aussage über die aktive Spezies in heterogen katalysierten Kreuzkupplungen zu treffen.

1.2.6 Kombination mehrerer „enabling-Techniken“

In der aktuellen Literatur gibt es immer mehr Berichte über Kombinationen von „enabling-Techniken“, die sich mit Palladium-Katalyse beschäftigen. Zu nennen sind dabei folgende Kombinationen:

- heterogene Palladium-Katalysatoren in Zusammenhang mit Mikrowellen
- heterogene Palladium-Katalysatoren in Zusammenhang mit Durchflussreaktoren
- heterogene Palladium-Katalysatoren in Zusammenhang mit Mikrowellen und Durchflussreaktoren
- heterogene Palladium-Katalysatoren in Zusammenhang mit neuen Lösemittelsystemen und Durchflussreaktoren

Heterogene Palladium-Katalysatoren in Zusammenhang mit Mikrowellen: Es werden viele feste Phasen wie Aluminiumoxid, Kieselgel, Pd/C, Glas oder Graphit mit immobilisiertem Palladium-Katalysator beschrieben, die erfolgreich für C-C-Kreuzkupplungen und Transferhydrierungen eingesetzt werden.²⁴ Ebenfalls finden sich immer mehr Berichte über die Anwendung von Polymeren, die mit unterschiedlichen Palladium-Präkatalysatoren beladen sind.^{15, 63}

Heterogene Palladium-Katalysatoren in Zusammenhang mit Durchflussreaktoren: In diesem Bereich gibt es mittlerweile einige Anwendungen für Festphasen-gebundene Palladium

⁶³ K.M. Dawood, A. Kirschning, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12121-12130,

-Katalysatoren. Bei diesen Katalysatoren werden meistens anorganische Träger oder Pd/C verwendet,⁶⁴ wohingegen die Anwendung von Polymer-gebundenen Katalysatoren rar ist. Es werden Chromatographie-Säulen als Minireaktoren benutzt, die mit dem Polymermaterial gefüllt werden. Bei den beschriebenen Palladium-Katalysatoren handelt es sich immer um kovalent gebundene Katalysatorsysteme. Styring und Mitarbeiter haben über Suzuki-Reaktion mit Katalysator **4** (Abbildung 2) berichtet.⁸ In den anderen beschriebenen Fällen wurden PdEnCat^{®65} oder Polymer-gebundene Palladium-Nanopartikel verwendet.^{8, 66} Als Testreaktionen wurden Suzuki/Heck-Reaktionen sowie die Hydrierung verwendet.

Heterogene Palladium-Katalysatoren in Zusammenhang mit Mikrowellen und Durchflussreaktoren: Berichte über die Kombination dieser drei „enabling-Techniken“ sind sehr selten.⁶⁷ In einem Experiment wurden in einer Glaskapillare abgelegte Pd-Partikel verwendet, die dann in Durchflussexperimenten in Kombination mit Mikrowellenbestrahlung in C-C-Kreuzkupplungen benutzt wurden.⁶⁸ In anderen Experimenten wurde PdEnCat[®] in HPLC-Kartuschen verwendet.⁸

Heterogene Palladium-Katalysatoren in Zusammenhang mit neuen Lösemittelsystemen und Durchflussreaktoren: Heterogene Palladium-Katalysatoren finden vor allem Anwendung in überkritischen Lösemitteln, wobei eine Immobilisierung über einen Fluortag erfolgt.⁶⁹ Des Weiteren werden PEG-Polymere in überkritischen Lösemitteln verwendet, wo sie die Löslichkeit der Katalysatoren erhöhen.⁷⁰

Es gibt auch im Bereich der Kombination mehrerer „enabling-Techniken“ eine Vielzahl von Berichten über die Kombination von homogenen Palladium-Katalysatoren in Kombination mit anderen Technologien.⁷¹

⁶⁴ a) S. Rajagopal, A. F. Spatola, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1347-1355; b) N. Yoswathananont, K. Nitta, Y. Nishiuchi, M. Sato, *Chem. Comm.*, **2005**, 40-42

⁶⁵ C.K.Y. Lee, A.B. Holmes, S.V. Ley, I.F. McConvey, B. Al-Buri, G.A. Leeke, R.C.D. Santos, J.P.K. Seville, *Chem. Comm.*, **2005**, 2175-2177

⁶⁶ U. Kunz, A. Kirschning, H.-L. Wen, W. Solodenko, R. Cecilia, C.O. Kappe, T. Turek, *Catalysis Today*, **2005**, *105*, 318-324;

⁶⁷ T.N. Glasnov, C.O. Kappe, *Macromolecular Rapid Communications*, **2007**, *28*, 395-410

⁶⁸ a) E. Comer, M.G. Organ, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 7223-7227; b) E. Comer, M.G. Organ, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8160-8167

⁶⁹ C.C. Tzschucke, V. Andrushko, W. Bannwarth, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 5248-5261

⁷⁰ weitere Literatur zu Durchflussreaktoren mit heterogenen Katalysatoren mit superkritischen Lösemittel: A. Baiker, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 453-473

⁷¹ Es gibt sehr viele Literaturbeispiele für die Verwendung von homogenen Palladiumkatalysatoren und Mikrowellen, für die Kombination mit Durchflussreaktoren siehe die in Kapitel 1.1.2 zitierte Literatur

1.3 Umpolung von Allylpalladium-Komplexen

1.3.1 Einleitung Umpolung von Allylpalladium-Komplexen mit Zinkorganylen

Viele Naturstoffe sind polyketidischen Ursprungs. Sie besitzen vielfältige biologische Eigenschaften und eignen sich häufig als Pharmazeutika.⁷² Ihr Nachteil liegt in ihrer oft sehr komplexen Struktur. Ein häufig auftretendes Strukturelement von Polyketiden ist die in Abbildung 3 hervorgehobene 4-Methylhex-5-en-2,3-diol-Einheit A.⁷³ Diese Struktureinheit lässt sich stereoselektiv über eine Reaktionssequenz aus dem Angriff eines Palladium-Katalysators an ein Allylsystem, Umpolung des Allylpalladium-Komplexes auf einen Zink-Komplex und Angriff eines Elektrophils in einem Schritt aufbauen, was einen enormen Vorteil gegenüber den herkömmlichen Verfahren bietet.

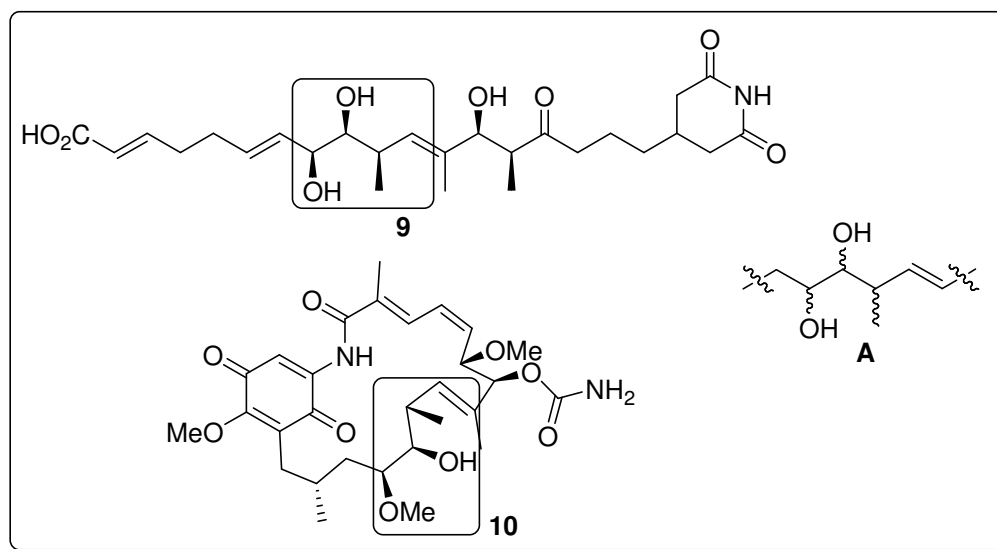


Abbildung 3: Polyketid 9 (bisher noch kein Name vergeben) und Geldanamycin 10 als Beispiel für Polyketide, die die durch Umpolungsreaktion zugängliche 4-Methylhex-5-en-2,3-diol-Einheit enthalten.

1.3.2 Asymmetrische Palladium-katalysierte allylische Acylierung

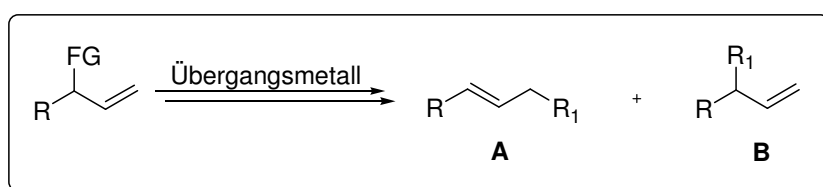
Eine weitere fundamentale Kreuzkupplung ist die Übergangsmetall-katalysierte allylische Substitution. Sie wird mit diversen Metallkomplexen mit Nickel, Palladium, Platin, Rhodium, Eisen, Ruthenium, Molybdenum, Wolfram und Iridium als Zentralatom beschrieben.⁷⁴ Bei

⁷² a) G. Schneider, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2005**, *15*, 629-636; b) K.J. Weissman, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*, **2004**, *362*, 2671-2690

⁷³ a) J. Ju, S.K. Lim, H. Jiang, J.W. Sio, B. Shen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11930-11931; b) W. Lang, G.W. Caldwell, J. Li, G.C. Leo, W.J. Jones, J.A. Masucci, *Drug Metabolism and Disposition*, **2007**, *35*, 21-29

⁷⁴ a) S.E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2763-2793; b) B.M. Trost, D.L. van Vranken, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 395-422

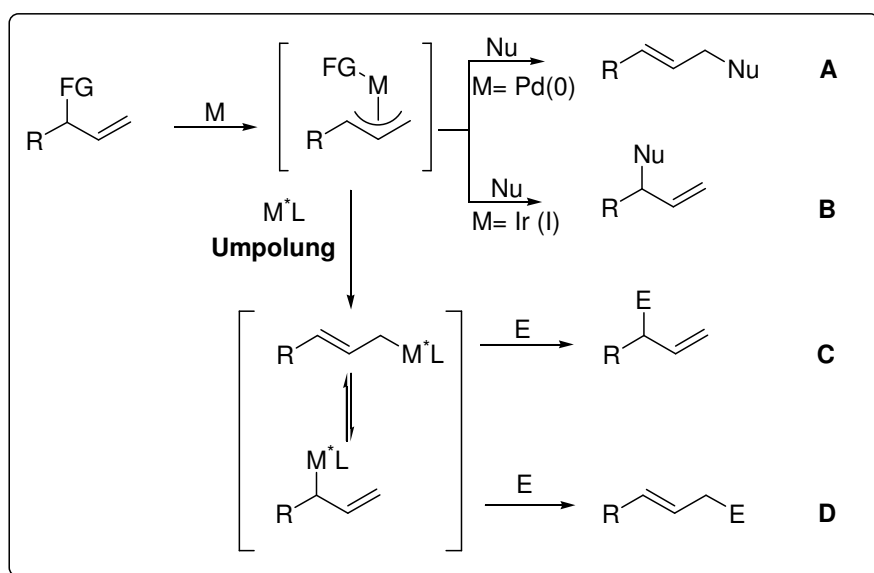
dieser Substitution koordiniert der Metallkomplex an eine Doppelbindung unter Verlust der Fluchtgruppe in Allylposition. Der Allylmetallkomplex wird im nächsten Schritt von einem Nukleophil unter Dekomplexierung des Katalysatorkomplexes angegriffen, welcher zwei Angriffspunkte besitzt. Greift das Nukleophil am geringer substituierten Allylterminus an, entsteht Produkt **A** (lineares Produkt), greift es am höher substituierten Terminus des Allylkomplexes an, entsteht Produkt **B** (inneres Produkt) (Schema 6).



Schema 6: Mögliche Produkte der Umpolungsreaktion; A= lineares Produkt, B= inneres Produkt.

Die Regioselektivität des nukleophilen Angriffs lässt sich über die richtige Wahl des Metall-Katalysators steuern. So liefern Palladium-Katalysatoren das lineare und Mo, W und Ir-Katalysatoren das so genannte innere Produkt.

Vor kurzem wurde die Umpolung von Allylalkoholderivaten mit verschiedenen Reduktionsmitteln entwickelt. Dabei wird bei der Allylierung von Aldehyden und Iminen bevorzugt Produkt **C** (Schema 7) gebildet. Durch die Umpolungsreaktion ist man nun in der Situation, dass ein Allylmetall-Komplex nicht nur mit Hilfe von Nucleophilen, sondern auch mit Elektrophilen zu den interessanten inneren Produkten umgesetzt werden kann.⁷⁵



Schema 7: Durch Allylmetallchemie mögliche Produkte bei Angriff eines Nucleophils (Nu) auf den Allylmetall-Komplex bzw. beim Angriff eines Elektrophils auf den umgepolten Allylmetall-Komplex; FG= Fluchtgruppe, M= Metall, M*L= Metall-Ligand-Komplex mit $M \neq M^*$.

⁷⁵ H. Miyabe, Y. Tekemoto, *Synlett*, **2005**, 1641-1655

Es drängt sich bei der Umpolungsreaktion die Frage auf, ob sich nicht nur die Regiochemie, sondern ebenfalls die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums steuern lässt. Prinzipiell bieten sich drei Möglichkeiten der Konfigurationsbeeinflussung: a) ein chiraler Metallkomplex steuert den Angriff des Umpolungsreagenzes, b) der Angriff des Elektrophils wird von einem chiralen Umpolungsreagenz gesteuert und c) die Steuerung erfolgt durch Substratkontrolle.

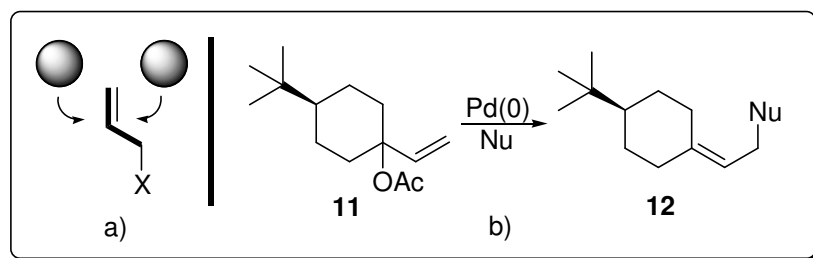
1.3.2.1 Stereokontrolle durch einen chiralen Metall-Komplex

Um einen Prozess mit 100% Enantiomerenüberschuss in quantitativer Ausbeute zu etablieren, muss im entscheidenden Schritt zwischen zwei enantiotopen Seiten oder Gruppen unterschieden werden.⁷⁴ Alle bedeutenden Übergangsmetall-katalysierten, enantioselektiven Reaktionen beinhalten eine Addition an ein π -System. Im Gegensatz dazu beinhalten allylische Alkylierungen/Acylierungen einen Austausch an einem sp^3 -Zentrum. Die Möglichkeit aus einem racemischen Startmaterial in einem Schritt optisch reine Substanzen ohne kinetische Racematspaltung zu generieren ist der Übergangsmetall-katalysierten allylischen Alkylierung/Acylierung vorbehalten.

Der enantiodiskriminierende Schritt kann an mehreren Stellen erfolgen: a) Metall-Olefin-Komplexierung, b) Ionisierung, c) enantiomere Diskriminierung einer Seite des Allylkomplexes und d) enantiomere Diskriminierung beim Angriff des Umpolungsreagenzes. a) Metall-Olefin-Komplexierung: Im Falle eines symmetrischen Olefins muss sich das Übergangsmetall für die Komplexierung zwischen zwei Seiten entscheiden. Bei der allylischen Alkylierung/Acylierung gibt es kein Beispiel bei dem das Übergangsmetall dazu in der Lage ist. Vielmehr ist die Komplexierung der entscheidende Schritt für die Ionisierung.⁷⁴

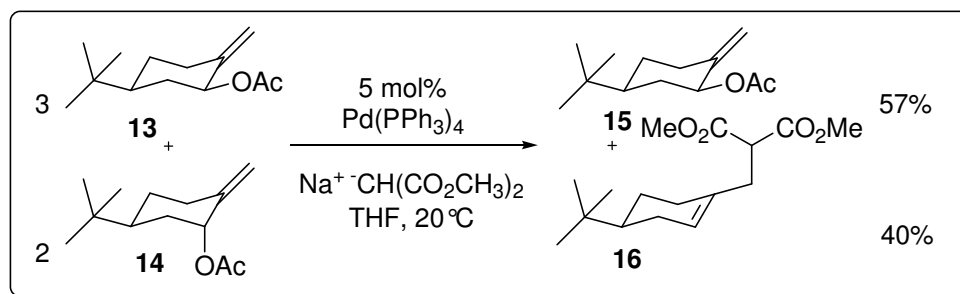
Werden unsymmetrische Olefine verwendet, ist der Übergangsmetall-Komplex durch stereoelektronische Effekte in der Lage, zwischen den beiden möglichen Komplexierungsseiten des Olefins zu unterscheiden (Schema 8).⁷⁶

⁷⁶ a) C.A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2780-2789; b) J.C. Fiaud, J.Y. Legros, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4840-4846



Schema 8: a) Metall-Olefin-Komplexierung an einem symmetrischen Olefin; b) Metallkomplexierung an einem unsymmetrischen Olefin führt zu Ionisierung einer der beiden möglichen Komplexe.

b) Ionisierung: Für den Ionisierungsschritt bei einer allylischen Alkylierung/Acylierung sind stereoelektronische Faktoren ausschlaggebend. Dieses konnte am Beispiel von konformativ-stabilisierten Cyclohexanen in einer Tsuji-Trost-Reaktion gezeigt werden.⁷⁷



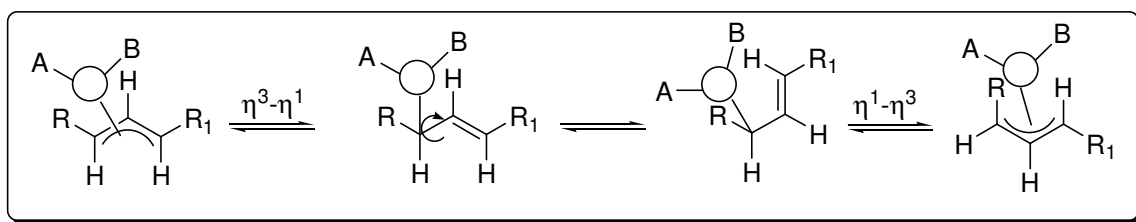
Schema 9: Beispiel für Ionisierung von konformativ stabilisierten Cyclohexanen, die im 3/2-Verhältnis 13/14 eingesetzt wurden und ausschließlich 14 zu 16 reagiert ist.

Das axiale Acetat **14** reagierte 250-mal schneller als das äquatoriale Acetat **13**. Ähnliche Selektivitäten konnten bei der Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen mit enantiotopen Fluchtgruppen an differierenden Allylpositionen beobachtet werden.

c) Enantiomere Diskriminierung einer Seite des Allylkomplexes: Für den Fall, dass das η^3 -Allyl-Intermediat nicht 1,3-disubstituiert symmetrisch ist, wird der Angriff des Umpolungsreagenzes von der nicht durch den Übergangsmetall-Komplex abgeschirmten Seite erfolgen. Dabei ist es nicht maßgeblich, ob eine Enantiodifferenzierung durch Ionisierung stattgefunden hat, da es bei einigen Allylpalladium-Komplexen zu einer η^3 - η^1 - η^3 -Isomerisierung kommen kann (Schema 10). Diese Isomerisierung ist unter anderen ein fundamentales Phänomen in der Chemie der Allylpalladium-Komplexe.⁷⁸

⁷⁷ J.C. Flaud, L. Aribi-Zoulouche, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 390-392

⁷⁸ P.M. Maitlis, *The Organic Chemistry of Palladium*, Academic Press: New York, **1971**



Schema 10: Beispiel für die Isomerisierung von Allylpalladium-Komplexen.

d) Enantiomere Diskriminierung beim Angriff des Umpolungsreagenzes: Bei der Tsuji-Trost-Reaktion kann durch die Wahl des Nucleophils Enantioselectivität hervorgerufen werden. Dabei unterscheidet man zwischen stabilisierten Nucleophilen, die von der gleichen Seite das Allylsystem angreifen aus der die Fluchtgruppe ausgetreten ist und nicht stabilisierten Nucleophilen, die zuerst das Metall angreifen und über dieses an das Allylsystem abgeben werden. Ähnliche Mechanismen sollten auch beim Angriff eines Umpolungsreagenzes zum Tragen kommen.

Ein wichtiger, wenn nicht der wichtigste Faktor für die Stereokontrolle dieser Reaktion ist die Wahl des richtigen Liganden, da dieser auf jeder der obigen Stufen einen entscheidenden Einfluss besitzt. So kann er durch seine sterischen und elektronischen Eigenschaften die Koordination des Metall-Komplexes und die Ionisierung von einer Seite bevorzugen und gleichzeitig die η^3 - η^1 - η^3 -Isomerisierung unterdrücken. Des Weiteren kann der Ligand auch den Angriff des Umpolungsreagenzes an den Allylkomplex steuern. Zum Einsatz kommen oft Phosphor- und Stickstoffliganden, wobei es nicht den universellen Liganden für die allylische Alkylierung/Acylierung gibt. Die unterschiedlichen Eigenschaften der Ligandendonatoratome werden über Palladium an das Allylsystem übertragen (Phosphor verursacht eine Tieffeldverschiebung der ^{13}C -Signale des Allylsystems, wohingegen tertiäre Amine zu hohem Feld verschieben), was die Möglichkeit einer Feinjustierung eröffnet.⁷⁹ Eine weitere wichtige Rolle spielt der *trans*-Effekt, der in diesem Falle die Bindungen *trans* zum Phosphor länger und die Bindungen *trans* zum Stickstoff schwächer werden lässt, auch wenn beide Heteroatome in einem Komplex vorliegen. Diese Faktoren sind mit ausschlaggebend für die Enantiodiskriminierung.

⁷⁹ a) B. Akermark, K.Zetterberg, S. Hansson, B. Krakenberger, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 335, 133-142; b) M.P.T. Sjögren, S. Hansson, B. Akermark, A. Vitaliano, *Organometallics*, **1994**, 13, 1963-1971

1.3.2.2 Stereokontrolle durch ein chirales Umpolungsreagenz

Es sind mehrere Metalle bekannt, mit denen Allylpalladium-Verbindungen umgepolt und später von Elektrophilen angegriffen werden zu können. Dazu gehören unter anderem B⁸⁰, Zn⁸¹ und Sn⁸². Organozink-Verbindungen bieten gegenüber den weit verbreiteten Bor-Reagenzien den Vorteil, dass unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen komplexere Allylstrukturen umgesetzt und bessere Ausbeuten und Selektivitäten erzielt werden können.⁸³

Daher wurde dieses Metall in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Es gibt drei sehr unterschiedliche Mechanismen für die Rolle des Umpolungsreagenzes. Beim ersten Mechanismus handelt es sich um die Umpolung von einem Allylpalladium-Komplex zu einem Allylzink-Komplex, der dann mit einem Aldehyd zu einem Homoallylalkohol reagiert.⁸⁴ Bei der Reaktion von Cyclohex-2-enylacetat mit Benzaldehyd in Gegenwart von Ligand **17** kommt es zur Bildung des Homoallylalkohols mit einer *syn-anti*-Selektivität >20/1 und einem Enantiomerenüberschuss von 81%. Das bedeutet, dass das Produkt aus den beiden Übergangszuständen **B** und **C** hervorgeht, die wiederum auf den Allylzink-Komplex **A** zurückzuführen sind. Dieser weist ein chirales Element auf, wobei eine Übertragung des chiralen Liganden auf Diethylzink stattfinden muss, da sonst keine enantiomeren angereicherten Substanzen zu der Reaktion zugesetzt wurden.

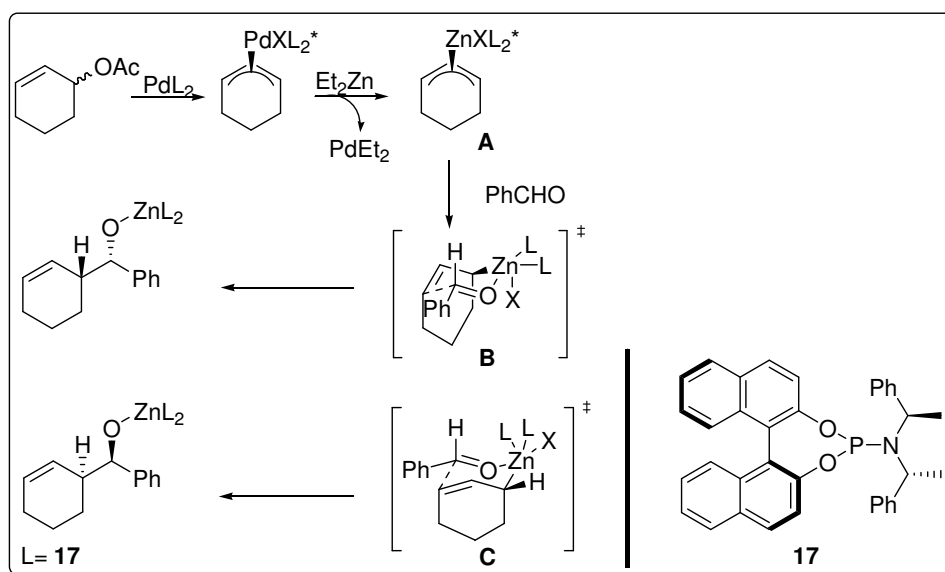
⁸⁰ M. Kimura, I. Kiyama, T. Tomizawa, Y. Horino, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6795-6798

⁸¹ Y. Tamaru, *J. Organometallic Chem.*, **1999**, *576*, 215-231

⁸² J.P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2577-2586

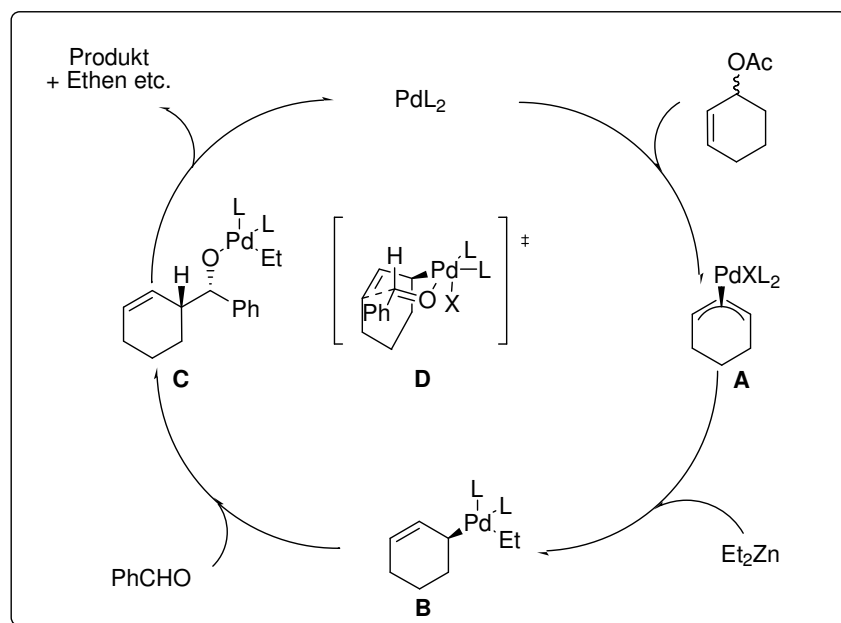
⁸³ a) M. Shimizu, M. Kimura, Y. Tamaru, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 6629-6642; b) M. Kimura, M. Shimizu, K. Shibata, M. Tazoe, Y. Tamaru, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 3392-3395

⁸⁴ G.P. Howell, A.J. Minnaard, B.L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 1278-1283



Schema 11: Möglicher erster Reaktionsmechanismus mit Ligand 17 über eine umgepolte Allylspezies.⁸⁵

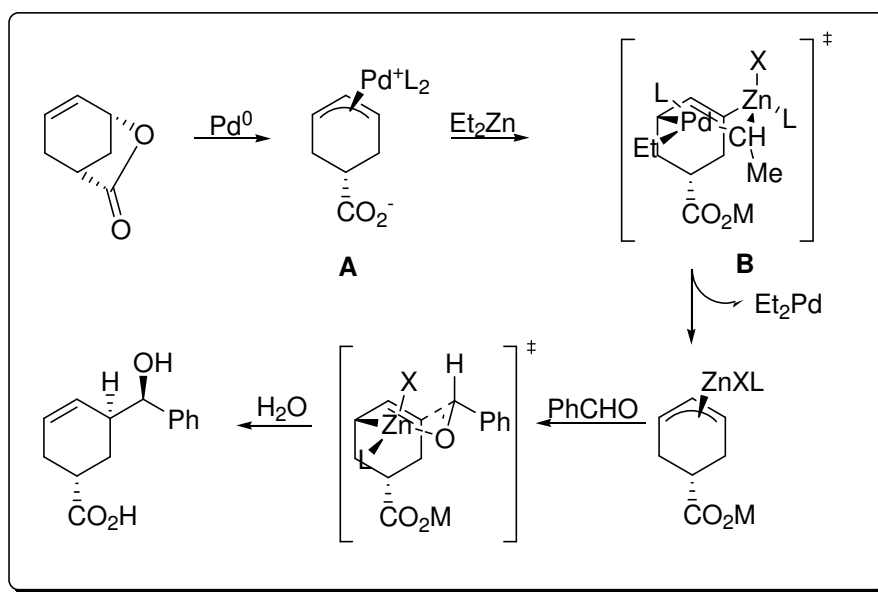
Beim zweiten diskutierten Mechanismus (Schema 12) wird ebenfalls Spezies **A** gebildet, die dann durch Diethylzink alkyliert wird um die η^1 -Allylpalladium-Spezies **B** zu bilden. Die Produktbildung kann enantioselektiv über Übergangszustand **D** erfolgen. Diese Überlegungen beruhen auf experimentellen und berechneten Daten für η^1 -Allylpalladium-Komplexe, die mit Aldehyden eine elektrophile Allylierung eingehen. Der Mechanismus benötigt am Palladium-Komplex einen Substituenten der Elektronen abgibt um einen Wechsel vom η^1 - zum η^3 -Palladium-Komplex zu ermöglichen.⁸⁴



Schema 12: Möglicher zweiter Reaktionsmechanismus bei dem Palladium alkyliert wird und über den Übergangszustand **D** das Produkt gebildet wird.

⁸⁵ Um die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies zu regenerieren, muss die PdEt₂-Spezies in Ethen, Ethan und Pd(0) zerfallen. Ein ähnlicher Mechanismus wird von Tamaru (siehe z.B. Lit. 83) für Et-Pd-OZnEt beschrieben.

Beim dritten beschriebenen Mechanismus wird Allylpalladium-Spezies **A** wie oben beschrieben unter Inversion gebildet. Danach werden die Allylgruppen von Palladium(II) auf Zink(II) mit Retention der Konfiguration der Allylgruppe über einen sechsgliedrigen Übergangszustand übertragen (**B**), gefolgt von der oben beschriebenen Reaktion mit dem Aldehyd.⁸¹ Da hier ein chiraler Ligand vom Palladium auf das Zink übertragen werden muss, sollte auch hier eine Stereokontrolle über das Umpolungsreagenz möglich sein.



Schema 13: Möglicher dritter Reaktionsmechanismus, der über Übergangszustand **B** eine Umpolung auf eine Zinkspezies hervorruft. Zur Regeneration von $\text{Pd}(0)$ aus PdEt_2 siehe [85].

1.3.2.3 Stereokontrolle durch Substratkontrolle

Stereokontrolle durch Substratkontrolle kann einerseits über die Allylkomponente, andererseits über den Aldehyd stattfinden. Ein Beispiel für die Substratkontrolle ist in Schema 13 dargestellt. Hier ist der Angriff des Palladium-Komplexes von nur einer Seite möglich, so dass der Erhalt der diastereotopen Differenzierung über den Katalysezyklus vorhanden ist. Es gelten für die allylische Alkylierung und Acylierung die gleichen Kriterien, so dass eine Substratkontrolle für die stereochemische Verteilung der Produkte möglich ist. Die Stereokontrolle durch den Aldehyd sollte ebenfalls möglich sein, da bei der Umpolung identische Zwischenstufen wie bei der Crotylborierung von Aldehyden durchlaufen werden und bei dieser Reaktion die Stereochemie der Produkte von der relativen Größe der beiden Reste am Aldehyd abhängig ist.⁸⁶

⁸⁶ W.R. Roush, A.D. Palkowith, K. Ando, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**,*112*, 6348-6359

1.3.3 Festphasen-unterstützte und bekannte stereokontrollierte Umpolungsreaktionen

Bekannt sind Festphasen-gebundene Liganden wie **18**⁸⁷ für allylische Alkylierungen, die sich auch für Umpolungsreaktionen eignen. Zusätzlich sind für die Tsuji-Trost-Reaktion Festphasen-gebundene Katalysatoren, wie an Diphenylphosphan-Polymeren immobilisiertes Pd(0)⁸⁸ oder eine Kombination aus Palladiumacetat, P(C₆H₄-*m*-SO₃Na)₃ und Silicagel⁸⁹ verwendet worden. Dabei wurde die erste Kombination in Verbindung mit Erhitzen im Mikrowellenfeld und die zweite Kombination in Durchflusssystemen erfolgreich eingesetzt. Festphasen-unterstützte Umpolungsreaktionen sind bislang nicht in der Literatur beschrieben worden.

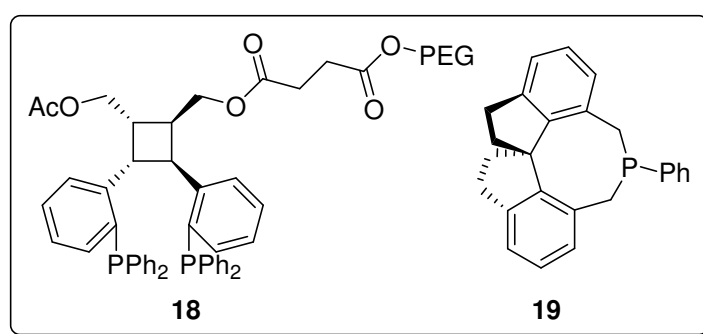


Abbildung 4: Festphasen-gebundener Ligand **18** und homogener Ligand **19**.

Es wurden einige stereokontrollierte Umpolungsreaktionen mit Zink- und Bororganyle durch Substratkontrolle veröffentlicht.^{83, 90} Des Weiteren sind chirale Katalysatoren bekannt, die eine Stereokontrolle der beiden neuen Stereozentren hervorrufen. Beide Katalysatoren (Palladiumquellen und Phosporamidit⁸⁴ bzw. Ligand **19**⁹¹) liefern jeweils das *syn*-Isomer der Homoallylalkohole mit Enantiomerenüberschüssen größer 80%. Zudem liegt in beiden Fällen ein deutlicher Einfluss der Substrate auf die Stereokontrolle vor, da an der Allyleinheit bzw. dem Aldehyd immer große Reste verwendet werden.

⁸⁷ D. Zhao, J. Sun, K. Ding, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 5952-5963

⁸⁸ R. Skouta, R. Varma, C.J. Li, *Green Chem.*, **2005**, *7*, 571-575

⁸⁹ S. dos Santos, F. Quignard, D. Sinou, A. Choplin, *Topics in Catalysis*, **2000**, *13*, 311-318

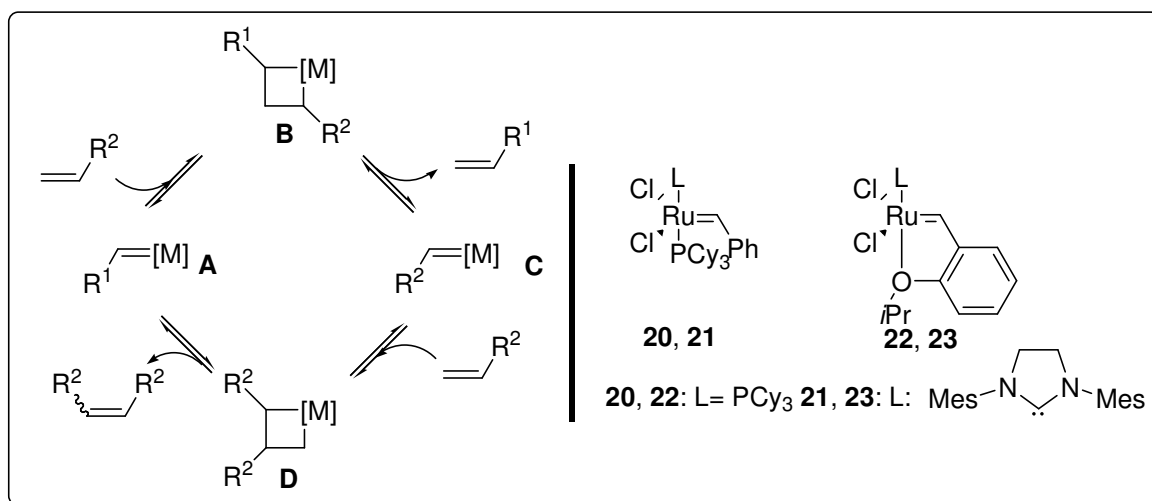
⁹⁰ T. Lindner, U. Kazmaier, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1687-1695

⁹¹ S-F. Zhu, Y. Yang, L-X. Wang, B. Liu, Q-L. Zhou, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2333-2335

1.4 Olefinmetathese

1.4.1 Einleitung zur Olefinmetathese

Ruthenium-basierte Olefinmetathesen stellen eine attraktive und bedeutende Möglichkeit dar, Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen aufzubauen. Ihre breite Anwendbarkeit und die Möglichkeit eine Vielzahl von Katalysatoren käuflich zu erwerben, hat in den letzten Jahren zu einer großen Anzahl von Olefinmetathese-Reaktionen geführt.⁹² Zu nennen sind die Ringschluss-, Ringöffnungs-, Kreuz-, In-In- und En-In-Metathese, sowie Kombinationen aus diesen. Dabei erwiesen sich die in Schema 14 gezeigten Grubbs-Katalysatoren bzw. Grubbs-Hoveyda-Katalysatoren sowie Komplexe, die an verschiedenen Positionen des Grundgerüsts verändert sind, als universell einsetzbare Katalysatoren. Ihr großer Vorteil liegt in der Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen und ihre relative Unempfindlichkeit gegenüber Luft bzw. Lösemittelverunreinigungen.



Schema 14: Linke Seite: Chauvin-Mechanismus mit $M =$ Metall und $R^1 = R^2 =$ Kohlenstoff- oder Heteroatom-Rest; rechte Seite: Ruthenium-Katalysatoren vom Grubbs-Typ mit Grubbs-Katalysator I (20), Grubbs-Katalysator II (21), Grubbs-Hoveyda-Katalysator I (22) und Grubbs-Hoveyda-Katalysator II (23).

⁹² Allgemeine Übersichtsartikel: a) A. Fürstner, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 3140-3172; b) S. Blechert, S.J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1900-1923; c) R.H. Grubbs, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7117-7140; Übersichtsartikel mit Naturstoffsynthesen: a) A. Deiters, S.F. Martin, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2199-2238; b) K.C. Nicolaou, P.G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, *44*, 4490-4527; c) W. Zhang, J.S. Moore, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 93-120; d) M. Mori, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 121-135; Übersichtsartikel zu Festphasen-gebundenen Olefinmetathesekatalysatoren: a) M.R. Buchmeiser, *New J. Chem.*, **2004**, *28*, 549-557; b) W.J. Sommer, M. Weck, *Coordination Chemistry Reviews*, **2007**, *251*, 860-873

Der allgemein akzeptierte Mechanismus von Metathesereaktionen verläuft nach dem Chauvin-Mechanismus⁹³. Dieser besteht aus einer Abfolge formaler [2+2]-Cycloadditions - bzw. Cycloreversionsschritten **A-D**, bei denen Metallcarben- und Metallacyclobutan-Zwischenstufen durchlaufen werden. Prinzipiell sind alle Schritte reversibel, so dass die Reaktionsprodukte entsprechend ihren thermodynamischen Stabilitäten gebildet werden.

Die Olefinmetathese findet in der Industrie im Gegensatz zu akademischen Laboratorien wenig Anwendung, da ein hoher Rutheniumeintrag in die Produkte besteht, der -vor allem aus pharmakologischer Sicht- bedenklich ist. So liegt der Rutheniumeintrag bei ca. 21600 ppm bzw. 60 ppm nach aufwendiger Reinigung,⁹⁴ darf aber zur industriellen Anwendbarkeit einen Wert von 10 ppm nicht überschreiten.⁹⁵ Bis heute gibt es allerdings noch keine allgemein anwendbare Möglichkeit, die Katalysatoren oder Zersetzungsprodukte der Katalysatoren, aus den Produkten zu entfernen. Neben der Entwicklung von allgemein anwendbaren Prozessen zur Metallentfernung bei homogen katalysierten Reaktionen wurden viele immobilisierte Komplexe hergestellt. Dabei wurde die katalytisch aktive Spezies an verschiedenen Positionen an festen Trägern verankert (Abbildung 5).⁹⁶ Mit diesen heterogenen Katalysatoren sollte es möglich sein, den Metalleintrag in die Produkte deutlich abzusenken.

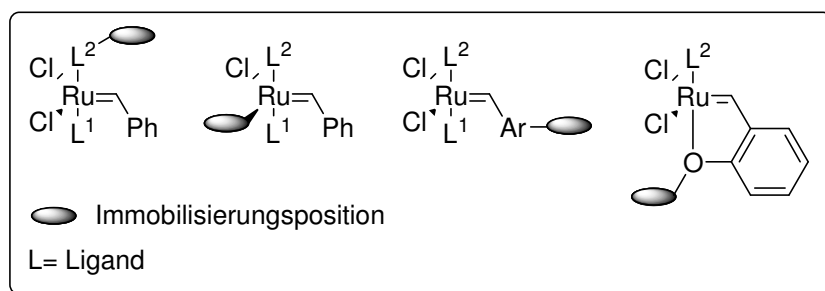


Abbildung 5: Mögliche Immobilisierungspositionen für Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysatoren.

1.4.2 Methoden zur Entfernung von homogenen Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysatoren

In den letzten Jahren wurden mehrere Methoden entwickelt die Rutheniumkontaminationen von Produkten nach Olefinmetathesereaktionen zu senken. Die effektivste aber auch aufwendigste Methode stammt von Cho und Kim. Mit ihr kann der Rutheniumgehalt von 14516 ppm auf 60 ppm abgesenkt werden. Dazu wird das Produkt über Silicagel filtriert und

⁹³ J.L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, **1970**, *141*, 161-176

⁹⁴ J.H. Cho, B.M. Kim, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 531-533

⁹⁵ T. Nicola, M. Brenner, K. Donsbach, P. Kreye, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 513-515

⁹⁶ a) H. Clavier, K. Grela, A. Kirschning, M. Mauduit, S.P. Nolan, *Angew. Chem.*, **2007**, *119*, 6906-6922; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 6786-6801; b) C. Copéret, J.M. Basset, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 78-92

das Filtrat für 12h mit 100 Äquivalenten Aktivkohle inkubiert und erneut über Silicagel filtriert.⁹⁴ Bei anderen Methoden werden homogene Scavenger wie $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ oder DMSO ⁹⁷ (240 ppm bzw. 360 ppm) bzw. heterogene Scavenger wie Festphasen-gebundene primäre Amine oder Bisphosphine⁹⁸ (<2000 ppm) verwendet. Eine weitere Möglichkeit liegt in der Variation der Rutheniumalkyliden-Einheit. Werden hier im Vergleich zu den kommerziellen Katalysatoren funktionelle Gruppen eingeführt, die die Affinität zu Silicagel erhöhen, kann durch Filtration über Silicagel zuerst das Reaktionsprodukt von der Chromatographiesäule eluiert werden und danach mit einem geeigneten Lösemittel der Katalysator.⁹⁹ Grubbs¹⁰⁰ hat in einer weiteren Methode die Phosphinliganden mit hydrophilen Gruppen versehen, die nach der Reaktion eine wässrige Extraktion des Katalysators ermöglichen. Mit dieser Methode konnte der Rutheniumeintrag auf 670 ppm verringert werden.

1.4.3 Festphasen-gebundene Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysatoren

Für die Darstellung von Festphasen-gebundenen Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysatoren gibt es mehrere Möglichkeiten (Abbildung 5). Mol¹⁰¹ (Eintrag 1, Tabelle 1) und Buchmeiser¹⁰² (Eintrag 2, Tabelle 1) haben ein bekanntes Katalysatorsystem über den anionischen Liganden immobilisiert. Dazu wurde eine Fluoreinheit verwendet, die an ein Merrifield-Polymer gebunden wird. In beiden Fällen konnte der Rutheniumeintrag ohne weitere Aufarbeitung auf 156 bzw. 0.07 ppm gesenkt werden. Doch nicht nur ein geringer Rutheniumeintrag bei Festphasen-gebundenen Katalysatoren ist bedeutend, sondern auch die Wiederverwendbarkeit und Aktivität der Katalysatoren. Diese ist in beiden Fällen im Verhältnis zu den homogenen Katalysatorvarianten geringer.¹⁰³

Eine sehr verbreitete Immobilisierungsstrategie ist die Anbindung über den Carbenliganden. Dieser bietet aufgrund seiner starken Bindung zum Metall einzigartige Möglichkeiten und sollte den Rutheniumeintrag verringern. Blechert beschrieb 2000 die erste Immobilisierung über den Carbenliganden (Eintrag 3, Tabelle 1). Dieser zeigte hohe Aktivitäten und ließ sich bis zu vier Mal wieder verwenden. Es werden keine Angaben zu Rutheniumkontaminationen

⁹⁷ Y.M. Ahn, K.L. Yang, G.I. Georg, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1411-1413

⁹⁸ K. McEleney, D.P. Allen, A.E. Holiday, C.M. Crudden, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2663-2666

⁹⁹ A. Michrowska, L. Gulajski, K. Grela, *Chem. Commun.*, **2006**, 841-843

¹⁰⁰ H.D. Maynard, R.H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4137-4140

¹⁰¹ P. Nieczypor, W. Buchowicz, W.J.N. Meester, F.P.J.T. Rutjes, J.C. Mol, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7103-7105

¹⁰² a) J.O. Krause, O. Nuyken, K. Wurst, M.R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 777-784; b) T.S. Halbach, S. Mix, D. Fischer, S.Maechling, J.O. Krause, C. Sievers, S. Blechert, O. Nuyken, M.R. Buchmeiser, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4687-4694

¹⁰³ a) J.O. Krause, S.H. Lubbad, O. Nuyken, M.R. Buchmeiser, *Macromol. Rapid. Commun.*, **2003**, 24, 875-878; b) L. Yang, M. Mayr, K. Wurst, M.R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 5761-5770

gemacht.¹⁰⁴ Buchmeiser¹⁰⁵, der ebenfalls über eine Anbindung über die Carbeneinheit an ein Polymer (Eintrag 4, Tabelle 1) berichtet, hat eine Rutheniumkontamination von 70 ppm gemessen.

Eine weitere Anbindungsmöglichkeit liegt in der Alkylideneinheit. Barrett beschrieb bereits 1999 die Anbindung von Grubbs-Katalysator I an Polystyrol (Eintrag 5, Tabelle 1). Der Katalysator zeigt einen geringen Trend zum Rutheniumeintrag in Produkte (55 ppm), besitzt aber eine nur geringe Stabilität. Diese konnte durch die Einführung der nach einem catch-release-Mechanismus arbeitenden Grubbs-Hoveyda-Katalysatoren deutlich gesteigert werden. Die von Hoveyda¹⁰⁶ (Eintrag 6, Tabelle 1) und Yao¹⁰⁷ (Eintrag 7, Tabelle 1) immobilisierten Katalysatoren sind in der Lage 17 bzw. 20 Durchläufe ohne Aktivitätsverlust zu katalysieren, wobei der Rutheniumeintrag in die Rohprodukte zwischen 600 bis 300 ppm liegt. Anstelle eines Polymers an der Alkyliden-Einheit wurden hier auch ionische- und Fluoreinheiten eingeführt (Eintrag 8¹⁰⁸ und 9¹⁰⁹, Tabelle 1). Diese homogenen Katalysatoren lassen sich durch 2-Phasen-Extraktion leicht entfernen, zeigen gute Stabilitäten und im Falle des Imidazol-Carben-Katalysators einen geringen Rutheniumeintrag (7 ppm). Von beiden Katalysatoren sind bisher keine Immobilisierungen an der festen Phase bekannt.

In der praktischen Anwendung hat sich herausgestellt, dass die in Tabelle 1 beschriebenen Immobilisierungstechniken von homogenen Katalysatoren über eine kovalente Bindung nicht die an sie gestellten Hoffnungen erfüllen. Das Wiederbeladen des Trägers nach der Katalysatordesaktivierung ist sehr schwierig oder gar unmöglich, so dass eine Katalysatordesaktivierung mit dem Verlust des festen Trägers einhergeht. Einen Lösungsansatz bietet eine ionische oder koordinative Immobilisierung, bei der der desaktivierte Katalysator leicht von der festen Phase entfernt werden kann.

¹⁰⁴ S.C. Schüter, S. Gessler, N. Buschmann, S. Blechert, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 4062-4065, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *39*, 3898-3901

¹⁰⁵ M. Mayr, D. Wang, R. Kröll, N. Schuler, S. Prühs, A. Fürstner, M.R. Buchmeiser, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 484-492

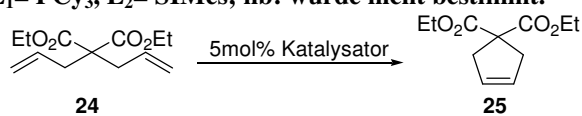
¹⁰⁶ J.S. Kingsbury, S.B. Garber, J.M. Giftos, B.L. Gray, M.M. Okamoto, R.A. Farrer, J.T. Forkas, A.H. Hoveyda, *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 4381-4386, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4251-4256

¹⁰⁷ Q. Yao, A.R. Motta, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2447-2451

¹⁰⁸ N. Audic, H. Clavier, M. Mauduit, J.C. Guillemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9248-9249

¹⁰⁹ M. Matsugi, D.P. Curran, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1636-1642

Tabelle 1: Rutheniumeintrag in die Produkte und Reaktionszyklen von an den vier unterschiedlichen Immobilisierungspositionen gebundene Rutheniumkatalysatoren in der Ringschlussmetathese von Diethyldiallylmalonat 24; L₁= PCy₃, L₂= SIMes; nb: wurde nicht bestimmt.



Eintrag	Katalysator	Zyklen (Ausbeute [%])	Ru-Eintrag [ppm]
1		6 (23)	156
2		nb	0.07
3		4 (100)	nb
4		nb	70
5		2 (>98)	55
6		20 (>98)	300-600
7		17 (94)	nb
8		10 (95)	7
9		7 (98)	500

2. Projektbeschreibung und Zielsetzung

Die in dieser Arbeit beschriebenen Forschungstätigkeiten umfassen mehrere Projekte. Ziel ist es, sowohl vorhandene Katalysatorsysteme zu optimieren bzw. weiter zu entwickeln, als auch neue Katalysatorsysteme zu entwickeln, so dass sie, wenn die Möglichkeit einer Bindung an Polymere besteht, reversibel an diese gebunden werden können. Die Polymere sollen dann im Idealfall mit weiteren „enabling-Techniken“ kombiniert werden. Es sollen ausschließlich Palladium- und Ruthenium-Katalysatoren studiert werden.

In einem der Projekte wird der in Zusammenarbeit mit Prof. Grela entwickelte erste, ionische an ein Polymer gebundene, Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysator **A** hinsichtlich seiner Aktivität und Stabilität in Olefinmetathesereaktionen überprüft. Des Weiteren wird der erste koordinativ an ein Polymer gebundene Olefinmetathese-Katalysator **B**, der im eigenen Arbeitskreis entwickelt wurde, genauer untersucht.

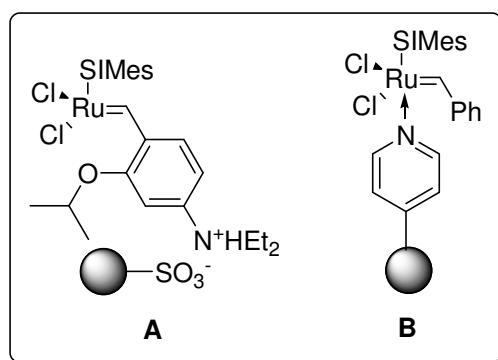


Abbildung 6: A: ionisch an ein Polymer gebundener Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysator und koordinativ an ein Polymer gebundener Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysator B, SIMes= Dihydro-1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden.

Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der koordinativen Immobilisierung von Oxim-Palladium- **C** bzw. Carbenpalladium-Katalysatoren **D** an Polyvinylpyridin, deren Aktivität in C-C-Kreuzkupplungen wie Suzuki-, Heck-, Sonogashira- und Hartwig-Buchwald-Reaktionen in Kombination mehrerer „enabling-Techniken“ untersucht werden. Dabei wird ebenfalls der Einfluss der polymeren Phase auf die Aktivität und Stabilität der Katalysatoren untersucht.

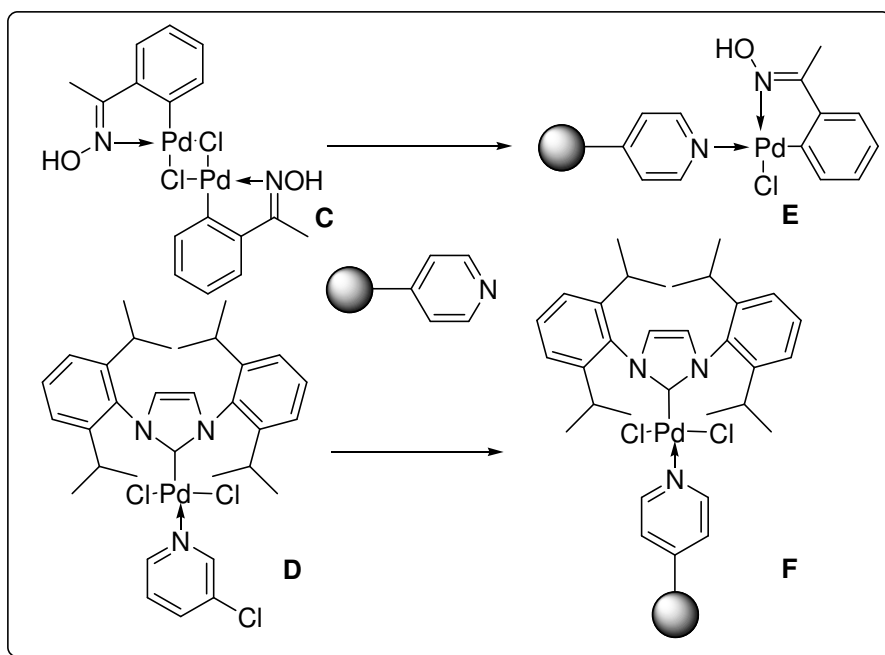


Abbildung 7: Immobilisierung von Oxim-Palladium-Katalysator C und Carbenkatalysator D an Polyvinylpyridin.

In Kooperation mit Prof. Kappe und Prof. Kunz wird ein weiteres Projekt bearbeitet. Es beschäftigt sich mit der Frage, ob es möglich ist, die Größe und Aktivität von immobilisierten Palladium-Partikeln durch eine Variation der polymeren Phase zu beeinflussen. Dazu wird die polymere Phase, auf der die Metallpartikel erzeugt werden, verändert. Die einzelnen Phasen werden dabei auf ihre makroskopische und mikroskopische Aktivität und Stabilität unter batch, Durchfluss, thermischem und dielektrischem Erwärmen in der Transferhydrierung untersucht. Um die Durchflusseexperimente durchführen zu können, muss ebenfalls ein neuer, universell einsetzbarer Durchflussreaktor entwickelt und optimiert werden. Diese optimierte Phase soll dann in unterschiedlichen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen eingesetzt werden.

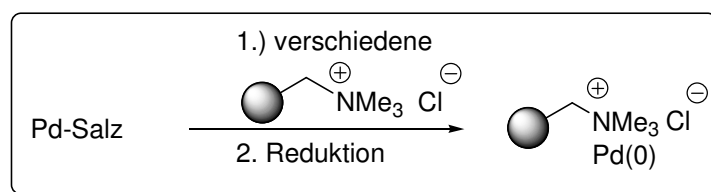


Abbildung 8: Generierung von Palladium-Partikeln auf verschiedenen Anionenaustauschern.

Ein anderer Teil der Forschung beschäftigt sich mit der Umpolung von Allylpalladium-Verbindungen durch Zinkorganyle. Ziel des Ganzen ist es, durch Wahl geeigneter Ligandensysteme für Palladium oder Zink eine stereo- und regiospezifische Reaktionssequenz

zu entwickeln. Nach erfolgreicher Findung eines geeigneten Katalysatorsystems soll dieses heterogenisiert werden und untersucht werden ob die asymmetrische Synthese durch Substrat- oder Liganden-Kontrolle gesteuert wird. Diese Reaktionssequenz bietet einen sehr einfachen, effektiven Zugang zum Aufbau von zwei stereogenen Zentren in einem Schritt und kann bei der Naturstoffsynthese, von im Arbeitskreis dargestellten Polyketiden eingesetzt werden, um die Synthesen zu vereinfachen und zu verkürzen.

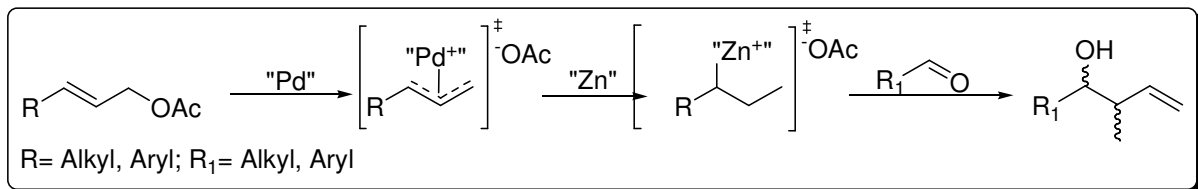


Abbildung 9: Umpolung von Allylpalladium-Verbindungen durch Zinkorganyle.

3. Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

3.1 Koordinativ an Polyvinylpyridin gebundene Palladium-Katalysatoren

3.1.1 Einleitung

Es ist wichtig neue Technologieplattformen zusammenzuführen, um im synergistischen Sinn Vorteile bei Reaktionsführung und Aufarbeitung zu Nutze zu machen. Ein Beispiel dafür ist die Kombination von Festphasen-immobilisierten Katalysatoren und Mikrowellen oder Festphasen-immobilisierten Katalysatoren und Durchflusssystemen. Dabei ist gerade aus technologischem Blickwinkel die Art der Immobilisierung wichtig. Einerseits muss die Beladung einfach und mit guten Ausbeuten verlaufen, andererseits müssen inaktive Katalysatorreste leicht von der festen Phase entfernt werden können. Dieses ist gerade mit einer ionischen oder koordinativen Immobilisierung möglich.^{8, 110}

Bei dem in diesem Kapitel untersuchten Katalysator werden die vier unter dargestellten Technologieplattformen (Abbildung 10) miteinander verbunden. Dabei wird ein homogenes Katalysatorsystem koordinativ an Polyvinylpyridin (PVP) heterogenisiert und auf seine Aktivität in Palladium-katalysierten C-C-Kreuzkupplungen unter thermischen-, Mikrowellen- und Durchflussbedingungen überprüft.¹¹¹ Außerdem bietet das Durchflusssystem die Möglichkeit, den Katalysezyklus genauer zu untersuchen.

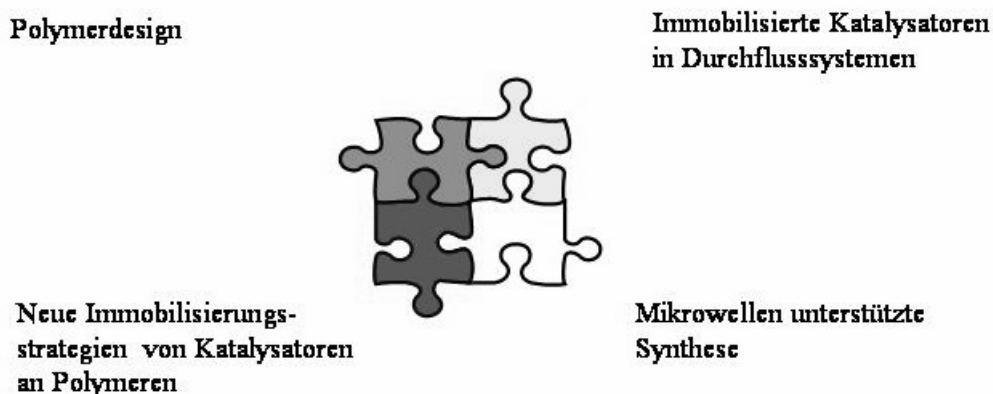


Abbildung 10: Übersicht über die in diesem Kapitel miteinander verbundenen „enabling-Technologien“.

¹¹⁰ A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 5972-5990

¹¹¹ W. Solodenko, K. Mennecke, C. Vogt, S. Gruhl, A. Kirschning, *Synthesis*, **2006**, 1873-1881

3.1.2 Darstellung der festen Phase

Als feste Phase werden, durch radikalische Fällungspolymerisation erzeugte Polymere verwendet. Als Monomerbausteine dienen Divinylbenzol (DVB) als Quervernetzer und 4-Vinylpyridin als funktionelle Einheit. Diese werden zusammen mit AIBN in einem nichtpolaren Lösemittel (n-Alkan, C₁₄-C₁₇-Mischung) für 12h bei 70°C polymerisiert. Das erhaltene Polymer besteht aus 0.5-2 µm großen untereinander verbrückten Kugeln.¹¹² Kommerziell erhältliche Polyvinylpyridin-Polymere besitzen, im Gegensatz zu den mit radikalischer Fällungspolymerisation hergestellten Polymeren, Partikelgrößen von 10-50 µm. Durch die dadurch bedingte geringere Anzahl an funktionellen Gruppen und die schlechteren Quelleigenschaften sind sie für die Immobilisierung von Katalysatoren nicht so gut geeignet. Die oben beschriebene Polymerisation kann ebenfalls in porösem Glas durchgeführt werden. Dafür bieten sich Raschig-Ringe an, die nach der Polymerisation ca. 10 Gewichtsprozent des Polymers (Abbildung 11) enthalten. Diese zylindrischen Ringe eignen sich besonders gut für die Verwendung in Durchflussreaktoren¹¹³ sowie als Trägerkomponente für Katalysatoren, da sie nach der Reaktion nicht abfiltriert werden müssen, sondern gegebenenfalls mit einer Pinzette aus der Reaktionslösung entfernt werden können. Mit ihnen ist ein direkter Vergleich zwischen batch- und Durchflussbedingungen möglich.

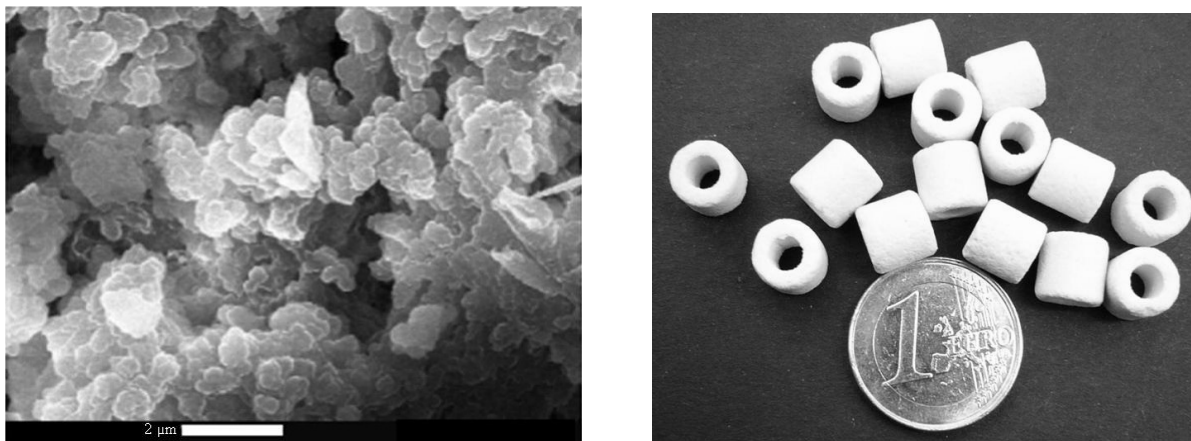


Abbildung 11: Links: REM-Aufnahme von Polymeren; rechts: Raschig-Ring mit Polyvinylpyridin.

¹¹² U. Kunz: Entwicklung neuartiger Polymer/Träger-Ionenaustauscher als Katalysatoren für chemische Reaktionen in Füllkörperkolonnen. CUTEK-Schriftenreihe Nr.34 (Habilitationsschrift), **1998**, Umfang 218 Seiten (ISBN 3-89720-225-5).

¹¹³ Ein Vorteil der Polymerisation in Raschig-Ringen ist, dass das Polymer nur im Glaskörper quellen kann und nicht im Reaktor, was zu einem einfacheren Reaktordesign führt, da die Polymerquellung beim Reaktordesign nicht berücksichtigt werden muss.

3.1.3 Darstellung von koordinativ gebundenem Palladium-Katalysator 27

Für die Immobilisierung von Palladium-Katalysator **26** (Nájera-Katalysator)¹¹⁴ auf Polyvinylpyridin wurden unterschiedliche Mengenverhältnisse von Polymer und Katalysator verwendet. Die Beladung war in Bezug auf den eingesetzten Präkatalysators **26** quantitativ.

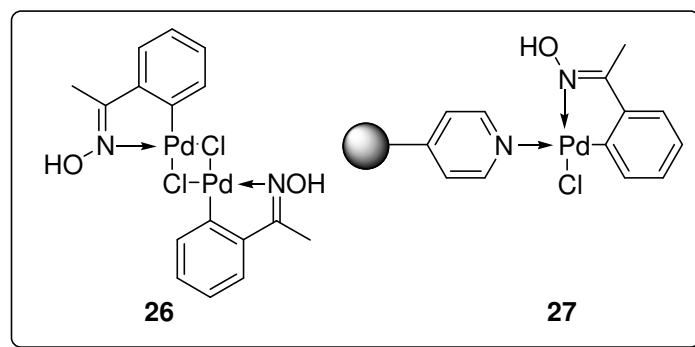


Abbildung 12: Homogener Nájera-Katalysator **26** und mögliche Struktur, des an Polyvinylpyridin gebundenen Palladium-Katalysator **27**.

Ein kleines Verhältnis von Polymer zu Katalysator führte zu sehr aktiven aber instabilen Katalysatoren für Suzuki-Reaktionen. Ein großes Verhältnis von Polymer zu Katalysator führte hingegen zu weniger aktiven aber stabileren Katalysatoren.¹¹¹ Als optimale Beladung für Reaktionen, die einen aktiven Katalysator benötigen erwiesen sich 0.8 mmol Pd/g Polymer und für Reaktionen, die einen stabilen Katalysator benötigen 0.25 mmol Pd/g Polymer.¹¹⁵ Um den Einfluss der polymeren Phase auf die Katalysatoraktivität zu überprüfen, wurde eine Verdünnung des Polyvinylpyridins mit Styrol durchgeführt. Bei der Polymerisation wurden die Monomerbausteine Styrol und VBC (Vinylbenzylchlorid) im Verhältnis von 1/1 und 10/1 eingesetzt, wobei der Quervernetzungsgrad weiterhin 5.3% betrug.¹¹² Die beiden Polymere werden daraufhin mit einem Verhältnis von Pyridin zu Katalysator 19/1 beladen, was 0.25 mmol Pd/g Polymer bei unverdünntem Polyvinylpyridin entspricht. Der resultierende Katalysator von dem 1/1 Polymer wies in der Suzuki-Reaktion eine hohe Stabilität aber geringe Aktivität auf, wohingegen der von dem 10/1 Polymer resultierende Katalysator eine hohe Aktivität aber geringe Stabilität zeigte. Die Aktivität beider Katalysatoren war geringer als bei Reaktionen mit reinem Polyvinylpyridin als festem Träger.

¹¹⁴ D.A. Alonso, C. Nájera, M.C. Pachero, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 13, 1823-1826

¹¹⁵ Die Bestimmung der Beladung erfolgte gravimetrisch, mit Elementaranalyse und ICP-MS.

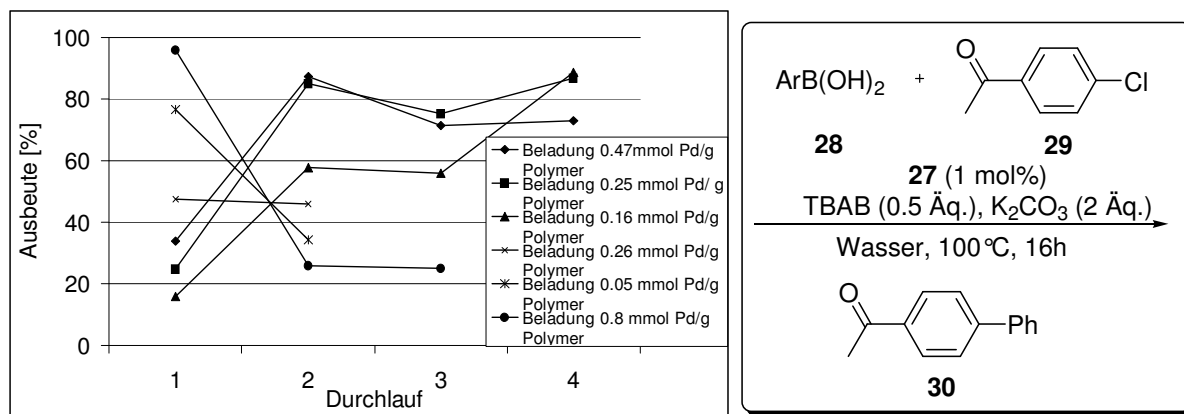


Abbildung 13: Unterschiedliche Stabilitäten und Aktivitäten bei unterschiedlichen Polymerbeladungen von Katalysator 27 in der rechts abgebildeten Suzuki-Reaktion; Bei den ersten drei und dem letzten Eintrag in der Legende handelt es sich um reines PVP (Verhältnis Pyridin zu Pd: Beladung 0.8 mmol -> 6/1, Beladung 0.47 mmol -> 10/1, Beladung 0.25 mmol -> 19/1, Beladung 0.16 mmol -> 38/1); bei Eintrag 4 in der Legende handelt es sich um PVP mit einem Verhältnis von Styrol zu Vinylpyridin von 1/1, Beladung 0.26 mmol -> Verhältnis Pyridin/Pd 18/1; bei Eintrag 5 in der Legende handelt es sich um PVP mit einem Verhältnis von Styrol zu Vinylpyridin von 10/1, Beladung 0.05 mmol -> Verhältnis Pyridin/Pd 18/1.

Die erhöhte Aktivität verknüpft mit einer geringeren Stabilität von höher beladenen Polymeren lässt sich durch das bei der Reaktion gebildete Palladium schwarz erklären, was bei den geringer beladenen Polymeren unterblieb. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Untersuchungen von de Vries zu Palladium-Nanopartikeln, bei denen eine hohe Palladiumkonzentration in Lösung zur Bildung von Palladium schwarz führte.⁵⁹ Die obigen Ergebnisse sprechen dafür, dass es sich bei Katalysator 27 um einen Präkatalysator handelt, der die aktive Katalysatorspezies als eine monomolekulare Palladium-Spezies in Lösung abgibt.¹¹⁶

Für die folgenden Experimente wurde als feste Phase reines Polyvinylpyridin verwendet. Es wurde, wenn nicht anders angegeben, ein Verhältnis von Pyridin zu Katalysator von 6/1 verwendet. Die Immobilisierung von 26 erfolgte auf Polymerpulver sowie auf Raschig-Ringe.

¹¹⁶ K. Köhler, W. Kleist, S. Pröckel, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 1876-1883

3.1.4 Anwendung von Katalysator 27 in Palladium-katalysierten C-C-Kreuzkupplungen


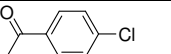
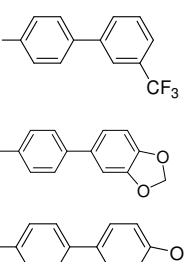



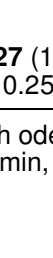





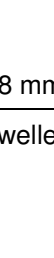
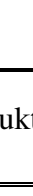

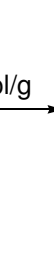

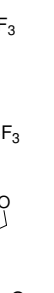



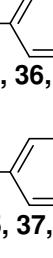


Palladium-Katalysator **27** (immobilisiert auf Polymerpulver) wurde auf seine katalytische Aktivität für eine der wichtigsten Palladium-katalysierten C-C-Kreuzkupplungen, der Suzuki-Reaktion, überprüft. Der homogene Präkatalysator **26** zeigte Aktivität in der Suzuki-Reaktion mit Arylchloriden.¹¹⁷ Die in der Literatur angegebenen Bedingungen mussten für den heterogenen Katalysator **27** optimiert werden. Als optimale Reaktionsbedingungen für die Kupplung erwiesen sich Wasser als Lösungsmittel, Kaliumcarbonat als Base, TBAB als Phasentransferkatalysator und 1 mol% Katalysator **27** bei 130°C.¹¹⁸ Hierbei wurden Arylchlorid **29** und **31** unter thermischen (erhitzen im Ölbad) und unter dielektrischen-Bedingungen (erhitzen im Mikrowellenfeld) verwendet. Im Vergleich zu Mikrowellenbedingungen fielen die Ausbeuten bei gleicher Zeit nach 3 Minuten unter thermischen Bedingungen etwas geringer aus.^{63, 119} Generell lieferten die Kupplungsprodukte mit dem an PVP gebundenen Katalysator **27** bei kleinerem Beladungsgrad bessere Ausbeuten, mit Ausnahme der Kupplung von Arylchlorid **29** und Boronsäure **34**. Desaktivierte Boronsäuren wie 3-Pyridin-, 2-Furan-, 2-Fluorphenyl-, 2,4-Dimethoxyphenyl-, 4-Thiophenol-, 4-Anisol- oder *N,N*-Dimethylaminotoluolboronsäure lieferten mit den beiden Arylchloriden nur geringe oder gar keine Umsätze.

¹¹⁷ a) D.A. Alonso, C. Nájera, M.C. Pacheco, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5588-5594; b) für Analoga immobilisiert auf Kieselgel: C. Baleizao, A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 439-446

¹¹⁸ Homogene Bedingungen mit Lösemitteln wie THF oder Toluol führen in der Suzuki-Reaktion mit Arylchloriden zu keinen Umsätzen; die Verwendung anderer Basen führte ebenfalls zu schlechteren Ergebnissen; Wahlweise kann anstelle von Kaliumcarbonat Cäsiumcarbonat verwendet werden, welches in einigen Fällen bessere Ausbeuten liefert; die Verwendung größerer Mengen des Phasentransferkatalysators verringert den Reaktionsumsatz.

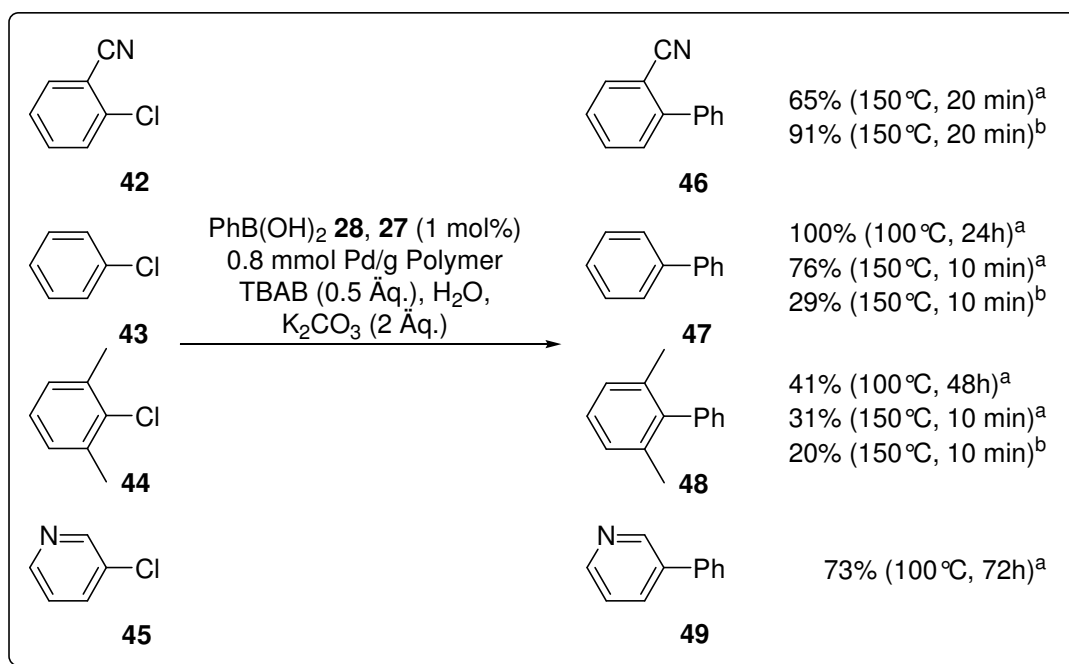
¹¹⁹ a) R.K. Arvela, N.E. Leadbeater, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2101-2104; b) N.E. Leadbeater, N. Marco, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 888-892

Tabelle 2: Suzuki-Reaktion mit Katalysator 27 unter thermischem und dielektrischem Erhitzen;
^a Isolierte Ausbeuten, Reaktionsbedingungen: Boronsäure (1.5 Äq.), Arylchlorid (1 Äq.), K₂CO₃ (2 Äq.), TBAB (0.5 Äq.), Wasser, 130°C; ^b 0.25 mmol Pd/g Polymer; ^c 0.8 mmol Pd/g Polymer; ^d 0.25 mmol Pd/g Polymer mit 10 Minuten thermischem Erhitzen (150°C).

Boronsäure	Arylchlorid	Produkt	Ausbeute ^a [%] ^{b,c,d}
	28	 29	 30 77/58/66
	28	 31	 35 3
	32	 29	 36 90/63/44
	32	 31	 37 63
	33	 29	 38 40/0/19
	33	 31	 39 30
	34	 29	 40 76/99/89
	34	 31	 41 88

Bei sterisch und/oder elektronisch anspruchsvollen Arylchloriden ließen sich keine allgemeinen Tendenzen für das Bevorzugen von dielektrischem Erwärmen erkennen. 2-Cyanochlorbenzol lieferte bei der Umsetzung mit Phenylboronsäure im Mikrowellenfeld bessere Ergebnisse, in den anderen untersuchten Fällen lieferte thermisches Erhitzen bessere

Ausbeuten (Schema 15). Um innerhalb kürzester Zeit hohe Umsätze zu erzielen wurde bei den desaktivierten Arylchloriden die Reaktionstemperatur von 130°C auf 150°C erhöht. Dieses hat den Nachteil, dass sich, wie auch schon von de Vries beobachtet, Palladium schwarz bildete. Wurde die Reaktionstemperatur hingegen auf 100°C gesenkt, verlängerten sich die Reaktionszeiten um ein Vielfaches. Dieses hatte aber den Vorteil, dass höhere Ausbeuten zu erzielen waren und kein Palladium schwarz gebildet wurde.⁵⁹ Bei 100°C wurde der Stabilitätstest von Palladium-Katalysator **27** (0.25 mmol Pd/g Polymer) mit 4-Chloracetophenon und Phenylboronsäure durchgeführt. Dabei stiegen die Ausbeuten von 51% (1. Durchlauf) auf 85%, 75% und 87% während der folgenden Durchläufe (Abbildung 13). Dieses macht deutlich, dass es sich bei Palladium-Katalysator **27** um einen Präkatalysator handelt, bei dem die aktive Katalysatorspezies mit der Zeit gebildet wurde. Der Metalleintrag in die Rohprodukte war sehr gering und lag während jedem der 4 Durchläufe zwischen 1.1-2.1 ppb.¹²⁰



Schema 15: Suzuki-Reaktionen mit Katalysator **27** unter thermischem und dielektrischem Erhitzen mit anspruchsvollen Arylchloriden; ^a thermisches Erhitzen ^b dielektrisches Erhitzen.

Präkatalysator **27** war ebenfalls in Heck-Reaktionen (Tabelle 3) aktiv. So wurde 4-Bromacetophenon **50** z.B. mit Cyclohexylacrylat **51** innerhalb von 20 Minuten mit Präkatalysator **27** (1 mol%, immobilisiert auf Polymerpulver) und Triethylamin in DMF bei 150°C quantitativ zu *E*-Cyclohexyl-3-(4-acetylphenyl)acrylat umgesetzt. Die Verwendung von aktivierten Arylchloriden liefert keinen Umsatz, so dass diese nicht weiter verwendet

¹²⁰ Die Bestimmung des Metalleintrags in die Rohprodukte erfolgte mit ICP-MS.

wurden. Andere Lösemittel wie Toluol, Wasser oder THF führen ebenfalls nur zu geringen Umsätzen,¹²¹ so dass DMF, welches für ein erhöhtes Leaching von Polymer-gebundenen Katalysatoren bekannt ist, verwendet wurde.¹²²

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen konnten vergleichbare Ausbeuten unter thermischen sowie Mikrowellenbedingungen erzielt werden. Eine Ausnahme bildete die Reaktion von 4-Bromacetophenon **50** mit Methylacrylat **54**, bei der mit dielektrischem Erhitzen keine Reaktion stattfand, unter thermischen Bedingungen jedoch eine quantitative Ausbeute erreicht werden konnte. Allgemein lässt sich ableiten, dass unter thermischen Bedingungen höhere *E/Z*-Selektivitäten erreicht werden können. Dass beim Erhitzen im Mikrowellenfeld andere Selektivitäten erzielt werden können, wurde bereits beschrieben und ist auf das Erhitzen (der Katalysator erreicht in der Reaktionslösung eine höhere Temperatur, welches zu schlechteren Selektivitäten führen kann) und nicht auf eine andere aktive Katalysatorspezies zurückzuführen.¹⁵ Andere Alkene wie 2-Vinylnorbanen, 4-Vinylanilin, *N*-Vinylimidazol, *N*-Vinylpyrolidin oder 3-Butensäure gaben keine oder nur sehr geringe Umsätze. Mit diesen waren diverse Nebenreaktionen wie Polymerisation zu beobachten.

Tabelle 3: Heck-Reaktion mit Katalysator 27 unter thermischem und dielektrischem Erhitzen; ^a Isolierte Ausbeute, wenn nicht anders angegeben hat sich nur das *E*-Isomer gebildet; *E/Z*-Verhältnis in Klammern, **Reaktionsbedingungen:** 4-Bromacetophenon (1 Äq.), Alken (1.2 Äq.), Triethylamin (2 Äq.), Palladium-Präkatalysator 27 (1 mol% immobilisiert auf Polymerpulver; Beladung 0.8 mmol Pd/g Pulver), DMF, 150 °C, 20 min; ^b thermisches Erhitzen ^c dielektrisches Erhitzen.

CC(=O)c1ccc(Br)cc1 + C=C(R1) $\xrightarrow[1\text{ mol\% } 27]{150\text{ }^\circ\text{C, DMF}}$ CC(=O)c1ccc(C=C(R1))cc1

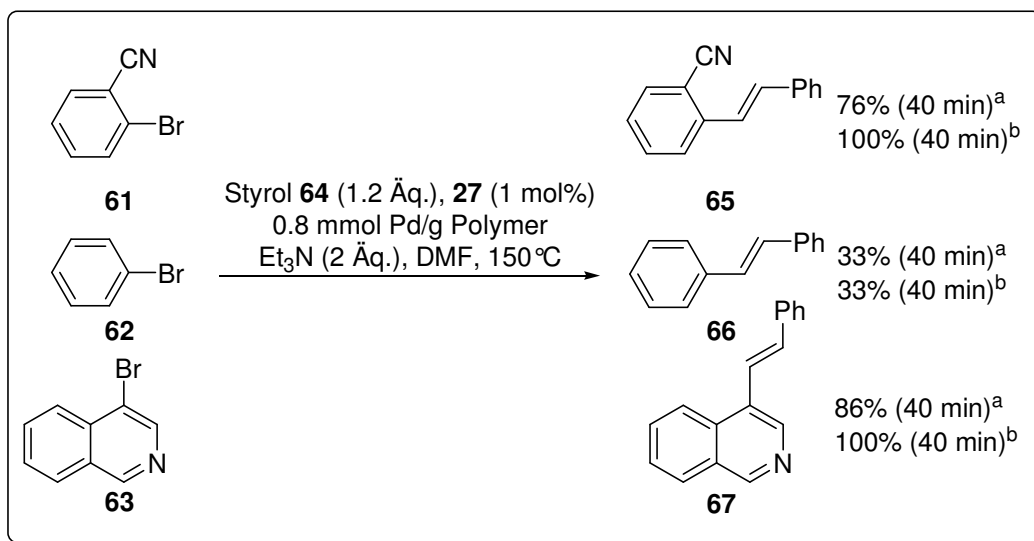
50 **51-55** **56-60**

R ₁ = CO ₂ Cy 51 , Cy 52 , CO ₂ ^t Bu 53 , CO ₂ Me 54 , CN 55		
Alken	Produkt	Ausbeute ^a [%] ^{b,c}
<chem>C=C(CO2Cy)</chem> 51	<chem>CC(=O)c1ccc(C=C(CO2Cy))cc1</chem> 56	100/100 (99/1)
<chem>C=C(Cy)</chem> 52	<chem>CC(=O)c1ccc(C=C(Cy))cc1</chem> 57	78 (86/14)/ 83 (83/17)
<chem>C=C(CO2tBu)</chem> 53	<chem>CC(=O)c1ccc(C=C(CO2tBu))cc1</chem> 58	64/25
<chem>C=C(CO2Me)</chem> 54	<chem>CC(=O)c1ccc(C=C(CO2Me))cc1</chem> 59	100/0
<chem>C=C(CN)</chem> 55	<chem>CC(=O)c1ccc(C=C(CN))cc1</chem> 60	100 (85/15)/100 (75/25)

¹²¹ D.A. Alonso, C. Nájera, M.C. Pacheco, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 172-183

¹²² S.J. Broadwater, D.T., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 2131-2134

Bei der Verwendung von den elektronisch desaktivierten Arylbromiden **61-63** ließen sich vergleichbar gute bis sehr gute (**65, 67**) bzw. mittlere Ausbeuten (**66**) erzielen. Etwas bessere Ergebnisse konnten beim Erhitzen im Mikrowellenfeld erreicht werden. Die Reaktionszeit wurde im Verhältnis zu aktivierten Arylbromiden auf 40 Minuten erhöht. Sterisch und elektronisch desaktivierte Arylbromide gingen keine Reaktionen ein. Der Stabilitätstest von Palladium-Präkatalysator **27** in der Heck-Reaktion wurde mit 4-Bromacetophenon **50** und Styrol **64** durchgeführt. Es war ebenfalls, wie bei der Suzuki-Reaktion, eine deutliche Abhängigkeit von der Polymerbeladung sichtbar. Je weniger Palladium auf dem Polymer vorhanden war, desto langlebiger war der Katalysator. Bei einer Beladung von 0.0165 mmol Pd/g Polymer sank die Ausbeute nach vier Durchläufen von 96% über 71%, 41% auf 15% ab. Die geringere Stabilität bei Heck-Reaktionen im Vergleich zur Suzuki-Reaktion ließ sich hier mit der Bildung von Palladium schwarz erklären. Der Metalleintrag in die Lösung bei der Heck-Reaktion war mit 0.023% des eingesetzten Katalysators sehr gering.¹²⁰ Der höhere Palladiumeintrag bei der Heck-Reaktion im Vergleich zur Suzuki-Reaktion lässt sich durch das stark koordinierende Lösemittel und den anderen Reaktionsmechanismus begründen.¹²³



Schema 16: Heck-Reaktionen mit Katalysator 27 unter thermischem und dielektrischem Erhitzen mit anspruchsvollen Arylbromiden; ^a thermisches Erhitzen ^b dielektrisches Erhitzen.

Die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse zur Heck-Reaktion stehen im Gegensatz zu den von Jones und Mitarbeitern veröffentlichten Aussagen. Diese berichten, dass sie mit Polyvinylpyridin die Aktivität von homogenen Palladium-Katalysatoren unterdrücken können

¹²³ J.P. Knowles, A. Whiting, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 31-44

und Polyvinylpyridin als Katalysatorgift für Palladium-Katalysatoren fungiert. Dazu wird ein Überschuss Polyvinylpyridin zu Palladium von 300/1 verwendet.¹²⁴

Durch seine hohe thermische Stabilität, Aktivität und Wiederverwendbarkeit ist Präkatalysator **27** ein guter Kandidat zur Verwendung in Durchfluss-Systemen. Hierzu wurde Präkatalysator **27** auf Raschig-Ringen immobilisiert.

3.1.5 Entwicklung von Durchflussreaktoren

Als Durchflussreaktoren werden die in dieser Arbeit neu entwickelten Raschig-Ring-Reaktoren (Abbildung 15) verwendet. Diese haben gegenüber dem alten Reaktortyp (Abbildung 14) unter anderem den Vorteil, dass nach jeder Reaktion schnell die verwendeten Raschig-Ringe gewechselt werden können und visuelle Veränderungen des Katalysators, wie z.B. die Bildung von Palladium schwarz, sichtbar werden.

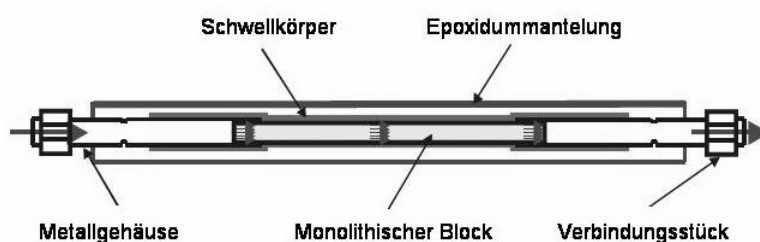


Abbildung 14: Alter PASSflow-Reaktor.

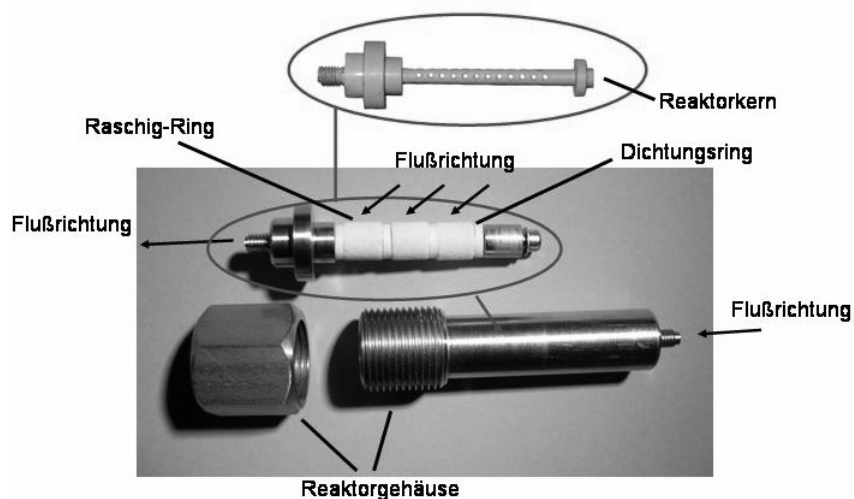


Abbildung 15: Neuer PASSflow-Reaktor für Raschig-Ring; hier Reaktorvariante I aus VA-Stahl.

¹²⁴ a) J.M. Richardson, C.W. Jones, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1207-1216; b) M. Weck, C.W. Jones, *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 1865-1875

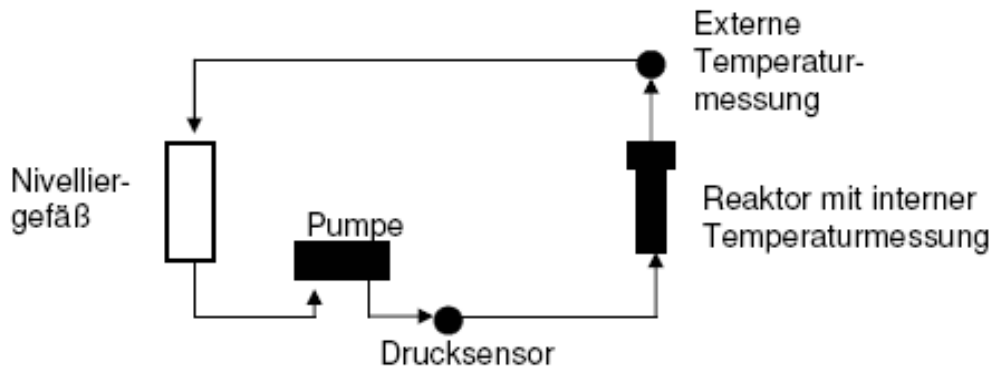


Abbildung 16: Flusschema für Durchflusseperimente.

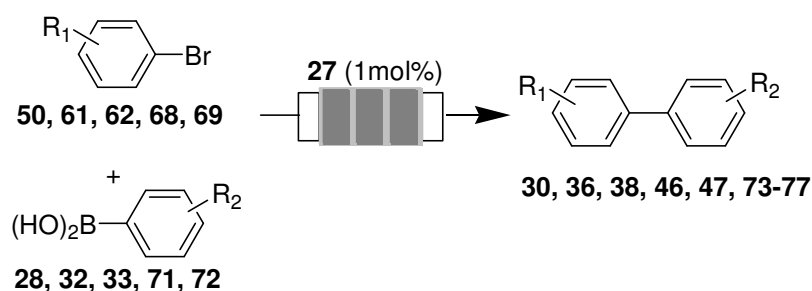
Der Raschig-Ring-Reaktor steht in drei unterschiedlichen Ausbaupvarianten zur Verfügung. Sie unterscheiden sich im Reaktormaterial, so dass der Reaktor unter vielfältigen Bedingungen einsetzbar ist. Variante 1 (Reaktormaterial VA-Stahl) ist die robusteste und kann unter thermischen Reaktionsbedingungen bis 200°C und Drücken bis 200bar genutzt werden. Bei Reaktionen, die mit VA-Stahl zu Nebenreaktionen führen, bieten sich die Varianten 2 und 3 an. Diese bestehen aus Peek (thermisch belastbar bis 100°C und ~2bar) bzw. glasfaserverstärktem Teflon (thermisch belastbar bis 150°C und 5-10 bar). Mit beiden Reaktoren sind Reaktionen in Mikrowellenfeldern möglich.

Ein weiterer Vorteil der neuen Reaktorbauweise ist die optimale Ausnutzung des in die Raschig-Ringe inkorporierten Polymers, das durch den konvektiven Fluss von den Substraten an allen Positionen erreicht werden kann. Durch das Hinzufügen oder Entfernen von Raschig-Ringen lassen sich sowohl die Katalysatormengen als auch die Substratmengen bei konstanter Katalysatorkonzentration steuern. Zusätzlich kommt es weder, wie bei den alten Reaktoren, zu einem Temperaturgradienten im Inneren des Reaktors, noch bauen sich Drücke bei Flussraten bis 100 mL/min auf. In dieser Arbeit wurde Reaktorvariante 1 für thermische Reaktionsbedingungen und Reaktorvarianten 2 und 3 für Reaktionen im Mikrowellenfeld verwendet. Die Wahl der Dichtungsringe zwischen den Raschig-Ringen und zum Verschließen des Reaktors fiel auf das Material Kalrez[®] (elastische Fluorpolymer). Dieses hat gegenüber den anderen verwendeten Materialien (Silikon, Viton) den Vorteil, dass es nur sehr gering in organischen Lösemitteln quillt, beständig gegen heiße Laugen und Basen ist und sich nicht in den verwendeten Substratkombinationen zersetzt. Werden anstelle der Kalrez[®]-Dichtungen die genauso chemikalienbeständigen Teflon[®]-Dichtungen verwendet, hat dieses den Nachteil, dass Teflon[®] nicht elastisch genug ist, um die Zwischenräume zwischen den Raschig-Ringen abzudichten.

3.1.6 Reaktionen im Durchfluss mit Palladium-Katalysator 27

Die Reaktionsbedingungen für die Heck- und Suzuki-Reaktionen mussten in Bezug auf die Homogenität der Reaktionslösung während der gesamten Reaktion (mit Ausnahme des Präkatalysators) optimiert werden, da es sonst zu Verstopfungen der Pumpe kam. Als optimale Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Reaktion im Durchfluss erwiesen sich CsF als Base in einem Lösemittelgemisch aus DMF/Wasser 10/1. Um die Homogenität der Reaktionslösung zu gewährleisten wurde bei einigen Substanzen noch Amylalkohol zugefügt. Der Lösemittelstrom wurde auf die angegebene Temperatur vorgeheizt, da die Kontaktzeiten im Reaktor nicht ausreichten um die gewünschten Temperaturen zu erreichen. Da es im Durchfluss nicht möglich war aktivierte Arylchloride in nennenswertem Umfang zu Biarylen umzusetzen, wurden die Arylbromide **50**, **61**, **62**, **68**, **69** verwendet. Viele Boronsäure konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten mit 4-Bromacetophenon als Kupplungspartner umgesetzt werden. Elektronisch desaktivierte Arylbromide (**61**, **68**, **69**) ergaben mit Phenylboronsäure moderate bis gute Ausbeuten. Sterisch anspruchsvolle Arylbromide wie 2,6-Dimethylbrombenzol ergaben mit Phenylboronsäure niedrige bis keine Ausbeuten. Als nicht geeignete Substrate für Kreuzkupplungen mit Katalysator **27** im Durchfluss und batch erwiesen sich 2-Bromthiazol, 3-Bromthiophen oder 2-Bromothiophenol.

Tabelle 4: Suzuki-Reaktionen im Durchfluss mit Katalysator 27; ^a Isolierte Ausbeuten, **Reaktionsbedingungen:** Boronsäure (1.5 Äq.), Arylbromid (1 Äq.), CsF (2.4 Äq.), Palladium-Katalysator **27** immobilisiert auf Raschig-Ringen (1 mol%; Beladung 3.57×10^{-5} mmol Pd/mg Ring), DMF/Wasser (10/1), 100 °C (vorgeheizt), Flussrate 2 mL/min; ^b in Klammern: Lösemittel: DMF/Wasser/Amylalkohol (10/1/1).



R₁= 4-C(O)Me (**50**), H (**62**), 4-Me (**68**), 4-OMe (**69**), 2-CN (**61**)

R₂= H (**28**), 4-SMe (**70**), 4-OMe (**71**), 3-CF₃ (**32**), 3,4-O₂CH₂ (**33**), 4-Cl (**72**)

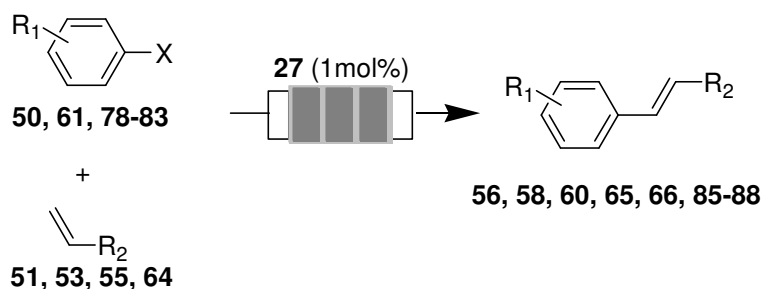
Arylbromid	Arylboronsäure	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute ^a [%]
	50 PhB(OH) ₂	28 9		30 91
	50	70 24 (24)		73 87 (70) ^b
	50	71 30.5 (3.5)		74 73 (71) ^b
	50	32 24		36 99
	50	33 3		38 94
	50 Cl-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂	72 24		75 98.6
PhBr	62 PhB(OH) ₂	28 24	Biphenyl	47 89
	68 PhB(OH) ₂	28 24		76 56
	69 PhB(OH) ₂	28 24		77 50
	61 PhB(OH) ₂	28 24		46 75

Katalysator **27** wies in der Suzuki-Reaktion von 4-Bromacetophenon und Phenylboronsäure im Durchfluss eine hohe Stabilität auf. Dabei wurde für jeden Durchlauf derselbe Raschig-Ring verwendet. Der Katalysator verlor über 6 Durchläufe 10% seiner Aktivität. Während des Stabilitätstests wurde der Katalysatoreintrag in die Produkte bestimmt. Er war mit 6.1% des eingesetzten Katalysators relativ hoch. Um einen Vergleich mit der identischen Reaktion

im batch-Verfahren zu erreichen, wurde die Reaktion unter Durchflussbedingungen im batch wiederholt. Der Palladiumeintrag war erwartungsgemäß mit 2.4% des eingesetzten Katalysators geringer als im Durchfluss, aber immer noch hoch. Dieses wird durch das koordinierende Lösemittel hervorgerufen. Generell sind die Werte im Verhältnis zu anderen Polymer-gebundenen Palladium-Katalysatoren wie z.B. PdEnCat[®] (Katalysatoreintrag in DMF >25%) sehr gering.¹²²

Für die ebenfalls im Durchfluss durchgeführten Heck-Reaktionen wurden als optimale Reaktionsbedingungen DMF als Lösemittel und Tri-*n*-butylamin anstelle von Triethylamin (batch-Bedingungen) als Base bei 120°C gefunden. Tri-*n*-butylamin hat gegenüber Triethylamin den Vorteil des höheren Siedepunktes und die Viskosität der Reaktionslösung nimmt ab, was sich positiv auf die Pumpenleistung auswirkt. Wie bei der Suzuki-Reaktion war die Reaktivität im Durchfluss geringer als im batch, so dass aktivierte Arylbromide nur mit guten Umsätzen und langen Reaktionszeiten umgesetzt werden konnten. Desaktivierte Arylbromide wie Phenylbromid, 2,6-Dimethylbenzobromid und 4-Bromisoquinolin reagierten mit Styrol nur in mangelhaften Ausbeuten. Als Folge wurden die aktiveren Aryliodide verwendet. Mit elektronenreichen und -armen Aryliodiden ließen sich diverse Alkene in nahezu quantitativer Ausbeute mit ausschließlicher *E*-Selektivität darstellen. Einzig bei der Kupplung von 4-Iodacetophenon mit Acrylnitril war ein *E/Z*-Verhältnis von 5:1 zu beobachten. Der Palladiumeintrag war mit 1.7% des eingesetzten Katalysators sehr gering. Die zum Teil sehr kurzen Reaktionszeiten boten die Option, die Lösung nicht zu zirkulieren sondern nur einmal mit einer geringeren Flussrate durch den Reaktor zu pumpen. Als Testreaktion diente die Umsetzung von 4-Iodacetophenon mit Cyclohexylacrylat mit einer Flussrate von 0.5 mL/min mit sonst identischen Reaktionsbedingungen. Zum Reaktionsende wurde mit DMF gespült. Man erhielt einen Umsatz von 94%. Diese Reaktionsbedingungen wurden genutzt, um in der Reaktion von 4-Iodacetophenon und Styrol die Katalysatorkonzentration herabzusetzen. Mit 0.1 mol% **27** konnten noch quantitative Umsätze erzielt werden, wohingegen mit 0.01 mol% **27** keine Reaktion mehr stattfand.

Tabelle 5: Heck-Reaktionen im Durchfluss mit Katalysator 27; ^a Isolierte Ausbeuten; wenn nicht anders angegeben hat sich nur das *E*-Isomer gebildet; *E/Z*-Verhältnis in Klammern; Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid (1 Äq.), Alken (3 Äq.), Tri-*n*-butylamin (3 Äq.), Palladium-Präkatalysator 27 (1 mol% immobilisiert auf Raschig-Ringen; Beladung 3.57×10^{-5} mmol Pd/mg Ring), DMF, 120 °C; Flussrate: 2 mL/min.



X= Br, R₁= 4-C(O)Me (**50**), 2-CN (**61**); X= I, R₁= 4-C(O)Me **78**, 4-Me **79**, 4-OMe **80**, 2-NH₂

81, 2-Iodthiophen **82**, H **83**

R₂= CO₂Cy **51**, CO₂^tBu **53**, CN **55**, Ph **64**

Arylhalogenid	Alken	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute ^a [%] ^a
50	64	84	24	72 (24:1)
61	64	65	24	64 (29:1)
78	51	56	2	99
78	53	58	4	99
78	55	60	4	97 (5:1)
79	64	85	24	97
80	64	86	23	92
81	64	87	6	99
82	64	88	8	94
83	64	Stilben 66	24	97

Die Stabilität des Katalysatorsystems **27** bei der Heck-Reaktion im Durchfluss wurde mit 4-Iodacetophenon und Cyclohexylacrylat getestet. Die Reaktion wurde zehn Mal ohne

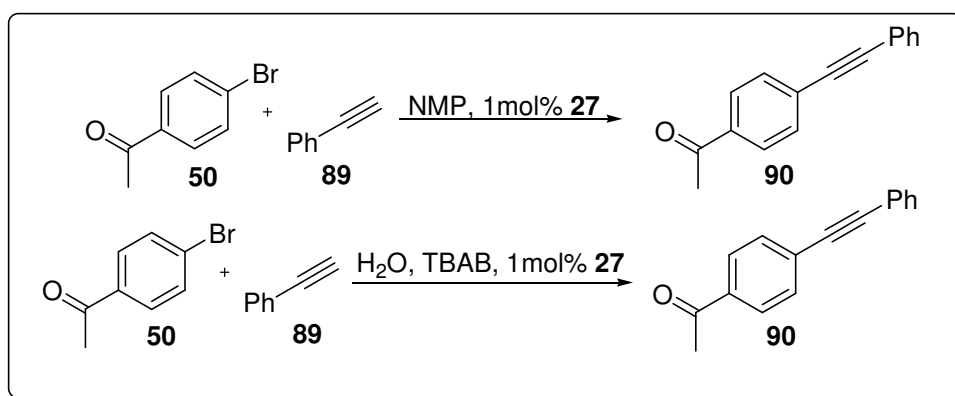
Aktivitätsverlust mit ein und demselben Raschig-Ring durchgeführt. Nach zehn Durchläufen konnte hier im Gegensatz zur Suzuki-Reaktion die Bildung von Palladium schwarz beobachtet werden, was durch die höheren Temperaturen erklärt werden kann.

Für die Regeneration der festen Phase wurde die inaktive Palladium-Spezies mit verdünnter Salzsäure gefolgt von 1N NaOH, Wasser, Methanol und Toluol vom Polymer gewaschen. Das gereinigte Polymer konnte danach direkt, wie oben beschrieben, mit frischem Katalysator beladen werden, ohne dass der Reaktor eine geringere Aktivität zeigte.

3.1.7 Sonogashira- und Dominoreaktionen mit Katalysator 27

3.1.7.1 Sonogashira-Reaktion

Präkatalysator **27** ist ebenfalls in der kupferfreien Variante der Sonogashira-Reaktion aktiv.¹²⁵ Hierbei wurde 4-Bromacetophenon mit Phenylacetylen umgesetzt. Um die optimalen Reaktionsbedingungen zu finden, wurde Präkatalysator **27** auf seine Stabilität in zwei unterschiedlichen Lösemitteln (NMP, Wasser) überprüft.¹²⁶ Wie in der folgenden Abbildung zu sehen ist, verlor Präkatalysator **27** sehr schnell an Aktivität. NMP entpuppte sich als das geeignetere Lösemittel, so dass die weiteren Versuche mit diesem durchgeführt wurden. Sterisch oder elektronisch anspruchsvolle Arylbromide wie 2-Cyanobrombenzol, 4-Cyanobrombenzol, Brombenzol, 4-Bromanisol, 2,6-Dimethylbrombenzol oder 3-Brom-4H-chromen-4-on konnten hierbei nur in schlechten Ausbeuten mit Phenylacetylen umgesetzt werden. Aktiviertere Arylchloride lieferten ebenfalls keine Umsätze mit Phenylacetylen.



Schema 17: Sonogashira-Reaktionen mit Katalysator 27 in Wasser und NMP.

¹²⁵ Reaktionsbedingungen für Katalysator **26** siehe: D.A. Alonso, C. Nájera, M.C. Pacheco, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 1146-1158

¹²⁶ Es wurden die in [125] für Katalysator **26** optimierten Reaktionsbedingungen verwendet.

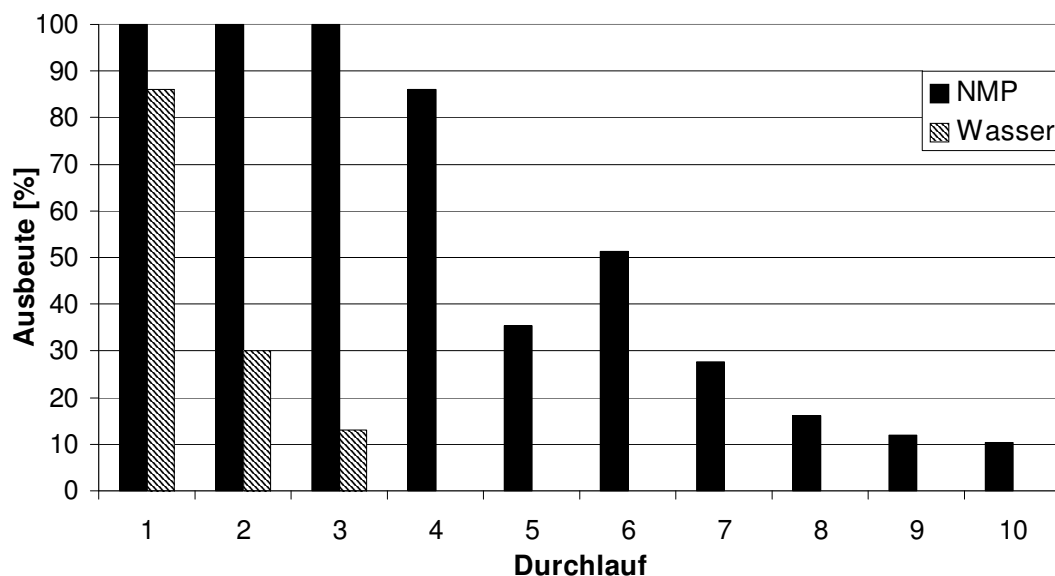


Abbildung 17: Stabilitätstest von Katalysator 27 in der Sonogashira Reaktion; Reaktionsbedingungen mit NMP: Arylhalogenid, Phenylacetylen (1.5 Äq.), TBAA (2 Äq.), 110°C, 1 mol% Katalysator 27; Reaktionsbedingungen mit Wasser: Arylhalogenid, Phenylacetylen (1.5 Äq.), TBAB (0.55 Äq.), Pyrollidin (2 Äq.), 110°C, 1 mol% Katalysator 27.

Auf Grund der geringen Aktivität von Katalysator 27 in der Sonogashira-Reaktion wurde dieses Teilprojekt nicht weiter verfolgt.

3.1.7.2 Dominoreaktionen

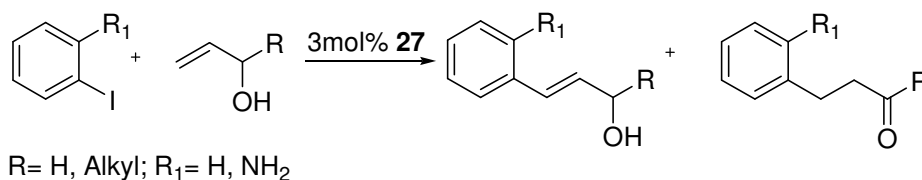
Palladium-katalysierte Dominoreaktionen bieten eine interessante Alternative um in einem Schritt strukturell komplexe Substanzen aufzubauen. Im vorliegenden Fall wurde eine Heck-Reaktion gefolgt von einer Doppelbindungsisomerisierung durchgeführt um ein Aldehyd/Keton aus einem Alkohol herzustellen. Das entstandene Keton wurde gleichzeitig mit einem Amin in das entsprechende Imin überführt.¹²⁷ Zur Reaktionsoptimierung wurde Iodbenzol mit Allylalkohol zu Hydrozimaldehyd umgesetzt. Die Reaktion erreichte innerhalb von 5 Minuten bei 150°C (Mikrowelle) einen quantitativen Umsatz. Es war nicht möglich, die Reaktion auf der Stufe der Heck-Reaktion (Zimtalkohol) zu stoppen. Mit den optimierten Bedingungen erfolgte die Umsetzung von 2-Iodanilin **81** mit 1-Phenyl-5-hexen-3-ol **92**¹²⁸ zum Azepinderivat **95** innerhalb von 5 Minuten (Mikrowellen) bzw. 2 Tagen (thermisch). Auch hier ist es nicht möglich die Reaktion auf der Stufe des Heck-Produktes oder des Ketons zu stoppen. Dieses wäre nur möglich wenn ein tertiärer Alkohol¹²⁸ verwendet worden wäre.


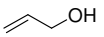
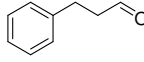

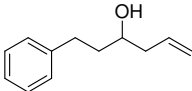
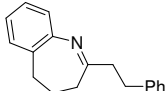

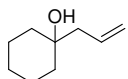
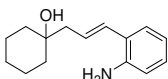
¹²⁷ G. Dyker, H. Markwith, *Synthesis*, **1998**, 1750-1754

¹²⁸ Die Darstellung der beiden Allylalkohole erfolgte in quantitativer Ausbeute aus der Carbonylkomponente mit Allylmagnesiumbromid.

Bei Verwendung von 1-Allylcyclohexanol **93** konnte das Heck-Produkt **96** in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Insgesamt war bei den durchgeführten Dominoreaktionen ein deutlicher Einfluss des dielektrischen Erhitzens im Vergleich zum thermischen Erhitzen bemerkbar.

Tabelle 6: Dominoreaktionen mit Katalysator 27; ^a isolierte Ausbeute; **Allgemeine Reaktionsbedingungen:** Katalysator **27** (3 mol%; 0.8 mmol Pd/g), LiCl (3 Äq.), Alken (1 Äq.), Aryliodid (1Äq.), Ethyldiisopropylamin (6 Äq.), DMF, $\mu\omega$, 150°C; ^b zusätzlich unter thermischen Bedingungen 120°C, 2d, >99%.



Aryliodid		Alken		Produkt		Ausbeute [%] ^a
	83		91		94	>99
	81		92		95	>99 ^b
	81		93		96	>99

3.1.8 Untersuchungen zur aktiven Katalysatorspezies

Es konnte bisher gezeigt werden, dass Polyvinylpyridin ein sehr geeignetes Trägermaterial ist, um Palladium-Katalysatoren wie **26**, koordinativ zu immobilisieren. Der immobilisierte Palladium-Komplex zeigte eine gute Aktivität in Suzuki- und Heck-Reaktionen. Hierbei trat in der Suzuki-Reaktion ein sehr geringer Palladiumeintrag in die Produkte auf (<2.1 ppb). Vergleicht man die Aktivität zwischen batch und Durchflussbetrieb wird deutlich, dass Palladium-Katalysator **27** im Durchfluss weniger aktiv ist. Dieses kann auf Grund des deutlichen Reaktivitätsunterschieds nicht allein auf die Verringerung der Reaktionstemperatur zurückgeführt werden. Um eine Aussage über die katalytisch aktive Spezies treffen zu können, wurden unterschiedliche Versuche wie heißer Filtrationstest, 3-Phasen-Test oder Versuche mit Metallscavengern durchgeführt. Diese Tests sollen zudem eine Aussage über die Heterogenität der Katalysatoren ermöglichen.¹²⁹

¹²⁹ Siehe Kapitel 1.2

Es lässt sich darüber spekulieren, ob PVP mit immobilisiertem Präkatalysator als Reservoir einer nicht identifizierten Pd(0)-Spezies dient (Schema 20, Seite 57). Dabei lässt sich die Tendenz zu einem geringen Metalleintrag mit einem scavenging der in Lösung gegangenen Metallspezies erklären. Dieses hat zur Folge, dass sich keine oder nur wenige große Palladium-Kolloide bilden können, die die Reaktion verlangsamen oder unterdrücken können. Ähnliche Beobachtungen konnten auch mit anorganischen Trägern wie Zeolithen, mesoporösem Silicagel oder Mordeniten gemacht werden.¹³⁰ Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass bei höheren Pd-Beladungen (0.8 mmol Pd/g Polymer) während der Reaktion der Anteil von Palladium von 0.08 ppm (30% Umsatz) auf 0.13 ppm zum Reaktionsende hin stieg. Darüber hinaus neigten diese Katalysatoren unter thermischem Stress (höhere Reaktionstemperaturen) schneller zur Bildung von inaktivem Palladium schwarz. Zusammengefasst bedeuten diese Ergebnisse, dass je höher die Palladium-Polymerbeladung ist, desto mehr Palladium geht während der Reaktion in die Lösung. Bei kinetischen Messungen (Reaktion Abbildung 18) erhielt man einen weiteren Hinweis darauf, dass es sich bei Katalysator **27** um einen Präkatalysator handelt. Bei abnehmenden Reaktionstemperaturen kam es zu einer immer längeren Aktivierungsphase. Bei 80°C (Abbildung 18) war eine deutliche Aktivierungsphase vorhanden, die bei 110°C nicht mehr sichtbar wurde (die Reaktion ist nach 5 Minuten quantitativ). Bei einer Temperaturabsenkung auf 40°C fand keine Reaktion mehr statt.

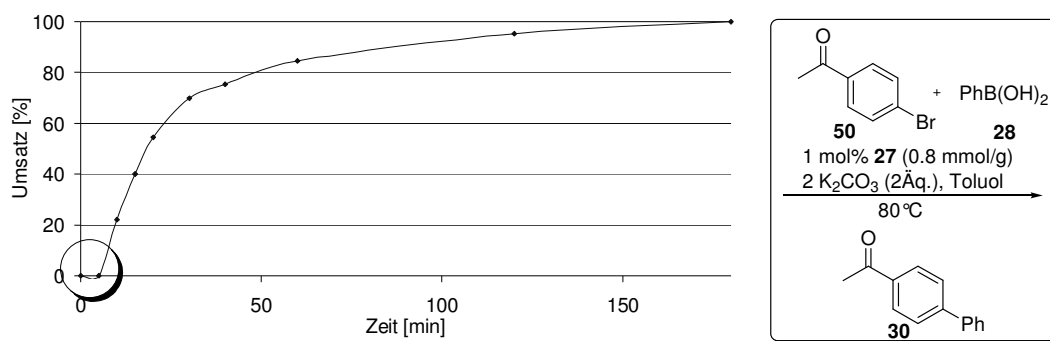
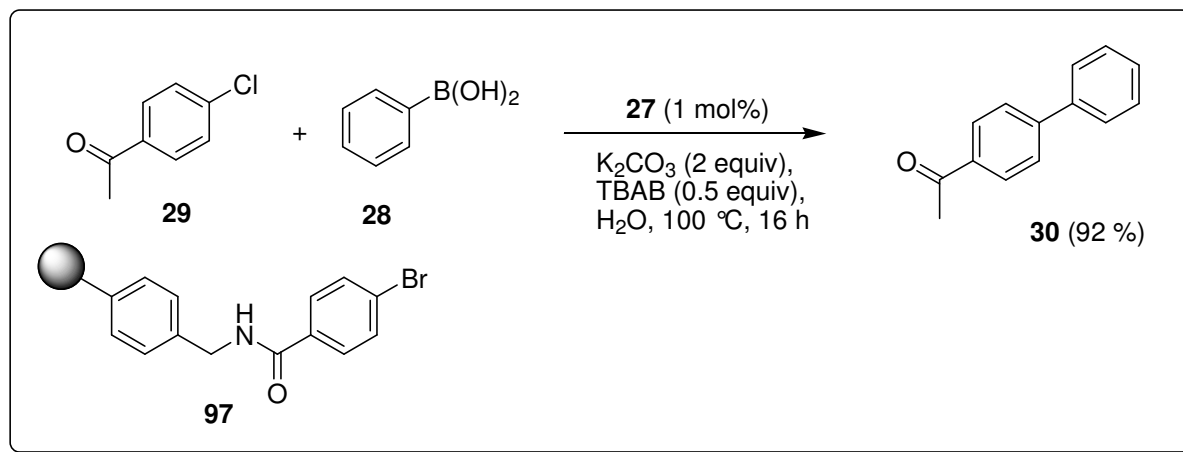


Abbildung 18: Kinetische Untersuchungen mit Katalysator **27** in der rechts dargestellten Suzuki-Reaktion.

¹³⁰ a) C. P. Mehnert, J. Y. Jing, *Chem. Commun.* **1997**, 2215-2216; b) C. P. Mehnert, D. W. Weaver, J. Y. Ying, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12289-12296; c) L. Djakovitch, H. Heise, K. Köhler, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *584*, 16-26; d) L. Djakovitch, K. Köhler, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5990-5999; e) R. Srivastava, N. Venkatathri, D. Srinivas, P. Ratnasamy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3649-3651; f) L. Li, J. Shi, J. Yan, *Chem. Commun.* **2004**, 1990-1991; g) M. Dams, L. Drijkoningen, D. de Vos, P. A. Jacobs, *Chem. Commun.* **2002**, 1062-1063. h) K. Mori, K. Yamaguchi, T. Hara, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11572-11573

Des Weiteren stellte sich die Frage über die Aktivität des in Lösung gegangenen Palladiums. Hierzu wurde ein heißer Filtrationstest durchgeführt. Der Katalysator wurde bei 50% Umsatz aus der heißen Reaktionslösung unter Schutzgas abfiltriert und das Fortschreiten der Reaktion überprüft. Zusätzlich wurde der Katalysator am Reaktionsende abfiltriert und in die Reaktionslösung neue Substrate gegeben. Bei beiden Versuchen konnte keine katalytische Aktivität festgestellt werden. Dieses bedeutet, dass es sich bei der in Lösung gegangenen Palladium-Spezies um eine unter den Reaktionsbedingungen inaktive Spezies handelt.

Um weitere Indizien für die doppelte Rolle der festen Phase sowohl als Träger als auch als Scavenger zu sammeln wurde der Drei-Phasen-Test durchgeführt.¹³¹ Hierbei wurde 4-Chloracetophenon mit Phenylboronsäure in Gegenwart von Festphasen-gebundener 4-Brombenzoesäure umgesetzt, wobei das Festphasen-gebundene Reagenz eine höhere Aktivität als das in Lösung vorliegende 4-Chloracetophenon besaß. Unter den typischen Reaktionsbedingungen konnte keine Reaktion mit dem Festphasen-gebundenen Arylbromid festgestellt werden. Dieses unterstützt die obigen Ergebnisse, dass die in Lösung gegangene Metallmenge entweder zu gering oder inaktiv war um eine Katalyse hervorzurufen. Außerdem lässt sie die Vermutung zu, dass die Reaktion an der Polymeroberfläche stattfinden muss.



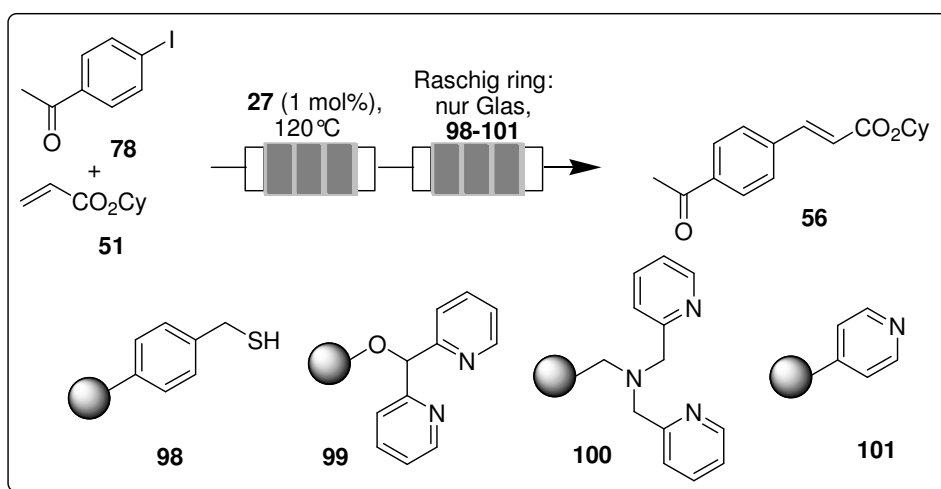
Schema 18: 3-Phasen-Test für die Überprüfung der Heterogenität von Katalysator **27**.

Um die geringere Reaktivität in den Durchflussexperimenten zu verstehen wurden 2 Raschig-Ring-Reaktoren in Reihe geschaltet. Im ersten Reaktor befanden sich der auf Polyvinylpyridin immobilisierte Palladium-Katalysator **27** (1 Raschig-Ring; Beladung $3.57 \cdot 10^{-5}$ mmol Pd/mg Ring, 10 μmol Pd/Ring), im zweiten Reaktor befanden sich mit funktionalisiertem Polymer beladene Raschig-Ringe, die bekanntermaßen als Metall-

¹³¹ J. Rebek, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 723-731

Scavenger wirken. Als Metall-Scavenger wurden Thiol **98**, bis-Pyridin **99**, Amino-bis-Pyridin **100** und PVP **101** ausgewählt.¹³² Als Testreaktion wurde die Umsetzung von 4-Iodacetophenon mit Cyclohexylacrylat gewählt. Um gleich bleibende Reaktionsbedingungen zu garantieren wurde die Reaktion einmal anstelle der potentiellen Metall-Scavenger **98-101** mit einem Raschig-Ring ohne Polymer (Dummy-Ring) durchgeführt.

Die Aktivität der Metall-Scavenger wurde nach der Reaktion untersucht. Dazu wurden diese erneut in der Reaktion eingesetzt, dieses Mal mit einem Dummy-Ring im ersten Reaktor. Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung zusammengefasst.



Schema 19: Schematische Darstellung der Scavenger-Versuche im Durchfluss; Allgemeine Reaktionsbedingungen: 4-Iodacetophenon (1 Äq.), Cyclohexylacrylat (3 Äq.), Tri-*n*-butylamin (3 Äq.), Pd-Präkatalysator **27** (1 mol%, immobilisiert auf Raschig-Ringen, Beladung 3.57×10^{-5} mmol Pd/mg Ring, 10 μ mol Pd/Raschig-Ring), DMF, 120°C, Flussrate: 2 mL/min. Beladung der Scavenger: **98**: 0.561 mmol/g (0.185 mmol/Raschig-Ring); **99**: 0.204 mmol/g (0.067 mmol/Raschig-Ring); **100**: 0.139 mmol/g (0.046 mmol/Raschig-Ring); **101**: 0.55 mmol/g (0.181 mmol/Raschig-Ring).

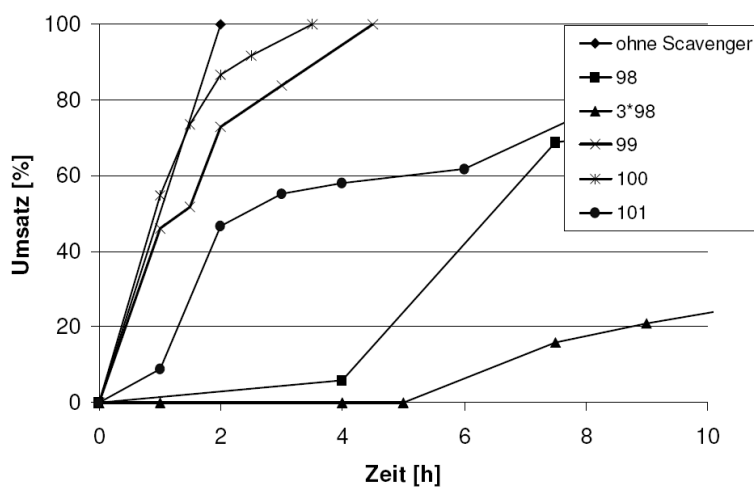
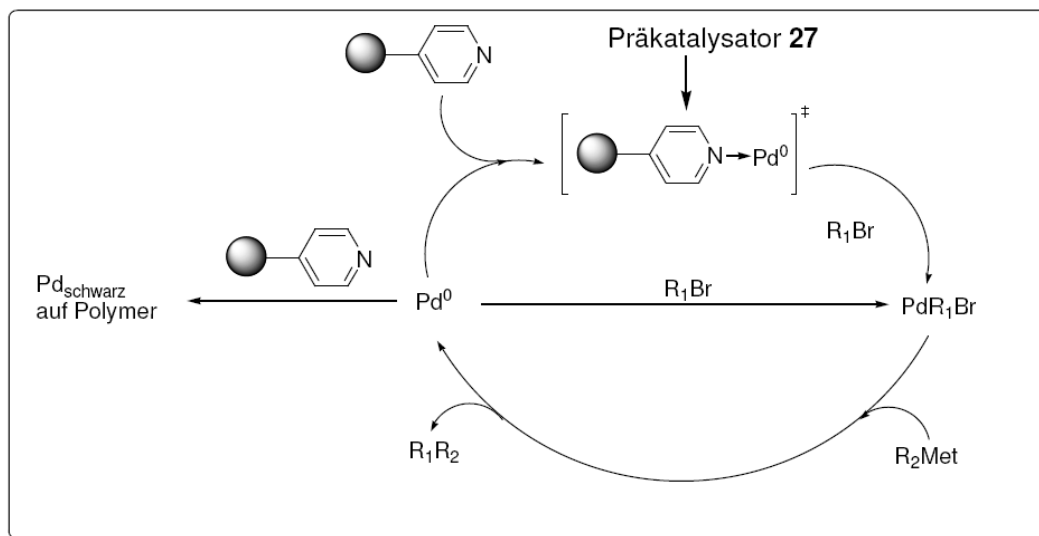


Abbildung 19: Reaktionsfortschritt der aus dem obigen Schema durchgeführten Heck-Reaktion.

¹³² Für Informationen über Scavenger-Polymere: www.sigma.de; Darstellung von Thiol **98** erfolgt aus einem Merrifield-Polymer durch Reaktion mit Thioharnstoff; die Polymere **99** und **100** wurden von Chelona erworben.

Die Testreaktion mit einem Dummy-Ring im zweiten Reaktor war nach 2h beendet, wohingegen die Reaktionen mit den unterschiedlichen Metallscavengern deutlich länger brauchten. Dieses lässt den Schluss zu, dass der aktive Katalysator zuerst in der Lösung von dem Metall-Scavenger abgefangen wurde bis dieser gesättigt war und danach erst die Reaktion starten konnte. Somit lag eine Reaktion in Lösung vor. Zusätzlich bestätigt dieses Experiment, dass das im ersten Reaktor vorgelegte PVP mit Palladium als ein Reservoir für den aktiven Katalysator diente. Diese Aussage wird durch die Tatsache unterstützt, dass eine erhöhte Konzentration an Metall-Scavenger die Reaktion weiter hinausgezögert hat. Die katalytische Aktivität der verwendeten Metall-Scavenger wurde unter den Reaktionsbedingungen überprüft, um zu klären, ob die benutzten Scavenger einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Reaktion haben. Dabei zeigte sich, dass bei dem Thiolscavenger **98** keine Aktivität vorhanden ist, bei den anderen drei Metallscavengern bei Raumtemperatur hingegen schon (100% in 4.5h mit *bis*-Pyridin **99**, 100% in 3.5h mit Amino-*bis*-Pyridin **100** und 80.7% für PVP **101** innerhalb von 24h). Diese Ergebnisse setzen die Werte aus Abbildung 19 zueinander in Relation, da es sich nur bei einem der Metall-Scavenger um einen Scavenger handelt, der unter den Reaktionsbedingungen keine katalytische Aktivität besitzt. Um quantitativ zu beweisen, dass die Scavenger Palladium aus der Reaktionslösung aufgenommen haben, wurde am Beispiel des Thiolrings die Menge des aus der Reaktionslösung aufgenommenen Palladiums bestimmt. Es stellte sich heraus, dass 94.5% des in Lösung gegangenen Palladiums nach der Reaktion am Scavenger gebunden war. Diese Ergebnisse unterstützen die Aussage, dass es sich bei PVP sowohl um ein Reservoir als auch um einen Scavenger handelt. Die Daten machen ebenfalls deutlich, dass es sich bei der aus der Lösung aufgenommenen Metallspezies nicht mehr um die Ausgangsverbindung handelt, da diese erst bei 80°C katalytische Aktivität zeigt und bei Raumtemperatur vollkommen inaktiv ist.

Aus diesen Daten wird ersichtlich, dass entweder durch die Scherkräfte des konvektiven Flusses im Durchfluss der aktive Katalysator von der Polymeroberfläche entfernt wird und die Reaktion in Lösung stattfindet, oder die Katalyse erst stattfindet nachdem der Metallkomplex erneut vom PVP aufgenommen und in einen aktiveren Komplex umgewandelt wurde. Aus den gewonnenen Daten lässt sich der in der folgenden Abbildung dargestellte Katalyseprozess vorschlagen. Dieser Prozess erklärt gleichzeitig die geringere Aktivität des Präkatalysators im Durchfluss



Schema 20: Möglicher Reaktionsmechanismus für Katalysator 27; $\text{R}_1 = \text{Aryl}$, $\text{R}_2 = \text{Aryl}$, $\text{Met} = \text{Metall}$, z.B. Bor .

3.1.9 Zusammenfassung zu koordinativ gebundenem Nájera-Katalysator 27

Es konnte gezeigt werden, dass Polyvinylpyridin ein guter Kandidat ist, um Nájera-Katalysator **26** an der festen Phase zu immobilisieren. Der Katalysator konnte im Batch sowohl unter thermischen als auch unter Mikrowellenbedingungen eingesetzt werden. Der Präkatalysator konnte im Durchfluss in Suzuki- und Heck-Reaktionen verwendet werden. Dominoreaktionen können in exzellenten Ausbeuten durchgeführt werden. Eine geringere Aktivität konnte in der Sonogashira-Reaktion beobachtet werden. Durch diverse Untersuchungen konnte ein Einblick in die Funktionsweise des Katalysators gewonnen werden. Dabei wurde gezeigt, dass die feste Phase sowohl als Reservoir für den aktiven Katalysator, als auch als Scavenger für Palladium dient. Es gilt, in Zukunft zu zeigen, dass es sich bei Polyvinylpyridin um eine allgemein nutzbare feste Phase handelt, die Palladium- und andere Übergangsmetall-Katalysatoren koordinativ immobilisieren kann.

3.1.10 Einleitung zu koordinativ immobilisierten Palladium-Carbenkatalysatoren

Ein weiterer Palladium-Katalysator, der auf PVP immobilisiert werden kann, ist der von Organ und Mitarbeitern entwickelte PEPPSI[®]-Katalysator **102** (PEPPSI: pyridine-enhanced precatalyst preparation, stabilization and initiation). Er zeigt in Lösung bei C-C- oder C-N-Kreuzkupplungen, wie Suzuki-, Negishi-, Kumada- oder Hartwig-Buchwald-Reaktionen sehr

hohe Aktivität und ist, wie viele Carben-Katalysatoren, unempfindlich gegenüber Luft.¹³³ Auf Grund dieser Eigenschaften ist der PEPPSI®-Katalysator gut für die Immobilisierung an PVP über einen Ligandenaustausch geeignet. Es besteht die Hoffnung, dass der heterogene Katalysator eine vergleichbare Aktivität in C-C- und C-N-Kreuzkupplungen wie die homogene Variante zeigt. Mit Hilfe dieses neuen Katalysators sollen mehrere Konzepte, wie Darstellung eines neuartigen heterogenen Katalysators und Reaktionen im batch- und Durchfluss-Modus miteinander vereint werden.



Abbildung 20: Übersicht über die in diesem Kapitel zusammengeführten „enabling-Technologien“.

3.1.11 Immobilisierung von Palladium-Katalysator 102 an Polyvinylpyridin

Die Immobilisierung von PEPPSI®-Katalysator **102** an PVP in Polymer-quehlenden Lösemitteln wie DMSO oder Toluol lieferte sehr geringe Ausbeuten und nicht sehr aktive Katalysatoren. Die Beladung in Dichlormethan erwies sich mit einer Ausbeute von 15% nach 15h mit einem Verhältnis von Pyridin zu Katalysator 160/1 (Beladungsbestimmung erfolgte gravimetrisch und mit ICP-MS) als am effektivsten. Die schlechten Ausbeuten sollten sich durch die elektronische Struktur des koordinierenden Liganden erklären lassen, da sich die HOMO`s der Liganden nicht stark voneinander unterscheiden. Um höhere Beladungen zu erreichen, kann eine *in situ* Immobilisierung von PdCl₂ und SIPr*HCl in Betracht gezogen werden, die aus Zeitgründen im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt wurde.

¹³³ a) N. Hadei, E.A.B. Kantchev, C.J. O'Brien, M.G. Organ, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1991-1994; b) M.G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E.A.B. Kantchev, C.J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 4749-4755; c) C.J. O'Brien, E.A.B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G.A. Chass, A. Lough, A.C. Hopkinson, M.G. Organ, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 4743-4748

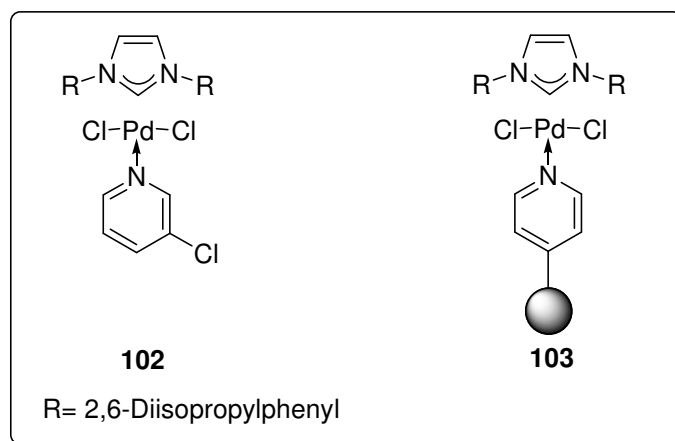
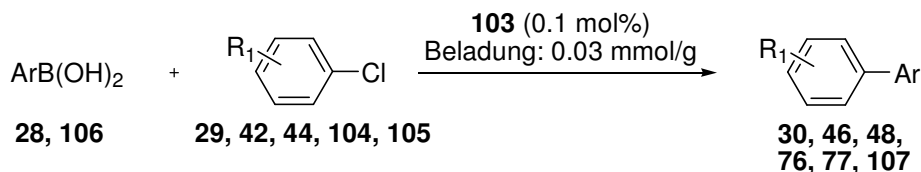


Abbildung 21: PEPPSI[®]-Katalysator **102** und koordinativ gebundener PEPPSI[®]-Katalysator **103**.

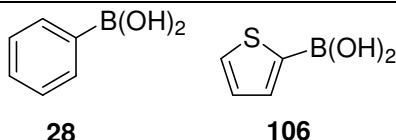
3.1.12 Anwendung in Palladium-katalysierten C-C- und C-N-Kreuzkupplungen

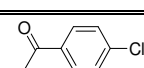
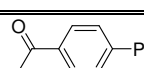




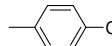

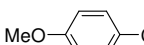
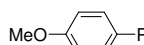
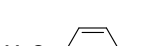
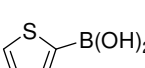
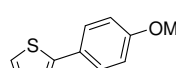
Die Aktivität des Katalysators **103** wurde in der Suzuki- und Hartwig-Buchwald-Reaktion mit Arylchloriden getestet. Optimale Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Reaktion von Arylchloriden mit Boronsäuren erhielt man mit einem Überschuss Boronsäure (1.2 Äq.), KO^tBu als Base (1.3 Äq.) und Palladium-Katalysator **103** (0.1 mol%) in *i*-PrOH bei Raumtemperatur.¹³³ Mit diesen Reaktionsbedingungen ließen sich nicht nur aktivierte (z.B. 4-Chloracetophenon) sondern auch sterisch desaktivierte (z.B. 2,6-Dimethylchlorbenzol) und elektronisch desaktivierte Arylchloride (z.B. 4-Chloranisol) bei Raumtemperatur mit Phenylboronsäure in quantitativen Ausbeuten in die entsprechenden Biaryle überführen. Mit Katalysator **103** konnte man auch das Kupplungsprodukt aus der stark desaktivierten Boronsäure **106** und 4-Chloranisol **105** in 67% Ausbeute nach 20h erhalten. Die Reaktionszeiten waren hierbei mit 1h für aktivierte Arylchloride und 15-20h für desaktivierte Arylchloride sehr kurz.

Tabelle 7: Suzuki-Reaktionen mit Katalysator 103 unter batch-Bedingungen; ^a Isolierte Ausbeuten, Reaktionsbedingungen: Boronsäure (1.2 Äq.), Arylchlorid (1 Äq.), KO^tBu (1.3 Äq.), Palladium-Katalysator 103 (0.1 mol%, immobilisiert auf Polymerpulver, Beladung 0.03 mmol Pd/g Pulver), *i*-PrOH, 20°C.



R₁= 4-C(O)Me **29**, 2,6-Dimethyl **44**, 2-CN **42**, 4-Me **104**, 4-OMe **105**

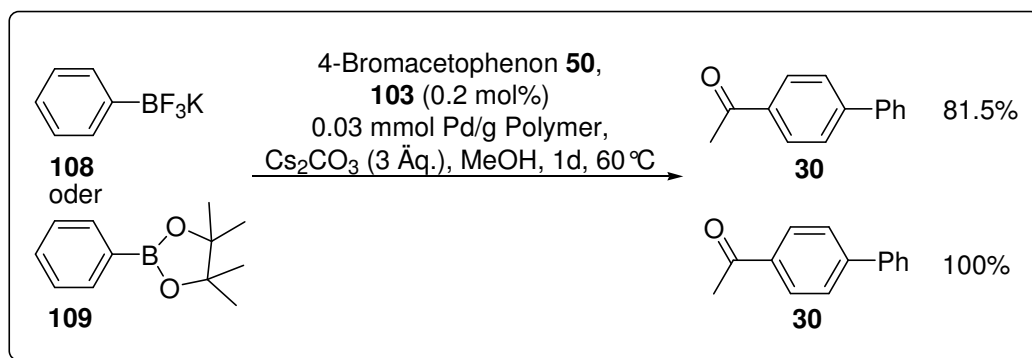


Arylchlorid	Boronsäure	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute ^a [%]
 29	PhB(OH) ₂ 28	 30	1	>99
 44	PhB(OH) ₂ 28	 48	15	>99
 42	PhB(OH) ₂ 28	 46	20	72.7
 104	PhB(OH) ₂ 28	 76	1	>99
 105	PhB(OH) ₂ 28	 77	18	>99
 105	 106	 107	20	67

Wie oben ersichtlich ist, zeigte Katalysator **103** in der Suzuki-Reaktion von Arylchloriden mit Boronsäuren sehr hohe Aktivität. Anstelle der Boronsäuren konnten, die im Verhältnis weniger reaktiven Borsalze und Boronsäureester verwendet werden. Diese beiden Substanzgruppen sind wichtige Synthesebausteine in Naturstoffsynthesen, da sie unter milden Reaktionsbedingungen und guten Ausbeuten dargestellt werden können.¹³⁴ Um diese Synthesebausteine in einer Suzuki-Reaktion umsetzen zu können, werden jedoch sehr aktive Katalysatorsysteme benötigt, die häufig Nachteile wie hohe Kosten oder Luftempfindlichkeit besitzen.

¹³⁴ S.R. Chemler, D. Trauner, S.J. Danishefsky, *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 4676-4701, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4544-4568

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (Schema 21) konnten mit Palladium-Katalysator **103** Borsalz **108** oder Boronsäureester **109** mit 4-Bromacetophenon in sehr guten (Borsalz **108**) bzw. exzellenten Ausbeuten (Borsäureester **109**) unter milden Reaktionsbedingungen in das Biaryl **30** überführt werden. Reaktionen mit Arylchloriden lieferten unbefriedigende Ergebnisse. Wurden anstelle von Borsalz **108** und Boronsäureester **109** die entsprechenden Benzylstrukturen verwendet konnten Ausbeuten von 28.6% (Borsalz) bzw. 14.6% (Boronsäureester) erreicht werden.



Schema 21: Suzuki-Reaktionen von Katalysator **103** mit Borsalz **108** bzw. Borsäureester **109**.

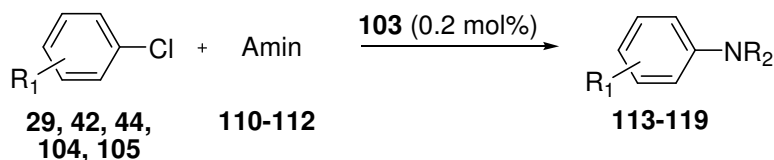
Für die Hartwig-Buchwald-Reaktion werden sehr aktive Katalysatorsysteme benötigt. Da sich Katalysator **103** in der Suzuki-Reaktion als sehr aktiv erwiesen hat, war zu erwarten, dass er auch in der Hartwig-Buchwald-Reaktion erfolgreich eingesetzt werden kann.

Wie bei den Suzuki-Reaktionen, konnten auch für die Hartwig-Buchwald-Reaktion für die Kupplung sehr milde Reaktionsbedingungen von Arylchloriden mit sekundären und primären aromatischen und aliphatischen Aminen gefunden werden (Tabelle 8). Mit 4-Chloracetophenon und Morpholin konnte innerhalb von 20h ein quantitativer Umsatz erzielt werden. Um die Aktivitätsgrenzen von Katalysator **103** feststellen zu können, wurden nun nur noch sterisch und/oder elektronisch desaktivierte Arylchloride verwendet, die mit Morpholin, *N*-Methylanilin und *n*-Butylamin zur Reaktion gebracht wurden. Mit diesen ließen sich gute bis sehr gute Ausbeuten erzielen mit Ausnahme des sterisch anspruchsvollen 2,6-Dimethylbenzolchlorids. In der Literatur sind nur wenige heterogene Katalysatoren bekannt, die, wie Katalysator **103**, für Hartwig-Buchwald-Reaktionen genutzt werden können.¹³⁵ Dieser war dazu sogar mit desaktivierten Arylchloriden in der Lage. Zudem ließ Katalysator **103** die Hartwig-Buchwald-Reaktionen nicht bei den üblichen 70-110 °C ablaufen, sondern bei Raumtemperatur. Dieses ist bisher nur mit den aktivsten Buchwald

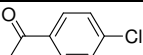

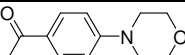


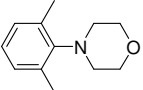


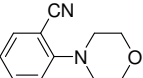
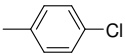

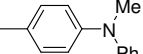
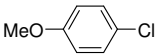

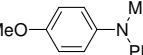
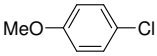

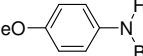
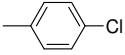

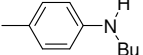
¹³⁵ C.A. Parrish, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3820-3827

-Liganden und einigen Carben-Liganden möglich.¹³⁶ Diese Vorzüge des Katalysators **103**, gepaart mit der kommerziellen Verfügbarkeit aller seiner Vorstufen macht Katalysator **103** zu einem interessanten Kandidaten für die Darstellung großer Substanzmengen.

Tabelle 8: Hartwig-Buchwald-Reaktionen mit Katalysator 103 unter batch-Bedingungen; ^a Isolierte Ausbeuten, Reaktionsbedingungen: Amin (1.1 Äq.), Arylchlorid (1 Äq.), KO^tBu (1.2 Äq.), Palladium-Katalysator **103** (0.2 mol%, immobilisiert auf Polymerpulver, Beladung 0.03 mmol Pd/g Pulver), DME, 50°C.



R₁= 4-C(O)Me **29**, 2,6-Dimethyl **44**, 2-CN **42**, 4-Me **104**, 4-OMe **105**

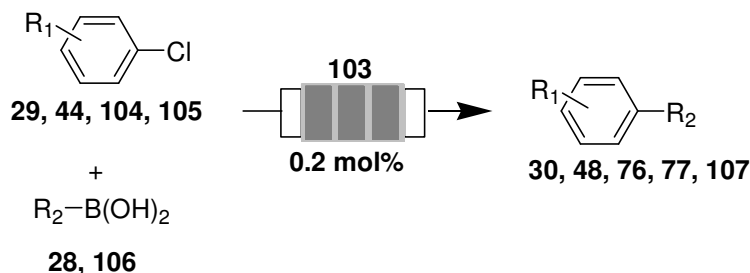
Arylchlorid	Amin	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute ^a [%]
 29	 110	 113	20	>99
 44	 110	 114	18	33.9
 42	 110	 115	19	68.6
 104	 111	 116	19	75.1
 105	 111	 117	19	88
 105	 112	 118	22	48.3
 104	 112	 119	22	65

Größere Substanzmengen ließen sich unter anderem in Durchflusssystemen darstellen. Um Katalysator **103** zu testen, wurde er auf die oben beschriebene Weise auf PVP-Raschig-Ringen immobilisiert und in Ring-Reaktoren im Durchfluss erprobt. Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 9) war es möglich, ebenfalls im Durchfluss aktivierte und desaktivierte Arylchloride mit Boronsäuren innerhalb von kurzen Reaktionszeiten zu Biarylen

¹³⁶ B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1599-1626

zu kuppeln. Um die Reaktionslösung zu homogenisieren und höhere Ausbeuten zu erreichen wurde anstelle von KO^tBu Kaliumamylat als Base verwendet. Längere Reaktionszeiten, höhere Basenkonzentrationen oder höhere Boronsäurekonzentrationen verbessern die Ausbeuten nicht.

Tabelle 9: Suzuki-Reaktionen mit Katalysator 103 unter Durchfluss-Bedingungen; ^a Isolierte Ausbeuten, Reaktionsbedingungen: Boronsäure (1.2 Äq.), Arylchlorid (1 Äq.), K-Amylat (1.2 Äq.), Palladium-Katalysator 103 immobilisiert auf Raschig-Ringen (0.2 mol%; Beladung 0.005 mmol Pd/mg Ring), *i*-PrOH, 80 °C (vorgeheizt), Flussrate 2 mL/min; ^b In Klammern Ausbeuten bei der Verwendung von KO^tBu .



$\text{R}_1 = 4\text{-C(O)Me (29), 2,6-Dimethyl (44), 4-Me (104), 4-OMe (105)}$

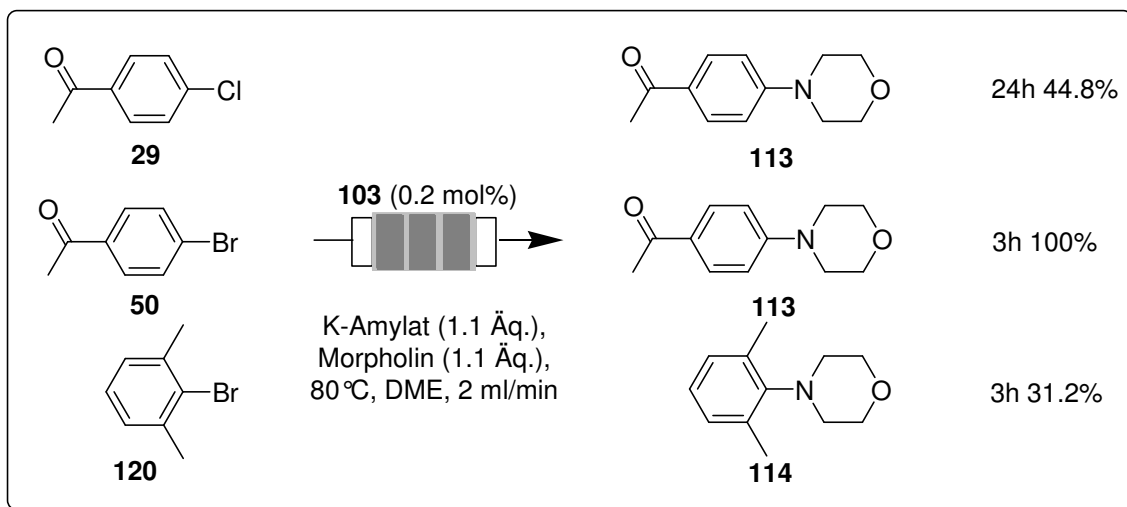
$\text{R}_2 = \text{Phenyl (28), 2-Thiophen (106)}$

Arylchlorid		Arylboronsäure		Produkt	Zeit [h]	Ausbeute ^a [%] ^b
	29	PhB(OH)_2	28		30	1.5 91.5 (81.6)
	44	PhB(OH)_2	28		48	2 66.1
	104	PhB(OH)_2	28		76	2 73.1
	105	PhB(OH)_2	28		77	2 93.6 (35.9)
	105		106		107	2.5 31.4

Auch hier lässt sich der bereits in Kapitel 3.1.6 beschriebene Trend beobachten, dass die Aktivität des Palladium-Katalysators im Durchfluss im Verhältnis zum batch geringer ist. Dieser Trend ist in der Suzuki-Reaktion nicht so stark ausgeprägt. Der generelle Aktivitätsverlust kann mit Hilfe der in den Kapiteln 3.1.6-3.1.8 genannten Gründe erklärt werden.

4-Chloracetophenon lieferte bei Hartwig-Buchwald-Reaktionen im Durchfluss nach langen Reaktionszeiten nur moderate Umsätze. Wurde anstelle des Arylchlorids das entsprechende

Arylbromid verwendet erreichte man mit Morpholin innerhalb von 3h quantitative Ausbeuten. Desaktivierte Arylbromide wie 2,6-Dimethylbrombenzol reagieren hingegen nur mäßig.



Schema 22: Hartwig-Buchwald-Reaktionen mit Katalysator **103** unter Durchfluss-Bedingungen.

Bei den Hartwig-Buchwald-Reaktionen wurden die Aktivitätsgrenzen des Katalysators **103** deutlich. So können bei diesen Reaktionen keine technischen, sondern nur absolutierte und entgaste Lösemittel verwendet werden. Dieses ist ein Indikator dafür, dass Katalysator **103** bei Durchfluss-Bedingungen sehr „gestresst“ ist, was sich in geringeren Ausbeuten widerspiegelt.

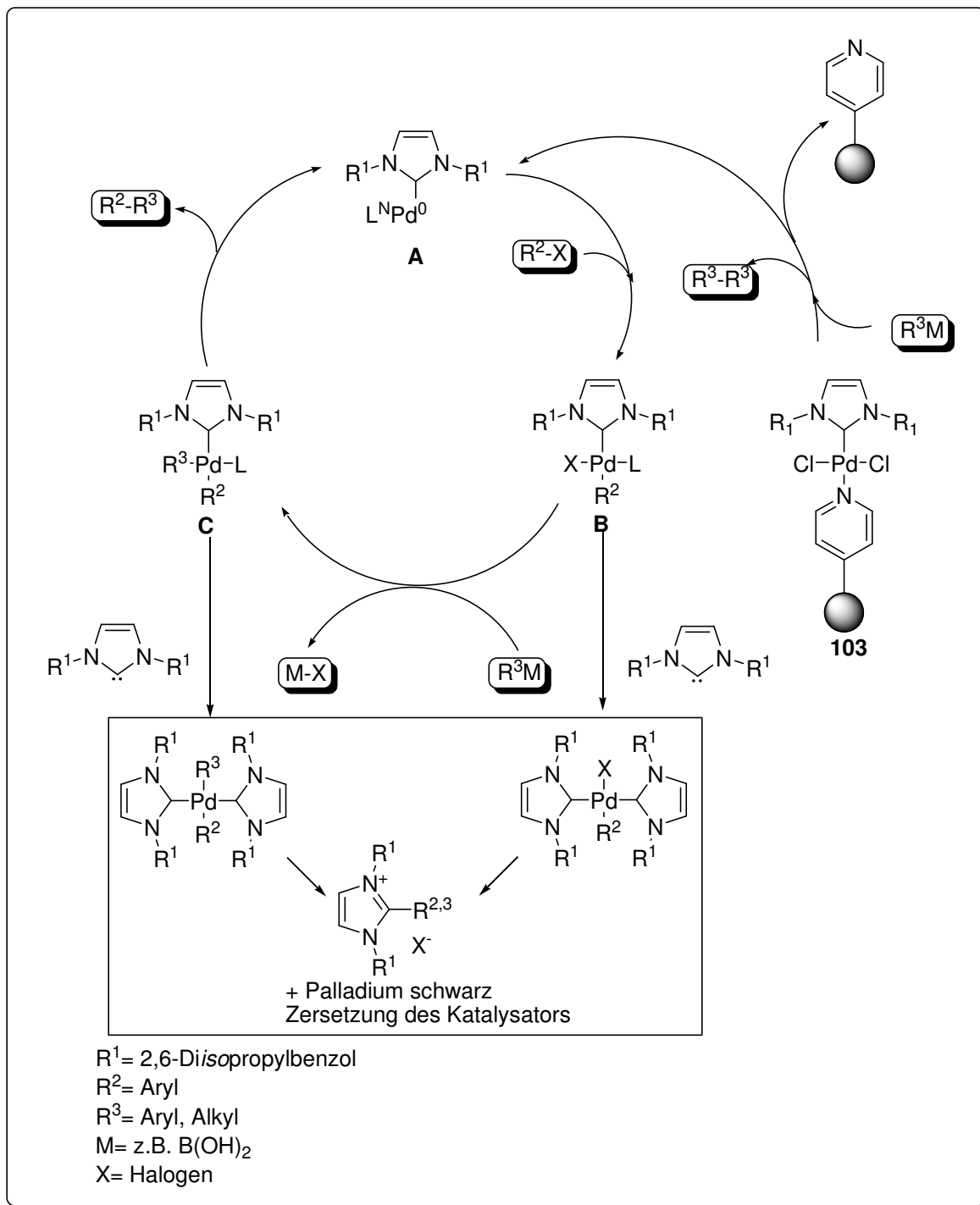
Ein Vergleich vom homogenen **102** und heterogenen Katalysator **103** ist mit den ermittelten Werten nicht möglich, da für PEPPSI[®]-Katalysator **102** in der Literatur nur Katalysatormengen von 1 mol% (Suzuki) und 1-4 mol% (Hartwig-Buchwald) angegeben werden.¹³³ Es konnten mit den in dieser Arbeit verwendeten Katalysatormengen (0.1 mol% (Suzuki) und 0.2 mol% (Hartwig-Buchwald)) innerhalb von kurzen Reaktionszeiten sehr gute Ausbeuten erreicht werden. Ein von Nolan verwendeter, zu PEPPSI[®]-Katalysator **102** sehr ähnlicher homogener Carbenkatalysator lieferte mit Katalysatormengen von $5 \cdot 10^{-5}$ -0.05 mol% ähnliche zu den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen.¹³⁷ Somit geben die für PEPPSI[®]-Katalysator **102** angegebenen Werte maximal nötige Katalysatorbeladungen an und ermöglichen keinen Vergleich zwischen Katalysator **102** und **103**.

¹³⁷ N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E.D. Stevens, N.M. Scott, S.P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4101-4111

3.1.13 Mechanismusbetrachtungen

Bei allen Reaktionen fällt auf, dass mit Katalysator **103** nur eine Reaktion durchgeführt werden kann. Im zweiten Durchlauf ist die Aktivität nur noch sehr gering. Dieses führt zu dem Schluss, dass Katalysator **103** nur ein Präkatalysator ist, der sich während der Reaktion so verändert, dass er nach der Reaktion nicht mehr vom Polymer in einer katalytisch aktiven Form aufgenommen werden kann. Mit Katalysator **103** wurden ebenfalls die in Kapitel 3.1.8 beschriebenen Scavenger-Versuche im Durchfluss durchgeführt. Als Testreaktion diente die Suzuki-Reaktion von 4-Chloracetophenon mit Phenylboronsäure mit Thiol **98** als Scavenger. Nach 5h hatte keine Reaktion eingesetzt. Dieses ist ein weiteres Indiz dafür, dass Katalysator **103** in Lösung arbeitet. Ein weiterer Hinweis dafür ist die starke Färbung der Reaktionslösungen während der Reaktion und das Entfärben zum Reaktionsende.

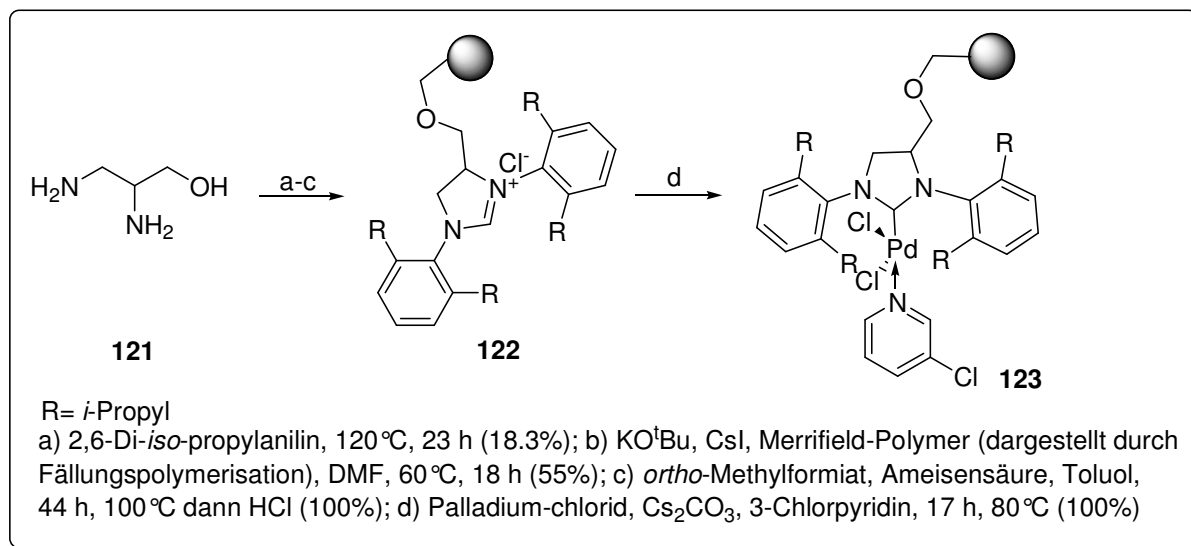
Die geringe Recyclingfähigkeit lässt sich durch das Design von Katalysator **103** erklären. Dieses ist so konzipiert, dass Katalysator **103** zuerst unter Freisetzung von der festen Phase zu Pd(0) reduziert wird. Der nun homogene aktive Katalysatorkomplex **A** durchläuft den Katalysezyklus mit oxidativer Addition **B**- Transmetallierung **C**- reduktive Eliminierung **A**. Nach der Reaktion wird der Katalysator in einer veränderten, weniger reaktiven Form von der festen Phase aufgenommen. Eine weitere mögliche Nebenreaktion ist die Bildung der beiden möglichen Biscarbene (Schema 23). Dabei handelt es sich um inaktive Katalysatorstufen die in dieser Form nicht von der festen Phase aufgenommen werden können und somit einen hohen Katalysatoreintrag in die Produkte verursachen und zu einer Desaktivierung des Katalysators führen.²¹ Eine Desaktivierung des Katalysators durch Wasser oder Luft kann ausgeschlossen werden, da unter Schutzgasbedingungen gearbeitet wurde.



Schema 23: Möglicher Katalysezyklus für Katalysator **103**; im Kasten sind inaktive Katalysatorzwischenstufen gezeigt.

Um die obigen Indizien und den postulierten Mechanismus weiter verifizieren zu können, wurde ein Festphasen-gebundenes Analogon von Palladium-Katalysator **103** dargestellt. Dieses wurde kovalent auf einem Merrifieldpolymer über den Carbenliganden immobilisiert. Um die obigen Aussagen zu unterstützen, durfte das Analogon nur eine geringere Aktivität als Katalysator **103** aufweisen, was dann auf einen Festphasen-gebundenen Katalysator

hinweisen würde. PEPPSI®-Analogon **123** wird über vier Stufen aus 2,6-Di-*iso*-propylanilin und 2,3-Diaminopropan-1-ol in 10.1% Ausbeute dargestellt (Schema 24).¹³⁸



Schema 24: Darstellung eines kovalent gebundenen PEPPSI®-Analogons **123**.

Palladium-Katalysator **123** wurde im Durchfluss in der Reaktion von 4-Bromacetophenon mit Phenylboronsäure erprobt. Es konnten in *n*-Butanol bei 100 °C nach 20h 53.9% Umsatz erzielt werden. Katalysator **123** zeigte in der Suzuki-Reaktion keine Umsätze mit Arylchloriden. Dieses unterstützt die Aussage, dass es sich hier im Gegensatz zu Katalysator **103** um einen Festphasen-gebundenen Katalysator handelt, da die geringe Veränderung (Linker am Arduengo-Carben und Fehlen der Doppelbindung) in der Katalysatorstruktur keine gravierenden Reaktivitätsunterschiede hervorrufen kann.

3.1.14 Zusammenfassung zu koordinativ an PVP gebundenem PEPPSI®-Katalysator

Mit Katalysator **103** konnte ein sehr aktiver Festphasen-gebundener Palladium-Präkatalysator dargestellt werden. Er ist in der Lage, unter sehr milden Bedingungen sterisch und elektronisch desaktivierte Arylchloride in Suzuki- und Hartwig-Buchwald-Reaktionen unter batch- und Durchfluss-Bedingungen umzusetzen. Auf Grund seines Designs mit der koordinativen Bindung des „Wegwerfliganden“ an PVP ist er nicht wieder verwendbar. Es konnte durch diverse Versuche nachgewiesen werden, dass Katalysator **103** ein Präkatalysator ist, der in Lösung arbeitet und nach der Reaktion wieder in einer inaktiveren Form an das Polymer gebunden wird.

¹³⁸ Darstellung analog zu Festphasen immobilisiertem Grubbs-Hoveyda-II-Katalysator: S. Randl, N. Buschmann, S.J. Connon, S. Blechert, *Synlett*, **2001**, 1547-1550

3.2 Ionisch-adsorptiv an Trimethylammonium-Polymere gebundene Palladium-Partikel

3.2.1 Einleitung zu Festphasen-gebundenen Palladium-Nanopartikeln

In den letzten Jahren ist die Rolle von Metall-Nanopartikeln, vor allem von Palladium(0)-Clustern, als katalytisch aktive Spezies immer wichtiger geworden.³⁴ Der Grund dafür ist ihre im Vergleich zu makroskopischen Materialien höhere Aktivität. Normalerweise werden die Nanopartikel durch Reduktion von Metallsalzen nach dem von Faraday entwickelten Verfahren dargestellt.³⁷ Die Nanopartikel agglomerieren dabei leicht und müssen durch Stabilisatoren wie Ammoniumsalze stabilisiert werden. Einen anderen Ansatz zu ihrer Darstellung bietet die Immobilisierung der Metallsalze auf Anionenaustauscherpolymeren (Funktionalität: Trimethylammoniumchlorid) mit anschließender Reduktion zur Pd(0)-Spezies. Dabei übernimmt der Anionentauscher eine doppelte Rolle. Einerseits wirkt die Trialkylammoniumankergruppe stabilisierend auf die Nanopartikel, andererseits kann die Ionenaustauschkapazität nach der Reduktion der Metallspezies zur Beladung mit weiteren Reagenzien genutzt werden.¹³⁹ Die so dargestellten Nanopartikel sind auf der Polymeroberfläche lokalisiert. Dabei stellt sich die Frage, ob sich durch eine Variation der polymeren Phase in Bezug auf unterschiedlichen Quervernetzergrad und unterschiedliche Kapazitäten verschieden große und somit verschieden aktive Palladium-Nanocluster darstellen lassen. Ist dieses möglich, wird ihre Aktivität und Stabilität unter batch- und Durchflussbedingungen mit unterschiedlichen Heizmethoden (thermisches und dielektrisches Erhitzen) in Transferhydrierungen und C-C-Kreuzkupplungen überprüft.

Im Folgenden werden die Bereiche Polymerdesign, Darstellung und Immobilisierung von Nanopartikeln, Reaktionen im Durchfluss und der Einsatz von Mikrowellen in der organischen Synthese miteinander vereint, um den optimalen Palladium-Katalysator für Anwendungen in kontinuierlich betriebenen Reaktoren zu finden.

¹³⁹ a) U. Kunz, H. Schönfeld, W. Solodenko, G. Jas, A. Kirschning, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2005**, *44*, 8458-8467; b) C. Besson, E.E. Finney, R.G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8179-8184



Abbildung 22: Übersicht über die in diesem Kapitel zusammengeführten „enabling-Technologien“.

3.2.2 Darstellung von Festphasen-gebundenen Palladium-Nanopartikeln

Die Darstellung von sieben unterschiedlich aminierten Polymeren (Anionenaustauscher) erfolgte durch radikalische Fällungspolymerisation. Diese unterschieden sich im Quervernetzergrad [5.3% DVB (Divinylbenzol) oder 30% DVB] und in dem Verhältnis der Monomerbausteine Styrol und VBC (Vinylbenzylchlorid).

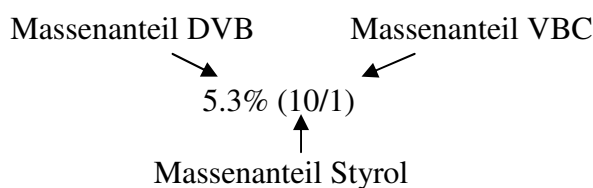
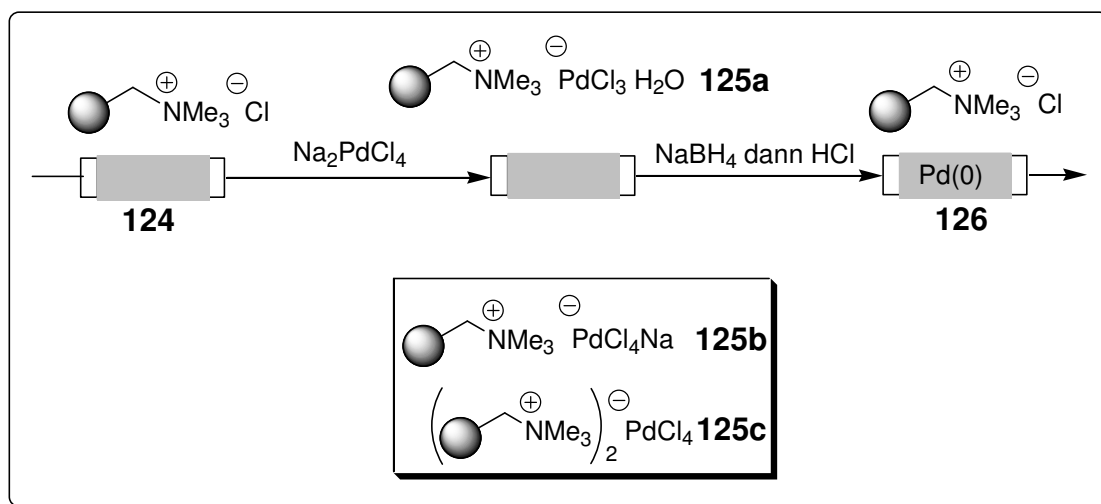


Abbildung 23: Erläuterung der Beschriftung für die aminierten Polymere.

Durch die Erhöhung des Styrolanteils wurde die Anzahl der funktionellen Gruppen auf der Polymeroberfläche verringert. Mit den beiden unterschiedlichen Quervernetzergraden erreicht man ein unterschiedliches Quellverhalten der Polymere.¹⁴⁰ Der Einfluss beider Faktoren auf die Bildung unterschiedlich großer Palladium-Partikel wurde untersucht. Die dazu notwendigen Palladium-Partikel wurden durch Immobilisierung von Natriumtetrachloropalladat an Anionenaustauschern **124** und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid hergestellt (Schema 25).⁸

¹⁴⁰ Exakte Werte für das Quellverhalten der unterschiedlichen Polymere finden sich in Kapitel 5.3.1



Schema 25: Darstellung von Palladium-Partikeln an aminierten Polymeren in Durchfluss-Reaktoren.

Die Stöchiometrie des Ionenaustauschs zwischen dem Polymer und Natriumtetrachloropalladat war bisher nicht bekannt. Prinzipiell konnten die drei Spezies **125a-125c** gebildet werden. Mit EPMA (Electron Probe Microanalysis) und EDXS (Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy) Messungen ließ sich das Palladium und Chlor-Profil auf der Polymeroberfläche messen, so dass sich Spezies **125a**, die durch ein gleiches Verhältnis zwischen ionischer Ankergruppe und Metallsalz entstand, als immobilisierte Spezies herausstellte. Diese wurde anschließend mit NaBH₄ (aq.) zu Pd(0) reduziert. Dabei war, wie im folgenden Beispiel erläutert, wichtig, ob die Borhydridreduktion unter konvektiven oder diffusiven Bedingungen stattfindet. Wurde eine Polymercharge [5.3% (0/1)] einmal unter diffusiven (Reduktion im batch), einmal unter konvektiven (Reduktion im Durchfluss mit Flussraten von 10 mL/min und 110 mL/min) Bedingungen reduziert, bilden sich unterschiedlich große Partikel. Diese wurden durch TEM-Messungen (Transmission Electron Microscopy) visualisiert. Unter konvektiven Bedingungen waren nur marginale Unterschiede (20-50 nm) in der Partikelgröße zu erkennen. Bei einer diffusiven Reduktion wurden Partikelgrößen von 35-100 nm gebildet. Diese Größenunterschiede lassen sich mit dem Zeitfaktor erklären. So haben die Palladium-Partikel durch die schnellere Reduktion unter konvektiven Bedingungen weniger Zeit zu agglomerieren, was zu den kleineren Partikeln führt. Da kleinere Metallpartikel eine höhere Reaktivität als größere aufweisen, werden die Reduktionen, der mit Palladium(II) beladenen Polymere zukünftig, im Durchfluss mit einer Flussrate von 10 mL/min durchgeführt. Der Trend, dass die katalytische Aktivität (mol Produkt/ mol Oberflächenatome pro Minute) steigt, wenn die Partikelgröße abnimmt, ist nicht nur ein Oberflächeneffekt, sondern auch von Störstellen und Ecken im Kristallgerüst abhängig, an denen die Reaktionen stattfinden.³⁴ Werden die Nanopartikel zu klein (3 nm ±

0.6 nm) sinkt ihre katalytische Aktivität, was mit einer stärkeren Adsorption der Intermediate erklärt werden kann.^{34, 141}

Des Weiteren wurde Hydrazin anstelle von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel verwendet, was aber größere Metallpartikel bildete.⁸ Die Palladiumbeladung der Polymere ist in der folgenden Grafik angegeben und korreliert gut mit der Anzahl der funktionellen Gruppen der unterschiedlichen Polymere.

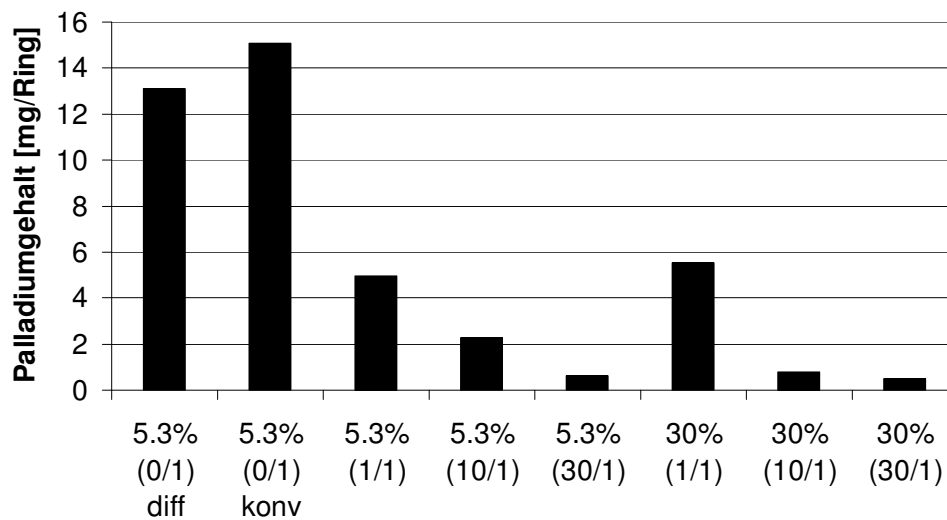


Abbildung 24: Palladiumgehalt nach der Reduktion der einzelnen aminierten Polymere (in Raschig-Ringen); diff bedeutet diffusiv beladen, konv bedeutet konvektiv beladen; Messung erfolgte mittels AAS.

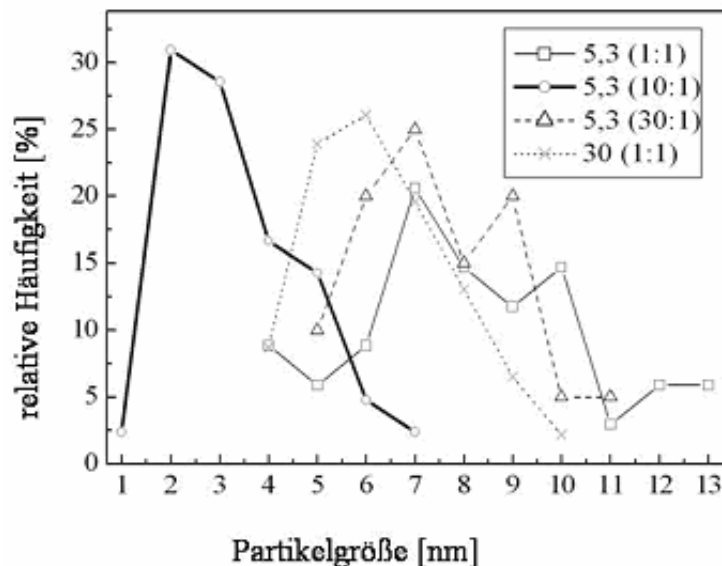


Abbildung 25: Partikelgrößenverteilung der Palladium-Nanopartikel an unterschiedlichen Polymeren.

In der Folge wurde der Einfluss der polymeren Phase auf die Größenverteilung der Metallpartikel untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass bei konstantem Quervernetzergrad eine Verringerung der Anzahl der Ammoniumgruppen zu kleineren Partikeln führte. Wurde

¹⁴¹ Y. Li, E. Boone, M.A. El-Sayed, *Langmuir*, **2002**, 18,4921-4925

der Quervernetzergrad erhöht, resultierten daraus noch kleinere Partikel. Von den stark verdünnten Polymeren [30% (10/1) und 30% (30/1)] konnten keine TEM-Fotos der Metallpartikel gemacht werden, da die Auflösung des Mikroskops für die scheinbar sehr kleinen Partikel zu gering ist. In Abbildung 26 sind die TEM-Fotos der 6 unterschiedlichen Polymere zu sehen.

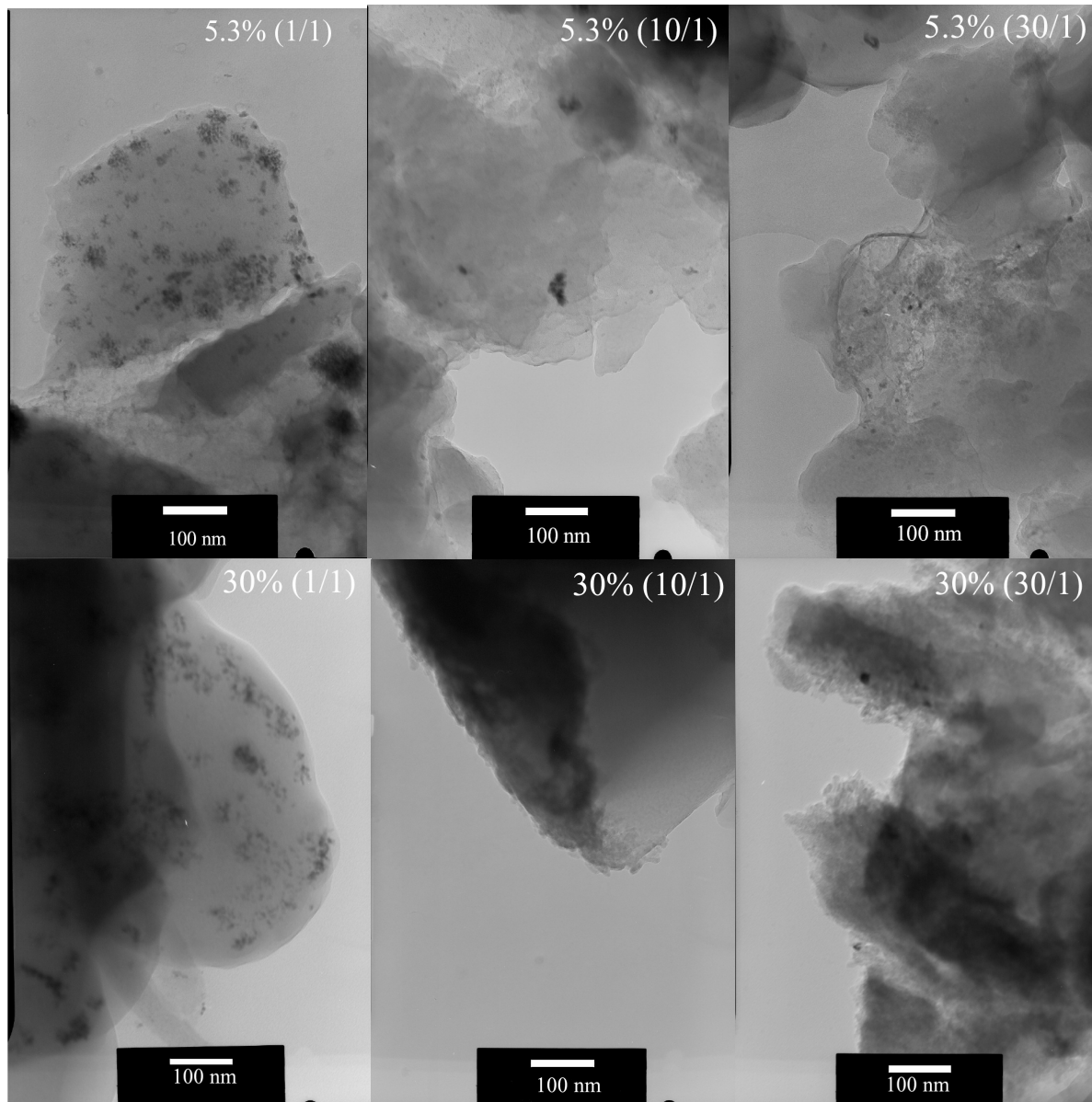


Abbildung 26: TEM-Fotos von unterschiedlichen, mit Palladium beladenen Polymeren; schwarz: Palladium-Partikel; helle Bereiche zeigen das Polymergerüst. TEM-Aufnahmen wurden im Institut für physikalische Chemie Leibniz Universität Hannover aufgenommen.

Von den unverdünnten Polymeren wurden zusätzlich hochaufgelöste TEM-Fotos aufgenommen. Auf diesen ist ersichtlich, dass es sich bei den Palladium-Partikeln um Agglomerate von Palladium-Nanoclustern handelt. Die Nanocluster zeigen keine Vorzugsorientierung. Mit einer EDXS-Messung konnte eindeutig bewiesen werden, dass es sich bei den Metallclustern um Palladium handelt.

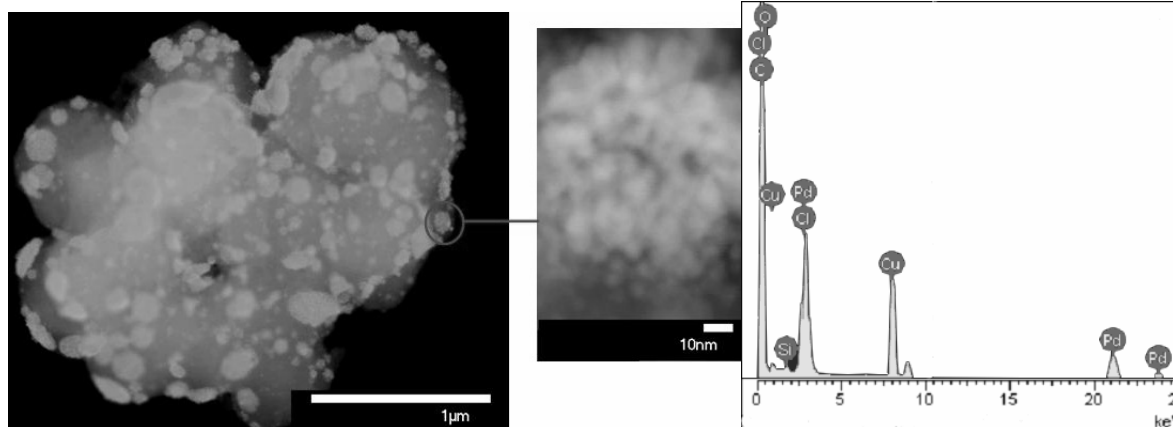
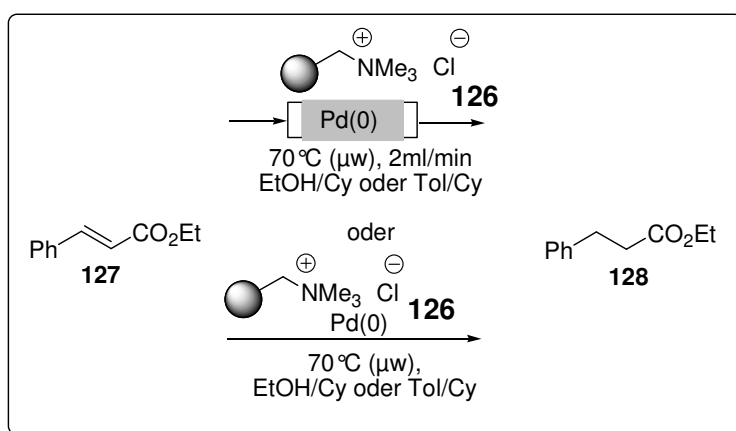


Abbildung 27: TEM-Foto von Palladium-Nanopartikeln und EDXS-Messung (rechts) des Partikels; Palladium-Partikel in TEM-Foto weiß, hellgrau: Polymergerüst.

3.2.3 Anwendung der Palladium-Nanopartikel in der Transferhydrierung von Zimtsäureethylester

Die Aktivität und Stabilität der unterschiedlichen polymeren Phasen mit verschiedenen großen Palladium-Nanopartikeln/-agglomeraten wurde in der Transferhydrierung von Zimtsäureethylester überprüft. Hierbei wurden vier unterschiedliche Faktoren berücksichtigt:

- Reaktion im batch
- Reaktion im Durchfluss
- Reaktion mit thermischem Erhitzen und Erhitzen im Mikrowellenfeld
- Verwendung eines mikrowellentransparenten und eines gut mikrowellen-
-absorbierenden Lösungsmittelgemischs



Schema 26: Transferhydrierung von Zimtsäureethylester 127 mit Cyclohexen (Cy) in Ethanol (EtOH) oder Toluol (Tol) unter batch- und Durchfluss-Bedingungen mit dielektrischem oder thermischem Erhitzen.

Um den Einfluss der einzelnen verwendeten Materialien im Mikrowellenfeld zu berücksichtigen wurden diese in CCl_4 erhitzt. Hierbei zeigte sich, dass die Temperatur nach 5 Minuten Einstrahlung mit 100W im Verhältnis zu reinem CCl_4 beim Reaktormaterial um 10°C , bei Raschig-Ringen ohne Polymer um 15°C , bei aminierten Raschig-Ringen um 50°C und bei palladierten Raschig-Ringen um 40°C (nach 1 Minute) anstieg.

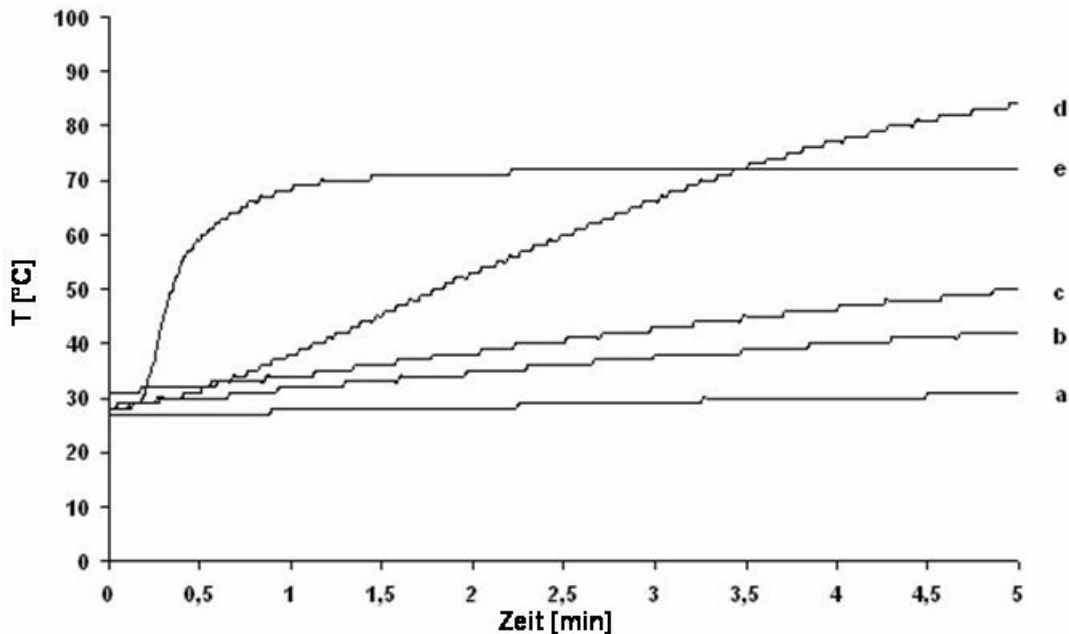


Abbildung 28: Heizprofile von a) reinem CCl_4 , b) PEEK mit CCl_4 , c) Raschig-Ringen ohne Polymer, d) Raschig-Ringen mit aminiertem Polymer, e) palladierten Raschig-Ringen beim dielektrischen Erhitzen mit 100W.

Dieses zeigt, dass die Metallpartikel in der Lage sind, Mikrowellenenergie aufzunehmen und in Wärme umzuwandeln. Für die Reaktionen wurden Lösemittelgemische aus EtOH/Cyclohexen (1/1 Volumenmischung mit $\tan \delta = 0.941$ für Ethanol) und Toluol/Cyclohexen (1/1 Volumenmischung mit $\tan \delta = 0.04$ für Toluol) verwendet. Wie es zu erwarten war, ließ sich das Lösungsmittelgemisch aus Ethanol/Cyclohexen deutlich besser erhitzen als das zweite Lösungsmittelgemisch.

Um alle gesammelten Daten miteinander vergleichen zu können wurde als zusammenfassende Größe die Reaktivität ($\text{mol Produkt} / \text{min} \cdot \text{g Pd}$) gewählt (Abbildung 29). Mit ihrer Hilfe ließ sich eine Beziehung zwischen der Größe der Palladium-Nanopartikel, der Heizmethode und der Reaktivität ermitteln. Für traditionelles Heizen ergab sich, je kleiner die Partikel sind, desto größer ist ihre Reaktivität:

Reaktivität: 5.3% (10/1) > 30% (1/1) > 5.3% (1/1) und 5.3% (30/1)

Partikelgröße: 5.3% (10/1) > 30% (1/1) > 5.3% (1/1) und 5.3% (30/1)

Entgegengesetztes zeigte sich für das Erhitzen im Mikrowellenfeld:

Reaktivität: 5.3% (1/1) und 5.3% (30/1) > 30% (1/1) > 5.3% (10/1)

Partikelgröße: 5.3% (1/1) und 5.3% (30/1) > 30% (1/1) > 5.3% (10/1)

Diese Ergebnisse belegen, dass kleinere Partikel unter thermischen Bedingungen die katalytische Aktivität des Katalysators erhöhen, wohingegen sie den „hot-spot“-Effekt im Mikrowellenfeld verringern. Dielektrisches Erhitzen erhöht die Reaktivität von Katalysator **126** im mikrowellenabsorbierenden Lösungsmittelgemisch im Verhältnis zum thermischen Erhitzen um den Faktor 6, wohingegen im mikrowellentransparenten Lösungsmittelgemisch die Reaktivität gegenüber thermischen Bedingungen um den Faktor 2 steigt. Zusätzlich steigt die Reaktivität bei konvektiven Bedingungen um das zwei- bis dreifache.

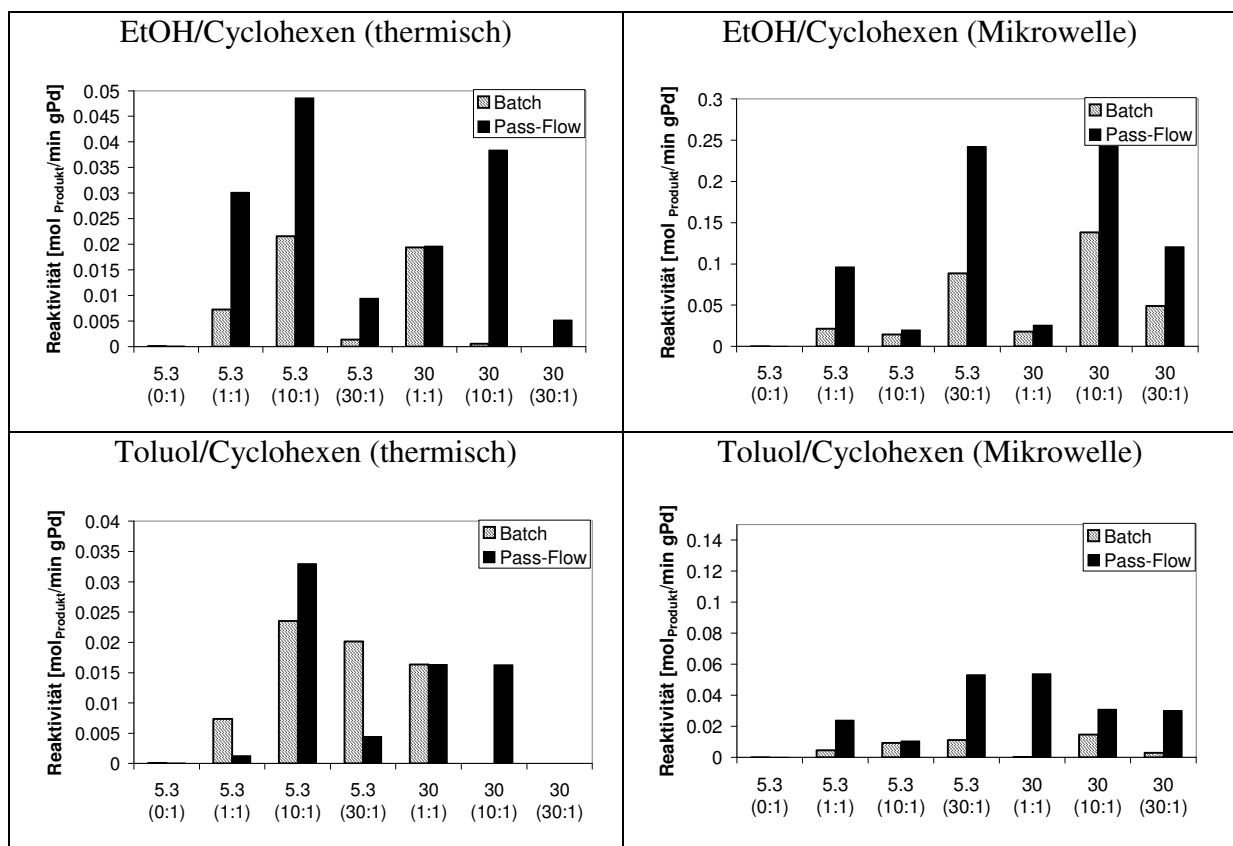


Abbildung 29: Reaktivitäten der palladierten Raschig-Ringe unter den unterschiedlichen verwendeten Bedingungen.

Nach den Reaktivitätsstudien wurden mit allen palladierten Polymeren Kinetikstudien durchgeführt. Eine Kinetik für Erhitzen im batch in EtOH/Cyclohexen unter thermischen Bedingungen ist exemplarisch in Abbildung 30 aufgeführt (andere Kinetiken sind in Kapitel

5.3.2 illustriert). Bei allen Reaktionen (auch den nicht gezeigten) war zu Beginn ein hoher Reaktionsumsatz vorhanden, der gegen Ende der Reaktion immer mehr abnahm. Die Bestandteile der Lösungsmittelgemische hatten einen deutlichen Einfluss auf die Reaktivität. Am Beispiel der palladierten Raschig-Ringe mit 5.3% DVB (0/1) wurde der Einfluss der einzelnen Lösungsmittelkomponenten untersucht. Mit reinem Ethanol oder Toluol fand keine Transferhydrierung statt. Wurde reines Cyclohexen verwendet, war fast kein Reaktionsumsatz (17%) vorhanden, wohingegen in den beiden Lösemittelgemischen unter identischen Bedingungen quantitative Umsätze erreicht werden konnten. Dieses zeigt, dass Ethanol und Toluol nicht nur als Beimischungen für die Mikrowelle interessant sind, sondern auch die Polymere quellen lassen und damit mehr katalytisch aktive Zentren für die Reaktion zur Verfügung stellen. Dabei quellen die Polymere in Toluol doppelt so stark wie in Ethanol (siehe Kapitel 5.3.1).

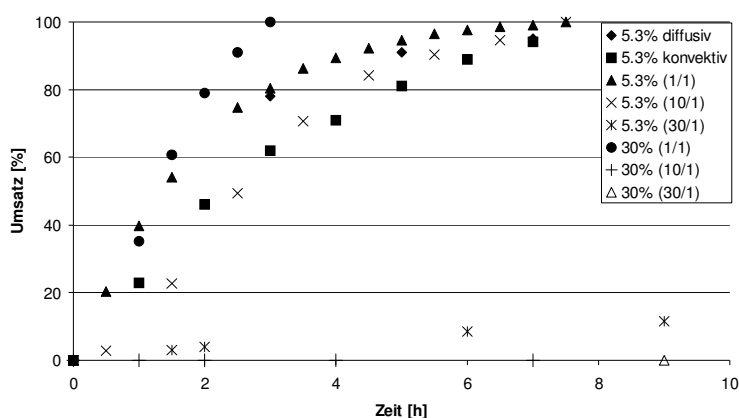


Abbildung 30: Kinetiken der unterschiedlichen palladierten Raschig-Ringe für die Transferhydrierung von Zimtsäureethylester unter batch Bedingungen mit EtOH/Cyclohexen und thermischem Erhitzen.

3.2.4 Stabilität von Palladium-Katalysator 126 in der Transferhydrierung

Trägerfixierte Nanopartikel sind für ihre große Stabilität bekannt.⁵³ Um diese zu messen, wurden mit jedem der acht Polymere jeweils 10 Durchläufe (Transferhydrierung von Zimtsäureethylester) durchgeführt. Zudem wurden alle Versuchsreihen noch unter verschiedenen Bedingungen (batch, Durchfluss, thermisches und dielektrisches Erhitzen, 2 Lösemittelgemische) durchgeführt. Im batch-Modus ließen sich deutliche Trends erkennen, wobei zwischen den beiden Lösemittelsystemen unterschieden werden musste. So lag in EtOH/Cyclohexen bei einem hohen Palladiumgehalt der Polymere eine sehr gute Stabilität vor. Bei den Polymeren mit geringem Palladiumgehalt kam es nach einigen Durchläufen zur Desaktivierung. Dieses war zu erwarten, da die geringere Anzahl aktiver Stellen sehr sensibel

auf jegliche Art von Desaktivierung reagiert. In Toluol/Cyclohexen war der gleiche Trend zu beobachten, wobei insgesamt eine erhöhte Stabilität vorhanden war. Diese lässt sich mit der geringeren Katalysatorreaktivität in Toluol/Cyclohexen erklären, was gleichzeitig bedeutet, dass der Katalysator weniger „Stress“ ausgesetzt ist und somit langsamer desaktiviert wird. Beim dielektrischen Erhitzen zeigten alle, bis auf die unverdünnten (5.3% 0/1) Katalysatoren, in beiden Lösungsmittelgemischen für 10 Durchläufe eine ausgeprägte Stabilität. Wie aus den Aufheizraten für die Raschig-Ringe ersichtlich ist, wurde ein Grossteil der Energie des elektromagnetischen Feldes von den Metallpartikeln aufgenommen, wodurch sich das Reaktionsmedium erwärmte. Das bedeutete viel „Stress“ für die Partikel und rief eine Desaktivierung des Katalysators hervor, so wie es auch bei den unverdünnten Polymeren der Fall war.

Im Durchfluss unterlag die Stabilität der Metallpartikel auf den einzelnen Polymeren keinem Trend. Mit vielen der Proben waren 10 Durchläufe ohne Aktivitätsverlust möglich. Die genauen Werte sind in Kapitel 5.3.2 angegeben.

Bekannte Gründe für die Desaktivierung von Metallpartikel auf festen Trägern sind:

- Die Bildung von Nebenprodukten, die den Katalysator vergiften
- Chemische Veränderungen des Metalls
- Physikalische Veränderungen des Metalls¹⁴²

Eine Desaktivierung durch die Bildung von Nebenprodukten, die den Katalysator vergiften, konnte bei der Testreaktion ausgeschlossen werden, da hier keine Reaktionsnebenprodukte entstanden sind. Eine Desaktivierung der Metallcluster durch das Lösemittel (Ethanol) konnte zum Teil beobachtet werden, konnte allerdings im Anschluss durch Trocknung im Vakuum (Desorption des Ethanol) umgekehrt werden.¹⁴³ Somit ist auch dieser Punkt ausgeschlossen.

Chemische Veränderungen des Metalls können ebenfalls weitgehend ausgeschlossen werden. So müssten sie entweder bei EDXS-Messungen der Polymere nach der Reaktion sichtbar werden, was nicht der Fall war, oder sich in hohen Metalleinträgen in die Produkte niederschlagen. Letzteres wurde jeweils nach dem fünften bzw. bei weniger Durchläufen nach dem letzten Durchlauf überprüft. Der Metalleintrag erwies sich mit Werten zwischen 0.001 und 0.9% des eingesetzten Katalysators als sehr gering. Zwei Ausnahmen bildeten die Produkte die 2.2 bzw. 4.1% der möglichen Palladiummenge enthielten. Diese Werte waren allesamt so gering, dass sie nur geringfügig zur Desaktivierung des Katalysators beitragen

¹⁴² siehe K. Mennecke, R. Cecilia, T.N. Glasnov, S. Gruhl, C. Vogt, A. Feldhoff, M.A.L. Vargas, C. O. Kappe, U. Kunz, A. Kirschning, *Manuskript in Vorbereitung*

¹⁴³ Metall-Nanopartikel können durch Reduktion von Metallvorstufen dargestellt werden, wobei die Oberfläche mit Alkoholmolekülen abgesättigt wird.

sollten. Der Palladiumeintrag von ähnlichen Katalysatoren (PdEnCat[®]) wurde von McQuade in unterschiedlichen Lösemitteln unter konvektiven Bedingungen untersucht.¹²² Im Verhältnis zu den dort angegebenen Werten, sind die von Katalysator **126** unter den unterschiedlichen Bedingungen erhaltenen Werte sehr gering.

Tabelle 10: Untersuchung des Metalleintrags in die Lösung bei der Transferhydrierung von Zimtsäureethylester; Angaben in ppm. Die Ermittlung der Daten erfolgte wie in Kapitel 5.3.2.1.5 angegeben.

Polymercharge	thermisches Erhitzen				Erhitzen im Mikrowellenfeld	
	EtOH		Toluol		EtOH	Toluol
	batch [ppm]	Durchfluss [ppm]	batch [ppm]	Durchfluss [ppm]	batch [ppm]	batch [ppm]
5.3% (0/1) diff				1.96		
5.3% (0/1) konv				40.37		
5.3% (1/1)	11.28	1.687	2.18	4.97	2.3	1.9
5.3% (10/1)	13.3	1.21	4.95	127.09	2.4	34
5.3% (30/1)	3.76	5.55	14.27	10	1.5	22
30% (1/1)	5.15	14.25	1.85	30	2.4	3
30% (10/1)	350.016	0.025	187.36	7.35	47	32
30% (30/1)	219.14	12.72	28.58	88.89	1	39

Tabelle 11: Untersuchung des Metalleintrags in die Lösung bei der Transferhydrierung von Zimtsäureethylester; Angaben in Prozent des eingesetzten Katalysators.

Polymercharge	thermisches Erhitzen				Erhitzen im Mikrowellenfeld	
	EtOH	Toluol	EtOH	Toluol	EtOH	Tol
	batch [%]	Durchfluss [%]	batch [%]	Durchfluss [%]	batch [%]	batch [%]
5.3% (0/1) diff				0.0006		
5.3% (0/1) konv				0.016		
5.3% (1/1)	0.0113	0.0017	0.0034	0.003	0.00168	0.00201
5.3% (10/1)	0.0283	0.0025	0.0115	0.4213	0.00682	0.0657
5.3% (30/1)	0.042	0.018	0.087	0.1326	0.015459	0.1602
30% (1/1)	0.0066	0.0076	0.0017	0.0392	0.00153	0.00474
30% (10/1)	2.1501	0.0002	0.2867	0.054	0.214	0.2602
30% (30/1)	4.1269	0.158	0.2845	0.8516	0.011	0.3663

Physikalische Veränderungen des Metalls können durch Sintern der Metallpartikel stattfinden. Um dieses zu überprüfen wurden von unverdünnten palladierten Polymeren (5.3% (0/1)) vor, nach dem ersten Durchlauf und nach 10 Durchläufen unter den unterschiedlichen Reaktionsbedingungen in Ethanol/Cyclohexen TEM-Analysen durchgeführt. Dabei war eine leichte Vergrößerung (~1 nm) der Palladium-Nanopartikel zu beobachten. Ein größerer Effekt war bei den Clustern zu beobachten. Diese agglomerierten unter thermischen Bedingungen zu größeren Clustern, wohingegen mit dielektrischem Erhitzen keine Agglomeration zu

beobachten war. Da bei diesen Proben kein Verlust der katalytischen Aktivität zu verzeichnen war, sollte ein Sintern der Metallkristallite ausgeschlossen sein. Es war nur ein „Wandern“ der Nanocluster auf der Oberfläche zu beobachten. Dabei war allerdings zu beachten, dass die TEM-Fotos nicht die reale Situation während der Reaktion wiedergaben, sondern den getrockneten und nicht den gequollenen Reaktionszustand der Polymere zeigten. Das kann deutliche Unterschiede in Bezug auf die Cluster hervorrufen, so dass diese nicht zwangsläufig als Agglomerate sondern auch als einzelne isolierte Nanopartikel vorliegen konnten. Für das Wandern der Agglomerate auf der Oberfläche kann es mehrere Gründe geben. So wurde bereits für Lösungen von Metall-Nanopartikeln beschrieben, dass nach einem dreistufigen Autokatalysezyklus ohne die Zugabe eines Stabilisators mit der Zeit und bei erhöhten Temperaturen eine Agglomeration stattfindet.¹³⁹ Dieser Autokatalysezyklus kann aufgrund der geringen räumlichen Entfernung der Nanopartikel auch auf der polymeren Phase stattfinden. Ein weiterer Grund kann der konvektive Fluidstrom sein, der Partikel an einer Position entfernt und an anderer Position zu größeren Agglomeraten anlagert.

Bei diffusiv beladenen Raschig-Ringen konnte nach 10 Durchläufen im Verhältnis zu konvektiv beladenen Raschig-Ringen eine stärkere Vergrößerung der Palladium-Agglomerate beobachtet werden. Dieses lässt sich durch die höhere örtliche Palladiumkonzentration in den äußeren Bereichen der diffusiv beladenen Raschig-Ringe erklären. Durch die räumliche Nähe konnten die Agglomerate leichter untereinander in Wechselwirkung treten.

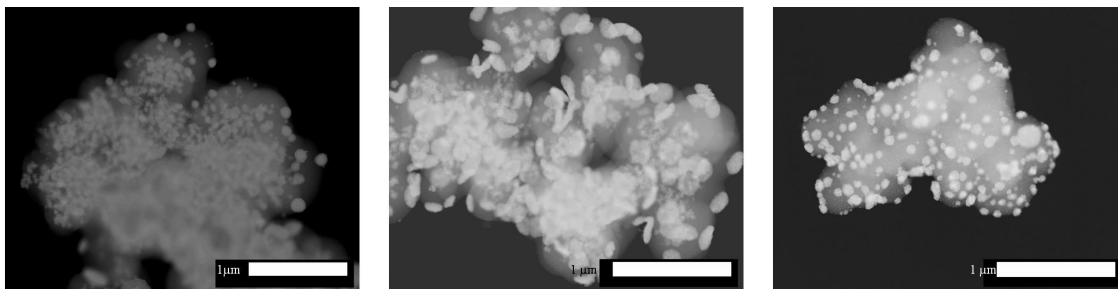


Abbildung 31: TEM-Fotos von unbenutzten Ringen (diffusiv beladen) (links), nach 10 Durchläufen in der Transferhydrierung thermisch in einem Lösemittelgemisch aus EtOH/Cyclohexen unter batch-Bedingungen (Mitte) und nach 10 Durchläufen in der Transferhydrierung in einem Lösemittelgemisch aus EtOH/Cyclohexen unter batch-Bedingungen und dielektrischem Erhitzen (rechts); die Größenangabe ist 1 µm.

3.2.5 Zusammenfassung zum Einfluss der polymeren Phase auf die Aktivität und Stabilität der Palladium-Nanocluster unter verschiedenen Reaktionsbedingungen

Es konnte gezeigt werden, dass mit einer geringeren Anzahl Ionenaustauschstellen an der polymeren Phase kleinere Palladium-Partikel dargestellt werden können. Die einzelnen Nanopartikel lagern sich zu größeren Agglomeraten zusammen, die unter batch oder

Durchfluss sowie thermischem und dielektrischem Erhitzen sehr unterschiedliche Reaktivitäten und Stabilitäten besitzen. Es ist der allgemeine Trend zu einer höheren Aktivität einerseits im Durchfluss, andererseits unter Mikrowellenbedingungen zu beobachten. Die hohe Stabilität der Nanopartikel lässt sich durch das Fehlen chemischer und das Vorhandensein marginaler physikalischer Veränderungen nach 10 Durchläufen erklären.

3.2.6 Anwendung von Katalysator 126 in Palladium-katalysierten C-C-Kreuzkupplungen

Der aus der Transferhydrierung mit den besten Eigenschaften hervorgegangene Katalysator **126** (5.3% (1/1)) wurde nun auf seine Aktivität in C-C-Kreuzkupplungen wie Suzuki- und Heck-Reaktionen überprüft. Aus der Literatur ist bekannt, dass auf festen Trägern immobilisierte Palladium-Nanopartikel im Verhältnis zu anderen Palladium-Katalysatoren nicht sehr aktiv, dafür aber sehr stabil sind.⁵³ Es sind nur wenige Beispiele bekannt, bei denen unter sehr harschen Reaktionsbedingungen Arylchloride in C-C-Kreuzkupplungen mit Nanopartikeln umgesetzt werden können.¹⁴⁴ Dieser Nachteil kann allerdings durch die im Verhältnis geringen Kosten für diese Katalysatoren ausgeglichen werden. Es wäre interessant, wenn die auf Raschig-Ringen dargestellten Nanopartikel Aktivität im Durchfluss aufweisen würden, da so der erste Schritt für eine industrielle Nutzung in Durchflusssystemen erfüllt wäre.

Es zeigte sich, dass sich die in Kapitel 3.1.6 verwendeten Bedingungen für Katalysator **27** auch als die optimalen Reaktionsbedingungen für Katalysator **126** für die Suzuki-Reaktion im Durchfluss herausstellten. Aktivierte Chloride ließen sich mit diesen Bedingungen ebenso wenig umsetzen, wie ein *in situ* ausgeführter Halogenaustausch mit CsI von Chlorid auf Iodid funktioniert.¹⁴⁵ Allerdings konnten aktivierte und elektronisch desaktivierte Arylbromide mit Phenylboronsäure in guten bis exzellenten Ausbeuten umgesetzt werden. Wurde 4-Bromacetophenon mit desaktivierten Boronsäuren wie 4-Anisol-, 4-Chlor- oder 4-Thiomethylboronsäure umgesetzt, können ebenfalls sehr gute bis exzellente Ausbeuten erzielt werden. Katalysator **126** wies bei der Reaktion von 4-Bromtoluol mit Phenylboronsäure eine hohe Stabilität auf, und auch nach 10 Durchläufen war kein Aktivitätsverlust zu beobachten.¹⁴⁶ Wurde die Reaktionslösung mit einer Flussrate von 0.5 mL/min nur einmal durch den Reaktor gepumpt, konnte mit 4-Bromacetophenon eine

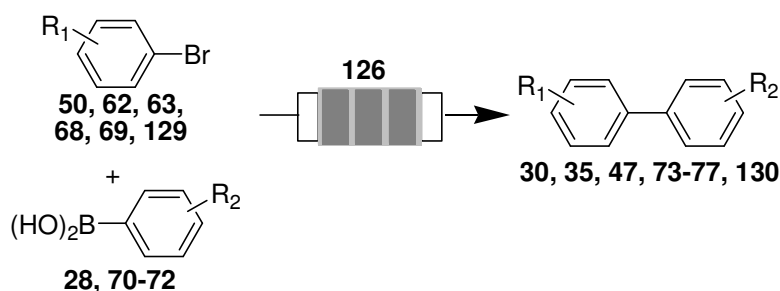
¹⁴⁴ C.R. LeBlond, A. Andrews, Y. Sun, J.R. Sowa Jr., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1555-1557

¹⁴⁵ M.B. Thathagar, G. Rothenberg, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 111-115

¹⁴⁶ 1. -10. Durchlauf 100%, 99.6%, 88.3%, 99%, 95.8%, 94.6%, 99%, 90.8%, 88.2%, 91.4%

Ausbeute von 61% erreicht werden. Vergleicht man die Durchflusswerte des Katalysators **126** mit Literaturbekannten, ähnlichen Katalysatoren, die im batch-Modus unter ähnlichen Reaktionsbedingungen eingesetzt wurden, kann man vergleichbare Aktivitäten feststellen.^{25, 147} Mit dem Wissen, dass die Aktivität der Festphasen -gebundenen Katalysatoren im Durchfluss geringer als im batch ist (siehe Kapitel 3.1.6), bedeutet dies, dass mit Katalysator **126** ein sehr aktiver Katalysator für Suzuki-Reaktionen entwickelt werden konnte.

Tabelle 12: Suzuki-Reaktionen im Durchfluss mit Katalysator 126; ^a Isolierte Ausbeuten, Reaktionsbedingungen: Boronsäure (1.5 Äq.), Arylbromid (1 Äq.), CsF (2.4 Äq.), Palladium-Katalysator **126** immobilisiert auf Raschig-Ringen (2.5 mol%; Beladung $7.6 \cdot 10^{-5}$ mmol Pd/mg Ring), DMF/Wasser (10/1), 95 °C (vorgeheizt), Flussrate 2 mL/min.



R₁= 4-C(O)Me (**50**), H (**62**), 4-Me (**68**), 4-OMe (**69**), 4-NO₂ (**129**), 3-Bromquinolin (**63**)

R₂= H (**28**), 4-SMe (**70**), 4-OMe (**71**), 4-Cl (**72**)

Arylbromid		Arylboronsäure		Produkt	Zeit [h]	Ausbeute ^a [%] ^a
	50	PhB(OH) ₂	28		30	1/6 85.4
PhBr	62	PhB(OH) ₂	28	Biphenyl	47	5.5 84.7
	68	PhB(OH) ₂	28		76	5.5 59.5
	69	PhB(OH) ₂	28		77	3.5 75
	129	PhB(OH) ₂	28		35	4.5 100
	63	PhB(OH) ₂	28		130	24 85.8
	50		70		73	1 80.9
	50		71		74	2.5 98.1
	50		72		75	2 >99

¹⁴⁷ C. Thiot, A. Schmutz, A. Wagner, C. Mioskowski, *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 2934-2937

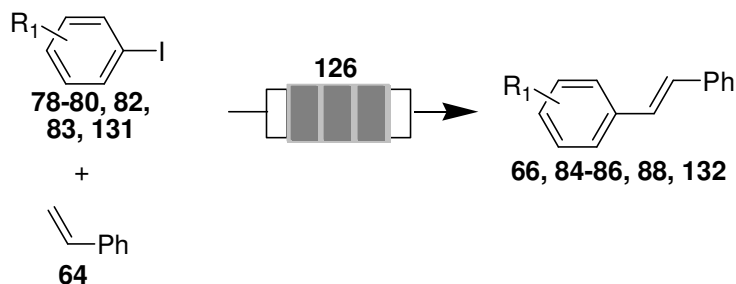
Aus den Untersuchungen mit Katalysator **126** in der Transferhydrierung ist bekannt, dass die Aktivität beim Erhitzen mit Hilfe von Mikrowellen um den Faktor 6 gesteigert werden kann. Durch leichte Modifikationen des Versuchsaufbaus, wie dem Vorschalten eines Mikromixers, sollte man in der Lage sein, die Suzuki-Reaktion in einem einzigen Durchlauf in der Mikrowelle, ohne Reaktanden mehrfach am Katalysator zirkulieren lassen zu müssen, durchzuführen. Dies wird durch die hohe Stabilität und den geringen Palladiumeintrag in die Produkte unterstützt.¹⁴⁸ Erste Vorversuche wurden für das dielektrische Erhitzen durchgeführt. Hierzu wird 4-Bromacetophenon mit Phenylboronsäure unter den Standardbedingungen mit 2 mL/min Flussrate bei 100°C durch den Reaktor zirkuliert. Die Temperatur wurde am Reaktorausgang mit einem Thermoelement gemessen. Nach 30 Minuten Reaktionszeit musste die Reaktion abgebrochen werden, da das Lösemittel kontinuierlich in das Reaktormaterial (Reaktorvariante 2, Reaktormaterial PEEK) penetrierte, was den Reaktor selbst mit der Zeit so stark erhitze, dass er zu schmelzen begann. Während der Reaktionszeit konnte ein 20% höherer Umsatz im Verhältnis zum thermischen Erhitzen erzielt werden. Um das Penetrieren des Lösemittels zu verhindern, müssen in Zukunft als Reaktormaterial anstelle von PEEK andere Materialien wie TEFLON (Reaktorvariante 3) als Reaktormaterial verwendet werden.

Für die Heck-Reaktion stellten sich ebenfalls die für Katalysator **27** optimierten Bedingungen als die geeignetsten heraus. Katalysator **126** zeigte mit aktivierten und deaktivierten Aryliodiden bei völliger *E*-Selektivität exzellente Aktivität. Arylbromide wie 4-Bromacetophenon konnten unter den Reaktionsbedingungen in schlechten Ausbeuten (34.7%) umgesetzt werden. Katalysator **126** konnte in der Heck-Reaktion für 10 Durchläufe ohne Aktivitätsverlust zwischen 4-Iodnitrobenzol und Styrol verwendet werden.¹⁴⁹ Ein Grund für seine hohe Stabilität ist der geringe Palladiumeintrag in die Produkte. Dieser wurde während des Stabilitätstests gemessen und betrug pro Durchlauf 0.04% des eingesetzten Katalysators.

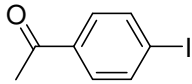
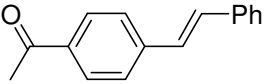
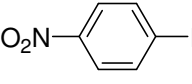
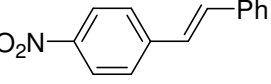
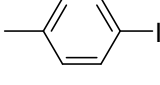
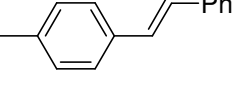
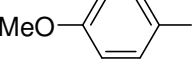
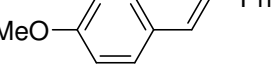
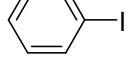
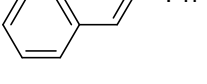
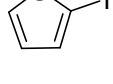
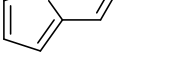
¹⁴⁸ Palladiumeintrag in Produkte beträgt 0.7 ppm

¹⁴⁹ 1.- 10. Durchlauf: 92.7%, 96.5%, 96.8%, 96.6%, 95.9%, 96.8%, 96%, 94.5%, 95%, 96.4%

Tabelle 13: Heck-Reaktion im Durchfluss mit Katalysator 126; ^a Isolierte Ausbeuten, es hat sich nur das *E*-Isomer gebildet; Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid (1 Äq.), Styrol (3 Äq.), Tri-*n*-butylamin (3 Äq.), Palladium-Präkatalysator 126 (2.5 mol% immobilisiert auf Raschig-Ringen; Beladung $7.6 \cdot 10^{-5}$ mmol Pd/mg Ring), DMF, 120 °C; Flussrate 2 mL/min.



R = 4-C(O)Me (**78**), 4-NO₂ (**131**), 4-Me (**79**), 4-OMe (**80**), H (**83**), 2-Iodthiophen (**82**)

Arylhalogenid		Produkt		Zeit [h]	Ausbeute ^a [%] ^a
	78		84	0.5	100
	131		132	24	100
	79		85	19	92.7
	80		86	3	77.3
	83		66	24	98.9
	82		88	4	100

Erste Vorversuche zum dielektrischen Erhitzen ergaben, dass die Aktivität von Katalysator **126** in der Heck-Reaktion nicht deutlich gesteigert werden konnte, so dass auch hierbei innerhalb von wenigen Stunden Arylbromide mit Styrol umgesetzt werden konnten.

3.2.7 Zusammenfassung zur Darstellung und Nutzung von Festphasen-gebundenen Palladium-Nanopartikeln

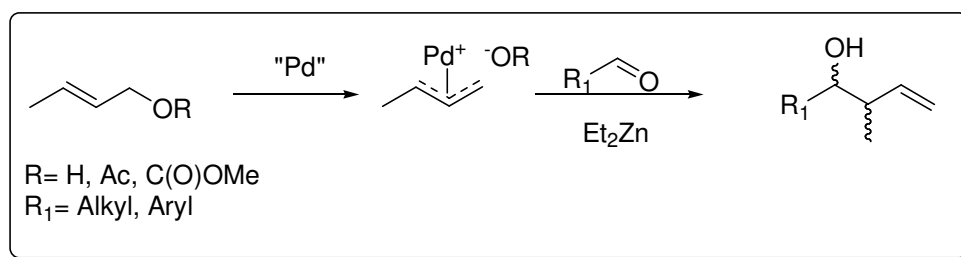
Die optimierten Festphasen-gebundenen Palladium-Nanopartikel zeigten im Durchfluss eine hohe Aktivität für Suzuki-Reaktionen mit Arylbromiden und Heck-Reaktionen mit Aryliodiden. Dabei zeigten sich bei der Heck-Reaktion exzellente Selektivitäten. In beiden Reaktionen wies Katalysator **126** eine exzellente Stabilität auf, was durch einen geringen

Palladiumeintrag in die Produkte und die im vorherigen Kapitel besprochenen Faktoren begründet werden kann.

3.3 Umpolung von Allylpalladium-Spezies mittels Zinkorganyle

3.3.1 Einleitung zur Umpolung von Allylpalladium-Spezies

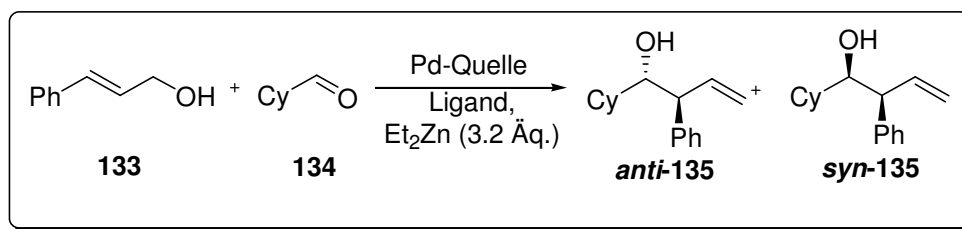
Durch die Umpolung von Allylpalladium-Komplexen mit Metallorganyle wie Zinkorganyle, konnte man die umgepolte Allylspezies mit Elektrophilen angreifen (Schema 27) und dabei hauptsächlich die verzweigten Produkte erhalten.⁸⁴ Der große synthetische Nutzen dieser Reaktion besteht darin, dass in einem Schritt zwei neue Stereozentren aufgebaut werden und gleichzeitig eine neue endständige Doppelbindung für weitere Manipulationen erzeugt wird. Dieses ist nur mit einem stereoselektiven Angriff des Elektrophils möglich. Ziel ist es also ein neues Katalysatorsystem zu entwickeln, mit dem eine Stereokontrolle der Reaktion möglich wird.



Schema 27: Allgemeine Reaktionssequenz zur Umpolung von Allylpalladiumkation-Komplexen mittels Zinkorganyle und Angriff eines Elektrophils.

3.3.2 Verwendung von chiralen Palladium-Katalysatoren

Als Testreaktion für die Umpolung von chiralen Palladium-Katalysatoren wurde die Umsetzung von Allylalkohol **133** mit Cyclohexylcarbaldehyd **134** in unterschiedlichen Katalysatorsystemen sowie unterschiedlichen Lösemitteln gewählt (Schema 28).



Schema 28: Testreaktion für die Umpolung mit chiralen Palladium-Katalysatoren; Allgemeine Reaktionsbedingungen: Aldehyd (1.1 Äq.), Et_2Zn (3.2 Äq.), 0°C -> 20°C , 6h.

Im Zentrum der Optimierung lag einerseits die Suche nach der besten Katalysator-Ligandenkombination zur Erreichung hoher Umsätze, andererseits die Realisierung einer hohen Diastereoselektivität. Bei den sich anschließenden Experimenten wurde sowohl ein polares (THF) als auch ein unpolares (Toluol) Lösemittel verwendet. Die Optimierung der Katalysatorkonzentration wurde mit Palladiumacetat und Tri-*n*-butylphosphan durchgeführt.

Tabelle 14: Optimierung der Katalysatorbeladung für die Testreaktion (Schema 28).

Eintrag	mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	mol% $(n\text{-Bu})_3\text{P}$	Lösemittel	Reaktionszeit	Ausbeute [%] (<i>syn/anti</i>)
1	10	40	THF	48h	95% (1/3.5)
2	10	40	Toluol	6h	71% (1/19)
3	2.5	10	Toluol	6h	8% (1/3)
4	2.5	10	Toluol	72h	25% (1/2)

Mit 10 mol% Palladium (Verhältnis Katalysator/Ligand 1/4) konnten in THF Ausbeuten von 95% erreicht werden, wohingegen die Ausbeuten in Toluol geringer (71%) ausfielen, dafür die *anti/syn*-Selektivität (19/1) aber höher war. Eine Verringerung der Katalysatormenge auf ein Viertel führte zu schlechteren Ausbeuten (25%), schlechteren Selektivitäten (2/1 ***anti-135***/***syn-135***) und längeren Reaktionszeiten (72h). Für die weiteren Untersuchungen wurden immer 10 mol% Palladium verwendet.

Die weiteren Optimierungen konzentrierten sich auf die Wahl der besten Kombination aus Palladiumquelle und Ligand. Als Palladium(II)-quellen wurden Palladium(II)acetat und Allylpalladiumchlorid-Dimer und als Palladium(0)-quellen Tetrakis(triphenylphosphan)palladium und Bis(dibenzylidenacetone)palladium verwendet. Ferner wurden (R,R)-DACH-Phenyl Trost Ligand ((1*R*, 2*R*)-(+)-1,2-Diamino-cyclohexan-*N*, *N*'-bis(2-diphenylphosphino-1-benzoyl) **137**, BINAP (2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) **136** und

Ferrocen-Ligand **138**¹⁵⁰ als Liganden ausgewählt. Die Wahl fiel auf die oben genannten Palladiumquellen und Liganden, da sie in allylischen Alkylierungen gute Ergebnisse liefern.¹⁵¹ Die Aktivität aller Palladium-Ligand-Kombinationen wurde in Toluol und THF in der obigen Testreaktion überprüft. Mit keiner der Kombinationen konnte allerdings ein Umsatz erzielt werden, was mit der geringen Aktivität der Allylverbindung in Verbindung mit den sterisch anspruchsvollen Katalysator-Liganden-Kombinationen erklärt werden kann.

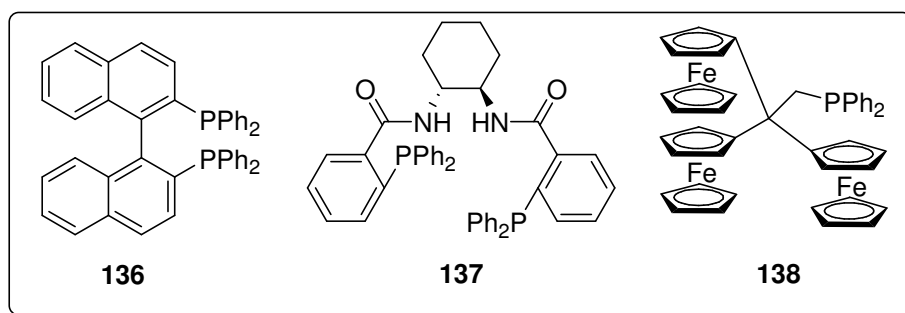


Abbildung 32: Chirale (\pm 136, 137) und achirale (138) Liganden für die verwendeten Palladium-Katalysatoren.

In Folge dessen wurde anstelle von Zimtalkohol **133** das für die Bildung von Allylpalladium-Komplexen reaktivere Zimtacetat **139** verwendet. Dieses wurde unter den Reaktionsbedingungen (Schema 28) mit Palladiumacetat und *rac*-BINAP in Toluol und THF umgesetzt.

Tabelle 15: Optimierung der Palladiumquelle für die Testreaktion (Schema 28).

Pd-Quelle	Solvent	Ausbeute [%] (<i>anti</i> / <i>syn</i>)
Pd(OAc) ₂	THF	54 % (8/1)
Pd(OAc) ₂	Toluol	0 %
(η^3 -allyl-PdCl) ₂	THF	30 % (10/1)
Pd(dba) ₂	THF	0 %
Pd(PPh ₃) ₄	THF	54 % (7.5/1)

Es zeigte sich, dass in Toluol keine Reaktion stattfand, wohingegen in THF der Homoallylalkohol **135** in 54% Ausbeute erhalten wurde. Mit THF als Lösemittel wurden im Folgenden weitere Optimierungen durchgeführt. Mit Allylpalladiumchlorid-Dimer konnte in

¹⁵⁰ Dargestellt von Dr. J. Garabatos

¹⁵¹ a) B.M. Trost, D.J. Murphy, *Organometallics*, **1985**, *4*, 1143-1145; b) P.S. Pregosin, H. Ruegger, H. Salzmann, R. Albinati, F. Lianza, R.W. Kunz, *Organometallics*, **1994**, *13*, 83-90; c) D.C. Behenna, B.M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15044-15045

etwas schlechteren Ausbeuten (30%) mit etwas besseren Selektivitäten Alkohol **135** erhalten werden, wohingegen mit Bis(dibenzylidenaceton)palladium kein Umsatz erzielt werden konnte. Wurde hingegen Tetrakis(triphenylphosphan)palladium verwendet, konnten identische Ausbeuten und Selektivitäten wie für Palladiumacetat realisiert werden. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Abhängigkeit der Katalysatoraktivität von der Palladiumquelle vorhanden ist. Dabei spielt es keine Rolle, ob als Palladiumquelle eine zwei- oder nullwertige Spezies eingesetzt wird.

Anschließend wurde die Temperaturabhängigkeit der Reaktion untersucht. Eine Absenkung der Reaktionstemperatur unterhalb der Raumtemperatur führte zu längeren Reaktionszeiten und schlechteren Ausbeuten. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40°C führte zu vergleichbaren Ausbeuten und Selektivitäten. Die Reaktionszeit sank bei 40°C auf 1h. Wurde an Stelle von Zimtacetat **139** das reaktivere Zimmtmethylcarbonat **140** verwendet, konnten die Ausbeuten weiter gesteigert und die Reaktionszeiten halbiert werden. Die Stereoselektivität der Reaktion war identisch. Wurde anstelle von *rac*-BINAP (+)-BINAP verwendet, mussten bei beiden Allylkomponenten die Reaktionszeiten deutlich erhöht werden. Mit Zimtcarbonat **140** konnte man trotz Erhöhung der Reaktionszeiten nur 13.4% Produkt erhalten. Die Stereoselektivität sank in beiden Fällen. Dieses zeigt, dass der chirale Katalysator einen Einfluss auf die Reaktion besitzt. Mit (+)-BINAP gibt es im Verhältnis zu *rac*-BINAP eine Bevorzugung der Bildung des *syn*-Isomers. Der Einfluss des chiralen Liganden ist aber zu gering, um die Selektivitäten umzukehren. Vom insgesamt bevorzugt gebildeten *anti*-Isomer, wurde zusätzlich der Enantiomerenüberschuss bestimmt. Dieser betrug maximal 9%.¹⁵² Die Bestimmung des *syn/anti*-Verhältnisses von Alkohol **135** erfolgte, wie in Abbildung 33 angegeben per ¹H-NMR-Spektroskopie.

Tabelle 16: Reaktionsoptimierung für die Testreaktion für die Umpolung (Schema 28);^a 5.6% ee des *anti*-Isomers ^b 9% ee des *anti*-Isomers; Bestimmung erfolgte über chirale HPLC (Säule OD-H); Allgemeine Reaktionsbedingungen: Allylkomponente (1 Äq.), Cyclohexylcarbaldehyd (1.1 Äq.), Et₂Zn (3.2 Äq.), Pd(PPh₃)₄ (0.1 Äq.), BINAP (0.2 Äq.), THF.

Substrat	Ligand	T [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>anti</i> -135/ <i>syn</i> -135
139	± BINAP	0	19	18	10.6/1
139	± BINAP	40	1	48	6/1
139	+ BINAP	40	24	44	4/1 ^a
140	± BINAP	40	0.5	62	6.5/1
140	+ BINAP	40	24	13.4	4.6/1 ^b

¹⁵² Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte mit chiraler HPLC (Säulentyp: OD-H).

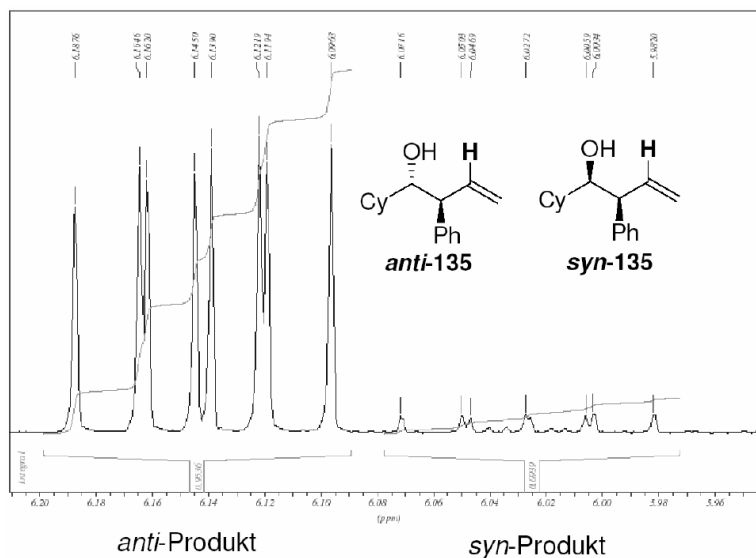


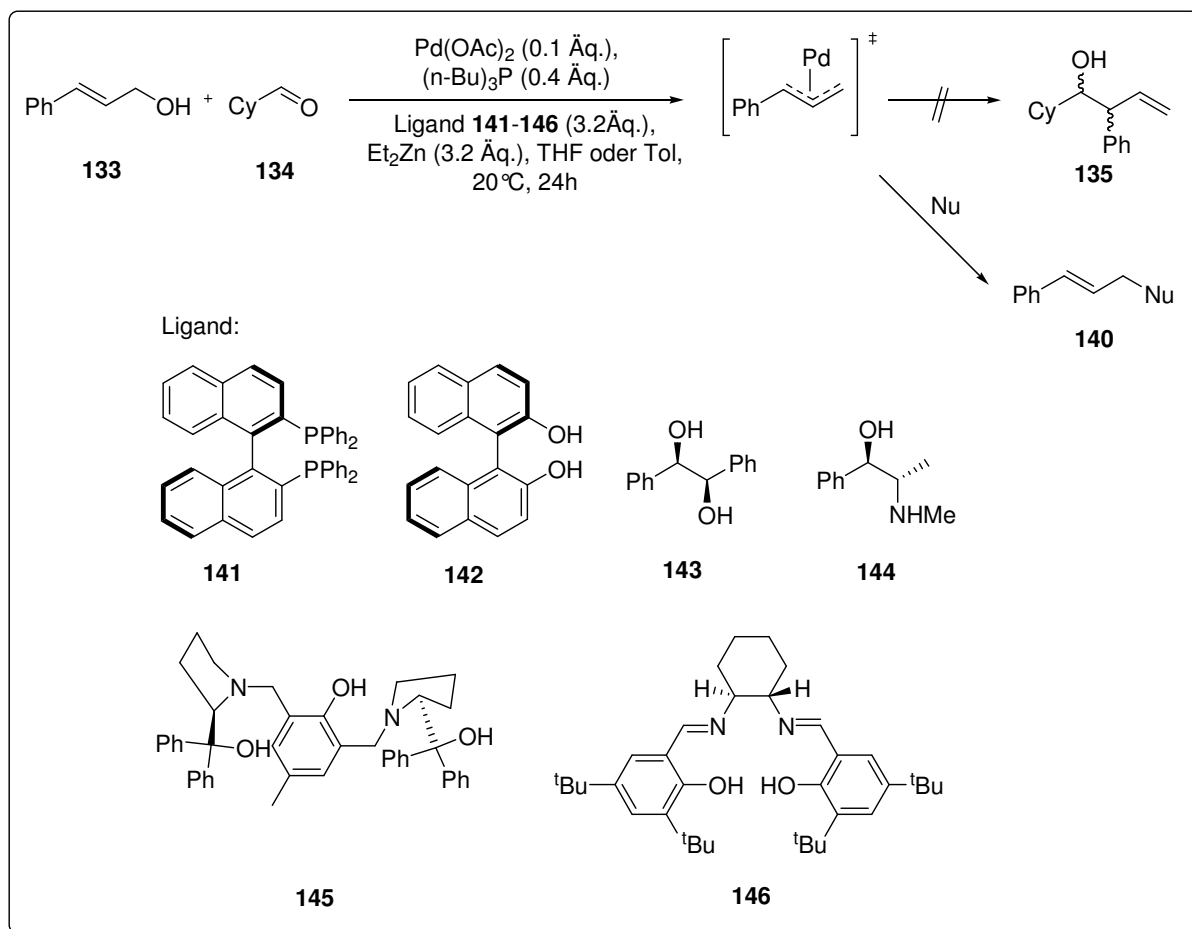
Abbildung 33: Darstellung des *syn/anti*-Verhältnisses im ^1H -NMR-Spektrum von 135 am Beispiel CHCH_2 -Protons.

Im Gegensatz zu den Daten von Feringa⁸⁴ und Zhou⁹¹ konnte man mit den hier verwendeten Katalysatorsystemen keine Stereoselektivität erhalten werden. Das spricht für eine Umpolung der Allylpalladium-Spezies auf eine Allylzink-Spezies, was wiederum nahe legt, dass mit einer chiralen Zinkspezies der Angriff des Elektrophils gesteuert werden kann und nach geeigneten Ligandensystemen für Zink Ausschau gehalten werden sollte.

3.3.3 Chirale Zink-Komplexe für die Umpolung von Allylpalladium-Komplexen

Die Reaktionen mit chiralen Zink-Komplexen fanden unter den für chirale Palladium-Katalysatoren optimierten Reaktionsbedingungen statt (Schema 29). Die chirale Zink-Spezies wurde vor der Reaktion separat durch Mischen von Diethylzink und Ligand dargestellt und zu der Reaktionslösung gegeben. Als chirale Liganden wurden die in Schema 29 gezeigten Verbindungen verwendet. Bei der Auswahl der Verbindungen wurde darauf geachtet, möglichst alle bekannten Ligandenklassen für chirale Zink-Komplexe abzudecken.¹⁵³

¹⁵³ L. Pu, H-B. Yu, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 757-824



Schema 29: Optimierung der Testreaktion in Bezug auf chirale Liganden für Zink-Komplexe.

Es zeigte sich, dass mit keinem der verwendeten Liganden Homoallylalkohol **135** dargestellt werden kann. Bei einigen Diolen traten Nebenreaktionen auf, bei denen das Diol den Allylpalladium-Komplex nukleophil, im Sinne einer Tsuji-Trost-Reaktion, angriff und lineare Produkte bildete. Der erste Schritt der Reaktionssequenz, die Bildung der Palladium-Allylspezies, fand somit statt. Der Grund für das Misslingen der Reaktion musste also im zweiten Schritt der Reaktionssequenz, der Bildung der Zink-Spezies, liegen. Wurden, anstelle von Diethylzink, chirale Zinkverbindungen verwendet, fanden keine Reaktionen statt. Dafür kann es mehrere Gründe geben:

- Durch den sterischen Anspruch des Liganden wird die Reaktivität des Zink-Komplexes herabgesetzt und es kommt nicht zur Umpolung auf einen Allylzink-Komplex.
- Eine Nebenreaktion wird begünstigt.
- Während der Reaktion kommt es nicht zur Umpolung des Allylpalladium-Komplexes und zur Bildung des Allylzink-Komplexes, sondern die Zink-Spezies nimmt während der Reaktion eine andere Funktion ein.

Die erste Überlegung kann weitgehend ausgeschlossen werden, da eine geringere Reaktivität des Zink-Komplexes durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur ausgeglichen werden sollte. Dieses wird durch die Tatsache gestützt, dass auch bei höheren Temperaturen kein Umsatz erreicht werden konnte. Die in der zweiten Überlegung angesprochene Nebenreaktion konnte zwar beobachtet werden, ist aber auf Grund ihres geringen Umfangs zu vernachlässigen. Da keine Alkylierungsprodukte des Aldehyds nachgewiesen werden konnten, muss die Zink-Spezies eine andere Funktion in dem Katalysezyklus haben. Diese Hypothese wurde durch Mechanismusstudien zu klären versucht.

3.3.4 Mechanismusstudien zur Umpolung von Allylpalladium-Komplexen mit Diethylzink

Mit den chiralen Palladium- und Zink-Katalysatoren konnten bei der Darstellung der 3-Buten-1-ole keine Selektivitäten erreicht werden. Im Folgenden wurde versucht, einen Einblick in den Mechanismus der Umpolungs-Reaktion zu erlangen. Dafür wurde jeder Schritt der Reaktion NMR-spektroskopisch untersucht. Eine gute Möglichkeit hierfür ist die Verwendung von Phosphoramidat ((*S*)-(+)-(3*S*-Dioxa-4-phosphacyclohepta[2,1-*a*; 3, 4-*a'*]dinaphthalen-4-yl)bis[(1*R*)-1-phenylethyl]amin **17** und Allylpalladiumchlorid-Dimer als Katalysator. Die Reaktionsuntersuchung erfolgt per ³¹P-NMR-Spektroskopie (Abbildung 34). Das obere Spektrum entspricht dem Literatur-beschriebenen Spektrum¹⁵⁴ und zeigt die Koordination des Allylkompleses an das Palladium. Zu erkennen sind die drei Signale die aus der π - σ - π -Isomerisierung des Allylkompleses resultieren. Im mittleren Spektrum wurde Zimtacetat **139** zur Reaktionslösung gegeben. Nach 5 Minuten ist im ³¹P-NMR - Spektrum der Austausch des Propens gegen Propenylbenzol zu beobachten. Auch hier isomerisiert der Allylkomples, so dass an dieser Stelle keine Selektivität in der Reaktion erreicht werden kann. Im unteren Spektrum wurde zu der im mittleren Spektrum gezeigten Reaktionslösung Diethylzink zugefügt. Hier ist eine deutliche Tieffeldverschiebung des Phosphor-Signals zu erkennen, die mit der Alkylierung des Palladiums erklärt werden kann. Würde eine Umpolung des Allylpalladium-Kompleses auf einen Zinkallyl-Komples stattfinden, müsste man das Ausgangsspektrum¹⁵⁴ des Palladium-Kompleses oder des Liganden erhalten, was aber nicht der Fall ist. Bei NMR-Studien konnte ebenfalls keine Komplexierung von Zinkorganylen mit Ligand **17** beobachtet werden.⁸⁴ Diese Versuche erklären, warum mit chiralen Zink-Komplesen einerseits nicht die gewünschten Reaktionen

¹⁵⁴ S. Filipuzzi, P.S. Preosin, A. Albinati, S. Rizzato, *Organometallics*, **2006**, 25, 5955-5964

stattfinden und andererseits in den Fällen, bei denen Reaktionen ablaufen, keine Selektivitäten erreicht werden konnten.

Die NMR-Studien suggerieren, dass es zwei Möglichkeiten für eine selektive Umpolungsreaktion gibt. Die erste Möglichkeit ist die Verwendung von Katalysatoren, die eine Isomerisierung des Allylkompleses verhindern und gleichzeitig nur den selektiven Angriff des Elektrophils erlauben. Die andere Möglichkeit ist die Verwendung von sterisch anspruchsvollen, chiralen Substraten, die den Allylpalladium-Komplex selektiv angreifen können.

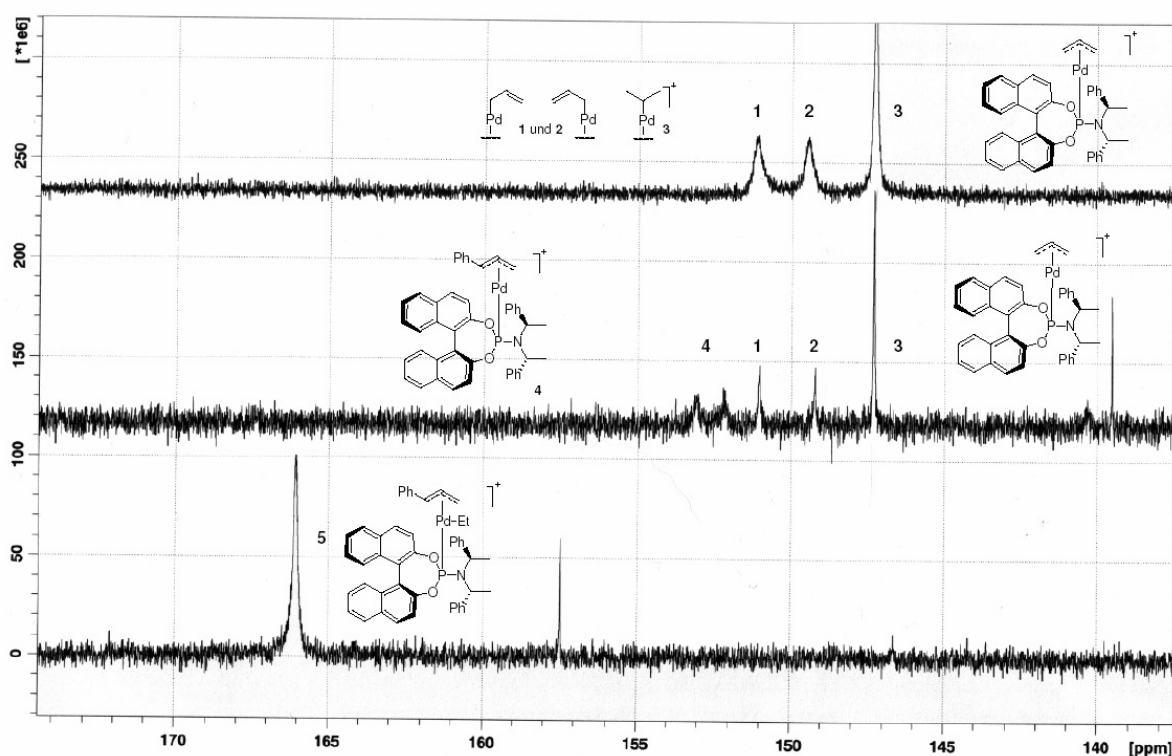


Abbildung 34: ^{31}P -NMR-Spektroskopie des Palladium-Katalysators (oben), nach Zugabe von Zimtacetat 139 (Mitte) und nach Zugabe von Et_2Zn zur vorgerührten Reaktionslösung aus Katalysator und Zimtacetat (unten).

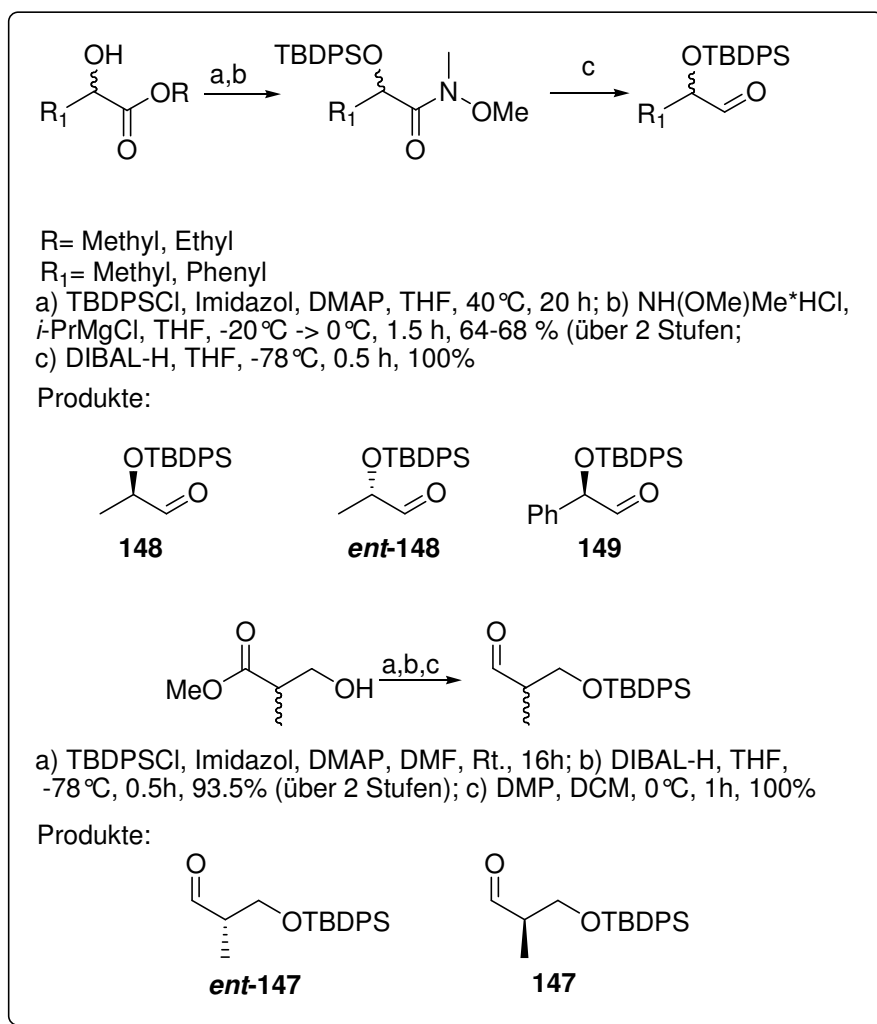
3.3.5 Substrat-vermittelte Stereokontrolle durch unterschiedlich anspruchsvolle α -chirale Aldehyde mit chiralen/achiralen Pd-Katalysatoren

Anknüpfend an die NMR-Studien wurde versucht, die beiden dort diskutierten Möglichkeiten, die Reaktion stereoselektiv zu gestalten, miteinander zu vereinen. Dazu wurden jeweils 3 unterschiedliche Katalysatorsysteme verwendet.

- Katalysatorsystem 1 (Allylpalladiumchlorid-Dimer/Phosphoramidat **17**) zeigt gute Aktivitäten und Selektivitäten in der verwandten Tsuji-Trost-Reaktion und Selektivitäten in Umpolungsreaktionen.⁸⁴
- Katalysatorsystem 2 (Allylpalladiumchlorid-Dimer/*S,S*-DACH-Naphthyl-Trost-Ligand **153**) ist für eine geringe Isomerisierung von Allylpalladium-Komplexen bekannt und zeigt zusätzlich eine gute Abschirmung des Allylsystems.
- Katalysatorsystem 3 (Palladiumacetat/Tri-*n*-butylphosphan) wurde bei allen Versuchen als Referenz für die Beurteilung des Katalysatoreinflusses auf die Stereoselektivität genutzt.

Von Katalysatorsystem 1 und 2 wurden jeweils beide Enantiomere eingesetzt.

Als sterisch anspruchsvolle Substrate wurden die α -chiralen Aldehyde 3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanal **147**, (*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-propanal **148** und (*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-phenylacetaldehyd **149** verwendet. Diese weisen in der angegebenen Reihenfolge ansteigende sterische Ansprüche in α -Position zum Aldehyd auf. Die Darstellung der Aldehyde **147-149** erfolgte ausgehend von den Estern durch Silylschätzung, Überführung des Esters ins Weinreb-Amid und Reduktion in den entsprechenden Aldehyd. Bei Aldehyd **147** erfolgt die Darstellung durch Silylschätzung von β -Hydroxyisobuttersäuremethylester, gefolgt von der Reduktion des Esters zum Alkohol und anschließender Oxidation zum Aldehyd. Die Verwendung kleinerer Silylgruppen (TES, TIPS) sowie Ethern (MEM) als Alkoholschutzgruppen erwies sich als nicht kompatibel mit den Reaktionsbedingungen der Umpolungsreaktion.

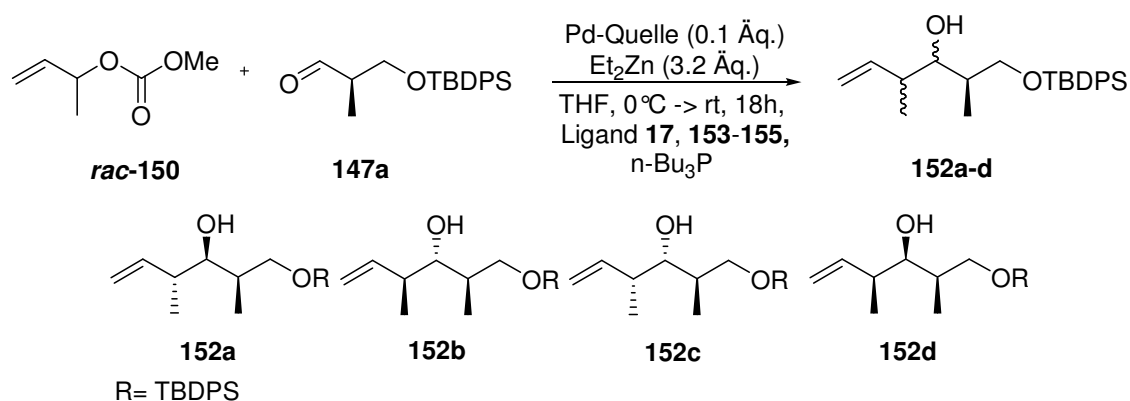


Schema 30: Darstellung der für die Umpolung verwendeten α -chiralen Aldehyde.

Zu Beginn der Untersuchung wurde das sterisch am wenigsten anspruchsvolle 3*R*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanal **147** mit But-3-en-2-ylmethylcarbonat **150** und But-3-en-2-yl-acetat **151** mit Katalysatorsystem 3 umgesetzt. Damit sollte geprüft werden, ob die Geschwindigkeit der Bildung des Allylkomplices einen Einfluss auf die Produktbildung besitzt (Eintrag 1 und 2, Tabelle 17). In beiden Fällen wurden alle vier möglichen Diastereomere gebildet. Die Gesamtausbeute und die Selektivität waren mit Allylcarbonat höher als mit dem entsprechenden Allylacetat. In beiden Fällen wurden bevorzugt zwei Isomere (**152a** und **152c**) gebildet. Die Selektivität war insgesamt aber nicht befriedigend. Wurde anstelle von Katalysatorsystem 3 das chirale Katalysatorsystem 1 verwendet (Eintrag 3 und 5, Tabelle 17), konnten annähernd gleiche Produktausbeuten und -verteilungen erreicht werden. Im Gegensatz zu Katalysatorsystem 3 wurden diesmal die Produkte **152a** und **152b** bevorzugt gebildet. Bei Katalysatorsystem 1 zeigten die enantiomeren Komplexe keine unterschiedliche Stereodifferenzierung. Wurden hingegen die chiralen Katalysatorsysteme 2

und 4 verwendet, konnte man zwar vergleichbare Ausbeuten aber unterschiedliche Produktverteilungen beobachten (Eintrag 4 und 6, Tabelle 17). Die Ausbeuten lagen bei allen Katalysatorsystemen in der gleichen Größenordnung. Bei allen Reaktionen konnte die Desilylierung der Produkte als Nebenreaktion beobachtet werden, was wahrscheinlich auf die Lewis-Sauren Eigenschaften des im Überschuss eingesetzten Diethylzink zurückzuführen ist.

Tabelle 17: Stereoselektivitäten in der Umpolungsreaktion von Allylcarbonat 150 und Aldehyd 147a mit chiralen und achiralen Palladium-Katalysatoren und Diethylzink; ^a But-3-en-2-yl-acetat; Allgemeine Reaktionsbedingungen: Carbonat (1.1 Äq.), 10 mol% Pd, Et₂Zn (3.2 Äq.), THF, 0°C->20°C, 18h; ^b Das Diastereomerenverhältnis mit ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie durch Vergleich mit denen in der Literatur angegebenen Werten verglichen.⁸⁶



Eintrag	Ligandensystem [Äq. Ligand]	Ausbeute [%]	Diastereomerenverhältnis ^b			
			152a	152b	152c	152d
1 ^a	nBu ₃ P/Pd(OAc) ₂ [0.4]	46.7	7.9	1	4.2	2
2	nBu ₃ P/Pd(OAc) ₂ [0.4]	56.9	9.9	1	5	2.4
3	17 /(Allyl-PdCl) ₂ [0.2]	54	6.7	3.3	1	1.7
4	153 /(Allyl-PdCl) ₂ [0.2]	40.9	4.5	2.5	5.5	1
5	155 /(Allyl-PdCl) ₂ [0.2]	50	9	5	1	2
6	154 /(Allyl-PdCl) ₂ [0.2]	44.8	1.3	3.3	1	2

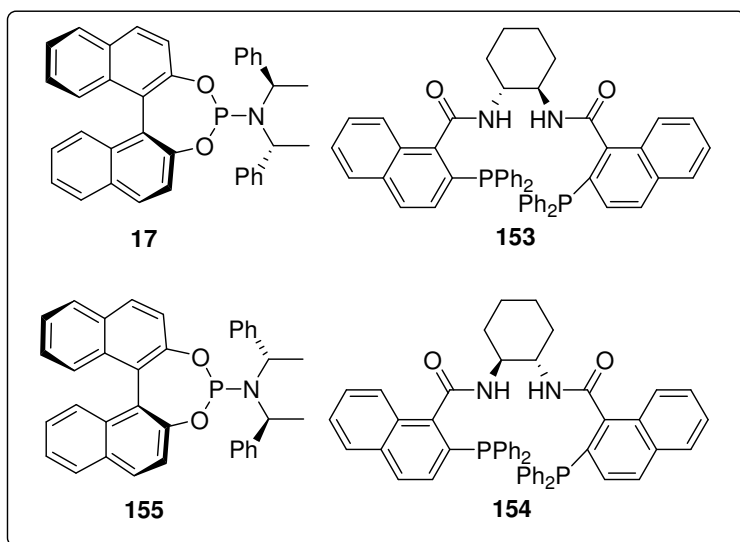


Abbildung 35: Chirale Liganden für die Umpolungsreaktionen.

Die Produktverteilung (Tabelle 17) lässt sich durch den Übergangszustand der Reaktion des Allylmetall-Komplexes mit dem α -chiralen Aldehyd erläutern. Der Grund für die Bildung von vier und nicht zwei Diastereomeren liegt in der Möglichkeit der π - σ - π -Isomerisierung des Allylmetall-Komplexes. Diese finden bereits bei niedrigen Temperaturen statt und kann nur durch wenige Liganden, wie den hier verwendeten DACH-Naphtyl-Trost-Liganden verhindert bzw. verringert werden.¹⁵⁵ In diesem Fall wird das Produkt aus beiden *E/Z*-Isomeren zu ungefähr gleichen Teilen gebildet. Dabei muss die Produktverteilung aus dem *E*- und *Z*-Palladium-Komplex separat diskutiert werden. Hoffmann und Roush haben das ursprünglich von Zimmerman und Traxler für Aldolreaktionen und Additionen von Crotylmetallen an Carbonylverbindungen entwickelte Modell für die Übergangszustände der Reaktionen für chirale Aldehyde und Allyl-Borreagenzien weiterentwickelt.¹⁵⁶ Die zentrale Aussage ist dabei, dass das dominierende Element für die Stereokontrolle der Reaktion, die Minimierung der *gauche*-Pentan-Wechselwirkung im zyklischen Sesselübergangszustand ist. Für den Fall des *Z*-Allyl-Komplexes ergeben sich die Übergangszustände **C** und **D** (Schema 31). Dabei repräsentiert **C** den *anti*-Felkin-Anh-Übergangszustand und **D** den Felkin-Anh-Übergangszustand. Im Übergangszustand **D** sind für den Fall, das *R* > Methyl ist, deutliche *gauche*-Wechselwirkungen vorhanden. Der Übergangszustand **D** ist relativ zum diastereomeren Übergangszustand **C** (*anti*-Felkin-Anh) destabilisiert. Eine Rotation am α -chiralen Aldehyd um 120° führt ebenfalls zu Übergangszuständen mit deutlichen *gauche*-Wechselwirkungen. Somit sollte bei der Verwendung von *Z*-Allylpalladium-Komplexen

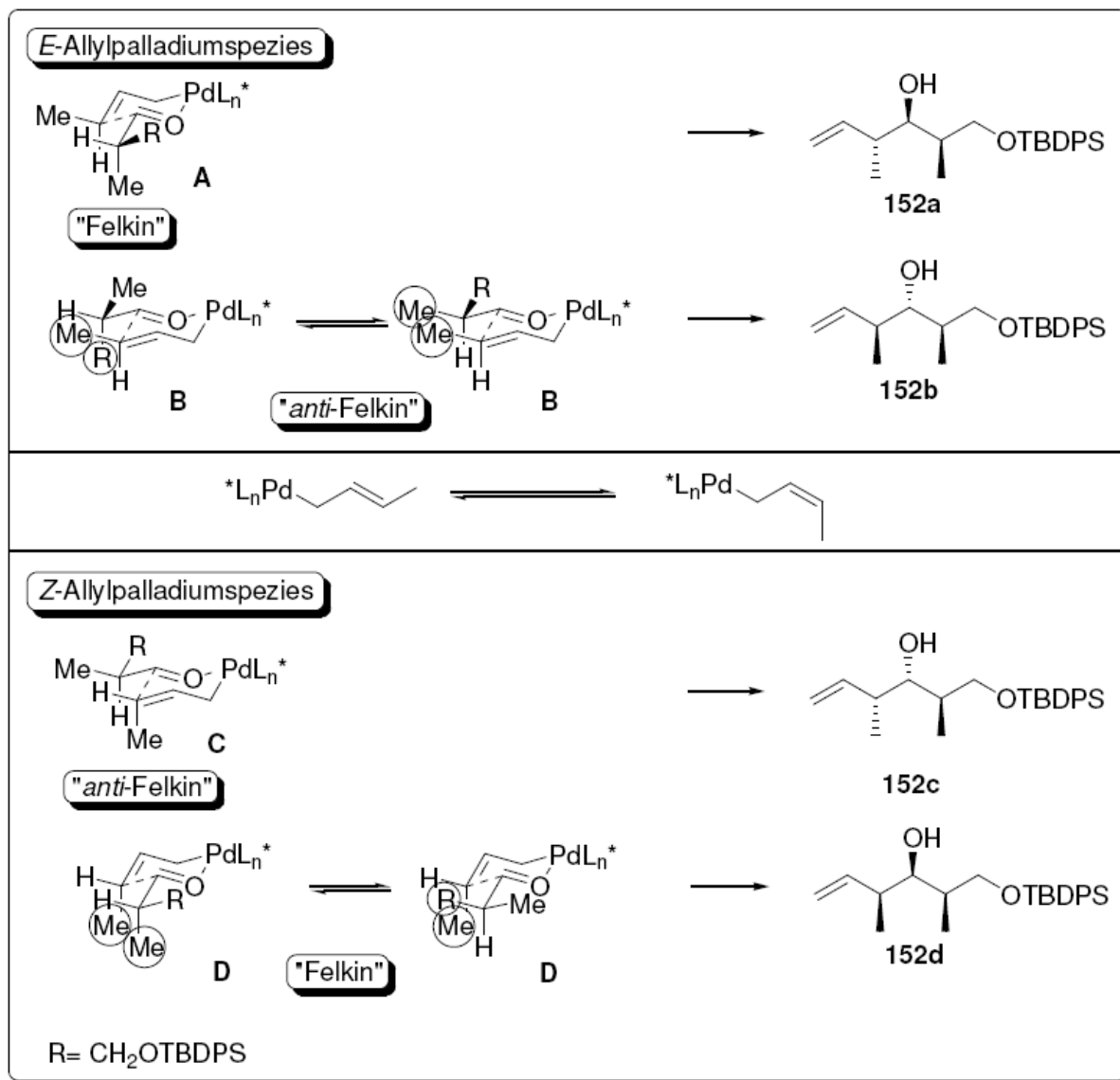
¹⁵⁵ Vortrag Prof. Helmchen, Hannover, 2007

¹⁵⁶ W.R. Roush, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4151-4157

bevorzugt das *anti*-Felkin-Anh-Produkt **C** gebildet werden, was auch hier (Tabelle 17) beobachtet wurde.¹⁵⁶

Bei der Verwendung von *E*-Allylpalladium-Komplexen wurde das Felkin-Anh-Produkt, das aus Übergangszustand **A** resultiert, bevorzugt gebildet. Aus den bereits aus Übergangszustand **D** genannten Gründen der *gauche*-Pentan-Wechselwirkungen, ist hier der Übergangszustand **B** ungünstiger. Bei diesen handelt es sich um das *anti*-Felkin-Anh-Produkt. Eine Bevorzugung von **A** gegenüber **B** war auch mit Aldehyd **147** zu beobachten. Bei diesen lieferte die Katalysatorkombination 1 bessere Ergebnisse. Hier reagiert der Aldehyd hauptsächlich mit dem *E*-Allylmetall-Komplex. Ein ähnlicher Fall lag bei den ersten beiden Einträgen in Tabelle 17 vor. Dort reagierte Allylacetat **151** langsamer als Allylcarbonat **150** und hatte somit mehr Zeit für eine Doppelbindungsisomerisierung zur Verfügung. Bei Eintrag 3 bis 6 (Tabelle 17) wurde vor allem bei den Produkten, die aus dem *Z*-Allylpalladium-Komplex resultierten, ein Einfluss der chiralen Liganden deutlich. Sie kehrten das Verhältnis zwischen Felkin-Anh- und *anti*-Felkin-Anh-Produkt um. Dieser Effekt ist bei den Produkten die aus dem *E*-Allylpalladium-Komplex resultieren nicht so stark ausgeprägt.

Eine Möglichkeit, das Isomerisierungsgleichgewicht auf Seiten des kinetischen Produktes zu verschieben, besteht in der Reaktionsführung unter kinetischen Reaktionsbedingungen. Bei -20°C findet keine Umpolungsreaktion mehr statt, so dass diese Reaktionskontrolle entfällt. Die andere Möglichkeit ist die Verwendung von Substraten, bei denen die Isomerisierung erschwert ist. Es handelt sich, vor allem bei Katalysatorsystem 2 um eine doppelte stereodifferenzierende Reaktion.

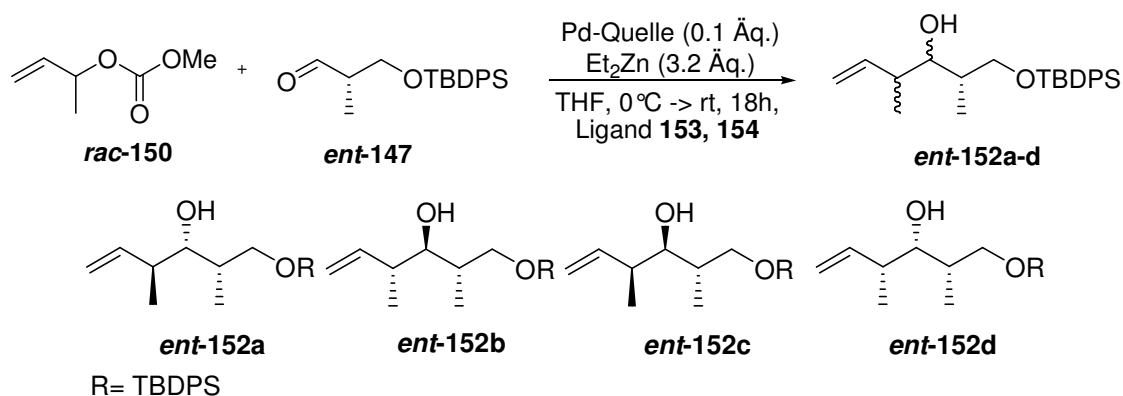


Schema 31: Mögliche Übergangszustände für die Umpolungsreaktion mit möglicher Isomerisierung der Allylkomponente.

Die Verwendung des enantiomeren Aldehyds **ent-147** mit dem selektiveren Katalysatorsystem 2 zeigt, dass es im Falle des (*R,R*)-DACH-Naphthyl-Trost-Liganden zu identischen Ergebnissen für beide enantiomere Aldehyde kommt. Die Verwendung von (*S,S*)-DACH-Naphthyl-Trost-Ligand führt hingegen zu einer Verschiebung der Diastereomerenverhältnisse in Richtung der Produkte **A** und **D**, was mit dem sterischen Einfluss des Liganden begründet werden kann.¹⁵⁷ Auch bei **ent-147** ist ein deutlicherer Einfluss des Liganden bei den Produktverteilungen, die aus dem *Z*-Allylpalladium-Komplex resultieren, sichtbar.

¹⁵⁷ Zum sterischen Einfluss von Liganden in sechs-Ring-Übergangszuständen siehe: S. Masamune, T. Sato, B.M. Kim, T.A. Wollmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8279-8281

Tabelle 18: Stereoselektivitäten in der Umpolungsreaktion von Allylcarbonat **150 und Aldehyd **ent-147** mit chiralen Palladium-Katalysatoren und Diethylzink; Allgemeine Reaktionsbedingungen: Carbonat (1.1 Äq.), 10 mol% Pd, Et₂Zn (3.2 Äq.), THF, 0°C->20°C, 18h; ^b das Diastereomerenverhältnis wird mit ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie durch Vergleich mit denen in der Literatur angegebenen Werten verglichen.⁸⁶**



Eintrag	Liganden- system [Äq. Ligand]	Ausbeute [%]	Diastereomerenverhältnis ^b			
			<i>ent-152a</i>	<i>ent-152b</i>	<i>ent-152c</i>	<i>ent-152d</i>
1	153 /(Allyl- PdCl) ₂ [0.2]	29.4	3.3	2.5	6	1
2	154 /(Allyl- PdCl) ₂ [0.2]	50	3.5	2.5	1	5

Der sterisch anspruchsvollere (*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-propanal führt zu mehr Diastereoselektivität. Auch für dieses Substrat beobachtet man unterschiedliche Selektivitäten für die beiden enantiomeren Katalysatorsysteme 1. Unterschiede gibt es im Vergleich zum achiralen Katalysatorsystem 3. Das bedeutet, dass Katalysatorsystem 1 räumlich zu weit von der neuen Bindungsknüpfung entfernt ist, um auf diese einen großen Einfluss ausüben zu können. Mit Katalysatorsystem 2 kommt es zu einer deutlichen Bevorzugung der Produkte **A** und **C**, was deutlich stärker ausgeprägt ist, als bei 3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanal **147**. Das zeigt, dass es einen Einfluss der Substituentengröße am α -chiralen Aldehyd, wie schon von Roush¹⁵⁶ für Aldolreaktionen von α -chiralen Aldehyden mit Borenolaten angegeben, gibt. In dem Fall von (*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-propanal **148** wurde verhältnismäßig viel von Produkt **D** gebildet, was sich durch intrinsische Effekte erklären lässt.

Tabelle 19: Stereoselektivitäten in der Umpolungsreaktion von Allylcarbonat **150 und Aldehyd **148** mit chiralen und achiralen Palladium-Katalysatoren und Diethylzink; allgemeine Reaktionsbedingungen: Carbonat (1.1 Äq.), 10 mol% Pd, Et₂Zn (3.2 Äq.), THF, 0°C->20°C, 18h; ^a die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgt, wie am Ende des Kapitels angegeben.**

Eintrag	Liganden- system [Äq. Ligand]	Ausbeute [%]	Diastereomerenverhältnis ^a			
			156a	156b	156c	156d
1	nBu ₃ P/ Pd(OAc) ₂ [0.4]	41.6	4.6	1	4.9	4.1
2	17 /(Allyl- PdCl) ₂ [0.2]	62	1.3	1.1	3.1	1
3	153 /(Allyl- PdCl) ₂ [0.2]	74.9	1.9	1	3.8	1.1
4	155 /(Allyl- PdCl) ₂ [0.2]	58.8	1.1	1	2.8	1.3
5	154 /(Allyl- PdCl) ₂ [0.2]	52.6	6.3	1	5.3	1.4

Im Falle des enantiomeren Aldehyds **ent-148** kam es ebenfalls zu einem Einfluss des enantiomeren Katalysatorsystems 2. Hier kehrten sich durch die Verwendung des enantiomeren Aldehyds **ent-148** je die Selektivitäten bei den beiden bevorzugten Produkten **A** und **C** um, was auf einen deutlichen Einfluss des Liganden schließen lässt (Tabelle 20).

Tabelle 20: Stereoselektivitäten in der Umpolungsreaktion von Allylcarbonat **150 und Aldehyd **ent-148** mit chiralen und achiralen Palladium-Katalysatoren und Diethylzink; Allgemeine Reaktionsbedingungen: Carbonat (1.1 Äq.), 10 mol% Pd, Et₂Zn (3.2 Äq.), THF, 0°C->20°C, 18h; ^a die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgt, wie am Ende des Kapitels angegeben.**

Eintrag	Liganden- system [Äq. Ligand]	Ausbeute [%]	Diastereomerenverhältnis ^a			
			<i>ent</i> - 156a	<i>ent</i> - 156b	<i>ent</i> - 156c	<i>ent</i> - 156d
1	153 /(Allyl- PdCl) ₂ [0.2]	44.4	6.7	1	4.7	1.1
2	154 /(Allyl- PdCl) ₂ [0.2]	53.4	2.1	1	3.9	1.2

Wird der sterische Einfluss beider Substituenten am chiralen Zentrum erhöht (Phenyl und TBDPS), sinkt die Selektivität (Tabelle 21). Der Effekt, dass die Selektivität der Reaktion durch ähnlich große Substituenten sinkt, wurde bereits von Roush beschrieben.¹⁵⁶ Weiterhin gibt es eine Bevorzugung der Produkte **A** und **C**, die allerdings deutlich geringer ausfällt als im vorherigen Beispiel. Die Verwendung des (*S,S*)-DACH-Naphthyl-Trost-Liganden **153** führt zu schlechteren Selektivitäten als mit dem enantiomeren Katalysator, was durch sterische Einflüsse erklärt werden kann.

Tabelle 21: Stereoselektivitäten in der Umpolungsreaktion von Allylcarbonat **150 und Aldehyd **149** mit chiralen und achiralen Palladium-Katalysatoren und Diethylzink; allgemeine Reaktionsbedingungen: Carbonat (1.1 Äq.), 10 mol% Pd, Et₂Zn (3.2 Äq.), THF, 0°C->20°C, 18h; ^a die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgt, wie am Ende des Kapitels angegeben.**

Eintrag	Liganden- system [Äq. Ligand]	Ausbeute [%]	Diastereomerenverhältnis ^a			
			157a	157b	157c	157d
1	nBu ₃ P/Pd(OAc) ₂ [0.4]	50.3	3.7	1	4.7	2.3
2	153 /(Allyl- PdCl) ₂ [0.2]	56.5	2.5	1	2.7	2
3	154 /(Allyl- PdCl) ₂ [0.2]	63.9	1.7	1	1.5	1

Eine weitere Möglichkeit, die Diastereoselektivität zu beeinflussen besteht in der Verwendung von höher substituierten Allylkomplexen wie **158**, der über fünf Stufen aus Milchsäureethylester über das Weinreb-Amid, Reduktion zum Aldehyd *ent*-**148**, Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Diethyl-ethoxycarbonylmethanphosphonat, Reduktion zum Alkohol und Schützen des Alkohols als Methylcarbonat in einem *E/Z*-Isomerenverhältnis von 2/1 dargestellt wurde.¹⁵⁸ Wird dieser mit Cyclohexylcarbaldehyd **134** und Katalysatorsystem 2 umgesetzt, werden die beiden Diastereomere **A** und **C** (Schema 31) gebildet, wobei **A** bevorzugt entsteht. Die Ausbeuten sind in allen drei untersuchten Fällen allerdings gering. Ein Großteil der Edukte/Produkte wird desilyliert (50%). Des Weiteren konnten noch 25% des Startmaterials (ausschließlich das *Z*-Isomer) reisoliert werden. Eine Verkürzung der Reaktionszeiten auf 3h, um möglicherweise die Desilylierung zurückzudrängen, führt zu keinem nennenswerten Umsatz. Das bedeutet, dass große Reste am Allylsubstituenten in Kombination mit Katalysatorsystem 2 in der Umpolungsreaktion einerseits ein Stereoisomer (aus dem *E*-Allylpalladium-Komplex) bevorzugen und andererseits selektiver zu den Produkten reagieren.

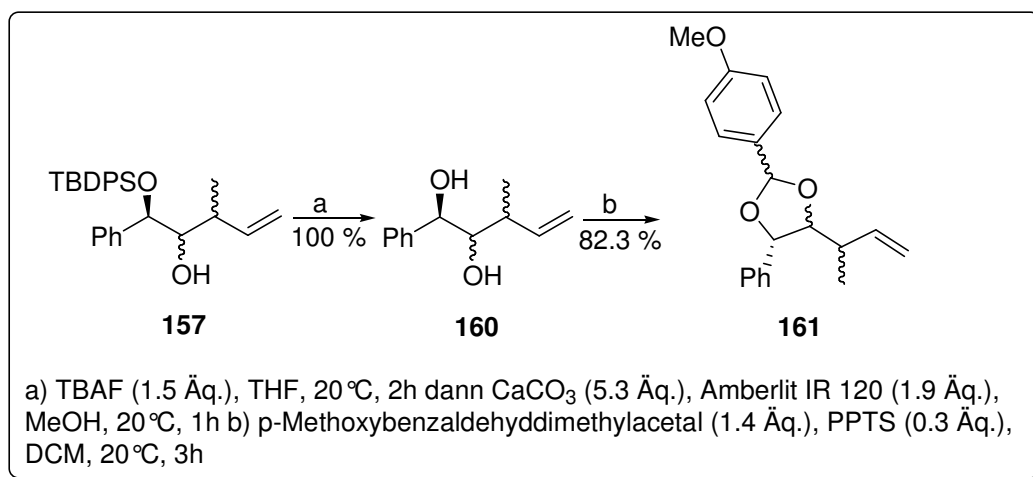
¹⁵⁸ Das *E/Z*-Gemisch von **158** konnte säulenchromatographisch nicht getrennt werden.

Tabelle 22: Stereoselektivitäten in der Umpolungsreaktion von Allylcarbonat **158 und Aldehyd **134** mit chiralen und achiralen Palladium-Katalysatoren und Diethylzink; ^a Reaktionszeit: 3h; allgemeine Reaktionsbedingungen: Carbonat (1.1 Äq.), 10 mol% Pd, Et₂Zn (3.2 Äq.), THF, 0°C->20°C, 19h; ^b die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgt, wie am Ende des Kapitels angegeben.**

Eintrag	Ligandensystem [Äq. Ligand]	Ausbeute [%]	Diastereomerenverhältnis ^b	
			159a	159b
1	nBu ₃ P/Pd(OAc) ₂ [0.4]	25.2	1	2.8
2 ^a	nBu ₃ P/Pd(OAc) ₂ [0.4]	0	0	0
3	153 /(Allyl-PdCl) ₂ [0.2]	25	2	1
4	154 /(Allyl-PdCl) ₂ [0.2]	25.3	2.2	1

Die Konfiguration der stereogenen Zentren in den Produkten wurde durch Entschützung und Überführung der Dirole in PMP-Acetale aufgeklärt. Die Durchführung der Reaktionen erfolgte, so wie exemplarisch in Schema 32 für Alkohol **157** dargestellt. Wurden für die Entschützung andere Bedingungen verwendet, wie z.B. HF*Pyridin oder reines TBAF kam es zu Zersetzungen der Produkte. Schutzgruppen wie Butan-2,3-dion oder Phenantren-9,10-dion, die zu 6-Ring-Acetalen führen, bildeten keine Produkte. Die 6-Ring-Acetale haben gegenüber den 5-Ring-Acetalen den Vorteil einer starren Sessel-Konformation mit eindeutigen Kopplungskonstanten für die Ringprotonen, die es leicht erlauben, zwischen axialen bzw. äquatorialen Protonen zu unterscheiden. Da die Bildung der 6-Ring-Acetale nicht möglich war, wurde auf das PMP-Acetal zurückgegriffen.¹⁵⁹

¹⁵⁹ J.S. Barlow, D.J. Dixon, A.C. Foster, S.V. Ley, D.J. Reynolds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 1627-1631



Schema 32: Reaktionssequenz für die Strukturaufklärung der Umpolungsprodukte am Beispiel von Silylalkohol 157.

Die Stereochemie wurde, wie in Abbildung 36 gezeigt, von dem bekannten Stereozentrum an C-5 ausgehend über nOe-Kontakte bestimmt. Damit ließ sich das durch die Schützung neu generierte Stereozentrum sowie die Stereochemie an C-4 bestimmen. Die relative Position der Methylgruppe an C-3 ließ sich über die Kopplungskonstanten zu C-4 und nOe-Kontakte festlegen. Die Stereochemie an C-3 ließ sich mit diesen Daten und 2D-NMR-Spektroskopie (ROESY) zweifelsfrei bestimmen. In allen Fällen wurden die beiden möglichen diastereomeren PMP-Acetale in unterschiedlichen Verhältnissen gebildet.

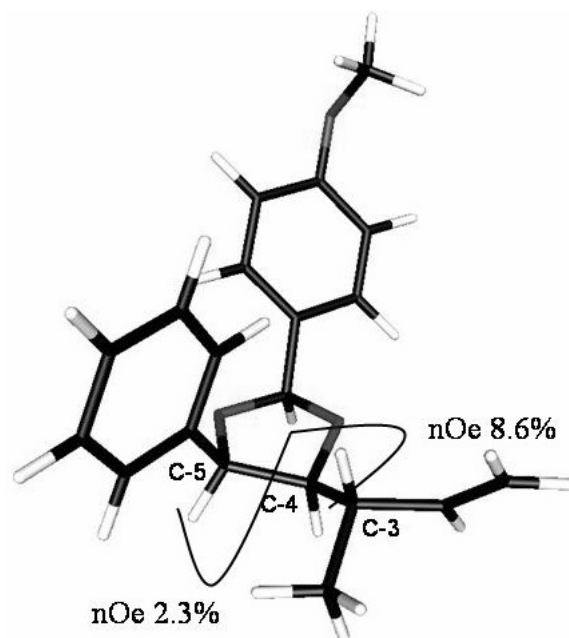


Abbildung 36: Ausgewählte nOe-Kontakte im NMR-Spektrum von (2*S*, 4*S*, 5*R*)-4-[(*S*)-but-3-en-2-yl]-2-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan.

Es konnte bei keinem der Umpolungsprodukte eine vollständige Produkttrennung über Chromatographie erreicht werden.¹⁶⁰ Die obige Reaktionssequenz (Umpolungsreaktion -Entschützen-Schützen) wurde bis zum PMP-Acetal mit Diastereomerenmischungen durchgeführt, so dass die PMP-Acetale nach Aufklärung der Stereochemie erneut entschützt und rückwirkend aus den Verhältnissen der PMP-Acetale die Stereochemie der Umpolungsprodukte bestimmt werden konnte. Die Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse erfolgte, wie in Abbildung 37 exemplarisch für die Produkte **157b** und **157c** angegeben, per ¹H-NMR-Spektroskopie.

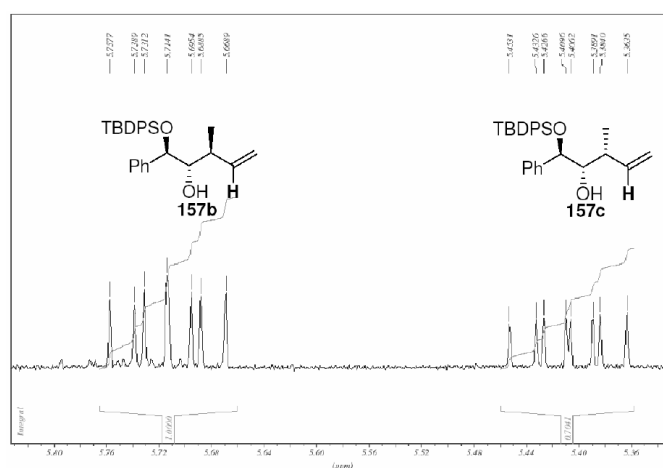


Abbildung 37: Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses am Beispiel von Alkohol **157b** und **157c** gezeigt ist das CHCH₂-Proton.

Für eine zweifelsfrei Zuordnung wurden die spektroskopischen Daten von Produkt **156** zusätzlich mit einer Literaturbekannten, weniger komplexen Verbindungen [2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylhex-5-en-3-ol] abgeglichen.¹⁶¹

Tabelle 23: Vergleich von in der Literatur angegebenen Werten für [2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylhex-5-en-3-ol] und den gemessenen Werten für [2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhex-5-en-3-ol].

Protonen/ Kohlen- stoffsignal	Literaturvergleich [ppm]			Gemessene Werte [ppm]		
CHCH ₂	5.64	5.9	5.87	5.64	5.8	5.79
C-3	78.18	78.35	79.02	78.24	79.3	79.5
C-2	69.51	69.44	69.69	70.6	70.5	71.15

¹⁶⁰ Es gelang keine Trennung per Chromatographie mit Silicagel, Aminophasen oder RP-Silicagel mit unterschiedlichen Lösemittelgemischen. Eine HPLC-Trennung über eine RP-18-Säule führte ebenfalls zu keiner Trennung.

¹⁶¹ a) R.A. Batey, A.N. Thadani, D.V. Smil, A.J. Lough, *Synthesis*, **2000**, 990-998; b) analytische Daten für das Diol: J. Mulzer, T. Schulze, A. Strecker, W. Denzer, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4098-4103

3.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Umpolungsreaktion von Allylpalladium-Komplexen mit Zinkorganyle

Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Umpolungsreaktion nicht um eine Umpolung von einem Palladium- zu einem Allylzink-Komplex handelt, sondern dass der Palladium-Komplex wahrscheinlich selbst am Metall alkyliert wird. Damit ist auch geklärt, warum mit chiralen Zink-Komplexen keine Umsätze erzielt werden konnten. Das Problem der Isomerisierung des Allylpalladium-Komplexes konnte mit Katalysatorsystemen teilweise verringert, nicht aber unterdrückt werden. Einen viel versprechenden Ansatz dazu bietet die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Allyl-Komplexen. Ein weiterer Einfluss auf die Produktverteilung wurde bei α -chiralen Aldehyden beobachtet. Je größer die sterischen Unterschiede der Gruppen am α -chiralen Zentrum sind, desto besser sind die Diastereoselektivitäten. Insgesamt ist die Bildung der Produkte **A** und **C** (Schema 31) bevorzugt, die eine 1,3-*anti*-Stellung der Alkylgruppen aufweisen.

3.4 Reversibel an Polymere gebundene Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysatoren

3.4.1 Einleitung ionisch gebundener Olefinmetathese-Katalysator 165

Eine Alternative zu den in Kapitel 1.4.3 beschriebenen kovalent immobilisierten Olefinmetathese-Katalysatoren stellt eine durch Ionenaustausch herbeigeführte Immobilisierung dar. In dem hier beschriebenen Fall erfolgt die Immobilisierung über die Alkylideneinheit. Sie hat den Vorteil, dass neben dem Katalysator zusätzlich der Carbenligandvorläufer an der festen Phase gebunden werden kann, was den Rutheniumeintrag verringert. Zudem kann der über einen catch-release-Mechanismus arbeitende Katalysator (modifizierter Hoveyda-Typ) nach der Reaktion wieder an die feste Phase zurückkehren und hat dabei mehr funktionelle Gruppen als nötig zur Verfügung. Als ionische Ankergruppe dient eine Diethylaminogruppe. Diese erfüllt zwei Funktionen. Einerseits dient sie dem Ionenaustausch mit einem Kationenaustauscher (Sulfonsäurepolymer), andererseits aktiviert sie den Katalysator. Durch die Umwandlung von einer Elektronendonator- zu einer Elektronenakzeptorgruppe wird die O-Ru-Bindung geschwächt und damit eine schnellere Initiierung des Katalysezyclus hervorgerufen.¹⁶²

Im Folgenden werden die Bereiche Darstellung und Immobilisierung von Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysatoren, Reaktionen in elektromagnetischen Feldern und Reaktionen in „nicht klassischen“ Lösemitteln miteinander vereint um großtechnisch nutzbare Katalysatoren zu entwickeln.

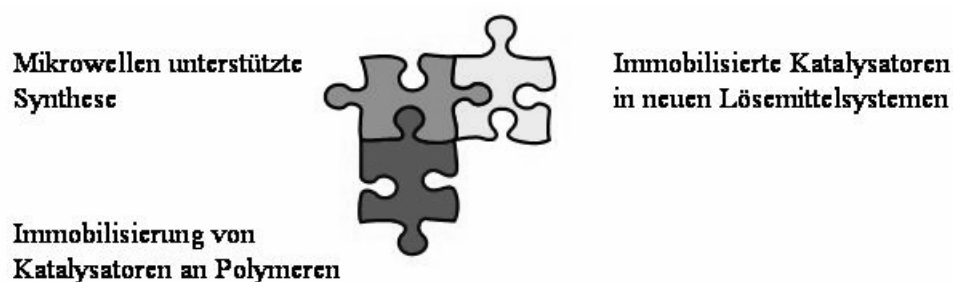
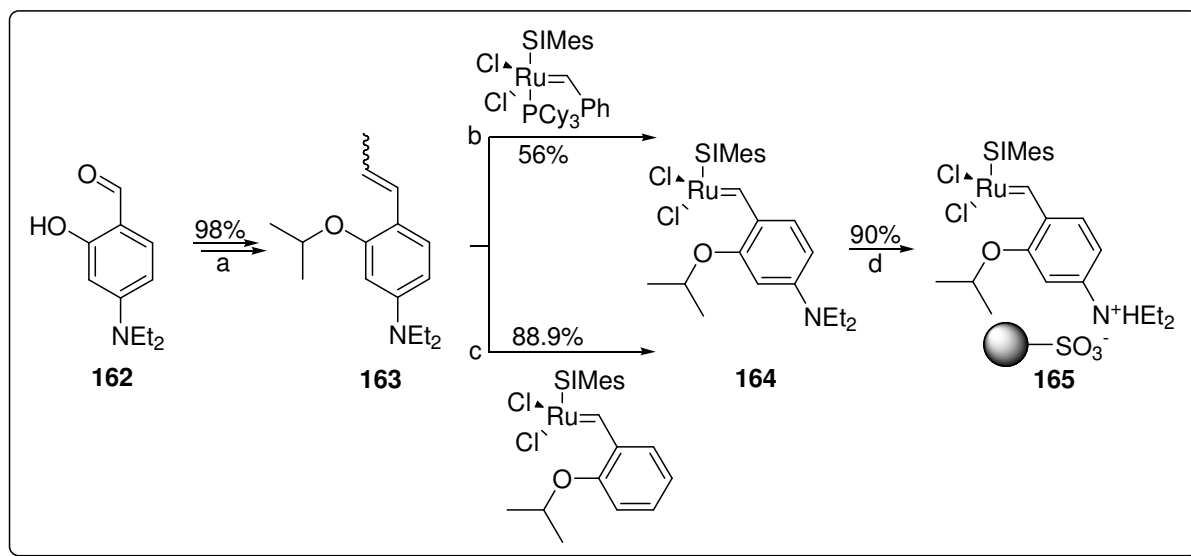


Abbildung 38: Übersicht über die in diesem Kapitel verwendeten „enabling-Technologien“.

¹⁶² A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9318-9325

3.4.2 Darstellung von ionisch gebundenem Olefinmetathese-Katalysator 165

Rutheniumkatalysator **165** wurde ausgehend von 4-(Diethylamino)-2-hydroxybenzaldehyd **162** in vier Stufen hergestellt (Schema 33). Es ist bekannt, dass der aktivste und stabilste Katalysator durch eine direkte Immobilisierung von Ruthenium-Katalysator **164** auf sulfonsauren-Polymeren, die durch Fällungspolymerisation dargestellt wurden, gebildet werden kann.¹¹²



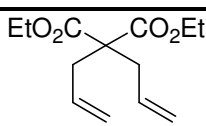
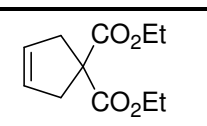
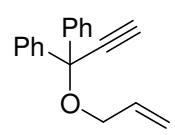
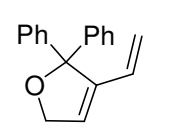
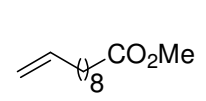
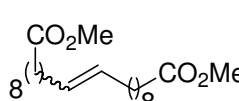
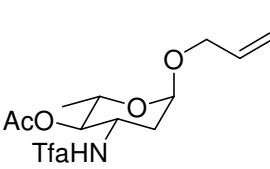
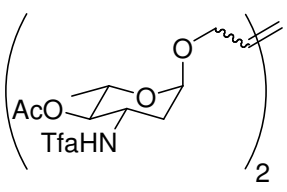
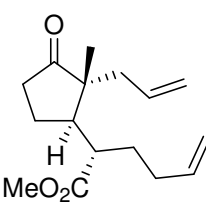
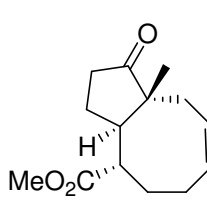
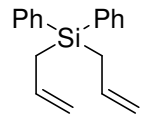
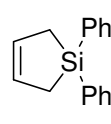
Schema 33: Darstellung von Festphasen-gebundenem Ruthenium-Katalysator **165**; a) K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Isopropyljodid, DMF, 20°C , 24h; Ethyltriphenylphosphoniumbromid, n-BuLi, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 30^\circ\text{C}$, 18h, 98% über 2 Stufen, b) Grubbs-Katalysator II, CuCl, DCM, 45°C , 2h, 56%; c) Hoveyda-Katalysator II, Toluol, 110°C , 12 Minuten, 88.9%; d) sulfonsaures Polymer, DCM, 20°C , 3h, 90%.

Katalysator **165** zeigte herausragende Aktivitäten in Ringschluss-, Kreuz- und En-In-Metathesen, die zum Teil schon bei Raumtemperatur quantitative Ausbeuten lieferten (Tabelle 24). Bei der Kreuzmetathese von Hexose **169** (Eintrag 4) war eine hohe Selektivität (*E/Z* 11/1) im Vergleich zum Grubbs-Katalysator I (*E/Z* 3/1-5/1) festzustellen.¹⁶³ Sie lässt sich durch die zusätzliche sterische Hinderung durch die feste Phase erklären. Im Falle der Produkte **174-177** wurde zusätzlich der Rutheniumeintrag in die Produkte bestimmt. Dieser war, wie erwartet, in allen Fällen sehr gering (**174** 21 ppm, **175** 77 ppm, **176** 30 ppm, **177** 102 ppm). Ein Vergleich mit den über die Alkyldieneinheit kovalent an Polymere gebundenen Katalysatoren zeigt eine deutliche Reduzierung von 600- 300 ppm auf <100 ppm des Rutheniumeintrags in die Rohprodukte. Die Stabilität von Katalysator **165** war im Vergleich

¹⁶³ A. Kirschning, G.W. Chen, J. Jaunzems, M. Jesberger, M. Kalesse, M. Lindner, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3505-3521

zu den kovalent über die Alkylideneinheit immobilisierten Katalysatoren geringer.¹⁶⁴ Es konnte eine Aktivität in acht Durchläufen in der Ringschlussmetathese von *N*-Allyl-*N*-tosylprop-2-en-1-amin bei Raumtemperatur nach je 24h mit 5 mol% **165** nachgewiesen werden (1. Durchlauf: 85%, 2. Durchlauf: 68%, 3. Durchlauf: 54%, 4. Durchlauf: 53%, 5. Durchlauf: 52%, 6. Durchlauf: 56%, 7. Durchlauf: 13%, 8. Durchlauf: 11%).

Tabelle 24: Olefinmetathesereaktionen mit Katalysator 165; allgemeine Reaktionsbedingungen: 5 mol% 165, DCM, 20°C oder 45°C.

Eintrag	Substrat		Produkt		Temperatur [°C], (Zeit [h])	Umsatz [%]
1		166		172	25 (24)	99
2		167		173	45 (4)	99
3		168		174	22 (18)	95 <i>E/Z</i> 1.2/1
4		169		175	45 (24)	68 <i>E/Z</i> 11/1
5		170		176	45 (16)	99
6		171		177	45 (18)	99

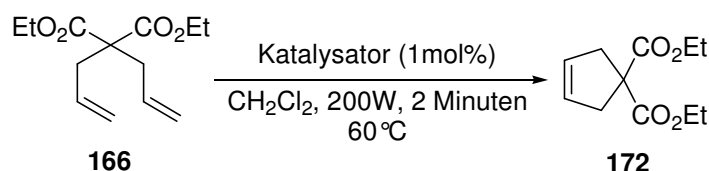
Ein großer Vorteil des Katalysators **165** gegenüber kovalent gebundenen Katalysatoren liegt in der ionischen Anbindung an den Träger. Nach seiner Desaktivierung kann das Polymer durch eine Waschprozedur (1N HCl, H₂O (zu pH 7), 1N NaOH, H₂O (zu pH 7), 1N HCl, H₂O

¹⁶⁴ siehe Kapitel 1.4

(zu pH 7), Methanol und CH_2Cl_2) reaktiviert werden. Dadurch ist eine erneute Immobilisierung von Katalysator **165** ohne Ausbeuteverluste möglich.¹⁶⁵

Um die Reaktionen zu beschleunigen wurde Katalysator **165** ebenfalls in einem dielektrischen Feld in der Ringschlussmetathese von Diethyl-2,2-diallylmalonat eingesetzt (Tabelle 25). Es wurde ein Vergleich zwischen Ruthenium-Präkatalysator **164**, mit Camphorsulfonsäure aktiviertem homogenem Präkatalysator **164** und Festphasen-gebundenem Katalysator **165** durchgeführt. Es zeigt sich, dass mit Präkatalysator **164** nach 2 Minuten Reaktionszeit bei 60°C ein geringer Umsatz erreicht werden konnte. Mit den beiden aktivierten Katalysatoren **CSA*164** und **165** konnte die Aktivität hingegen um das 2-3-fache gesteigert werden. Dabei war die Aktivität des homogenen Katalysators höher als die des Festphasen-gebundenen.

Tabelle 25: Ringschlussmetathese-Reaktion mit Ruthenium-Präkatalysator 164, mit Camphersulfonsäure aktivierter 164 und ionisch gebundenem Katalysator 165 mit dielektrischem Erhitzen.



Eintrag	Katalysator	Ausbeute [%]
1	164	25
2	CSA*164	88
3	165	61

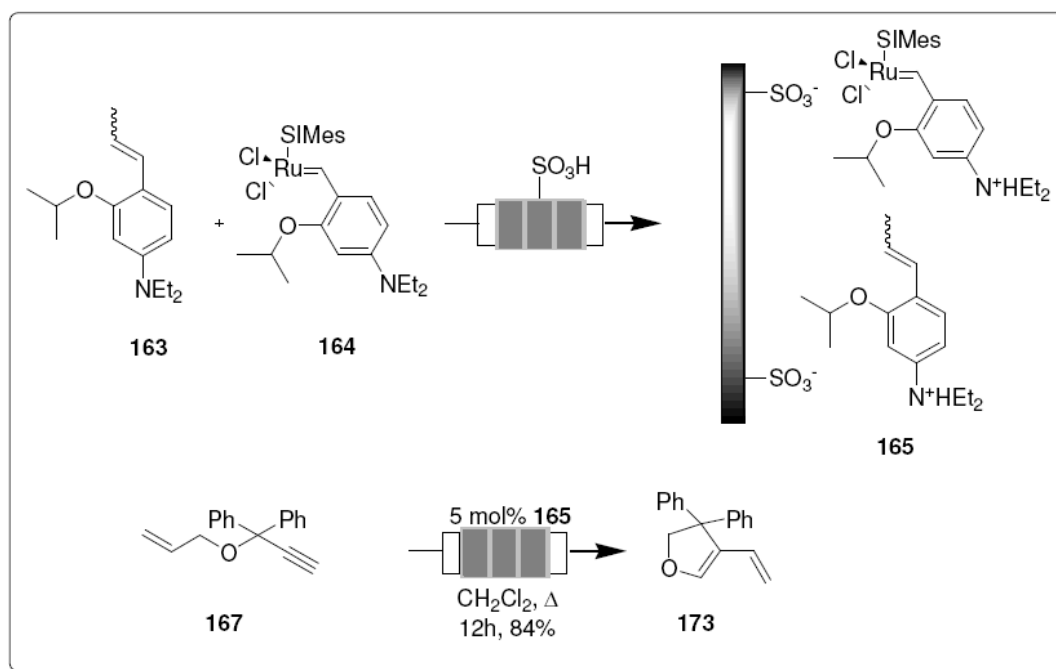
Die Aktivierung des Rutheniumkatalysators **164** als quartäres Ammoniumsalz bietet vielfältige Nutzungsmöglichkeiten. So führt eine Aktivierung mit MeI zum Beispiel zu einem Katalysator, der in EtOH bzw. MeOH/Wasser-Mischungen bei Raumtemperatur Metathesereaktionen initiiert und eine Filtration der Rohprodukte über Silicagel führt zu einer nahezu quantitativen Entfernung des Rutheniumeintrags (68- 12 ppm).¹⁶⁶

Mit Katalysator **165** ist es gelungen, einen vielfältig einsetzbaren Präkatalysator zu entwickeln, der nach seiner Aktivierung als Ammoniumsalz in Ringschluss-, Kreuz- und En-In-Metathesen in homogener sowie heterogener Form sehr aktiv ist. Der aktivierte Katalysator kann in wässrigen Systemen, ohne Luftausschluss, unter Mikrowellenbedingungen, sowie in Durchflussreaktoren verwendet werden, wobei der Rutheniumeintrag in die Produkte <100 ppm liegt. Zur Nutzung in Durchflussreaktoren wurde

¹⁶⁵ Erste Beladung $3.0 \mu\text{mol}/\text{Ring}$, Umsatz: 99%, erste Wiederbeladung: Beladung $3.0 \mu\text{mol}/\text{Ring}$, Umsatz 87% **191**; zweite Wiederbeladung: Beladung $3.0 \mu\text{mol}/\text{Ring}$, Umsatz >99% **191**; dritte Wiederbeladung: Beladung $2.8 \mu\text{mol}/\text{Ring}$, Umsatz 99% **191**.

¹⁶⁶ A. Michrowska, L. Gulajski, Z. Kaczmarska, K. Mennecke, A. Kirschning, K. Grela, *Green Chem.*, **2006**, 8, 685-688

Katalysator **164** zusammen mit dem Liganden **163** (Verhältnis 1/19) immobilisiert. Die zusätzliche Immobilisierung vom Liganden wurde vorgenommen, um dem aktiven Katalysator nach der Reaktion ein Überangebot an Andockstellen an die feste Phase zu ermöglichen und somit die Stabilität zu erhöhen und den Metalleintrag in die Produkte zu verringern. Der Katalysator zeigte unter Durchflussbedingungen (2 mL/min) Aktivität in En-*In*-Metathesen (Schema 34) und der Ringschlussmetathese von *N*-Allyl-*N*-tosylprop-2-en-1-amin **180** (1. Durchlauf: 100% (5h), 2. Durchlauf: 79% (5h), 3. Durchlauf: 0%) bei 40°C.¹⁶⁷



Schema 34: Darstellung und Nutzung von Katalysator **165** unter Durchflussbedingungen.

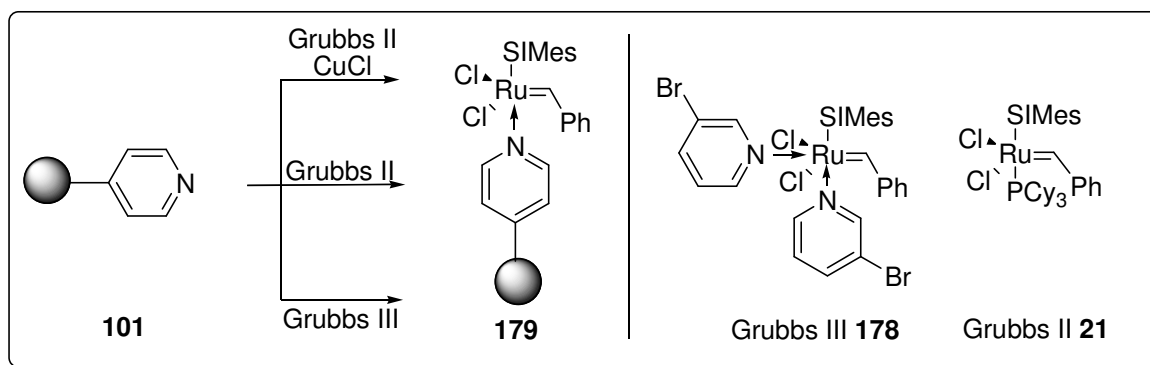
3.4.3 Einleitung zum koordinativ gebundenem Olefinmetathese-Katalysator **179**

Ein weiteres Konzept zur Immobilisierung von Olefinmetathese-Katalysatoren greift den Gedanken der koordinativen Anbindung des Katalysators an die feste Phase auf. Dabei sollte die Bindung stark genug sein, um einen Metalleintrag in die Lösung zu verhindern, aber gleichzeitig schwach genug, um den Katalysator nach der Desaktivierung wieder von der festen Phase zu entfernen.

¹⁶⁷ Diplomarbeit K. Mennecke, Hannover, 2004

3.4.4 Darstellung von Katalysator 179 an Polyvinylpyridin

Eine Möglichkeit für die koordinative Immobilisierung liegt im Ligandenaustausch des koordinativ am Ruthenium gebundenen Liganden. Grubbs und Mitarbeiter haben gezeigt, dass ein einfacher Ligandenaustausch des Phosphan-Liganden im Grubbs-Katalysator II durch einen Pyridin-Liganden möglich ist.¹⁶⁸ Auf die gleiche Weise sollte es möglich sein Grubbs-Katalysator II auf einer festen Phase an Pyridin zu immobilisieren. Dazu wurde Katalysator **179** auf drei unterschiedliche Weisen dargestellt. Zuerst wurde die feste Phase evaluiert. Dazu wurde PVP (dargestellt durch Fällungspolymerisation und kommerzielles Polymer) mit Grubbs-Katalysator III für 72h geschüttelt, um den Katalysator **179** in 96% [PVP durch Fällungspolymerisation, 0.297 mmol Ru/g Polymer (**179a**)] bzw. 80% [kommerzielles Polymer, 0.189 mmol Ru/g Polymer (**179b**)] zu erhalten.



Schema 35: Darstellung von koordinativ gebundenem Metathesekatalysator **179**.

Malonat **166** wurde als Testsubstanz für die Aktivitätsprüfung der beiden Katalysatoren verwendet.¹⁶⁹ Es zeigte sich, dass unter den Reaktionsbedingungen mit **179a** ein quantitativer Umsatz erzielt werden konnte, wohingegen mit **179b** unter identischen Bedingungen nur 11% erreicht wurden. In darauf folgenden Experimenten wurden dann nur noch durch Fällungspolymerisation dargestelltes PVP verwendet. Eine weitere Möglichkeit Katalysator **179** darzustellen, besteht in der Umsetzung von PVP mit Grubbs Katalysator II in der Abwesenheit von **179c** sowie der Anwesenheit von CuCl **179d**. In beiden Fällen wurde spekuliert, dass ein Ligandenaustausch zwischen PCy₃ und dem Polymer stattfindet, wobei im Falle der Anwesenheit von CuCl der Austausch durch Komplexbildung des Kupfers mit dem Phosphorliganden schneller stattfinden sollte. Als Testreaktion wurde ebenfalls der Ringschluss von Malonat **166** durchgeführt (Abbildung 39).

¹⁶⁸ J.A. Love, J.P. Morgan, T.M. Trnka, R.H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4035-4037

¹⁶⁹ Reaktionsbedingungen: 5mol% Katalysator, 110°C, Toluol, 4h

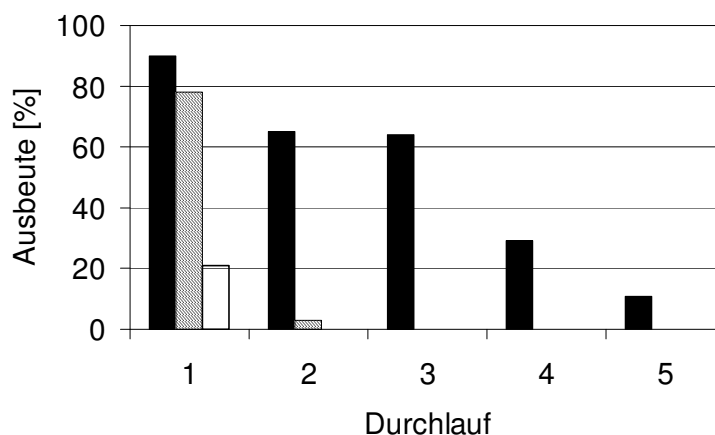


Abbildung 39: Stabilitätstest der in Schema 34 dargestellten Metathese-Katalysatoren in der Ringschlussmetathese von Malonat **166**, 5 mol% Katalysator, Toluol, 100°C; schwarz: Katalysator **179a** (0.297 mmol Ru/g Polymer), schwarz schraffiert: Katalysator **179c** (0.0316 mmol Ru/g Polymer), weiß: Katalysator **179d** (0.0257 mmol Ru/g Polymer).

Anhand von Abbildung 39 ist ersichtlich, dass der Grubbs-Katalysator III die beste Wahl für einen Ligandenaustausch mit einem Polymer-gebundenen Pyridin ist. Die Stabilität von **179a** entspricht in etwa anderen kovalent gebunden Katalysatoren.¹⁷⁰ Nach dem fünften Durchlauf ist keine Aktivität mehr vorhanden was durch die thermische Instabilität von **179a** ausgelöst worden sein könnte.¹⁷¹ Die polymere Phase kann nach der Desaktivierung von **179a** mit einer Waschprozedur (1 N HCl, 1 N NaOH, H₂O, MeOH, Toluol, dann **179a**) reaktiviert werden.

Nach der Katalysatoroptimierung wurde Katalysator **179a** erfolgreich in Ringschlussmetathesen, Kreuzmetathesen und Umlagerungen von allylischen Doppelbindungen eingesetzt.¹⁷² Seine nachteilig hohen Reaktionstemperaturen von 110°C wurden mit *N*-Allyl-*N*-tosylprop-2-en-1-amin **180** auf 20°C abzusenken versucht. Das Ringschlussprodukt wurde daraufhin mit homogenem Katalysator **178** in 30%, mit heterogenem Katalysator **179a** aber nicht gebildet. Das zeigt, dass die Katalysatoren **178** und **179a** nicht aktiv genug sind, um bei 20°C Ringschlussmetathesen zu initiieren. Daraufhin wurde versucht die anspruchsvollen Kreuzmetathesen der Edukte **181-183** mit 2-Methyl-2-buten bzw. **183** mit **188** bei 40°C durchzuführen. Es konnten auch hier keine Umsätze beobachtet werden. Eine ebenfalls bei 40°C ablaufende aber deutlich einfachere Kreuzmetathese zwischen **183** und Acrylnitril lieferte 50% (Grubbs-Katalysator-III **178**) und 46% (Grubbs-Katalysator-III auf PVP **179a**). Da bis auf ein Beispiel bei niedrigen Temperaturen keine Metathesereaktionen mit Katalysator **178** bzw. **179a** initiiert werden

¹⁷⁰ J.S. Kingsbury, A.H. Hoveyda, In *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*; M.R. Buchmeiser, Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, 467

¹⁷¹ S.H. Hong, M.W. Day, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7414-7415

¹⁷² K. Mennecke, K. Grell, U. Kunz, A. Kirschning, *Synlett*, **2005**, 2948-2952

konnten, wurden die Ringschlussmetathesen bzw. En-In-Metathesen der Substrate **184-187** und **167** erneut bei 110°C durchgeführt. Bei diesen ebenfalls anspruchsvollen Ringschluss- bzw. En-In-Metathesen wurden ebenfalls keine Umsätze erzielt.

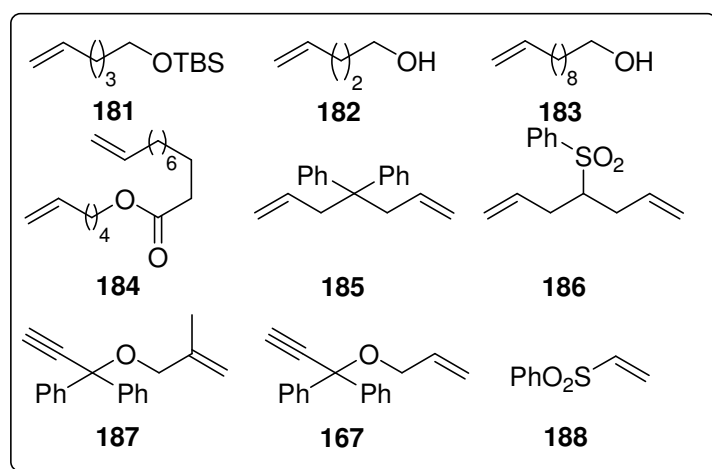
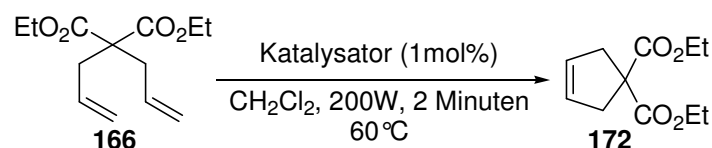


Abbildung 40: Metathese-Substrate für die Reaktion mit Katalysator 179.

Eine Möglichkeit, die Reaktivität von Katalysator **179a** zu steigern, liegt in der Verwendung des dielektrischen Erhitzens. Auch hier wurde, wie schon bei Katalysator **165** die gleiche Testreaktion unter identischen Bedingungen mit dem homogenen und dem heterogenen Katalysator **178** bzw. **179a** durchgeführt.

Tabelle 26: Ringschlussmetathesen mit Malonat **166** und homogenem bzw. heterogenem Grubbs-Katalysator III unter dielektrischem Erhitzen.

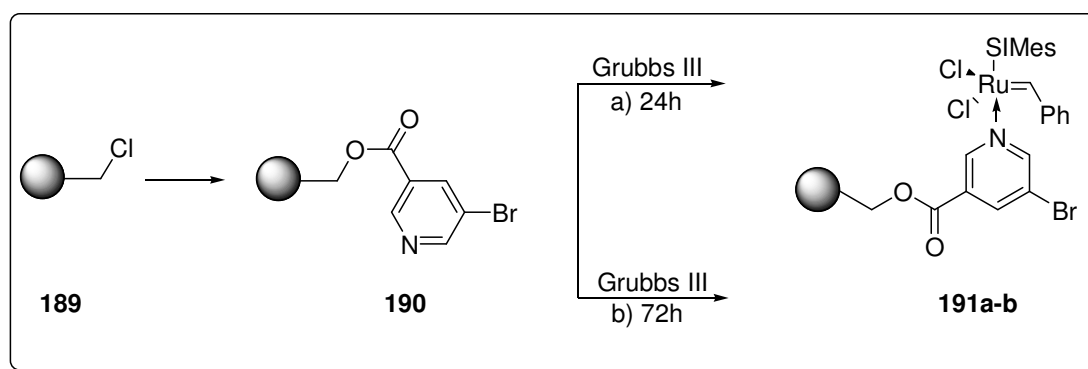


Eintrag	Katalysator	Ausbeute [%]
1	178	85
2	179a	0

Bei 60°C sind deutliche Unterschiede zwischen der homogenen und heterogenen Variante von Katalysator **178** zu erkennen (Tabelle 26). Mit den hier gezeigten Ergebnissen werden die Aktivitätsgrenzen von Grubbs-Katalysator III und dessen Festphasen-gebundenen Analogon sichtbar. Um mit Katalysator **179a** gute Ergebnisse zu erreichen, sind hohe Reaktionstemperaturen (110°C) nötig. Bei diesen Temperaturen konnten exzellente

Ausbeuten für einfache Ringschluss- und Kreuzmetathesen erreicht werden. En-In-Metathesen waren hingegen auch bei hohen Temperaturen nicht durchführbar.

Eine weitere Möglichkeit, die Aktivität des Festphasen-gebundenen Analogons zu steigern, besteht in einer Veränderung der polymeren Phase. Damit der heterogene Katalysator dem homogenen Katalysator in seiner Struktur und damit hoffentlich auch in seiner Aktivität ähnlich wird, sollte ein Polymer mit 3-Brom-4-Vinylpyridin als Monomerbaustein dargestellt werden. Versuche, den Monomerbaustein in großen Mengen darzustellen scheiterten. Stattdessen wurde ein Merrifield-Polymer mit 3-Bromnicotinsäure in das 3-Brompyridin-funktionalisierte Polymer **190** (44% Ausbeute, Beladung: 2.44 mmol/g) überführt. Polymer **190** wurde mit Grubbs-Katalysator III für 24h bzw. 72h geschüttelt um so Katalysator **191a** (0.01 mmol Ru/g Polymer, 4.2%) bzw. **191b** (0.089 mmol Ru/g Polymer, 29%) zu erhalten.



Schema 36: Darstellung von Ruthenium-Katalysator **191**.

Die Aktivität und Stabilität beider Katalysatoren wurde in einer Testreaktion mit Malonat **166** überprüft (Abbildung 41). Es zeigte sich, dass beide Katalysatoren sehr schnell ihre Aktivität verloren und nach 1 bzw. 2 Durchläufen inaktiv waren. Um die Aktivität des Katalysators **191a** mit dem aktiveren Katalysator **191b** vergleichen zu können, wurden mit letzterem Testreaktionen durchgeführt.

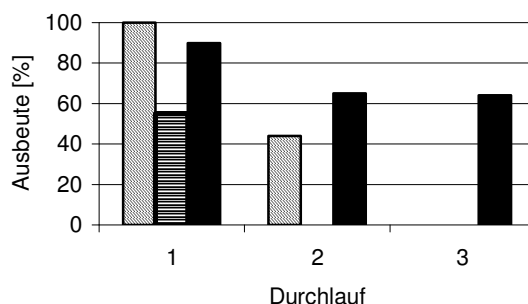


Abbildung 41: Stabilitätstest der Katalysatoren **191a** (horizontal gestreift), **191b** (schraffiert) und **179** (schwarz) in der Ringschlussmetathese von Malonat **166**.

Als Testreaktionen wurden die Ringschlussmetathese von Diallyldiphenylsilan und die Kreuzmetathese von Methylododec-11-enoat gewählt. Die Ringschlussmetathese verlief in 3h bei 100°C in Toluol mit 1 mol% Katalysator in quantitativer Ausbeute und die Kreuzmetathese lieferte nach 19h unter identischen Bedingungen 80% Ausbeute, konnte aber durch Zugabe von 10 mol% Ti(OiPr)₄ auf quantitativen Umsatz gesteigert werden.¹⁷³ Ein Vergleich mit Katalysator **191a** zeigt, dass identische Ausbeuten mit geringeren Katalysatormengen erreicht werden können. Des Weiteren ist mit Katalysator **191** die Ringschlussmetathese von Malonat **166** bei Raumtemperatur in 64% Ausbeute (24h) möglich. Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von 3-Bromnicotinsäure anstelle von PVP die Aktivität von Festphasen-gebundenen Grubbs-Katalysator III deutlich steigert. Dabei ist aber die Beladung im Verhältnis zu Katalysator **191a** deutlich geringer.

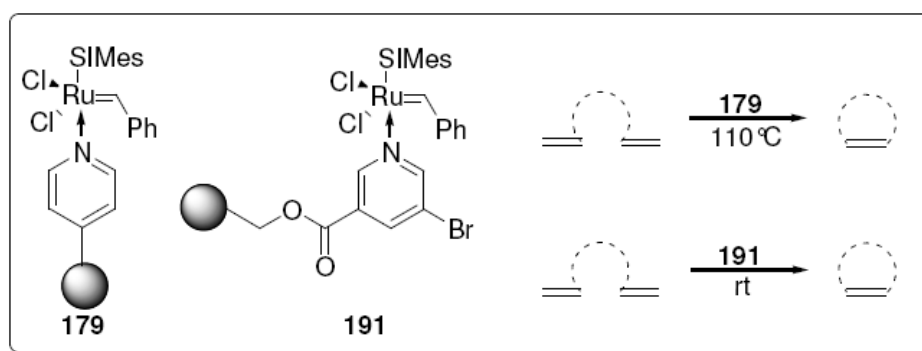
Zudem wurde ersichtlich, dass eine koordinative Anbindung eines Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysators an einen festen Träger möglich ist. Die Katalysatoren zeigten in Ringschluss- und Kreuzmetathesen Aktivität. Durch ein „fine-tuning“ der festen Phase ließ sich die Aktivität der Katalysatoren steigern, so dass Reaktionen bei Raumtemperatur möglich waren. Die Katalysatoren zeigten bisher keine Aktivität in En-In-Metathesen und Metathesen mit verzweigten Doppelbindungen.

¹⁷³ siehe z.B.:E. Vedrenne, H. Dupont, S. Qualef, L. Elkaim, L. Grimaud, *Synlett*, **2005**, 670-672

4. Zusammenfassung und Ausblick

Es konnten im Rahmen dieser Forschungstätigkeiten sowohl vorhandene Katalysatorsysteme auf Ruthenium- und Palladiumbasis optimiert bzw. weiterentwickelt werden, als auch neue Katalysatorsysteme entwickelt werden. Bei den Katalysatoren, die auf einer polymeren Phase immobilisierte wurden, konnte eine reversible, durch ionische oder koordinative Anbindung erzeugte Bindung, erreicht werden. Zudem wurden mit ihnen mehrere „enabling-Techniken“ miteinander verbunden. Konkret wurden folgende Ergebnisse erzielt:

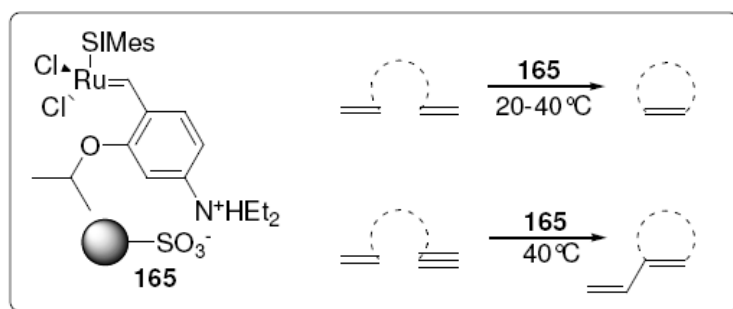
Mit der koordinativen Immobilisierung von Grubbs-Katalysator III ist es erstmals gelungen, einen Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysator koordinativ an ein Polymer (PVP) zu immobilisieren. Der Festphasen-gebundene Katalysator zeigte dabei im Gegensatz zum homogenen Grubbs-Katalysator III bei erhöhter Temperatur ($\sim 100^\circ\text{C}$) sehr gute Aktivität in Ringschluss- und Kreuzmetathesen. Die Aktivität der heterogenen Katalysatorvariante konnte durch eine Veränderung der polymeren Phase (Einführung von Brom in meta-Position des Pyridin) gesteigert werden. Katalysator **179** besaß bei niedrigen Temperaturen sowie bei En-In-Metathesen und Ringschlussmetathesen mit mehrfach substituierten Doppelbindungen keine Aktivität. Dennoch stellt er eine Alternative zu anderen Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysatoren dar, weil mit ihm bei Edukten mit mehreren Doppelbindungen andere Selektivitäten erreicht werden können.



Schema 37: Schematische Darstellung der mit Katalysator **179** und **191** durchgeführten Metathese-Reaktionen.

Des Weiteren konnte auf sulfonsauren Polymeren ein Hoveyda-Katalysator II, der in der Alkylideneinheit durch eine Diethylaminogruppe modifiziert wurde (**165**), immobilisiert werden. Dieser zeigte in Kreuz- und Ringschlussmetathesen bei niedrigen Temperaturen und bei der Kombination mehrerer „enabling-Techniken“ eine exzellente Aktivität. Letzteres wurde mit Kombinationen aus jeweils Polymer-gebundenem Katalysator entweder im

Durchfluss, in der Mikrowelle oder in für Olefinmetathese mit nicht klassischen Lösemitteln (Wasser/Ethanol) gezeigt. Zudem konnte mit Katalysator **165** ohne weitere Aufarbeitung ein sehr geringer Metalleintrag von <100 ppm in die Produkte erreicht werden. Nach der Desaktivierung des Katalysators konnten die Katalysatorreste von der festen Phase entfernt und neuer Katalysator, ohne Aktivitätsverlust, auf der festen Phase immobilisiert werden. Die oben genannten Eigenschaften führten dazu, dass für die Nutzung des Katalysators **165** bereits Interesse aus der Industrie bekundet wurde.¹⁷⁴



Schema 38: Schematische Darstellung der mit Katalysator **165** durchgeführten Metathese-Reaktionen.

In Zukunft sollte die ionische Immobilisierung von Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysatoren an weiteren Positionen, wie dem Carbenliganden durchgeführt werden, um die hier beschriebenen positiven Eigenschaften dieser Immobilisierungsstrategie verstärkt nutzen zu können. Dabei sollten die ionischen Ankergruppen an mehreren Positionen, und nicht nur wie bisher an einer Position, befestigt werden, um so den Metalleintrag in die Produkte noch weiter zu reduzieren. Ein Beispiel hierfür stellt Katalysator **192** dar. Eine weitere mögliche reversible Immobilisierung kann über van-der-Waals-Wechselwirkungen erreicht werden. Dafür muss ein Katalysator wie **193** dargestellt werden, der auf ein Polymer, wie z.B. Nafion[®] gebunden werden kann. Dieser bietet zusätzlich die Möglichkeit in nicht klassischen wie z.B. superkritischen Lösemitteln zu arbeiten.

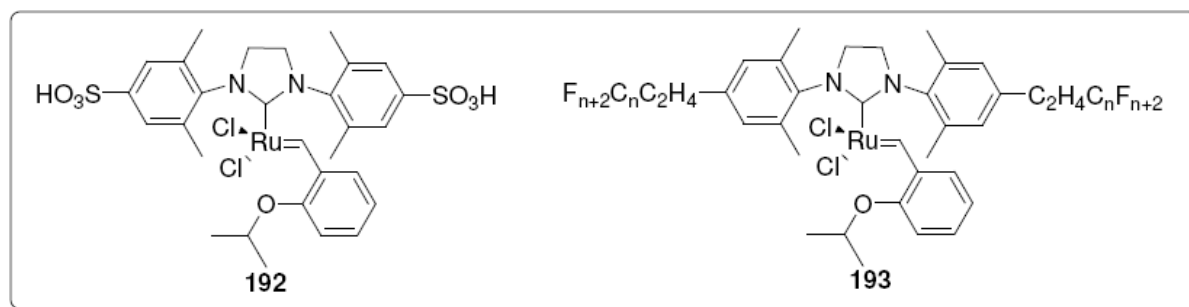
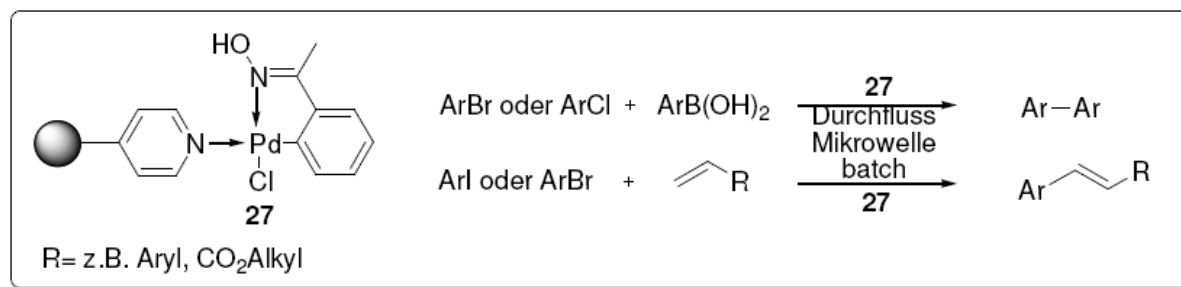


Abbildung 42: Mögliche Metathese-Katalysatoren für die reversible Bindung an der polymeren Phase.

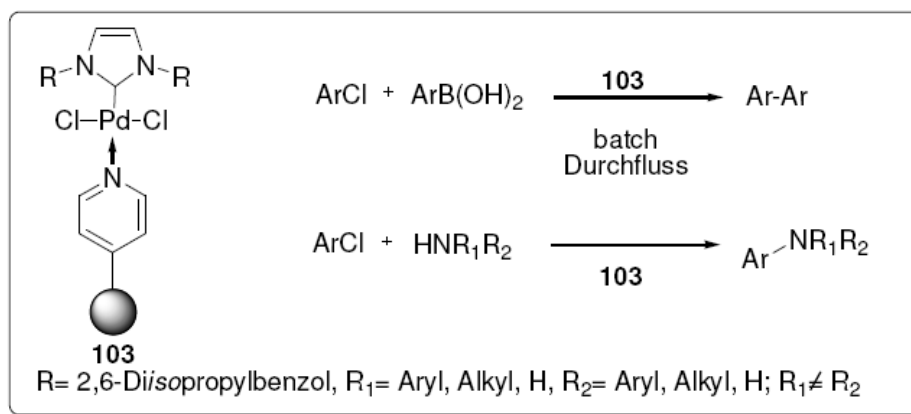
¹⁷⁴ a) A.M. Thayer, *Chem. Eng. News*, **2007**, 85, 37-47; b) J. Messinger, U. Schön, K. Mennecke, K. Harmrolfs, A. Kirschning; Manuskript in Vorbereitung

Durch die Arbeit konnte außerdem gezeigt werden, dass an PVP nicht nur Ruthenium-Katalysatoren, sondern auch unterschiedliche Palladium-Katalysatoren reversibel gebunden werden können. Mit Oximpalladazyklus **27** konnten in der Heck- und Suzuki-Reaktion Arylbromide (Heck-Reaktion) und Arylchloride (Suzuki-Reaktion) umgesetzt werden. Mit ihm ist es ebenfalls möglich, mehrere „enabling-Technologien“ wie dielektrisches Erhitzen oder Durchflussreaktionen miteinander zu verbinden.



Schema 39: Schematische Darstellung der mit Katalysator **27** durchgeführten Suzuki- und Heck-Reaktion in der Kombination mehrerer „enabling-Technologien“.

Unter Durchflussbedingungen fiel auf, dass die Reaktivität von Oximpalladazyklus **27** deutlich geringer ist als im batch. Dieses liegt, wie in mehreren Untersuchungen zur aktiven Katalysatorspezies gezeigt werden konnte (Untersuchungen zum Metalleintrag in die Reaktionslösung, heißer Filtrationstest, 3-Phasen-Test, kinetische Studien und Scavenger-Studien während der Reaktion) daran, dass es sich bei diesem Katalysator um einen Präkatalysator handelt, der in der Nähe der Polymeroberfläche in Lösung arbeitet und nach der Reaktion in einer aktiven Form wieder vom Polymer aufgenommen wird. Das Polymer dient hier einerseits als Reservoir für Palladium, andererseits aber auch als Scavenger für in Lösung gegangene Palladium-Spezies. Die Stabilität von Katalysator **27** in C-C-Kreuzkupplungen ist sehr hoch (zehn Durchläufe). Im Gegensatz dazu erhält man bei der Immobilisierung von PEPPSI[®]-Katalysator **102** an PVP einen, für Kreuzkupplungen wie Suzuki- und Hartwig-Buchwald-Reaktionen (Reaktionen mit desaktivierten Arylchloriden), im batch und Durchfluss den sehr aktiven aber instabilen Katalysator **103**.

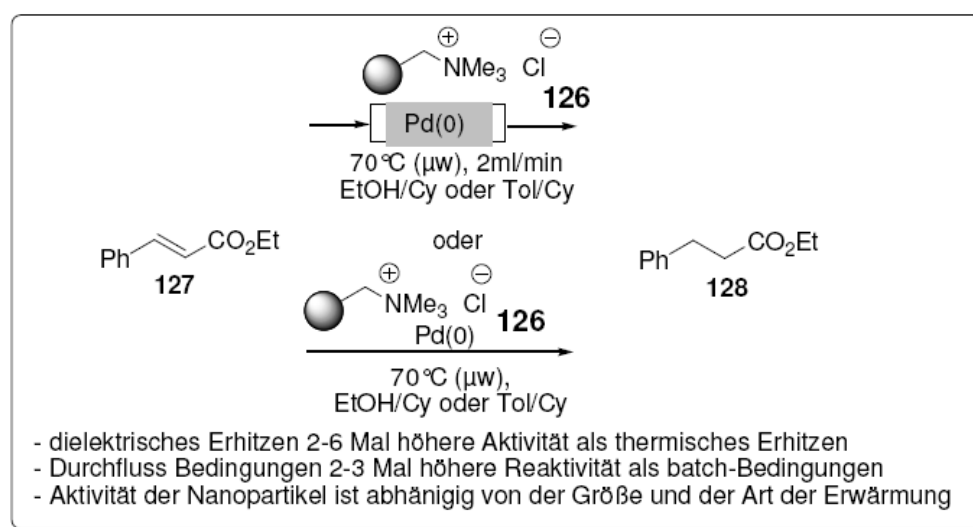


Schema 40: Schematische Darstellung der mit Katalysator 103 durchgeführten Suzuki- und Buchwald-Hartwig-Reaktion in der Kombination mehrerer „enabling-Technologien“.

Die geringe Stabilität lässt sich durch den konzeptionellen Aufbau des Katalysators erklären. Der Katalysator wird im ersten Schritt des Katalysezyklus von der festen Phase abgespalten, arbeitet in Lösung und liegt nach der Reaktion in einer inaktiven Form am Polymer gebunden vor. Da beide koordinativ immobilisierten Palladium-Katalysatoren unter milden Reaktionsbedingungen Kreuzkupplungen eingehen und sich zusätzlich durch ihre leichte Aufarbeitung und den geringen Metalleintrag in die Produkte auszeichnen, können sie gut an komplexen Substraten, wie es bei Naturstoffsynthesen der Fall ist, eingesetzt werden. Für großtechnische Anwendungen hat dieses den Vorteil, dass inaktive Katalysatorstufen vom Polymer entfernt werden können und dieses wieder regeneriert werden kann. Zusammenfassend konnte somit gezeigt werden, dass Polyvinylpyridin eine effiziente polymere Phase ist, um Ruthenium- und Palladium-Katalysatoren koordinativ zu immobilisieren.

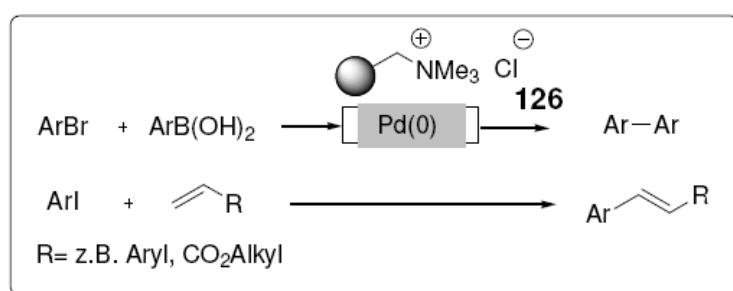
Des Weiteren konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass durch eine Variation in der Gerüststruktur eines Anionenaustauscherharzes (Funktionalität: Trimethylammoniumchlorid) unterschiedlich große Palladium-Nanopartikel erzeugt werden können. Dazu wurde die Gerüststruktur durch einen unterschiedlichen Anteil an Quervernetzer und Monomerbausteinen verändert. Aus diesen Veränderungen resultierten unterschiedliche Beladungen und Quelleigenschaften, die zu unterschiedlich großen Nanopartikeln führten. Die Nanopartikel zeigten in der Transferhydrierung von Zimtsäureethylester deutliche Unterschiede in ihrer Aktivität und Stabilität. Dabei variierte die Aktivität und Stabilität je nach Heizmethode (thermisches oder dielektrisches Erhitzen). Beim thermischen Erhitzen konnte eine höhere Aktivität mit kleineren Partikeln erreicht werden, wohingegen beim dielektrischen Erhitzen größere Partikel eine höhere Aktivität aufwiesen. Ein Vergleich aller

Experimente zeigt einerseits, dass die Aktivität der Partikel durch dielektrisches Erhitzen im Vergleich zum thermischen Erhitzen um das zwei- bis sechsfache, je nach Lösemittelleigenschaft (Toluol: mikrowellentransparent Faktor 2; Ethanol: mikrowellenabsorbierend Faktor 6), steigt, dass ihre Aktivität im Durchfluss andererseits um den Faktor zwei bis drei höher als im batch-Betrieb ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Nanopartikel nach zehn Durchläufen in ihrer Größe stabil sind. Sie lagern sich zu größeren Agglomeraten zusammen, die beim thermischen Erhitzen wachsen, beim dielektrischen Erhitzen hingegen stabil bleiben bzw. kleiner werden.



Schema 41: Schematische Darstellung der Ergebnisse zur Optimierung von Palladium-Nanopartikeln in Kombination mit mehreren „enabling-Technologien“.

Mit dem für das thermische Erhitzen in der Transferhydrierung optimierten Palladium-Katalysator wurden ebenfalls Suzuki- und Heck-Reaktionen im Durchfluss durchgeführt. Katalysator **126** zeigte dabei Aktivität mit Arylbromiden (Suzuki-Reaktion) bzw. Aryliodiden (Heck-Reaktion). Ein Aktivitätsverlust konnte auch nach zehn Durchläufen nicht beobachtet werden. In allen Kreuzkupplungen/Transferhydrierungen wurde ein sehr geringer Metalleintrag in die Produkte beobachtet.

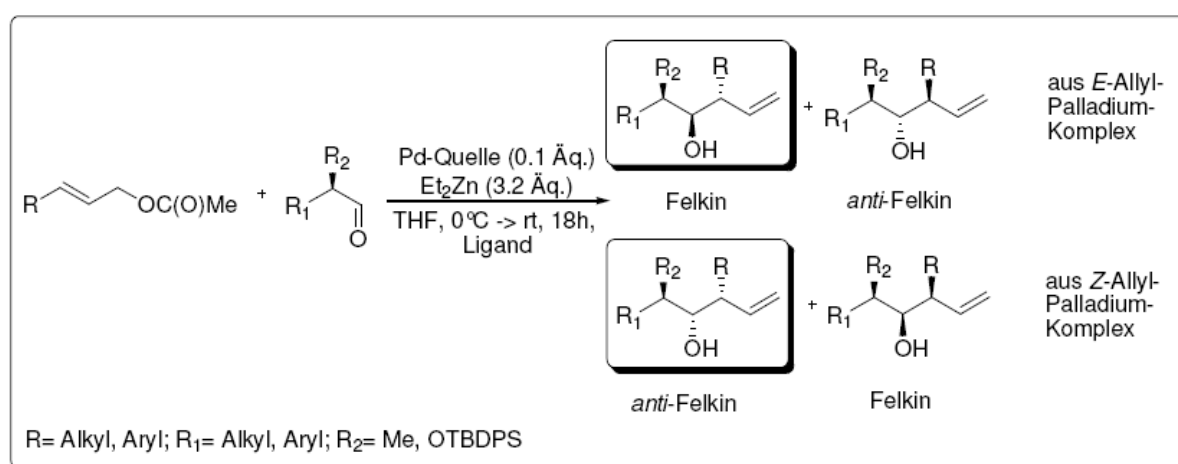


Schema 42: Schematische Darstellung der mit Katalysator **126** durchgeführten Suzuki- und Heck-Reaktionen unter Durchfluss-Bedingungen.

Wie man den Ausführungen entnehmen kann, konnten in diesem Projekt die „enabling-Techniken“ Polymerdesign mit Katalysatorimmobilisierung, Durchfluss und Durchfluss mit der Nutzung von Mikrowellen erfolgreich miteinander vereint werden. Damit ist ein Grundstein für zukünftige Immobilisierungen von Katalysatoren an polymere Träger gelegt worden. So können diese Ergebnisse in Zukunft auch auf weitere „enabling-Techniken“ übertragen werden.

Ein weiterer Meilenstein konnte mit der Entwicklung von Durchflussreaktoren, die in Mikrowellenfeldern benutzt werden können, erreicht werden. Mit ihnen besteht die Hoffnung, dass die dort ablaufenden Reaktionen so stark beschleunigt werden können, dass sie bei einmaligem Durchlaufen des Reaktors quantitative Umsätze liefern. Da die Reaktoren leicht vergrößert werden können und gut handhabbar sind, besteht die Möglichkeit, dass sie auch in der Industrie für die Produktion von kleinen Stückmengen, wie Feinchemikalien, Verwendung finden.

Im Bereich der Umpolungsreaktion von Allylpalladium-Komplexen mit Zinkorganyle konnten bisher gute Regio- und geringe Stereoselektivitäten erreicht werden. Aus den bisherigen Ergebnissen geht hervor, dass es sich dabei nicht um eine Umpolungsreaktion von einer Palladium- auf eine Zink-Spezies handelt, sondern wahrscheinlich um eine Alkylierung der Palladium-Spezies, und der damit einhergehenden Umpolung des Allylmetall-Komplexes. Bei der Verwendung von chiralen Palladium-Katalysatoren anstelle von achiralen Katalysatoren können zu diesen abweichende Selektivitäten erzielt werden. Bei der Verwendung von α -chiralen Aldehyden werden bevorzugt 1,3-*anti*-Produkte gebildet.



Schema 43: Umpolungsreaktion von Allylpalladium-Komplexen mit Diethylzink und Angriff eines Aldehyds mit resultierender Produktverteilung.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die geringen Selektivitäten durch eine Isomerisierung des Allylpalladium-Komplexes induziert werden, die bei der Reaktionstemperatur nicht unterdrückt werden kann. Eine Beeinflussung der Stereoselektivität der Umpolungsreaktion durch die Verwendung von α -chiralen Aldehyden ist bedingt möglich. Je größer die Größenunterschiede der Reste in der α -Position zum Aldehyd sind, desto ausgeprägter ist auch die Stereoselektivität. Die Verteilung der einzelnen Diastereomere lässt sich durch den sesselartigen Übergangszustand der Reaktion beschreiben. Bei diesen wird im Fall des *E*-Allyl-Palladium-Komplexes das Felkin-Anh-Produkt bevorzugt gebildet, wohingegen bei *Z*-Allyl-Palladium-Komplexen das *anti*-Felkin-Anh-Produkt bevorzugt gebildet wird. Diese Verteilung lässt sich durch den energetisch günstigeren Übergangszustand besonders durch die Vermeidung von *gauche*-Pentan-Wechselwirkungen erklären. Die so erhaltenen Stereoselektivitäten sind derzeit noch zu gering, um die Reaktion synthetisch nutzen zu können. Daher wurde im Allylsystem eine sperrige große Gruppe in Allylposition eingeführt. Dadurch wurden nur noch zwei der vier möglichen Diastereomere gebildet, was die Stereoselektivitäten weiter verbesserte. Dieses Konzept erscheint der beste Lösungsansatz für eine regio- und diastereoselektive Umpolungsreaktion zu sein. Dabei besteht die Möglichkeit, nicht nur sperrige Gruppen in Allylposition, sondern auch koordinierende Gruppen zu verwenden. Letztere sind nicht nur Schutzgruppen, sondern können auch als Ligand für den Palladium-Komplex fungieren. Die Rolle von Schutzgruppen, die als dirigierende Liganden für Metall-Katalysatoren wirken, wurde von B. Breit ausgiebig untersucht und in Kupfer-katalysierten allylischen Substitutionen angewandt.¹⁷⁵ Mit diesem Hintergrund sollte der selektive Angriff des Palladiums von einer Seite des Allylsystems möglich sein und gleichzeitig eine Isomerisierung der Doppelbindung unterdrückt werden können.

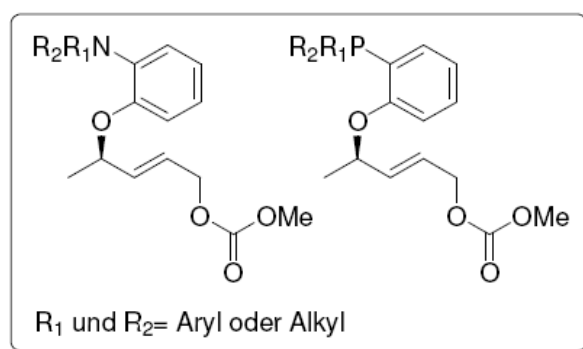


Abbildung 43: Möglichkeit durch den Einsatz von koordinierenden Schutzgruppen höhere Selektivitäten in der Umpolungsreaktion von Allylpalladium-Verbindungen zu erreichen.

¹⁷⁵ B. Breit, P. Demel, C. Studte, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 3873-3877; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3786-3789

Folglich wäre es ebenfalls möglich, den Palladium-Katalysator an ein Polymer zu immobilisieren und die Stereoselektivitäten durch den sterischen Anspruch des Polymers noch weiter zu steigern. Sollte mit den oben beschriebenen Veränderungen eine gute Stereoselektivität erreicht werden, so kann diese Methode Einzug in die Synthese von Naturstoffen finden, da sie in einem Schritt zwei neue Stereozentren selektiv unter milden Bedingungen generiert.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Hinweise

Kernresonanzspektroskopie: ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP-200 SY (200 MHz), AM-400 (400 MHz) AM-500 (500 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten Deuteriochloroform CDCl_3 , d_6 -Benzol und d_4 -Methanol. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm), die Kopplungen J sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Signal-Multiplizität wird in Klammern angegeben, dabei bedeutet s Singulett, d Duplett, t Triplett, q Quartett, m Multiplett, dq Duplett von Quartett, td Triplett von Duplett, dt Duplett von Triplett, dd Duplett von Duplett, sept Septett. Im ^{13}C -NMR gelten folgende Abkürzungen: p: primärer Kohlenstoff, s: sekundärer Kohlenstoff, t: tertiärer Kohlenstoff und q: quartärer Kohlenstoff. Wenn nötig wurden für eine vollständige Interpretation DEPT 90, DEPT 135, ^1H - ^1H -COSY-, HMBC-, HMQC- und ROSY-Experimente durchgeführt.

Gaschromatographie (GC): Gaschromatographie wurde mit dem Gerät HP 6890-II der Firma Hewlett Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Fa. Macherey-Nagel) durchgeführt. Als Trägergas diente Stickstoff, zur Detektion wurden Flammenionisationsdetektoren verwendet. Das Temperaturprogramm beginnt bei 50°C . Diese Temperatur wird für 1 Minute gehalten. Danach wird die Temperatur um 20°C pro Minute auf 300°C gesteigert und diese für 6.5 Minuten gehalten

GC-MS: GC-MS-Analysen wurden mit den Geräten GC-17 A bzw. QP-500 der Firma Shimadzu mit einer Optima-5-MS-Kapillarsäule ($0.25\ \mu\text{m}$, $30\ \text{m} \cdot 0.32\ \text{mm}$, Fa. Macherey-Nagel) gemessen.

Schmelzpunkte: unkorrigiert, Schmelzpunktbestimmung nach Dr. Tottoli (Firma Büchi).

Massenspektrometrie: Massenspektren (ESI) wurden mit dem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus über eine HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Säulenchromatographie: Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 40-60 μm , Porendurchmesser 60 \AA) der Firma J.T. Baker durchgeführt.

Analytische Chromatographie: Dünnschichtchromatographie erfolgte auf mit Silicagel beschichteten Aluminiumfolien 60F₂₅₄ (Schichtdicke 0,2 mm) der Firma Merck. Als Färbereagenzien wurden Kaliumpermanganat- oder Anisaldehyd-Lösungen eingesetzt.

Reaktionen: Alle Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in im Ölpumpenvakuum evakuierten Glasgeräten in einer sauerstofffreien, trockenen Argon-Atmosphäre durchgeführt. Wenn erforderlich, wurden die Glasgeräte zuvor im Vakuum ausgeheizt und die Edukte in der Glove-Box abgewogen.

Lösungsmittel und Reagenzien: Lösungsmittel für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach Standardverfahren getrocknet.¹⁷⁶ Diese wurden zusätzlich vor Reaktionsbeginn entgast. Alle weiteren Lösungsmittel und Reagenzien wurden gekauft und wie geliefert eingesetzt.

Drehwerte: Spezifische optische Rotationen $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 in einer 10 cm-Küvette bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Na-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $10^{-1} \text{ }^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$, wobei die Konzentration c definitionsgemäß in 10 mg/mL Lösung angegeben ist.

Mikrowelle: Mikrowellenexperimente wurden mit einer CEM Discovery LabMate durchgeführt. Die Temperatur wurde mit einem internen IR-Sensor gemessen. Die Experimente wurden ohne die Funktionen „Kühlung“ durchgeführt.

Durchflusseexperimente: Durchflusseexperimente wurden mit einer CHELOSYN 100 der Firma Chelona durchgeführt. Die Temperaturmessung im dielektrischen Feld erfolgt am Reaktorausgang mit einem Thermoelement. Die Temperaturmessung im thermischen Betrieb erfolgte im Reaktor (Ölbadtemperatur des umgebenen Reaktors) und am Reaktorausgang (Thermoelement).

¹⁷⁶ D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press Oxford, 1988

TEM-Messungen: TEM-Messungen (Transelektronenmikroskop) wurden mit einem Philips CM 200 Mikroskop durchgeführt. Hochaufgelöste Bilder wurden auf einem JEOL JEM -2100F-UHR aufgenommen.

Infrarotspektroskopie: IR-Spektren wurden mit einem FT-IR-Gerät Vector 22 der Firma Bruker gemessen, die Aufnahme der Spektren erfolgte über eine ATR-Einheit. Die Lage der Schwingungsbanden wird in cm^{-1} angegeben, charakteristische oder besonders intensive Banden werden mit den Kürzeln b für breit oder s für stark versehen.

HPLC: Pumpe: Merck-Hitachi LaChrom L-7150; Detektor: Merck-Hitachi Interface L-7000; Datensystem: Merck-Hitachi Model D-7000 Chromatography Data Station Software, Version 4.0; Aufgabeschleife: 20 μl (analytisch) bzw. 500 μl (semipräparativ); Vorsäule: Trentec, Reprisil-Pur 120 C18 AQ, 10 μm , 30x20 mm (präparativ); Säule: Trentec, Reprisil-Pur 120 C18 AQ, 5 μm , 250x25mm; LiChorspher[®]60, RP-select B (5 μm).

CHN-Analyse: Elementaranalysen wurden auf einem Elementar Vario El (Geräteversion F) der Firma Analyse Systeme GmbH im Routinebetrieb gemessen.

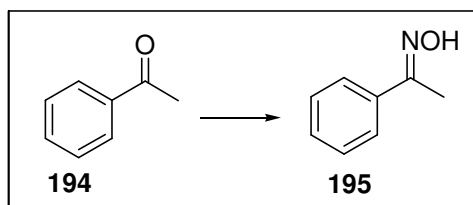
Spurenanalyse: Palladium- und Rutheniumspuren wurden mit einem ICP-MS Thermo X7 ICP-MS Spektrometer der Firma Thermo Electron GmbH durchgeführt. Die Probenvorbereitung erfolgte nach Literaturvorschrift.¹¹¹

Polymere/Raschig-Ringe: Die verwendeten Polymere und Raschig-Ringe wurden von der Firma Chelona bezogen. Die Beladung der Polymere/Raschig-Ringe ist dabei wie folgt: sulfonsaure Polymer: 3.25 mmol/g (5.3% DVB), sulfonsaure Raschig-Ringe: 1 mmol/g (5.3% DVB), Polyvinylpyridin-Polymer 4.85 mmol/g (5.3% DVB), Polyvinylpyridin Raschig-Ringe 0.6 mmol/g (5.3% DVB); Merrifield-Polymer 5.3 mmol/g (5.3% DVB), Merrifield-Raschig-Ringe 0.53 mmol/g (5.3% DVB); aminierte Polymere 5.3 mmol/g (5.3% DVB), aminierte Raschig-Ringe 5.3 mmol/g (5.3% DVB).

5.2 Experimentelle Daten zu Kapitel 3.1

5.2.1 Darstellung des Nájera-Katalysator 27

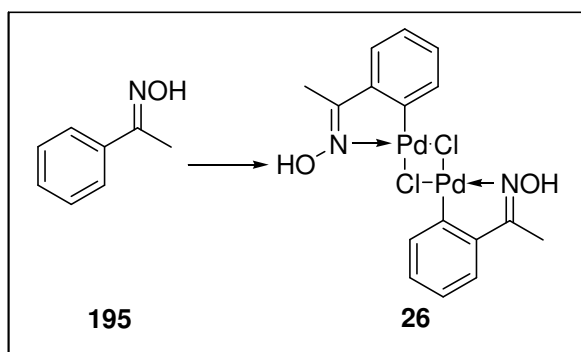
5.2.1.1 Darstellung des Oxim 195¹¹⁷



Hydroxylaminhydrochlorid (6.12 g, 88 mmol) und Natriumacetat (7.2 g, 87.77 mmol), werden in Wasser (100 mL) für 0.5h bei 65°C erhitzt. Zu der Lösung wird Acetophenon **194** (5.2 mL, 44.58 mmol) gelöst in Methanol (20 mL) gegeben und für drei Tage auf 65°C erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur fallen farblose Kristalle aus, die filtriert und mit Wasser gewaschen werden. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man Oxim **195** als farblose Kristalle in 84% Ausbeute (5.063 g, 37.46 mmol).

Smp.: 38°C (Literaturschmelzpunkt: 38-39°C)¹¹⁷

5.2.1.2 Darstellung des Palladium-Katalysators 26¹¹⁷



Zu Lithiumtetrachloropalladat (99.2 mg, 3.8 mmol) gelöst in Methanol (8 mL) wird eine Mischung aus Oxim **195** (517 mg, 3.8 mmol) und Natriumacetat (334 mg, 4 mmol), gelöst in Methanol (4 mL), gegeben. Nach drei Tagen bei Raumtemperatur wird in die Lösung Wasser (4 mL) gegeben und die Lösung nach 0.5h abfiltriert. Der Filtrerrückstand wird mit wenig Wasser gewaschen. Das Lösungsmittelvolumen wird auf die Hälfte reduziert und erneut abfiltriert und gewaschen. Die Filtrerrückstände werden vereint und im Vakuum getrocknet, um Palladium-Katalysator **26** in 70% Ausbeute (737 mg, 1.34 mmol) als gelbe Kristalle zu erhalten.

Smp.: 210°C (Literaturschmelzpunkt: 209-212°C)¹¹⁷

5.2.2 Immobilisierung des Palladium-Katalysators 26 an der festen Phase

5.2.2.1 Immobilisierung des Katalysator 26 an Polyvinylpyridin (Polymerpulver) am Beispiel für eine Beladung von 1 mmol Pd/g Polymer¹¹¹

Palladazyklus **26** (213 mg, 0.4 mmol) und PVP (480 mg, ca. 2.4 mmol Pyridin) werden in DMSO (5 mL) bei Raumtemperatur für 24h gerührt. Nach Filtration und Waschen mit DMSO (2 x 5 mL) und Wasser (2 x 5 mL) wird das farblose Polymer im Vakuum getrocknet. Die Beladung beträgt ca. 1 mmol Pd/g Polymer (~100%) bestimmt über Gewichtszunahme und ICP-MS -Messung. Es konnte kein Verlust der katalytischen Aktivität bei Lagerung von Präkatalysator **27** bei Raumtemperatur an der Luft festgestellt werden.

5.2.2.2 Immobilisierung des Katalysators 26 an Polyvinylpyridin (Raschig-Ring) am Beispiel für eine Beladung von 3.57×10^{-5} mmol Pd/mg Raschig-Ring¹¹¹

Palladazyklus **26** (128 mg, 0.23 mmol) und Raschig-Ringe, beladen mit PVP, (Gesamtmasse 14.11 g; 7.76 mmol Pyridin) werden für 24h bei Raumtemperatur in DMSO (40 mL) geschüttelt. Danach werden die Raschig-Ringe abfiltriert und intensiv mit DMSO und Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Die Beladung beträgt ca. 3.57×10^{-5} mmol Pd/mg Ring (~100%) bestimmt über Gewichtszunahme und ICP-MS-Messung. Es konnte kein Verlust der katalytischen Aktivität bei Lagerung von Präkatalysator **27** an der Luft bei Raumtemperatur festgestellt werden.

5.2.3 C-C-Kreuzkupplungen mit Palladium-Katalysator 27

5.2.3.1 Suzuki-Reaktionen

5.2.3.1.1 Allgemeine Versuchsdurchführung Suzuki-Reaktion mit Katalysator 27 (batch-Modus)

Eine Mischung aus Arylchlorid (1 mmol), Boronsäure (1.5 mmol), Palladium-Präkatalysator **27** (10 mg, 1 mol%, 1 mmol Pd/g Polymer), Cäsiumcarbonat oder Kaliumcarbonat (2 mmol) und TBAB (161 mg, 0.5 mmol) in 3.5 mL Wasser wird für die in Tabelle 2 angegebene Zeit bei 100°C erhitzt. Nach Abkühlen der Mischung wird Essigsäureethylester (7.5 mL)

zugegeben und das Polymer abfiltriert. Das Polymer kann direkt für weitere Experimente verwendet werden. Die Lösung wird mit Essigsäureethylester (2 x 7.5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel.

Die analytischen Daten für die Produkte 4-Acetyl-1,1'-biphenyl **30**,¹¹⁷ 4-Nitro-1,1'-biphenyl **35**,¹¹¹ 4-Acetyl-3'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl **36**,¹¹¹ 4-Nitro-3'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl **37**,¹¹¹ 4-Acetyl-3',4'-methylenedioxy-1,1'-biphenyl **38**,¹¹¹ 4-Nitro-3',4'-methylenedioxy-1,1'-biphenyl **39**,¹¹¹ 4-Acetyl-3'-(dimethylamino)-1,1'-biphenyl **40**,¹¹¹ 4-Nitro-3'-(dimethylamino)-1,1'-biphenyl **41**,¹¹⁷ 2-Cyano-1,1'-biphenyl **46**,¹¹¹ Biphenyl **47**,¹⁷⁷ 2,6-Dimethyl-1,1'-biphenyl **48**,¹⁷⁸ 3-Phenylpyridin **49**,¹¹¹ 4-Acetyl-4'-methoxy-1,1'-biphenyl **74**,¹⁷⁹ 4-Acetyl-4'-chloro-1,1'-biphenyl **75**,¹⁸⁰ 4-Methyl-1,1'-biphenyl **76**,¹¹⁷ 4-Methoxy-1,1'-biphenyl **77**,¹¹⁷ stimmen mit denen der Literatur überein. Die Reinheiten der Produkte betragen >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden und wenn möglich Schmelzpunktbestimmung.

4-Acetyl-4'-(methylthio)-1,1'-biphenyl 73: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3-H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2'-H), 7.34 (d, *J* = 8.5, 2H, 3'-H), 2.63 (s, 3H, CH₃C=O), 2.53 (s, 3H, SCH₃) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 197.8 (q, C=O), 145.2 (q, C-1), 139.3 (q, C-4), 136.6 (q, C-4'), 135.9 (q, C-1'), 129.1 (t, C-3), 127.7 (t, C-2'), 126.96 (t, C-2), 126.9 (t, C-3'), 26.8 (p, CH₃C=O), 15.8 (p, SCH₃) ppm; MS(EI): *m/z* für C₁₅H₁₄OS: berechnet: 242; gefunden: 242; Smp: 184°C.

5.2.3.1.2 Stabilitätstest mit Katalysator 27 in der Suzuki-Reaktion (batch-Modus)

Die Reaktion wird analog zu der oben beschriebenen allgemeinen Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Katalysator **27** durchgeführt. Der abfiltrierte Katalysator wird hierbei direkt für die nächste Reaktion mit frischen Substraten verwendet.

¹⁷⁷ L. Wu, B.L. Li, Y.Y. Huang, H.F. Zhou, Y.M. He, Q.H. Fan, *Org. Lett.*, **2006**, *16*, 3605-3608

¹⁷⁸ W.M. Seganish, P. DeShong, *Org. Lett.*, **2004**, *23*, 4379-4382

¹⁷⁹ L. Liu, Y. Zhang, Y. Wang, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6122-6125

¹⁸⁰ I. Mutule, E. Suna, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11168-11176

5.2.3.1.3 Allgemeine Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Katalysator 27 unter Mikrowellenbedingungen (batch-Modus)

Eine Mischung aus Arylchlorid (1 mmol), Boronsäure (1.5 mmol), Palladium-Präkatalysator **27** (10 mg, 1 mol%, 1 mmol Pd/g Polymer), Kaliumcarbonat (276.4 mg, 2 mmol) und TBAB (161 mg, 0.5 mmol) in 3.5 mL Wasser wird für 3 min bei 300W auf 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Mischung wird Essigsäureethylester (7.5 mL) zugegeben und das Polymer abfiltriert. Das Polymer kann direkt für weitere Experimente verwendet werden. Die Lösung wird mit Essigsäureethylester (2 x 7.5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel. Abweichende Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 2 angegeben.

5.2.3.1.4 Stabilitätstest mit Katalysator 27 für Suzuki-Reaktionen unter Mikrowellenbedingungen (batch-Modus)

Die Reaktion wird analog zu der obigen allgemeinen Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Katalysator **27** unter Mikrowellenbedingungen durchgeführt. Der abfiltrierte Katalysator wird hierbei direkt in der nächsten Reaktion mit frischen Substraten eingesetzt.

5.2.3.1.5 Allgemeine Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Katalysator 27 (Durchfluss)

Arylhalogenid (1 mmol), Arylboronsäure (1.5 mmol) und Cäsiumfluorid (364 mg, 2.4 mmol) in DMF/Wasser (10:1, 5 mL) werden mit einer Flussrate von 2 mL/min durch den mit Präkatalysator **27** (1 Raschig-Ring, 10 µmol Pd, 1 mol%) gefüllten Reaktor bei 100°C zirkuliert. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird der Reaktor mit 40 mL DMF/Wasser (10:1) gewaschen. Die vereinigten Phasen werden mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel. Der Reaktor kann nach dem Waschen mit DMF/Wasser für weitere Experimente genutzt werden.

5.2.3.1.6 Stabilitätstest mit Katalysator 27 in der Suzuki-Reaktion (Durchfluss)

Die Reaktion wird analog zu der obigen allgemeinen Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Katalysator 27 im Durchfluss durchgeführt. Der gereinigte Reaktor mit dem Katalysator wird hierbei direkt für die nächste Reaktion mit frischen Substraten verwendet.

5.2.3.2 Heck-Reaktionen

5.2.3.2.1 Allgemeine Versuchsdurchführung für Heck-Reaktionen mit Katalysator 27 (batch-Modus)

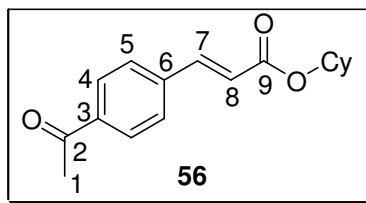
Prozedur A: Eine Mischung aus Aryliodid (1 mmol), Alken (1.2 mmol), Palladium-Präkatalysator 27 (10 mg Pulver, $8 \cdot 10^{-3}$ mmol, 1 mol%) und Triethylamin (142 mg, 1.4 mmol) in DMF (2 mL) wird bei 110°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird die Lösung mit Essigsäureethylester verdünnt (5 mL) und filtriert. Das Filtrat wird mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel. Der abfiltrierte Präkatalysator 27 wird mit mehreren Portionen Essigsäureethylester gewaschen und direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Prozedur B: Eine Mischung aus Arylbromid (1 mmol), Alken (1.2 mmol), Palladium-Präkatalysator 27 (10 mg Pulver, $8 \cdot 10^{-3}$ mmol, 1 mol%) und Triethylamin (202 mg, 2 mmol) in DMF (3.5 mL) wird bei 150°C in einem geschlossenen Gefäß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird die Lösung mit Essigsäureethylester verdünnt (5 mL) und filtriert. Das Filtrat wird mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel. Der abfiltrierte Präkatalysator 27 wird mit mehreren Portionen Essigsäureethylester gewaschen und direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Die analytischen Daten für die Produkte *tert*-Butyl-3-(4-acetylphenyl)acrylat **58**,¹⁸¹ Methyl-3-(4-acetyl)acrylat **59**,¹²¹ 3-(4-Acetylphenyl)acrylonitril **60**,¹⁸² 2-Styrylbenzonitril **65**,¹⁸³ Stilben **66**,¹⁸⁴ 4-Styrylisoquinolin **67**,¹⁸⁵ 1-(4-Styrylphenyl)ethanon **84**,¹⁸⁶ 4-Methylstilben **85**,¹⁸⁷ 4-Methoxystilben **86**,¹²¹ 2-Styrylthiophen **88**,¹⁸⁸ stimmen mit denen der Literatur überein. Die Reinheit der Produkte ist >99%.

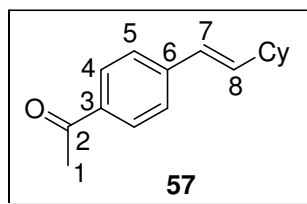
Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden und wenn möglich Schmelzpunktbestimmung.

Cyclohexyl-3-(4-acetylphenyl)acrylat **56**



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H, 4-H), 7.63 (d, J = 16 Hz, 1H, 7-H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 1H, 5-H), 6.48 (d, J = 14 Hz, 1H, 8-H), 4.85 (m, 1H, Cy-H), 2.56 (s, 3H, 1-H), 1.9 (m, 1H, Cy-H), 1.72 (m, 1H, Cy-H), 1.5 (m, 1H, Cy-H), 1.49 (m, 1H, Cy-H), 1.39 (m, 1H, Cy-H), 1.29 (m, 1H, Cy-H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 197 (q, C-2), 166 (q, C-9), 143 (t, C-7), 139 (q, C-6), 138 (q, C-3), 129 (t, C-4), 128 (t, C-5), 121 (t, C-8), 73 (t, C_{cy}), 32 (s, C_{cy}), 27 (p, C-1), 25 (s, C_{cy}), 24 (s, C_{cy}) ppm; **MS (EI)**: m/z für C₁₇H₂₀O₃: berechnet: 272; gefunden: 272.

1-(4-(2-Cyclohexylvinyl)phenyl)ethanon **57**



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.9 (d, J = 8 Hz, 2H, 4-H), 7.4 (d, J = 8 Hz, 2H, 5-H), 6.4 (d, J = 16 Hz, 1H, 7-H), 6.34 (dd, J = 16, 6.1 Hz, 1H, 8-H), 2.6 (s, 3H, 1-H), 2.2 (m, 1H, Cy-H), 1.8 (m, 1H, Cy-H), 1.7 (m, 1H, Cy-H), 1.6 (m, 1H, Cy-H), 1.4 (m, 1H,

¹⁸¹ G.Y. Li, G. Zheng, A.F. Noonan, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8677-8681

¹⁸² D.A.R. Happer, B.E. Steenson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1988**, 19-24

¹⁸³ A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 2908-2915

¹⁸⁴ M. Dai, B. Liang, C. Wang, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 221-224

¹⁸⁵ M. Ishikura, I. Oda, M. Terashima, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1603-1610

¹⁸⁶ L.R. Moore, K.H. Shaughnessy, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 225-228

¹⁸⁷ X. Cui, Z. Li, C.Z. Tao, Y. Xu, J. Li, L. Liu, Q.X. Guo, *Org. Lett.*, **2006**, *12*, 2467-2470

¹⁸⁸ G.A. Molander, C.R. Bernardi, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8424-8429

Cy-H), 1.3 (m, 1H, Cy-H), 1.2 (m, 1H, Cy-H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): $\delta = 198$ (q, C-2), 143 (q, C-6), 140 (t, C-8), 135.5 (q, C-3), 128.8 (t, C-4), 126.6 (t, C-7), 126 (t, C-5), 41.4 (t, C_{cy}), 32.8 (s, C_{cy}), 26.7 (p, C-1), 26.2 (s, C_{cy}), 26 (s, C_{cy}) ppm; **MS(ED)**: m/z für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$: berechnet: 228; gefunden: 228.

2-Aminostilben 87: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 7.51$ (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2'-H), 7.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.34 (dd, $J = 7.3, 7.2$ Hz, 2H, 3'-H), 7.27-7.23 (m, 1H, 4'-H), 7.19 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCHCHAR), 7.13-7.09 (m, 1H, 4-H), 6.99 (d, $J = 16$ Hz, 1H, ArCHCHAR), 6.85 (dd, $J = 7.5, 7.3$ Hz, 1H, 5-H), 6.77 (d, $J = 7.85$ Hz, 1H, 3-H) 4.39 (brs, 2H, NH_2) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): $\delta = 143.1$ (q, C-2), 137.7 (q, C-1'), 130.7 (t, C=C), 128.82 (t, C-3' oder C-4), 128.81 (t, C-3' oder C-4), 127.7 (t, C-4'), 127.4 (t, C-6) 126.6 (t, C-2'), 124.5 (q, C-1), 124.2 (t, C=C), 119.9 (t, C-5), 116.8 (t, C-3) ppm; **MS(ED)**: m/z für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$: berechnet: 195; gefunden: 195; **Smp**: 105°C.

5.2.3.2.2 Stabilitätstest mit Katalysator 27 in der Heck-Reaktion (batch-Modus)

Die Reaktion wird analog zu der obigen allgemeinen Prozedur B für Heck-Reaktionen mit Katalysator 27 durchgeführt. Der abfiltrierte Katalysator wird hierbei direkt für die nächste Reaktion mit frischen Substraten verwendet.

5.2.3.2.3 Allgemeine Versuchsdurchführung für Heck-Reaktionen mit Katalysator 27 unter Mikrowellenbedingungen

Die Durchführung erfolgt analog zu Prozedur B. Die Mischung wird bei 300W innerhalb von 3 min auf 150°C erhitzt, und bei dieser Temperatur für 30 min gehalten. Nach Beendigung der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und analog zu Prozedur B aufgearbeitet.

5.2.3.2.4 Stabilitätstest mit Katalysator 27 in der Heck-Reaktion unter Mikrowellenbedingungen (batch-Modus)

Die Reaktion wird analog zu der obigen allgemeinen Versuchsdurchführung für Heck-Reaktionen unter Mikrowellenbedingungen mit Katalysator 27 durchgeführt. Der abfiltrierte Katalysator wird hierbei direkt für die nächste Reaktion mit frischen Substraten verwendet.

5.2.3.2.5 Allgemeine Versuchsdurchführung für Heck-Reaktionen mit Katalysator 27 (Durchfluss)

Eine Lösung von Arylhalogenid (1 mmol), Alken (3 mmol) und Tri-*n*-butylamin (556 mg, 3 mmol) in DMF (3 mL) wird bei 120°C durch den Ring-Reaktor (1 Raschig-Ring mit Präkatalysator **27** (3.57×10^{-5} mmol Pd/mg; 10 μ mol Pd, 1 mol%) zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min). Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird der Reaktor mit 40 mL DMF gespült. Die vereinigten Phasen werden mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel. Der Reaktor kann nach dem Waschen für weitere Experimente genutzt werden.

5.2.3.2.6 Stabilitätstest mit Katalysator 27 in der Heck-Reaktion (Durchfluss)

Die Reaktion wird analog zu der obigen allgemeinen Versuchsdurchführung für Heck-Reaktionen mit Katalysator **27** im Durchfluss durchgeführt. Der gereinigte Reaktor mit dem Katalysator wird hierbei direkt für die nächste Reaktion mit frischen Substraten verwendet.

5.2.3.3 Sonogashira-Reaktion mit Katalysator 27

5.2.3.3.1 Allgemeine Versuchsdurchführung für die Sonogashira-Reaktion mit Katalysator 27 (batch-Modus)

Prozedur A: Eine Mischung aus Arylhalogenid (1 mmol), Phenylacetylen (204 mg, 2 mmol), TBAA (603 mg, 2 mmol) und Palladium-Präkatalysator **27** (345 mg, 0.01 mmol, $2.9 \cdot 10^{-5}$ mmol Pd/mg Ring) in 2.5 mL NMP wird in einem Druckgefäß auf 110°C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird die Lösung mit Essigsäureethylester verdünnt (5 mL) und filtriert. Das Filtrat wird mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel.

Prozedur B: Eine Mischung aus Arylhalogenid (1 mmol), Phenylacetylen (204 mg, 2 mmol), TBAB (177, 0.55 mmol), Pyrolidin (170 mg, 2 mmol) und Palladium-Präkatalysator **27** (345 mg, 0.01 mmol, $2.9 \cdot 10^{-5}$ mmol Pd/mg Ring) in 2.5 mL Wasser wird in einem Druckgefäß auf 110°C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird die Lösung mit Essigsäureethylester verdünnt (5 mL) und filtriert. Das Filtrat wird mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel.

Die analytischen Daten von 1-(4-(2-Phenylethynyl)phenyl)ethanon **90**¹²⁵ stimmen mit denen der Literatur überein. Die Reinheit des Produktes ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

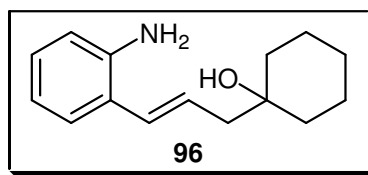
5.2.3.3.2 Stabilitätstest mit Katalysator 27 in der Sonogashira-Reaktion (batch-Modus)

Die Reaktion wird analog zu der obigen allgemeinen Prozedur A bzw. Prozedur B für Sonogashira-Reaktionen mit Katalysator **27** durchgeführt. Der abfiltrierte Katalysator wird hierbei direkt für die nächste Reaktion mit frischen Substraten verwendet.

5.2.3.4 Dominoreaktionen mit Katalysator 27

5.2.3.4.1 Allgemeine Versuchsdurchführung für Dominoreaktionen mit Katalysator 27 (batch-Modus)

Eine Mischung aus Arylhalogenid (1 Äq.), Alkohol (1 Äq.), LiCl (3 Äq.), Ethyldi-*iso*-propylamin (6 Äq.) und Präkatalysator **27** (3 mol%; 0.8 mmol Pd/g Polymerpulver) werden in DMF (7.5 mL pro mmol Arylhalogenid) auf 150°C (200 W) erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Polymer abfiltriert und mit DMF gewaschen. Das Filtrat wird mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester 20/1 als Eluent.

1-(2-Aminocinnamyl)cyclohexanol 96

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 7.28 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.08-7.04 (m, 1H, Ar-H), 6.78-6.74 (m, 1H, Ar-H), 6.65 (d, J =7.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 4-H), 6.16 (dttri, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H, 3-H), 3.8 (s, 2H, NH), 2.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 2-H), 2.01 (s, 1H, OH), 1.68-1.26 (m, 10H, Cy) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77.16 ppm): δ = 143.4 (q, C_{ar}), 128.9 (t, C-4), 128.1 (t, C_{ar}), 127.23, 127.21, 123.8 (q, C_{ar}), 118.8 (t, C_{ar}), 116 (t, C_{ar}), 71.4 (q, C-1), 46.2 (s, C-2), 37.4 (s, C_{cy}), 25.7 (s, C_{cy}), 22.1 (s, C_{cy}) ppm; **MS (EI)**: m/z für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$: berechnet: 231; gefunden: 231.

Die analytischen Daten für 3-Phenylpropanal **94**¹⁸⁹ und Azepinderivat **95**¹²⁷ stimmen mit denen der Literatur überein. Die Reinheit der Produkte ist >95%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden und wenn möglich Schmelzpunktbestimmung.

5.2.4 Untersuchungen zur aktiven Katalysatorspezies

5.2.4.1 Drei-Phasentest^{130, 131}

Polymergebundene 4-Brombenzoesäure **97** (Beladung 0.72 mmol/g) wird, wie in der Literatur beschrieben, aus aminomethyliertem Polystyrol (0.9 mmol/g, 1% DVB, 200-400 mesh) und 4-Brombenzoylchlorid dargestellt. Für den Drei-Phasentest wird 4-Chloracetophenon **29** (154.6 mg, 1 mmol), Phenylboronsäure **28** (182.9 mg, 1.5 mmol), Kaliumcarbonat (276 mg, 2 mmol), TBAB (161 mg, 0.5 mmol), Präkatalysator **27** (12 mg, 0.01 mmol, 1 mol%; 0.8 mmol Pd/g Polymer) und Polymer-gebundene 4-Brombenzoesäure **97** (445 mg, 0.4 mmol) in Wasser (5 mL) für 17h bei 100°C gerührt. Nach dem Erkalten der Mischung wird das Polymer abfiltriert und mit vielen Portionen Essigsäureethylester und Wasser gewaschen. Aus den vereinigten organischen Phasen wird, wie oben beschrieben, 4-Acetyl-1,1'-diphenyl **30** in 92% Ausbeute isoliert. Das Polymer wird für 12h mit Chloroform über eine Soxhletapparat extrahiert und im Vakuum getrocknet und danach mit einem Überschuss an 2M KOH in

¹⁸⁹ M. Stratakis, R. Nencka, C. Rabalakos, W. Adam, O. Krebs, *J. Org. Chem.*, **2002**, 25, 8758-8763

Ethanol/Wasser (2:1) für 4 Tage bei 90°C erhitzt. Die Lösung wird mit 2N HCl neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert und im GC-MS analysiert. Es können keine Kupplungsprodukte (Biphenyl-4-carbonsäure, Biphenyl-4-amid) nachgewiesen werden.

5.2.4.2 Filtrationstest während der Reaktion

Es werden die allgemeinen Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Reaktion mit Katalysator **27** im batch-Modus verwendet. Abweichend davon ist, dass Präkatalysator **27** nach einem Umsatz von 50% (GC-Kontrolle) abfiltriert wird und die Reaktion ohne Katalysator **27** fortgeführt wird. Es kann kein Anstieg des Umsatzes beobachtet werden.

5.2.4.3 Heißer Filtrationstest nach der Reaktion

Es werden die allgemeinen Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Reaktion mit Katalysator **27** im batch-Modus verwendet. Der Katalysator wird nach der Reaktion aus dem heißen Reaktionsmedium abfiltriert und mit einem Minimum an Wasser gewaschen. Zu der Reaktionslösung werden erneut alle Substrate (ohne Katalysator **27**) gegeben und die Reaktion unter identischen Bedingungen fortgeführt und analog zu den allgemeinen Reaktionsbedingungen aufgearbeitet. Der Reaktionsumsatz beträgt 50%.

5.2.4.4 Versuche mit unterschiedlichen Scavenger-Polymeren

5.2.4.4.1 Darstellung von Thiolscavenger **98**

In eine Lösung von Thioharnstoff (2.04 g, 26.5 mmol) in DMA (50 mL) werden Raschig-Ringe (10 g; Funktionalität: Merrifield-Polymer, dargestellt durch Fällungspolymerisation; siehe Kapitel 5.1) gegeben. Die Mischung wird entgast und für 24h auf 85°C unter Argon-Atmosphäre erhitzt. Nach Erkalten der Mischung werden die Raschig-Ringe mit *iso*-Propanol, Dioxan, Dioxan/Wasser (1:1) und *iso*-Propanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Raschig-Ringe werden in eine Mischung aus Pyrrolidin-Dioxan (1:4; 50 mL) gegeben, entgast und für 3h auf 110°C unter Argon-Atmosphäre erhitzt. Nach der Filtration werden die Raschig-Ringe mit DMA und *iso*-Propanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Schwefelelementaranalyse ergibt eine Beladung von 0.561 mmol Thiolgruppen/g Raschig-Ring.

IR (Golden Gate/ATR) $\tilde{\nu}$: 2926, 1631, 950 cm^{-1} .

5.2.4.4.2 Allgemeine Versuchsdurchführung für Heck-Reaktionen im Durchfluss mit Katalysator **27** und Metall-Scavenger

Eine Lösung bestehend aus 4-Iodacetophenon (246 mg, 1 mmol), Cyclohexylacrylat (462 mg, 3 mmol) und Tri-*n*-butylamin (556 mg, 3 mmol) in DMF (3 mL) wird bei 120°C durch den Ring-Reaktor (1 Raschig-Ring mit Präkatalysator **27** (3.57×10^{-5} mmol Pd/mg; 10 μ mol Pd)) und einen in Reihe geschalteten Ring-Reaktor mit Metall-Scavenger (1 Ring) zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min). Der „Scavenger-Reaktor“ wird bei der Reaktion auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird der Reaktor mit 40 mL DMF gespült. Die vereinigten Phasen werden mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

5.2.4.4.3 Überprüfung der Aktivität der benutzten Metall-Scavenger

Prozedur A: Die Reaktion wird analog zu der obigen allgemeinen Versuchsanleitung durchgeführt. Es wird anstelle des Pd-Präkatalysators **27** im ersten Reaktor ein „Dummy“-Raschig-Ring (ohne Polymer) und im zweiten Reaktor ein zuvor benutzter Scavenger-Ring verwendet.

Prozedur B: Bei „Scavenger-Ringen“ die im Durchfluss keine eigene Aktivität gezeigt haben, wird die Reaktion im batch-Modus mit identischer Reaktion bei 60°C durchgeführt. Auch hier konnte keine Aktivität beobachtet werden.

5.2.5 Darstellung des koordinativ gebundenen Pd-Präkatalysators **103**

Zu Palladium-Katalysator **102** (352 mg, 0.52 mmol) gelöst in 40 mL DCM wird unter Argon -Atmosphäre PVP-Polymer (1 g, 4.85 mmol; siehe Kapitel 5.1) gegeben. Die Suspension wird bei Raumtemperatur für 20h geschüttelt. Das Polymer wird über eine Schlenkfritte abfiltriert und mehrfach mit kleinen Portionen abs. DCM gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man ein farbloses Polymer (Beladung 3×10^{-5} mmol Pd/mg Polymer).

Die Beladung von Raschig-Ringen für die Durchfluss-Experimente erfolgt auf analoge Weise. Die Beladung beträgt 5×10^{-6} mmol Pd/mg Ring.

Die Bestimmung der Beladung erfolgt gravimetrisch und mit ICP-MS-Messung.

5.2.6 Kreuzkupplungen mit dem Palladium-Katalysator 103

5.2.6.1 Suzuki-Reaktionen

5.2.6.1.1 Allgemeine Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Pd-Präkatalysator 103 (batch-Modus)

Zu Katalysator **103** (7 mg, $2.1 \cdot 10^{-4}$ mmol, 0.1 mol%) unter Argon-Atmosphäre in 1 mL *iso*-PrOH wird KO^tBu (30 mg, 0.274 mmol) gegeben und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach erfolgt die Zugabe der Boronsäure (0.268 mmol) und des Arylchlorids (0.21 mmol) bei Raumtemperatur. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird der Katalysator abfiltriert und mit Essigsäureethylester (5x 2 mL) und Wasser (5x 2 mL) gewaschen. Die Lösung wird mit Essigsäureethylester (2x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel.

Die analytischen Daten für die Produkte 4-Acetyl-1,1'-biphenyl **30**,¹¹¹ 2-Cyano-1,1'-biphenyl **46**,¹¹⁷ 2,6-Dimethyl-1,1'-biphenyl **48**,¹⁷⁸ 4-Methyl-1,1'-biphenyl **76**,¹¹⁷ 4-Methoxy-1,1'-biphenyl **77**,¹¹⁷ 2-(4-Methoxy-phenyl)-thiophen **107**¹⁹⁰ stimmen mit denen der Literatur überein. Die Produkte werden in einer Reinheit >99% erhalten. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden und wenn möglich Schmelzpunktbestimmung.

5.2.6.1.2 Stabilitätstest mit Katalysator 103 in der Suzuki-Reaktion (batch-Modus)

Die Reaktion wird analog zu der obigen allgemeinen Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Katalysator **103** durchgeführt. Der abfiltrierte Katalysator wird hierbei direkt für die nächste Reaktion mit frischen Substraten verwendet.

¹⁹⁰ L. Wang, Y. Zhang, L. Liu, Y. Wang, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1284-1287

5.2.6.1.3 Allgemeine Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Borsalzen und Boronsäureestern

Zu Katalysator **103** (32.6 mg, $9.8 \cdot 10^{-4}$ mmol, 0.2 mol%) unter Argon-Atmosphäre in 2 mL MeOH wird Cs_2CO_3 (390 mg, 1.47 mmol) gegeben. Danach erfolgt die Zugabe von Borsalz bzw. Boronsäureester (0.54 mmol) und Arylchlorid (0.49 mmol). Die Suspension wird auf 60°C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird der Katalysator abfiltriert und mit Essigsäureethylester (5x 2 mL) und Wasser (5x 2mL) gewaschen. Die Lösung wird mit Essigsäureethylester (2x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel.

5.2.6.1.4 Allgemeine Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Pd-Präkatalysator 103 (Durchfluss)

In 5 mL *iso*-PrOH werden Arylhalogenid (1 mmol), Boronsäure (1.2 mmol) und Kaliumamylat (0.7 mL, 1.2 mmol, 1.7 M in Toluol) gelöst. Die Lösung wird durch einen Raschig-Ring-Reaktor mit einem Raschig-Ring mit **103** ($1.65 \cdot 10^{-3}$ mmol, $5 \cdot 10^{-6}$ mmol Pd/mg Ring, 0.2 mol%) bei 80°C zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min), bis kein weiterer Reaktionsumsatz zu beobachten ist (GC-Kontrolle). Danach wird der Reaktor mit ca. 40 mL *iso*-PrOH gespült. Die Lösung wird mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und falls nötig, per Chromatographie über Silicagel gereinigt.

5.2.6.1.5 Allgemeine Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen im Durchfluss mit Katalysator 103 und Thiolscavenger 98

In 5 mL *iso*-PrOH werden 4-Chloracetophenon (154.6 mg, 1 mmol), Phenylboronsäure (146 mg, 1.2 mmol) und Kaliumamylat (0.7 mL, 1.2 mmol, 1.7 M in Toluol) gelöst. Die Lösung wird durch einen Raschig-Ring-Reaktor mit einem Raschig-Ring mit **103** ($1.65 \cdot 10^{-3}$ mmol, 0.2 mol%) und einen in Reihe geschalteten Ring-Reaktor mit Thiolscavenger (1 Ring, 0.181 mmol) bei 80°C zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min). Der „Scavenger-Reaktor“ wird bei der Reaktion auf Raumtemperatur gekühlt. Nach 5h wird die Reaktion beendet, da kein Reaktionsumsatz stattgefunden hat.

5.2.6.2 Hartwig-Buchwald-Reaktionen mit Palladium-Katalysator 103

5.2.6.2.1 Allgemeine Versuchsdurchführung für Hartwig-Buchwald-Reaktionen mit Pd-Präkatalysator 103 (batch-Modus)

Zu Katalysator **103** (14 mg, $4.2 \cdot 10^{-4}$ mmol, 0.2 mol%) unter Argon-Atmosphäre in 1 mL DME wird KO^tBu (33 mg, 0.274 mmol) gegeben und für 10 min gerührt. Danach erfolgt die Zugabe vom Amin (0.268 mmol). Nach weiteren 10 Minuten wird das Arylchlorid (0.21 mmol) zugefügt. Die Suspension wird auf 50°C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird der Katalysator abfiltriert und mit Essigsäureethylester (5x 2 mL) und Wasser (5x 2 mL) gewaschen. Die Lösung wird mit Essigsäureethylester (2x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester als Eluent gereinigt.

Die analytischen Daten für die Produkte 4-Acetylmorpholin **113**,¹⁹¹ 2,6-Dimethylmorpholin **114**,¹³⁷ 2-Cyanomorpholin **115**,¹⁹² 4-Methyl-*N*-methyl-*N*-phenylbenzamin **116**,¹⁹¹ 4-Methoxy-*N*-methyl-*N*-phenylbenzamin **117**,¹⁹¹ *N*-Butyl-4-methoxybenzolamin **118**¹⁹³ und *N*-Butyl-4-methylbenzolamin **119**¹⁹³ stimmen mit denen aus der Literatur überein. Die Produkte werden in einer Reinheit >99% erhalten. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden und wenn möglich Schmelzpunktbestimmung.

5.2.6.2.2 Allgemeine Versuchsdurchführung für Hartwig-Buchwald-Reaktionen mit Pd-Präkatalysator 103 (Durchfluss)

In einem Schlenkkolben werden in abs. DME unter Argon-Atmosphäre Arylhalogenid (1 mmol), Amin (1.1 mmol) und Kaliumamylat (0.64 mL, 1.1 mmol, 1.7 M in Toluol) gelöst. Die Lösung wird unter Argon-Atmosphäre durch einen Raschig-Ring-Reaktor mit einem Raschig -Ring ($1.65 \cdot 10^{-3}$ mmol Pd/ mg Ring; 0.2 mol%) bei 80°C zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min) bis kein weiterer Reaktionsfortschritt mehr sichtbar ist (GC-Kontrolle). Nach Beendigung der Reaktion wird der Reaktor mit 40 mL DME gespült und die organische Phase mit etwas Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten

¹⁹¹ S. Urgaonkar, J.G. Verkade, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 9135-9142

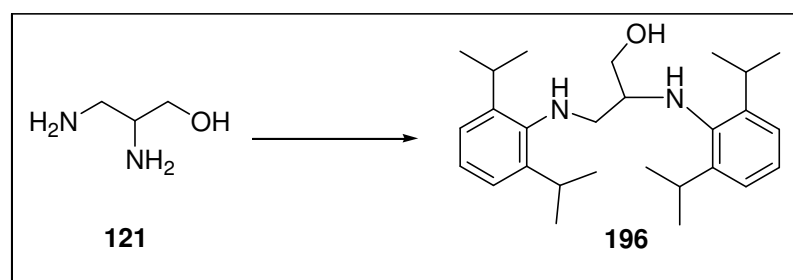
¹⁹² A.J. Belfield, G.R. Brown, A.J. Foubister, P.D. Ratcliffe, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13285-13300

¹⁹³ K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4987-4990

organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester als Eluent gereinigt.

5.2.7 Darstellung des kovalent gebundenen Pd-Präkatalysators **123**

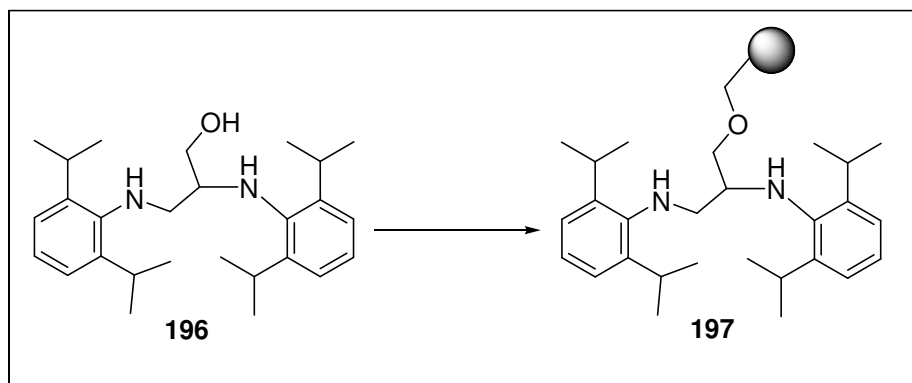
5.2.7.1 Darstellung von 2,3-Bis-(2,6-di-*iso*-propylphenylamino)propan-1-ol (**196**)¹³⁸



2,3-Dibrom-1-propanol **121** (11.79 mL, 114.7 mmol) und 2,6-Di-*iso*-propylanilin (58.79 mL, 286.8 mmol) werden für 23h auf 120°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Suspension in 500 mL DCM und 710 mL 15 wt% NaOH-Lösung aufgenommen und für 2h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit DCM (3x 300 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird auf Silicagel adsorbiert und mit einem Gradienten von 50/1 (Petroleumether/Essigsäureethylester) auf 4/1 (Petroleumether/Essigsäureethylester) säulenchromatographisch gereinigt. Das erhaltene braun-gelbe Öl wird aus abs. Hexan so lange umkristallisiert, bis farblose Kristalle von **196** ausfallen (8.6 g, 20.97 mmol, 18.3%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.13-7.01 (m, 6H, Ar-H), 3.96 (dd, *J* = 10.9, 2.7 Hz, 1H, CH₂), 3.86-3.83 (m, 1H, CH₂), 3.6-3.35 (brs, 2H, NH), 3.38 (sept, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 3.31-3.27 (m, 1H, CH₂), 3.27 (s, 1H, CH), 3.16 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 3.03 (dd, *J* = 14.5, 6.3 Hz, 1H, CH₂), 1.27-1.2 (m, 24H, CH₃) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 143 (q, C-2), 142.4 (q, C-1), 141.9 (q, C-1), 141.5 (q, C-2), 124.7 (t, C-4), 123.87 (t, C-3), 123.85 (t, C-3), 123.3 (t, C-4), 65.7 (s, CH₂OH), 60.3 (t, CH(CH₂OH)), 55.8 (s, CH₂NH), 27.86 (t, CH(CH₃)₂), 27.8 (t, CH(CH₃)₂), 24.6 (p, CH₃), 24.27 (CH₃), 24.23 (CH₃), 24.19 (CH₃) ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C₂₇H₄₃N₂O: berechnet: 411.3375; gefunden: 411.339; **Smp**: 107°C.

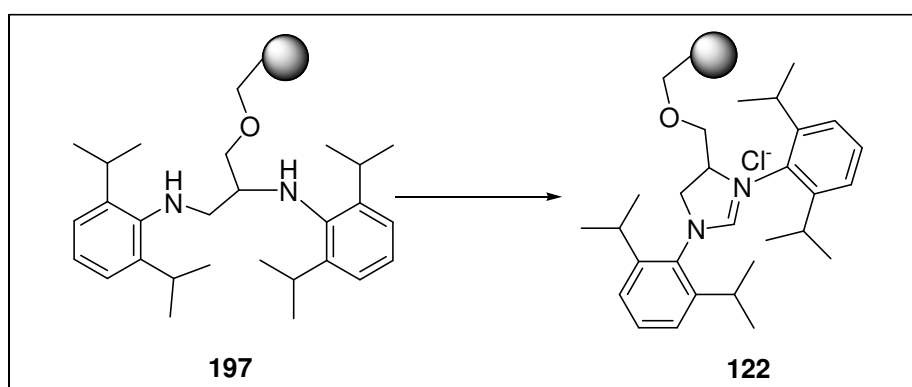
5.2.7.2 Immobilisierung von **196** an Merrifield-Polymeren



Amin **196** (526 mg, 1.28 mmol) wird unter Argon-Atmosphäre mit KO^tBu (143 mg, 1.274 mmol) in 10 mL DMF bei Raumtemperatur für 20 min gerührt. Danach erfolgt die Zugabe von Merrifield-Polymer **189** (siehe Kapitel 5.1) (200 mg, 0.636 mmol, 5.3% DVB) und CsI (165 mg, 0.635 mmol). Die Suspension wird bei 60°C für 18h gerührt. Nach dem Erkalten wird das Polymer abfiltriert und mit DMF (2x 5 mL), DMF/Wasser 1/1 (4x 2.5 mL) und MeOH (4x 2.5 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen des farblosen Polymers im Hochvakuum erhält man Polymer **197** (282.4 mg, 0.71 mmol Amin **197**/g Polymer; ~55%). Die Bestimmung erfolgt gravimetrisch und mit Elementaranalyse.

IR (Golden Gate/ATR) $\tilde{\nu}$: 3372, 2924, 1716, 1665, 1590, 1445, 1362, 1254, 1159, 1092, 799, 755, 707 cm^{-1} .

5.2.7.3 Darstellung von Polymer **122**

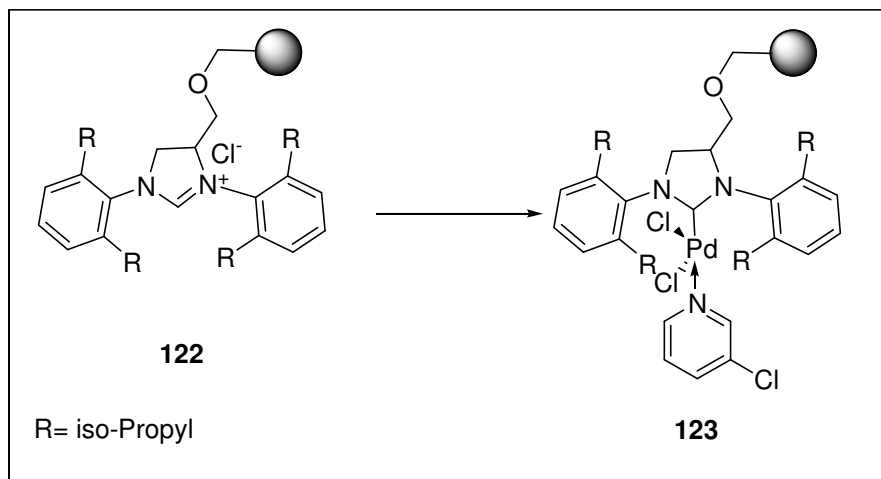


Polymer **197** (256 mg, 0.18 mmol), *ortho*-Methylformiat (5.5 mL, 50.3 mmol) und Ameisensäure (0.07 mL, 1.85 mmol) werden in Toluol (6 mL) für 44h bei 100°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Polymer abfiltriert und gewaschen mit DCM (2x), MeOH (3x), THF, 0.1 N HCl in THF (3x, 0.5 mL 5 N HCl in Dioxan mit 25 mL THF), THF (3x), MeOH (3x), DCM (3x), MeOH (2x) und Hexan (2x). Nach dem Trocknen des farblosen Polymers im

Hochvakuum erhält man Polymer **122** (264.2 mg, 0.7 mmol Amin/g Polymer; ~100%). Die Bestimmung erfolgt gravimetrisch und mit Elementaranalyse.

IR (Golden Gate/ATR) $\tilde{\nu}$: 3350, 2961, 2924, 2867, 1719, 1678, 1620, 1447, 1365, 1255, 1161, 1055, 804, 756, 707 cm^{-1} .

5.2.7.4 Darstellung von Palladium-Präkatalysator **123**¹³³



Polymer **122** (264.2 mg, 0.18 mmol), Palladiumchlorid (33 mg, 0.18 mmol), Cs_2CO_3 (253 mg, 0.95 mmol) und 3-Chlorpyridin **45** (2 mL, 100 mmol) werden für 17h unter Argon-Atmosphäre auf 80°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Polymer abfiltriert und mit DCM (3x), MeOH (2x), Toluol (2x) und MeOH (2x) gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man Polymer **123** (289 mg, 0.7 mmol **123**/g Polymer; ~100%). Die Bestimmung erfolgt gravimetrisch und mit Elementaranalyse.

Die Beladung von Raschig-Ringen erfolgt auf analoge Weise. Die Beladung beträgt 0.148 mmol Pd/g Polymer.

IR (Golden Gate/ATR) $\tilde{\nu}$: 3354, 2924, 2865, 1681, 1606, 1447, 1363, 1254, 1120, 1052, 803, 756, 707 cm^{-1}

5.2.8 Kreuzkupplungen mit dem kovalent gebundenen Palladium-Katalysator 123

5.2.8.1 Suzuki-Reaktionen

5.2.8.1.1 Allgemeine Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Pd-Präkatalysator 123

In 5 mL *n*-Butanol werden 4-Bromacetophenon (199 mg, 1 mmol), Phenylboronsäure (146 mg, 1.2 mmol) und Kaliumamylat (0.7 mL, 1.2 mmol, 1.7 M in Toluol) gelöst. Die Lösung wird durch einen Raschig-Ring-Reaktor mit einem Raschig-Ring mit **123** (330 mg, 0.049 mmol, 5 mol%) bei 100°C für 20h zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min). Danach wird der Reaktor mit ca. 40 mL *n*-Butanol gespült. Die Lösung wird mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester 15/1 als Eluent gereinigt und 4-Phenylacetophenon 53.9 % (105.7 mg, 0.539 mmol) erhalten.

5.3 Experimentelle Daten zu Kapitel 3.2

5.3.1 Darstellung des ionisch-adsorptiv gebundenen Palladium-Katalysators 126

5.3.1.1 Darstellung der polymeren Phase

5.3.1.1.1 Darstellung von aminierten Raschig-Ringen mit unterschiedlichem Quervernetzungsgrad und Verdünnung mit Styrol

Alle Polymere ohne Styrol als Monomerbaustein werden wie in der Literatur beschrieben dargestellt.¹¹² Polymere die Styrol als Monomerbaustein enthalten, werden auf identische Weise hergestellt. Der verwendete Massenanteil an Styrol ist in den Polymerbezeichnungen angegeben.

Die Merrifield-artigen Polymere werden mit Trimethylamin in Toluol für eine Woche aminiert um die gewünschten Polymere mit quartärem Ammoniumchlorid als Funktionalität

zu erhalten. Die Beladung mit den aktiven Stellen wird per Elementaranalyse und Titration bestimmt und ist in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 27: Beladungen der aminierten Polymere mit funktionellen Gruppen (Bestimmung über Elementaranalyse und Titration).

Polymercharge [Anteil Quervernetzer (Styrol/VBC)]	Beladung mit Ammoniumchlorid- Gruppen [mmol/g]
5.3% (0/1)	0.51
5.3% (1/1)	0.2688
5.3% (10/1)	0.0481
5.3% (30/1)	0.0098
30% (1/1)	0.112
30% (10/1)	0.0267
30% (30/1)	0.0103

5.3.1.1.2 Quellungsverhalten der aminierten Polymere

Die Polymerproben werden in ein definiertes Volumen (13.85 mm^3) in einem NMR-Rohr gepresst. Danach erfolgt die Zugabe des Lösungsmittelgemisches (1 mL). Es ist dabei darauf zu achten, dass sich keine Luftblasen oder Risse im gequollenen Polymer bilden. Nach einem Tag wird die Volumenänderung gemessen.

Tabelle 28: Mittelwert aus zwei Messungen für das Quellverhalten der aminierten Polymere.

Polymercharge	Lösungsmittelgemisch	
	EtOH/Cyclohexen	Toluol/Cyclohexen
30% DVB (1/1)	2%	11%
30% DVB (10/1)	10%	18%
30% DVB (30/1)	4%	18%
5.3% DVB (1/1)	13%	20%
5.3% DVB (10/1)	29%	39%
5.3% DVB (30/1)	22%	26%

5.3.1.2 Beladung der polymeren Phase mit Palladium

5.3.1.2.1 Darstellung von Pd-Katalysator 126 (diffusive Beladung)⁸

Aminierte Raschig-Ringe **124** (100 g; 5.3% DVB, Beladung= 0.17 mmol/Ring) werden mit 2N HCl (510 mL) für 0.5h geschüttelt und danach mit Wasser gewaschen bis die Lösung einen neutralen pH-Wert besitzt. Danach werden die Ringe mit einer 0.03 M Lösung von Natriumtetrachloropalladat (5 g, 15.3 mmol) in Wasser solange geschüttelt, bis ein Farbwechsel von rot nach gelb zu beobachten ist. Die Ringe werden abfiltriert und solange mit Wasser gewaschen (1.7 l) bis kein Palladat mehr in der Lösung vorhanden ist. Die Reduktion erfolgt mit einer 0.2M Lösung von NaBH₄ (6 g, 158.6 mmol) in Wasser. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung werden die Ringe mit Wasser (0.5 l) und Methanol (0.5 l) gewaschen, bevor sie erneut mit 2N HCl (510 mL) für 0.5h geschüttelt werden. Nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser (bis pH=7) und Methanol werden die Ringe im Hochvakuum getrocknet. Die Beladung beträgt 0.123 mmol Pd/Ring. Die Bestimmung der Beladung erfolgte mit ICP-MS.

5.3.1.2.2 Darstellung von Pd-Katalysator 126 (konvektive Beladung)

Durch einen Ring-Reaktor mit 5 Raschig-Ringen [gilt für: 5.3 % und 30% DVB (Styrol/VBC: 0/1) und 5.3% DVB (Styrol/VBC: 1/1)] wird eine wässrige 0.028 M Lösung Natriumtetrachloropalladat (1:1-Verhältnis zwischen Ionenaustauschstellen und Palladat) für 2h zirkuliert (Flussrate: 10 mL/min). Nach dem Ionenaustausch wird der Reaktor für 1h mit Wasser (Flussrate: 5 mL/min) gespült bevor eine wässrige Lösung Natriumborhydrid (1.5 g, 39.65 mmol; 200 mL) durch den Reaktor gepumpt (Flussrate: 10 mL/min) wird. Danach wird der Reaktor mit Wasser (1h, Flussrate: 9 mL/min), 100 mL 2M HCl und Wasser (bis pH=7) gespült. Die Ringe werden im Hochvakuum getrocknet.

Für Raschig-Ringe mit 5.3% DVB (Styrol/VBC: 10/1) und 30% (1:1) wird anstelle von reinem Wasser eine Mischung aus THF-Wasser 1/1 und für Raschig-Ringe mit 30% DVB (Styrol/BVC: 1:1) eine Mischung THF/Wasser 3/1 verwendet. Die Bestimmung der Beladung erfolgte mit ICP-MS.

Tabelle 29: Palladiumbeladungen der unterschiedlichen Ringchargen.

Ringcharge [% DVB (Styrol/VBC)]	Beladung [mmol Pd/g Ring]
5.3 (0/1)	0.376
5.3 (1/1)	0.261
5.3 (10/1)	0.067
5.3 (30/1)	0.019
30 (1/1)	0.13
30 (10/1)	0.01
30 (30/1)	0.01

5.3.1.2.3 Größenverteilung der Palladium-Partikel auf der Polymeroberfläche

Die Ermittlung der Größenverteilung der Nanopartikel und Palladium-Cluster erfolgt durch Auswertung der TEM-Fotos. Es werden jeweils 100 Agglomerate zur Mittelwertbildung benutzt.

Tabelle 30: Palladium-Clustergrößen von diffusiv beladenen Raschig-Ringen mit 5.3% DVB (0/1) vor und nach der Transferhydrierung von Zimtsäureethylester in EtOH/Cyclohexen bei 70°C.

Verwendungszweck	Mittlere Größe der Nanopartikel [nm]	Mittlere Größe der Palladium-Cluster [nm]
Unbenutzter Ring	4-5	26-50 und 75-100
Batch, ein Durchlauf, thermisches Erhitzen	3-4	51-75
Batch, zehn Durchläufe, thermisches Erhitzen	5	51-75 und 126-150
Durchfluss, zehn Durchläufe, thermisches Erhitzen	8	100-150
Batch, zehn Durchläufe, dielektrisches Erhitzen	6	31-40

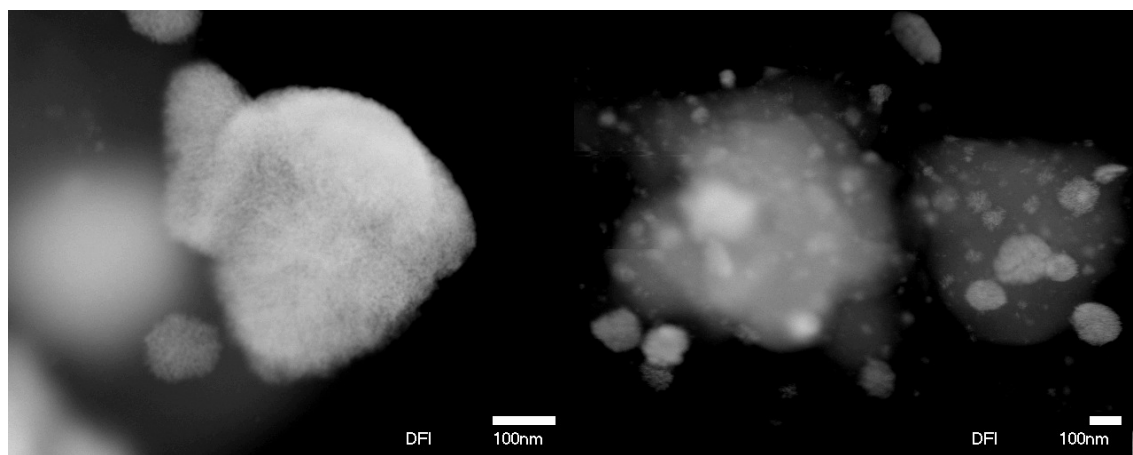
Tabelle 31: Palladium-Clustergrößen von konvektiv beladenen Raschig-Ringen mit 5.3% DVB (0/1) vor und nach der Transferhydrierung von Zimtsäureethylester in EtOH/Cyclohexen bei 70°C; a) Toluol/Cyclohexen anstelle von EtOH/Cyclohexen.

Verwendungszweck	Mittlere Größe der Nanopartikel [nm]	Mittlere Größe der Palladium-Cluster [nm]
Unbenutzter Ring	6	26-50
Batch, zehn Durchläufe, thermisches Erhitzen	6	51-100
Durchfluss, zehn Durchläufe, thermisches Erhitzen	4	25-75
Batch, zehn Durchläufe, dielektrisches Erhitzen	6-10	151-175
Batch, zehn Durchläufe, thermisches Erhitzen ^a	6	21-25
Durchfluss, zehn Durchläufe, thermisches Erhitzen ^a	7	41-50

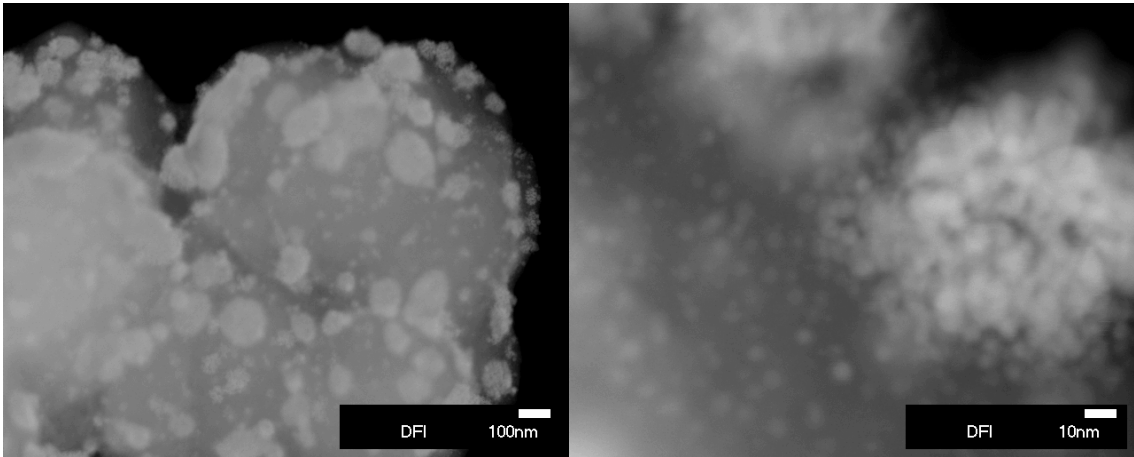
5.3.1.2.4 TEM-Fotos von palladierten Raschig-Ringen

5.3.1.2.4.1 Konvektiv beladene Raschig-Ringe

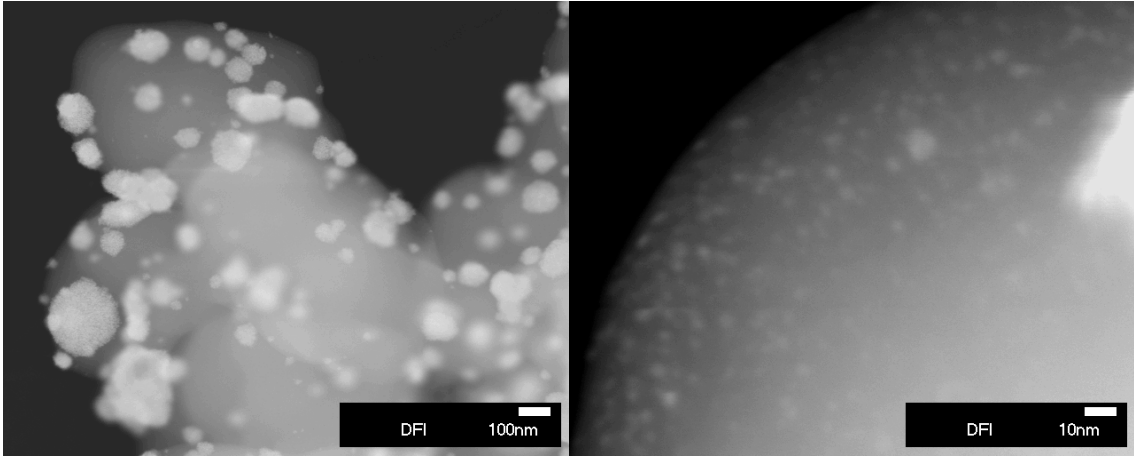
unbenutzte Ringe



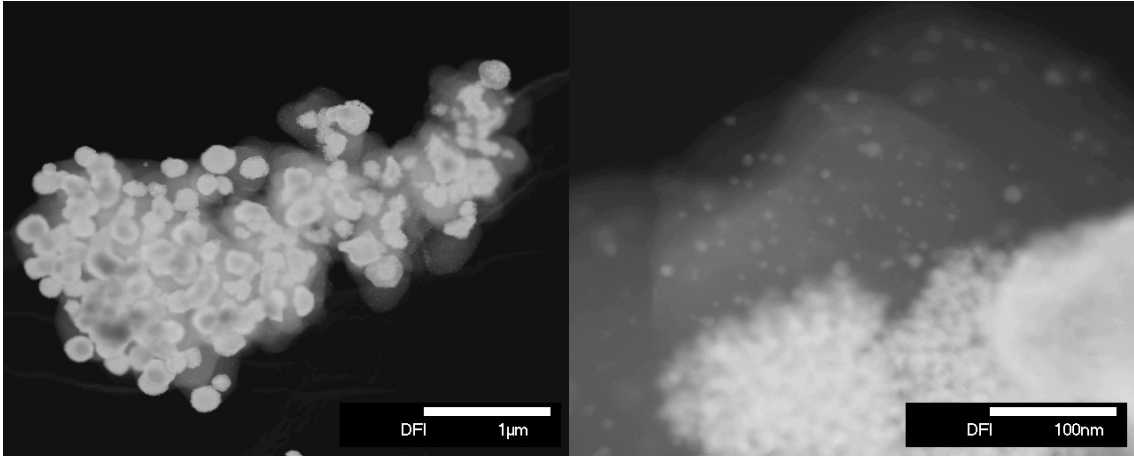
10 Durchläufe im batch-Modus in EtOH/Cyclohexen

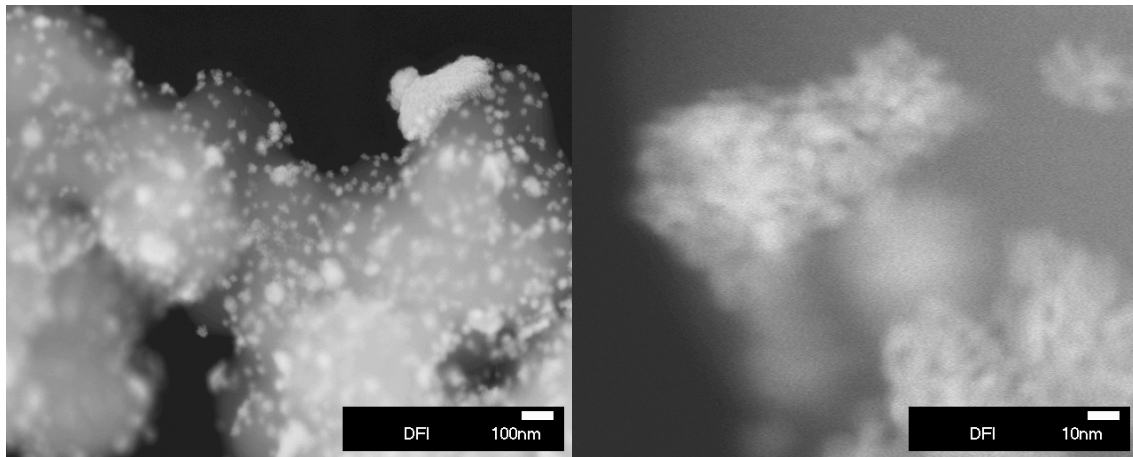
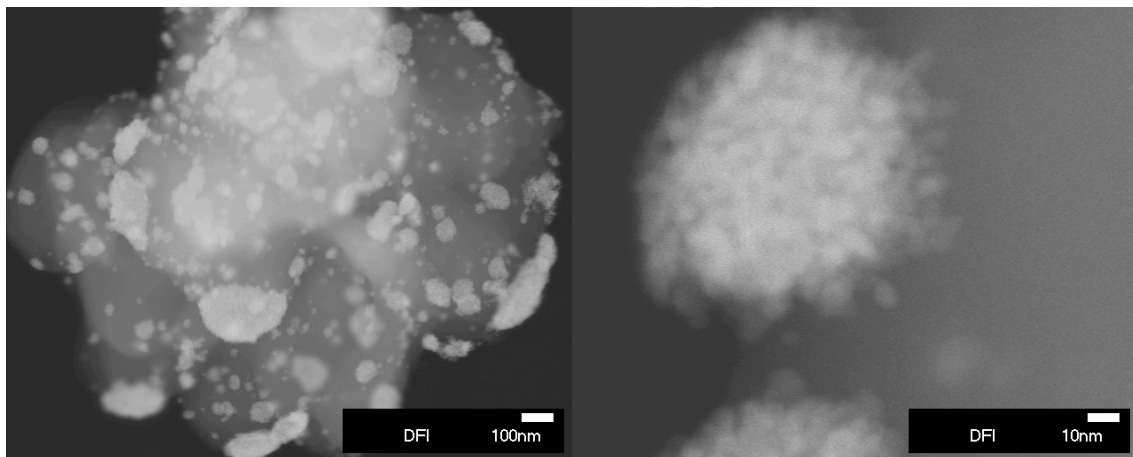
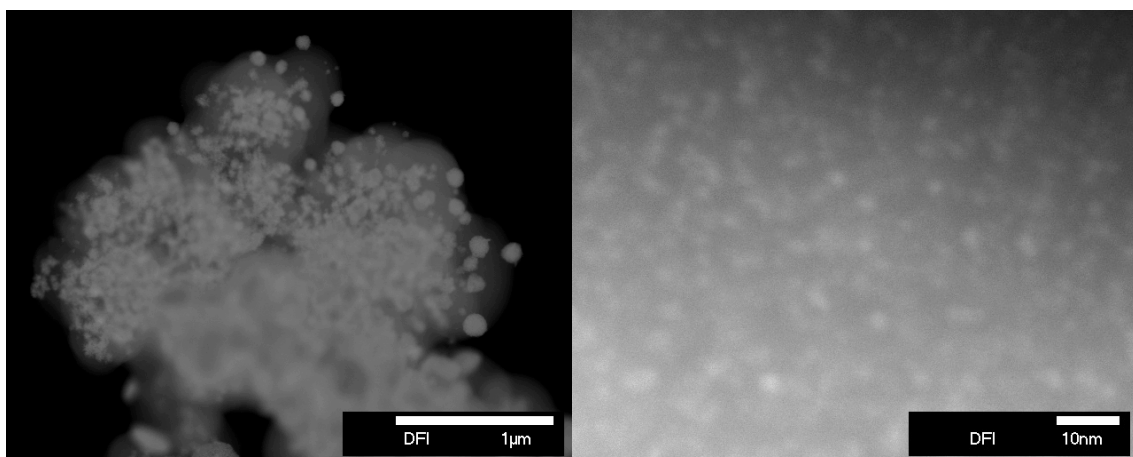


10 Durchläufe im Durchfluss in EtOH/Cyclohexen

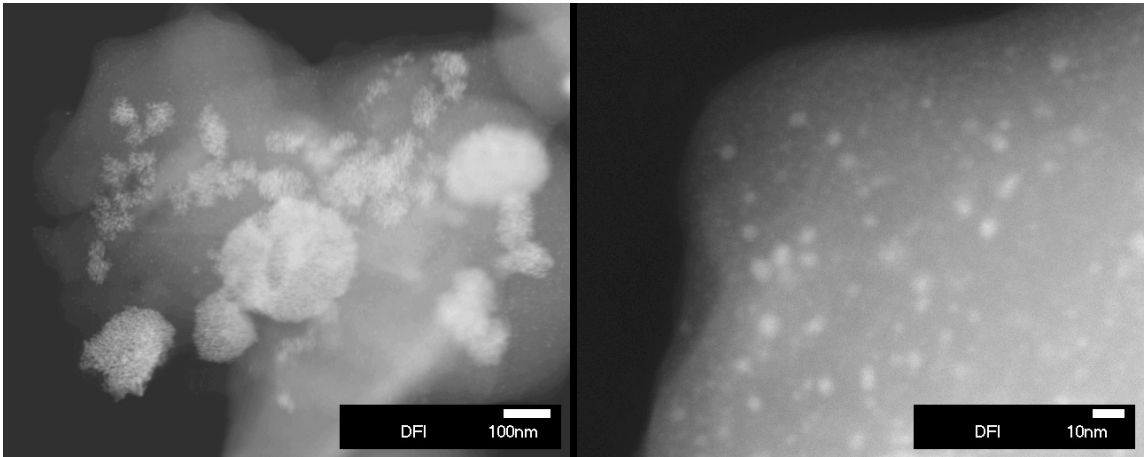


10 Durchläufe im batch-Modus in EtOH/Cyclohexen nach dem Erhitzen im Mikrowellenfeld

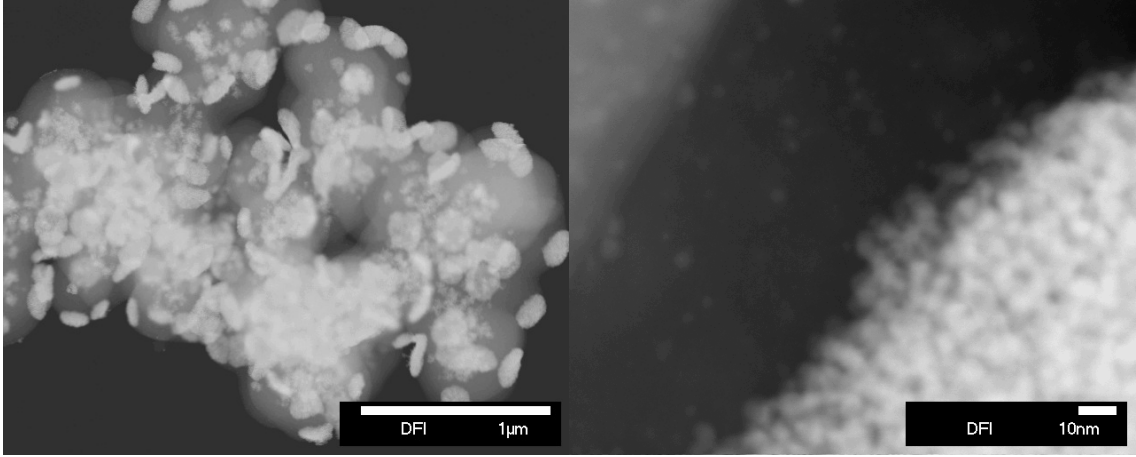


10 Durchläufe im batch-Modus in Toluol/Cyclohexen*10 Durchläufe im Durchfluss in Toluol/Cyclohexen***5.3.1.2.4.2 Diffusiv beladene Raschig-Ringe***Unbenutzte Ringe*

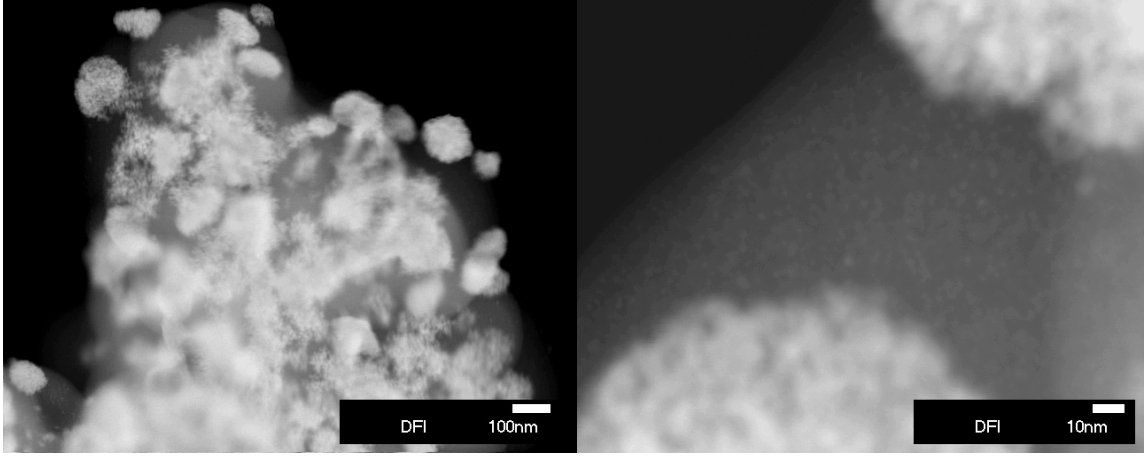
1 Durchlauf im batch-Modus in EtOH/Cyclohexen



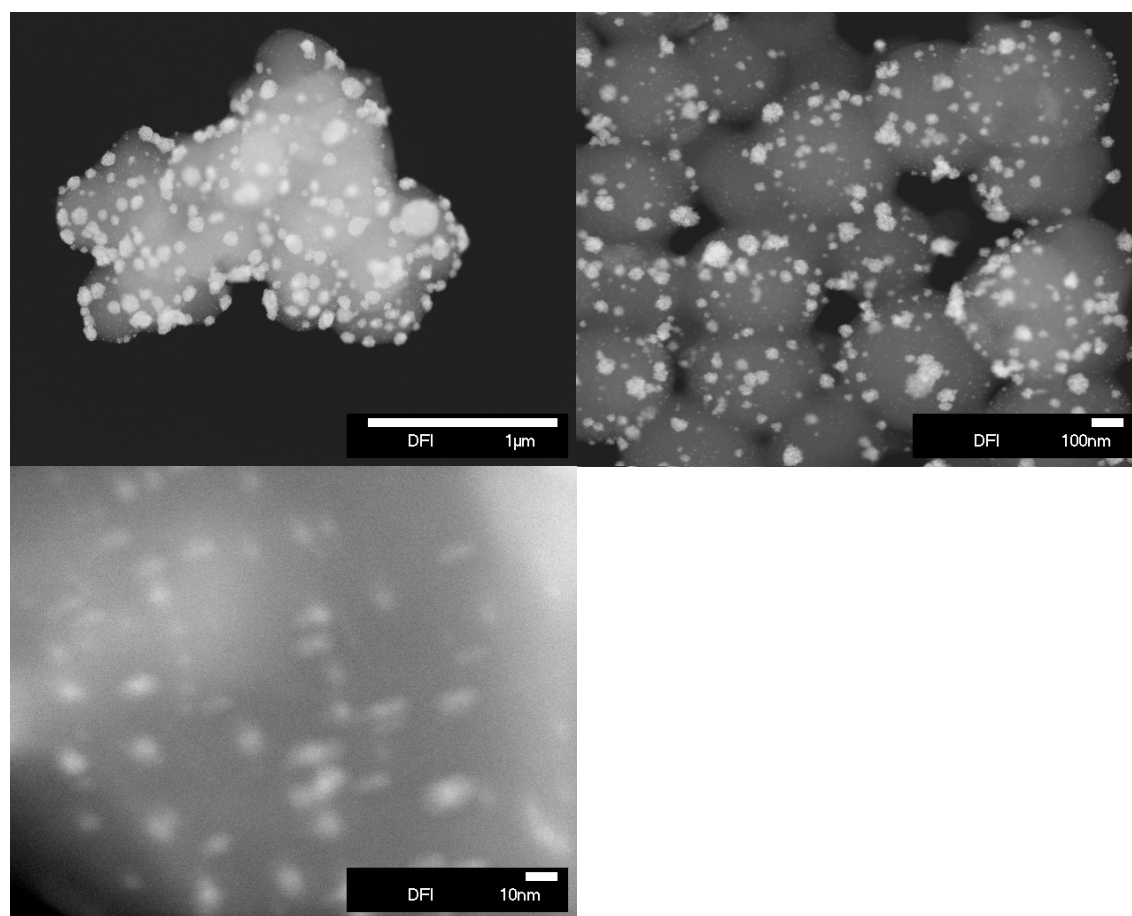
10 Durchläufe im batch-Modus in EtOH/Cyclohexen



10 Durchläufe im Durchfluss in EtOH/Cyclohexen



10 Durchläufe im Durchfluss in EtOH/Cyclohexen nach dem Erhitzen im Mikrowellenfeld



5.3.2 Reaktionen mit dem Palladium-Katalysator **126**

5.3.2.1 Transferhydrierung

5.3.2.1.1 Allgemeine Versuchsdurchführung für die Transferhydrierung mit Katalysator **126** (batch-Modus)

In eine Mischung bestehend aus EtOH/Cyclohexen oder Toluol/Cyclohexen (5 mL) und 2 palladierten Raschig-Ringen **126** wird Zimtsäureethylester **127** (63 mg, 0.36 mmol) gegeben und auf 70°C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) werden die Raschig-Ringe abfiltriert und mit 10 mL Lösungsmittelgemisch gewaschen. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet um Dihydrozimtsäureethylester **128** als farbloses Öl (64 mg, 0.36 mmol, 100%) zu erhalten. Der Reaktionsverlauf ist in der folgenden Abbildung gezeigt.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹⁴ Die Reinheit der Produkte ist >99%.

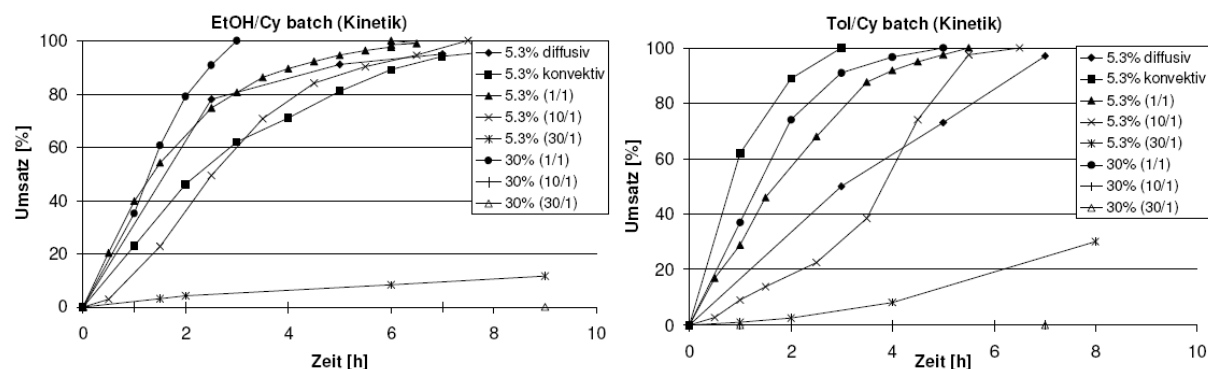


Abbildung 44: Kinetiken zur Transferhydrierung von Zimtsäureethylester im batch-Modus; links in EtOH/Cyclohexen; rechts in Tol/Cyclohexen.

5.3.2.1.2 Allgemeine Versuchsdurchführung für die Stabilität von Katalysator 126 in der Transferhydrierung (batch-Modus)

Die Reaktion wird analog zur allgemeinen Versuchsdurchführung durchgeführt. Der Katalysator wird nach jeder Reaktion abfiltriert, gewaschen und im Vakuum getrocknet bevor er für die nächste Reaktion verwendet wird. Die Stabilität der einzelnen Katalysatoren ist in der folgenden Abbildung illustriert.

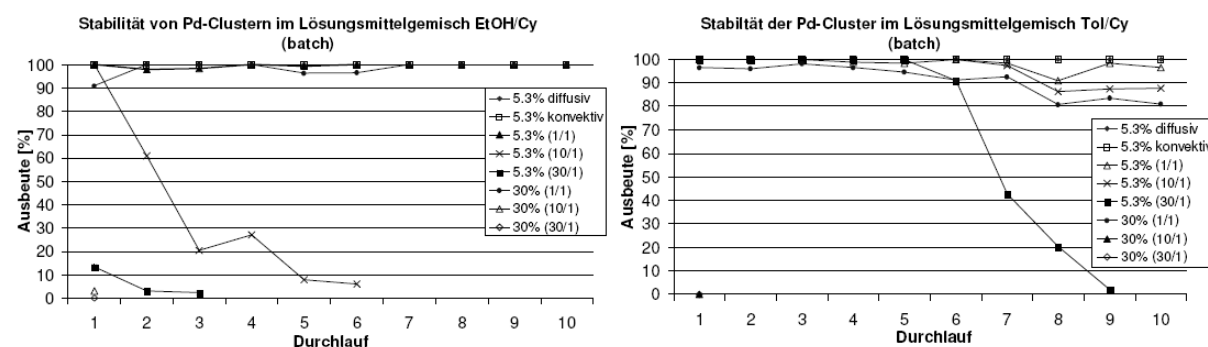


Abbildung 45: Stabilitäten von Katalysator 126 in der Transferhydrierung von Zimtsäureethylester im batch-Modus; links in EtOH/Cyclohexen; rechts in Tol/Cyclohexen.

¹⁹⁴ R.P. Wurz, A.B. Charette, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1262-1269

5.3.2.1.3 Allgemeine Versuchsdurchführung für die Transferhydrierung mit Katalysator 126 (Durchfluss)

Eine Lösung von Zimtsäureethylester **127** (93.3 mg, 0.53 mmol) in 5 mL EtOH/Cyclohexen oder Toluol/Cyclohexen (5 mL) wird bei 70°C durch einen Ring-Reaktor, beladen mit drei palladierten Raschig-Ringen, zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min). Das gesamte Lösungsmittelvolumen beträgt ca. 14 mL. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird der Reaktor mit 40 mL Lösungsmittelgemisch gespült und direkt für weitere Experimente genutzt werden. Die Lösung wird im Vakuum eingengt, und Dihydrozimtsäureethylester **128** wird als farbloses Öl (94.4 mg, 0.53 mmol, 100%) erhalten. Der Reaktionsverlauf ist in der folgenden Abbildung gezeigt.

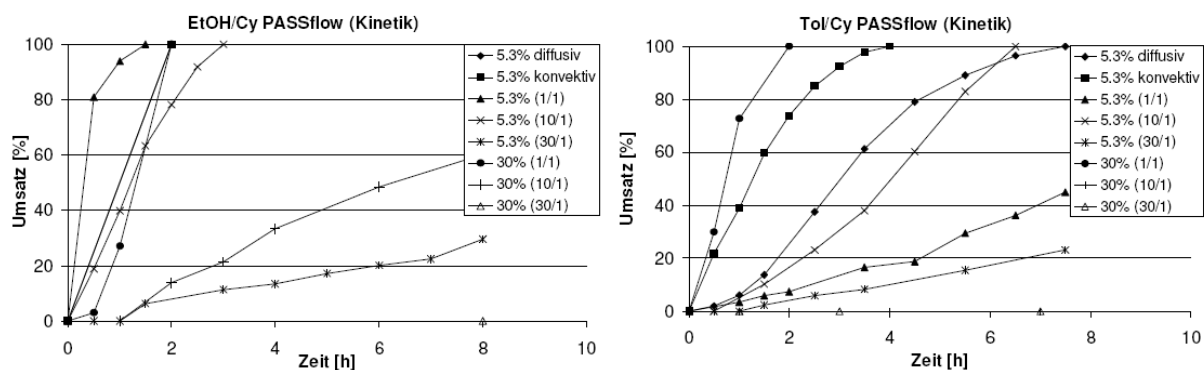


Abbildung 46: Kinetiken zur Transferhydrierung von Zimtsäureethylester im Durchfluss-Modus; links in EtOH/Cyclohexen; rechts in Tol/Cyclohexen.

5.3.2.1.4 Allgemeine Versuchsdurchführung für die Stabilität von Katalysator 126 in der Transferhydrierung (Durchfluss)

Die Stabilitätsmessung von Katalysator **126** im Durchfluss erfolgt analog zu der allgemeinen Versuchsdurchführung. Der Reaktor wird nach jeder Reaktion mit dem Lösungsmittelgemisch gespült bevor eine erneute Gabe von Zimtsäureethylester **127** (94.4 mg, 0.53 mmol) erfolgt. Es werden jeweils 10 Reaktionszyklen durchgeführt. Die Stabilität der einzelnen Katalysatoren ist in der folgenden Abbildung illustriert.

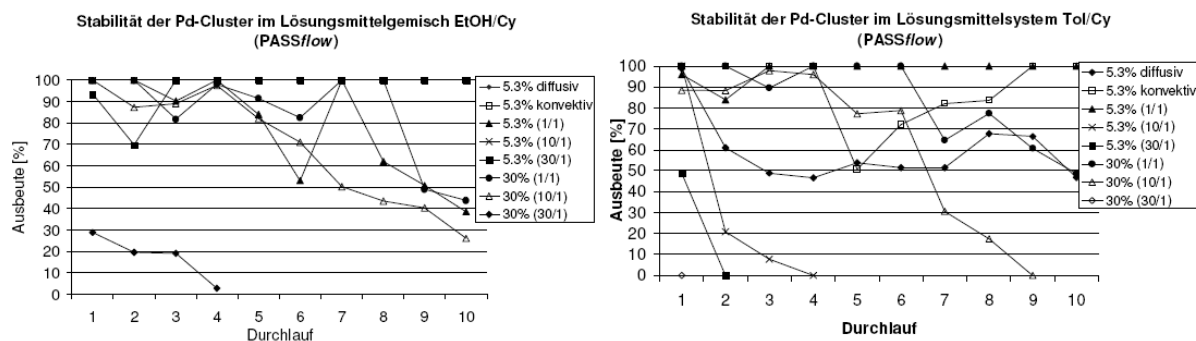


Abbildung 47: Stabilitäten von Katalysator 126 in der Transferhydrierung von Zimtsäureethylester im Durchfluss-Modus; links in EtOH/Cyclohexen; rechts in Tol/Cyclohexen.

5.3.2.1.5 Leaching von Palladium-Partikeln im batch- und Durchfluss-Modus

Die leaching-Proben werden, für die ICP-MS-Messungen, durch Königswasserauflösungen in Druckgefäßen bei 130°C für 6h vorbereitet.

Tabelle 32: Metalleintrag in die Produkte [ppm].

	Thermisches Erhitzen				Dielektrisches Erhitzen	
	batch	Durchfluss	Batch	Durchfluss	Batch	batch
	EtOH	EtOH	Toluol	Toluol	EtOH	Toluol
	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
5.3% (0/1) diffusiv				1,96		
5.3% (0/1) konvektiv				40,37		
5.3% (1/1)	11,28	1,687	2,18	4,97	2,3	1,9
5.3% (10/1)	13,3	1,21	4,95	127,09	2,4	34
5.3% (30/1)	3,76	5,55	14,27	10	1,5	22
30% (1/1)	5,15	14,25	1,85	30	2,4	3
30% (10/1)	350,016	0,025	187,36	7,35	47	32
30% (30/1)	219,14	12,72	28,58	88,89	1	39

Tabelle 33: Metalleintrag in die Produkte; Angaben in % des eingesetzten Katalysators.

	Thermisches Erhitzen				Dielektrisches Erhitzen	
	batch	Durchfluss	Batch	Durchfluss	Batch	batch
	EtOH	EtOH	Toluol	Toluol	EtOH	Toluol
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
5.3% (0/1) diffusiv				0,0006		
5.3% (0/1) konvektiv				0,016		
5.3% (1/1)	0,0113	0,0017	0,0034	0,003	0,00168	0,00201
5.3% (10/1)	0,0283	0,0025	0,0115	0,4213	0,00682	0,0657
5.3% (30/1)	0,042	0,018	0,087	0,1326	0,015459	0,1602
30% (1/1)	0,0066	0,0076	0,0017	0,0392	0,00153	0,00474
30% (10/1)	2,1501	0,0002	0,2867	0,054	0,214	0,2602
30% (30/1)	4,1269	0,158	0,2845	0,8516	0,011	0,3663

5.3.2.2 C-C-Kreuzkupplungen mit Palladium-Katalysator 126

5.3.2.2.1 Suzuki-Reaktionen

5.3.2.2.1.1 Allgemeine Versuchsdurchführung für Suzuki-Reaktionen mit Katalysator 126

Arylbromid (1 mmol), Arylboronsäure (1.5 mmol) und Cäsiumfluorid (364 mg, 2.4 mmol) in DMF/Wasser (10:1, 5 mL) werden durch den mit Präkatalysator **126** (1 Raschig-Ring, 5.3% DVB Styrol/VBC= 1/1, 0.025 mmol Pd, 2.5 mol%) gefüllten Reaktor bei 95°C zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min). Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird der Reaktor mit 40 mL DMF/Wasser (10:1) gewaschen. Die vereinigten Phasen werden mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel. Der Reaktor kann nach dem Waschen für weitere Experimente genutzt werden.

Die analytischen Daten für die Produkte 4-Acetyl-1,1'-biphenyl **30**,¹¹¹ 4-Nitro-1,1'-biphenyl **35**,¹¹¹ Biphenyl **47**,¹⁹⁵ 4-Acetyl-4'-(methylthio)-1,1'-biphenyl **73**,¹⁹⁶ 4-Acetyl-4'-methoxy-1,1'-biphenyl **74**,¹⁹⁷ 4-Acetyl-4'-chloro-1,1'-biphenyl **75**¹⁹⁸ 4-Methyl-1,1'-biphenyl **76**,¹¹⁷ 4-Methoxy-1,1'-biphenyl **77**,¹¹⁷ und 4-Phenylisoquinolin **130**⁶³ stimmen mit denen in der Literatur überein. Die Reinheit der Produkte ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden und wenn möglich Schmelzpunktbestimmung.

5.3.2.2.1.2 Stabilitätstest mit Katalysator 126 in der Suzuki-Reaktion

4-Bromtoluol (171 mg, 1 mmol), Phenylboronsäure (182.9 mg, 1.5 mmol) und Cäsiumfluorid (364 mg, 2.4 mmol) in DMF/Wasser (10:1, 5 mL) werden durch den mit Präkatalysator **126** (1 Raschig-Ring, 5.3% DVB Styrol/VBC= 1/1, 0.025 mmol Pd, 2.5 mol%) gefüllten Reaktor bei 95°C für 5.5h zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min). Die Reinigung des Produktes und die Reinigung des Ring-Reaktors erfolgt analog zur obigen allgemeinen Durchführung.

5.3.2.2.2 Heck-Reaktionen mit Palladium-Katalysator 126

5.3.2.2.2.1 Allgemeine Versuchsdurchführung für Heck-Reaktionen mit Katalysator 126

Eine Lösung von Aryliodid (1 mmol), Alken (3 mmol) und Tri-*n*-butylamin (556 mg, 3 mmol) in DMF (3 mL) wird bei 120°C durch den Ring-Reaktor (1 Raschig-Ring, 5.3% DVB Styrol/VBC= 1/1, 0.025 mmol Pd, 2.5 mol%) zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min). Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird der Reaktor mit 40 mL DMF gespült. Die vereinigten Phasen werden mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt, falls nötig, per Chromatographie über Silicagel. Der Reaktor kann nach dem Waschen für weitere Experimente genutzt werden.

¹⁹⁵ L. Wu, B.L. Li, Y.Y. Huang, H.F. Zhou, Y.M. He, Q.H. Fan, *Org. Lett.*, **2006**, *16*, 3605-3608

¹⁹⁶ siehe Kapitel 5.2.3.1.1

¹⁹⁷ L. Liu, Y. Zhang, Y. Wang, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6122-6125

¹⁹⁸ I. Mutule, E. Suna, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11168-11176

Die analytischen Daten für die Produkte Stilben **66**,¹⁹⁹ 1-(4-Styrylphenyl)ethanon **84**,²⁰⁰ 4-Methylstilben **85**,²⁰¹ 4-Methoxystilben **86**,¹²¹ 2-Styrylthiophen **88**²⁰² und 4-Nitrostilben **132**²⁰³ stimmen mit denen in der Literatur überein. Die Reinheit der Produkte ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden und wenn möglich Schmelzpunktbestimmung.

5.3.2.2.2 Stabilitätstest mit Katalysator 126 in der Heck-Reaktion

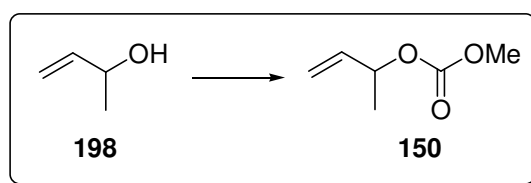
Eine Lösung von 4-Nitrobenzolioidid (248.9 mg, 1 mmol), Styrol (273 mg, 3 mmol) und Tri-*n*-butylamin (556 mg, 3 mmol) in DMF (3 mL) wird bei 120°C durch den Ring-Reaktor (1 Raschig-Ring, 5.3% DVB Styrol/VBC= 1/1, 0.025 mmol Pd, 2.5 mol%) für 24h zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min). Die Reinigung des Produktes und die Reinigung des Ring-Reaktors erfolgt analog zur obigen allgemeinen Durchführung.

5.4 Experimentelle Daten zu Kapitel 3.3

5.4.1 Darstellung der verwendeten Bausteine

5.4.1.1 Darstellung der Allylcarbonate 150 und 140

5.4.1.1.1 Darstellung von *rac*-But-3-en-2-yl-methylcarbonat 150



rac-3-Buten-1-ol **198** (0.996 g, 13.8 mmol) wird in Dichlormethan (25 mL) unter Argon-Atmosphäre auf 0°C abgekühlt. Es erfolgt die Zugabe von Chlormethylformiat (1.65 g, 17.4 mmol) und Pyridin (1.36 g, 17.2 mmol). Nach vollendeter Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 0.5h gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von NaHCO₃-Lösung (aq.) wird mit Diethylether extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über

¹⁹⁹ M. Dai, B. Liang, C. Wang, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 221-224

²⁰⁰ L.R. Moore, K.H. Shaughnessy, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 225-228

²⁰¹ X. Cui, Z. Li, C.Z. Tao, Y. Xu, J. Li, L. Liu, Q.X. Guo, *Org. Lett.*, **2006**, *12*, 2467-2470

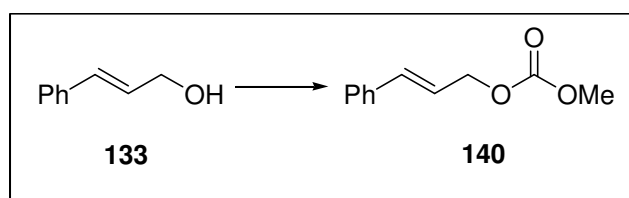
²⁰² G.A. Molander, C.R. Bernardi, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8424-8429

²⁰³ Z. Zhang, Z. Wang, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7485-7487

Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird über Silicagel mit Pentan/Diethylether 10/1 als Eluent gereinigt um *rac*-But-3-en-2-yl-methylcarbonat **150** wird in 60 % Ausbeute (1.08 g, 8.3 mmol) als farbloses Öl zu erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 5.86 (ddd, *J*= 17.2, 10.7, 6.4 Hz, 1H, 3-H), 5.29 (dtri, *J*= 17.2, 1.3 Hz, 1H, 4-H), 5.17 (dtri, *J*= 10.7, 1.3 Hz, 1H, 4-H), 5.22- 5.15 (m, 1H, 2-H), 3.77 (s, 1H, Me), 1.37 (d, *J*= 6.4 Hz, 3H, 1-H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 155.3 (q, C=O), 137.2 (t, C-3), 116.7 (s, C-4), 75.4 (t, C-2), 54.7 (p, CH₃), 20.2 (p, C-1) ppm.

5.4.1.1.2 Darstellung von Zimtsäuremethylcarbonat (**140**)

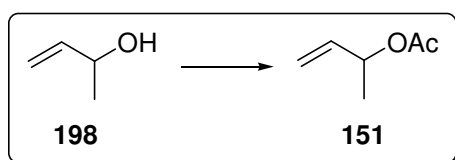


Die Durchführung erfolgt analog zur obigen Vorschrift. Es wird 1 g Zimtalkohol (7.45 mmol) verwendet. Die Ausbeute an Zimtsäuremethylcarbonat **140** (farbloses Öl) beträgt 77% (1.096 g, 5.71 mmol).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²⁰⁴ Die Reinheit von **140** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

5.4.1.2 Darstellung der Allylacetate **151** und **139**

5.4.1.2.1 Darstellung von *rac*-But-3-en-2-ylacetat **151**



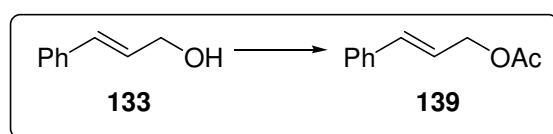
rac-Alkohol **198** (1.2 mL, 11.5 mmol), Acetylchlorid (1.23 mL, 17.26 mmol) und Pyridin (1.39 mL, 17.26 mmol) werden unter Argon-Atmosphäre in Dichlormethan (25 mL) bei 0°C zusammengegeben. Nach 0.5h wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Weiteren 2h wird 1*N* HCl zugegeben und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische

²⁰⁴ P.G.M. Wuts, S.W. Ashford, A.M. Anderson, J.R. Atkins, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1483-1486

Phase wird mit NaHCO₃-Lösung (aq.) und NaCl-Lösung (aq.) extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und Allylacetat **151** wird in 96% Ausbeute (1.263 g, 11.07 mmol) erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²⁰⁵ Die Reinheit von Allylacetat **151** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

5.4.1.2.2 Darstellung von Zimtacetat (**139**)



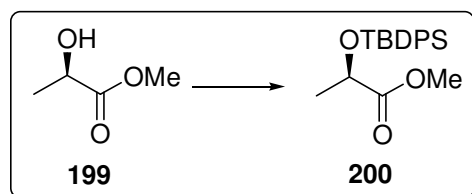
Die Durchführung erfolgt analog zur obigen Vorschrift. Es wird 1 g Zimtalkohol (7.45 mmol) verwendet. Die Ausbeute von Zimtacetat **139** (farbloses Öl) beträgt 95% (1.247 g, 7.08 mmol).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²⁰⁶ Die Reinheit von Allylacetat **139** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

5.4.1.3 Darstellung der α -chiralen Aldehyde

5.4.1.3.1 TBDPS-Schützung der α -chiralen Ester **199**, **201** und **203**

5.4.1.3.1.1 Darstellung von (2*R*)-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-methylpropionat **200**



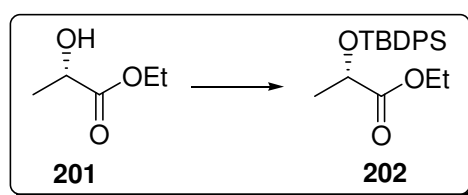
Allgemeine Vorschrift: Unter Argon-Atmosphäre wird Ester **199** (2.5 g, 24 mmol) in THF (100 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Danach erfolgt die Zugabe von Imidazol (2 g, 28.8

²⁰⁵ J.S. Potuzak, S.B. Moilanen, D.S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13796-13797.

²⁰⁶ S.M. Chen, M.C. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1346-1347

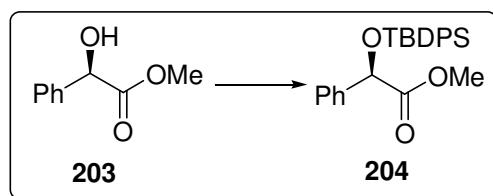
mmol), TBDPS-Cl (7.9 g, 28.8 mmol) und DMAP (29.3 mg, 0.24 mmol). Nach 0.5h wird die Mischung auf 40°C erwärmt und für 20h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit NaHCO₃-Lösung (aq.) und Dichlormethan versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester 20/1 als Eluent filtriert und das Rohprodukt direkt zum Weinreb-Amid **205** umgesetzt.

5.4.1.3.1.2 Darstellung von (2*S*)-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-ethylpropionat **202**



Die Darstellung von (2*S*)-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-ethylpropionat erfolgt analog zur obigen allgemeinen Vorschrift. Es wird eine Ansatzgröße von 3.07 g Ester **201** (26 mmol) gewählt. Das Rohprodukt wird direkt zum Weinreb-Amid *ent*-**205** umgesetzt.

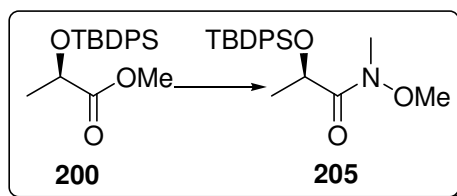
5.4.1.3.1.3 Darstellung von Methyl-2*R*-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-phenylacetat **204**



Die Darstellung von Methyl-2*R*-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-phenylacetat erfolgt analog zur obigen allgemeinen Vorschrift. Es wird eine Ansatzgröße von 2.5 g Ester **203** (15 mmol) gewählt. Das Rohprodukt (4.02 g) wird direkt zum Weinreb-Amid **206** umgesetzt.

5.4.1.3.2 Darstellung der Weinreb-Amide **205**, *ent*-**205** und **206** aus den silylgeschützten Alkoholen **200**, **202** und **204**

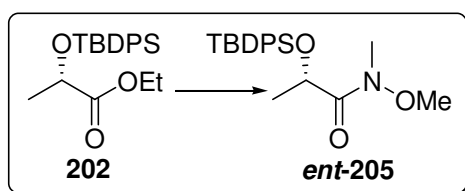
5.4.1.3.2.1 Darstellung von *2R*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-*N*-methoxypropanamid **205**



Allgemeine Vorschrift: In eine Mischung aus Hydroxyamin-hydrochlorid (4.5 g, 45.9 mmol) in THF (50 mL) bei -20°C unter Argon-Atmosphäre wird Ester **200** (6.36 g, 18.6 mmol) getropft. Nach vollständigem Lösen aller Substrate wird über einen Zeitraum von 0.5h *i*-Propylmagnesiumchlorid (46.5 mL, 93 mmol, 2M in THF) zugetropft. Nach weiteren 0.5h wird die Lösung für 0.5h auf 0°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit NH_4Cl (aq.) und Diethylether versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Chromatographie über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester als Eluent mit einem Gradienten von 10/1 auf 4/1 liefert Weinreb-Amid **205** in 68% Ausbeute über 2 Stufen (6.538 g, 17.67 mmol) als farblose amorphe Substanz.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²⁰⁷ Die Reinheit des Produkts **205** ist $>99\%$. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden und wenn möglich Schmelzpunktbestimmung.

5.4.1.3.2.2 Darstellung von *2S*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-*N*-methoxypropanamid *ent*-**205**



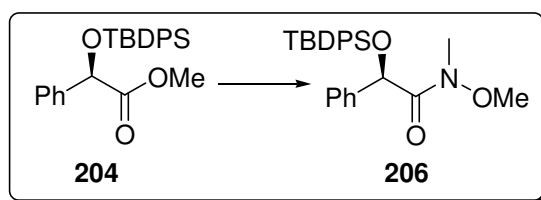
Die Darstellung von *2S*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-*N*-methoxypropanamid *ent*-**205** erfolgt analog zur obigen allgemeinen Vorschrift. Es wird eine Ansatzgröße von 6.09 g Ester **202**

²⁰⁷ W. Xie, B. Zou, D. Pei, D. Ma, *Org. Lett.*, **2005**, *13*, 2775-2777

(17.1 mmol) gewählt. Weinreb-Amid **ent-205** wird in einer Ausbeute von 68 % (6.035 g, 16.24 mmol) über 2 Stufen erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²⁰⁷ Die Reinheit von **ent-205** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden und wenn möglich Schmelzpunktbestimmung.

5.4.1.3.2.3 Darstellung von 2*R*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-*N*-methyl-2-phenylacetamid **206**

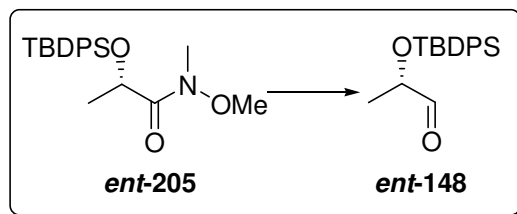


Die Darstellung von 2*R*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-*N*-methyl-2-phenylacetamid **206** erfolgt analog zur obigen allgemeinen Vorschrift. Es wird eine Ansatzgröße von 4.02 g Ester **204** (9.95 mmol) gewählt. Weinreb-Amid **206** wird in einer Ausbeute von 63.6 % (4.13 g, 9.54 mmol) über 2 Stufen gebildet.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.77-7.27 (m, 15H, Ar-H), 5.45 (s, 1H, 2-H), 2.97 (s, 3H, OMe), 2.96 (s, 3H, NMe), 1.07 (s, 9H, ^tBu) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 139.4 (q, C_{ar}), 136.3 (t, C_{ar}), 135.9 (t, C_{ar}), 133.5 (t, C_{ar}), 133.4 (q, C_{ar}), 129.9 (t, C_{ar}), 129.7 (t, C_{ar}), 128.4 (t, C_{ar}), 128 (t, C_{ar}), 127.7 (t, C_{ar}), 127.7 (t, C_{ar}), 127.5 (t, C_{ar}), 72.6 (p, OMe), 60.3 (s, C-2), 32.5 (p, NMe), 26.9 (p, ^tBu), 19.5 (q, ^tBu) ppm; **MS (EI):** m/z für C₂₂H₂₂NO₃Si [M⁺-*tert*Butyl]: berechnet: 376; gefunden: 376; [α]_D²⁰₅₉₈ = -50.1 (c= 3.57, CHCl₃).

5.4.1.3.3 Reduktion der Weinreb-Amide **205**, *ent*-**205** und **206** zu den Aldehyden **148**, *ent*-**148** und **149**

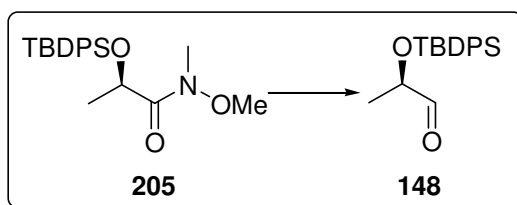
5.4.1.3.3.1 Darstellung von *2S*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-propanal *ent*-**148**



Weinreb-Amid ***ent*-205** (260 mg, 0.7 mmol) wird in THF (4.6 mL) gelöst und unter Argon -Atmosphäre auf -78°C abgekühlt. Danach erfolgt über einen Zeitraum von 20 Minuten die Zugabe von DIBAL-H (4.2 mL, 3.5 mmol, 1.2 M in Hexan). Nach 30 Minuten erfolgt die tropfenweise Zugabe von Essigsäureethylester (1.2 mL). Nach weiteren 5 Minuten erfolgt die Zugabe von Diethylether und K-Na-tatratlösung (aq.), wobei die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach vollständiger Phasentrennung wird die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt. Optional kann die chromatographische Reinigung über neutralem Aluminiumoxid mit Petroleumether/Essigsäureethylester 4/1 als Eluent durchgeführt werden, um Aldehyd ***ent*-148** in quantitativer Ausbeute (218 mg, 0.7 mmol) zu erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²⁰⁸ Die Reinheit von ***ent*-148** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

5.4.1.3.3.2 Darstellung von *2R*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-propanal **148**



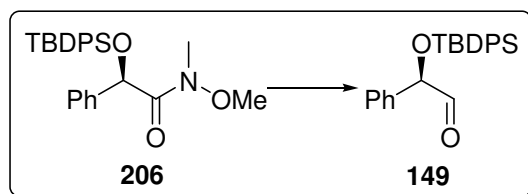
Die Darstellung von *2R*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-propanal **148** erfolgt analog zur obigen allgemeinen Vorschrift. Es wird eine Ansatzgröße von 260 mg Ester **205** (0.7 mmol) gewählt. Aldehyd **148** wird in einer quantitativen Ausbeute gebildet und direkt in der nächsten

²⁰⁸ U. Chiacchio, A. Corsaro, G. Gumina, A. Rescifina, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 9321-9327

Reaktion eingesetzt. Optional kann die chromatographische Reinigung über neutralem Aluminiumoxid mit Petroleumether/Essigsäureethylester 4/1 als Eluent durchgeführt werden.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²⁰⁸ Die Reinheit von **148** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

5.4.1.3.3 Darstellung von 2*R*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-phenylacetaldehyd **149**

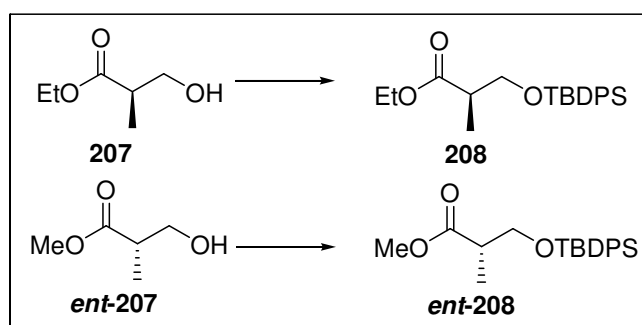


Die Darstellung von 2*R*-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-phenylacetaldehyd **149** erfolgt analog zur obigen allgemeinen Vorschrift. Es wird eine Ansatzgröße von 303.5 mg Weinreb-Amid **206** (0.7 mmol) gewählt. Aldehyd **149** wird in einer quantitativen Ausbeute gebildet und direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 9.53 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 1-H), 7.72-7.28 (m, 15H, Ar-H), 5.03 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 2-H), 1.16 (s, 9H, ^tBu) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 198.9 (q, C=O), 136.4, 135.9 (t, C_{ar}), 135.8 (t, C_{ar}), 132.9, 132.6, 130.3, 130, 128.9 (t, C_{ar}), 128.6, 128 (t, C_{ar}), 127.8 (t, C_{ar}), 126.9 (t, C_{ar}), 80.7 (t, C-2), 27 (p, ^tBu), 19.5 (q, ^tBu) ppm; **MS (EI)**: *m/z* für C₂₀H₁₇OSi [M⁺-*tert*-Butyl]: berechnet: 317; gefunden: 317.

5.4.1.3.4 Darstellung von *2S*-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanal **147** und *2R*-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanal *ent*-**147**

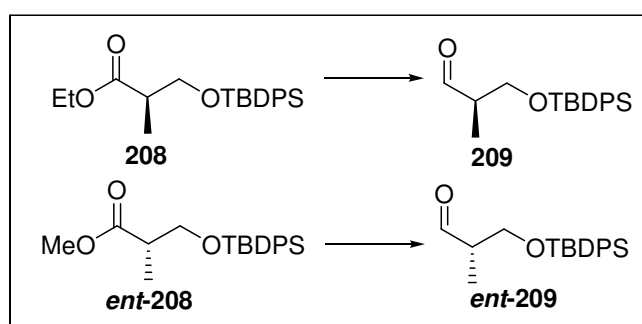
5.4.1.3.4.1 Darstellung von (*2R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-ethylpropansäuremethylester **208** und (*2S*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropansäuremethylester *ent*-**208**



β -Hydroxyisobuttersäuremethylester **207** (1 g, 8.45 mmol) wird in DMF (10 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und auf 0°C abgekühlt. Danach wird Imidazol (0.86 g, 12.6 mmol), TBDPSCI (2.44 g, 8.9 mmol) und DMAP (55 mg, 0.45 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung für 16h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 40 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Aufarbeitung direkt in der nächsten Stufe (Reduktion zu Alkohol **209**) eingesetzt.

Analog zu dieser Vorschrift wurde *ent*-**208** synthetisiert. Das Produkt wird ebenfalls ohne weitere Aufarbeitung direkt in der nächsten Stufe (Reduktion zu Alkohol *ent*-**209**) eingesetzt.

5.4.1.3.4.2 Darstellung von (*2S*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropan-1-ol **209** und (*2R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropan-1-ol *ent*-**209**

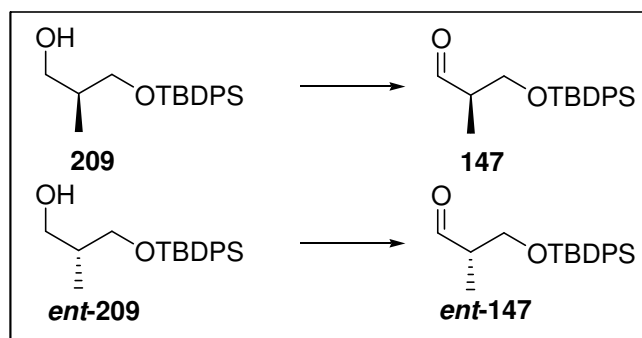


(*2R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-ethylpropansäuremethylester **208** (3 g, 8.45 mmol) wird in THF (30 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und auf -78°C abgekühlt. Über einen

Zeitraum von 0.5h wird langsam DIBAL-H (30 mL, 2.7 mmol, 1.2 M in Hexan) zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wird die Mischung für weitere 0.5h gerührt bevor die Mischung langsam auf -30°C erwärmt wird. Danach werden tropfenweise 2.2 mL Wasser und 2.2 mL 4M NaOH und noch einmal 5.6 mL Wasser zugefügt. Die Lösung wird für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wird von der Lösung abdekantiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester 5/1 als Eluent gereinigt und (2*S*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropan-1-ol **209** in 93.5 % Ausbeute (2.6 g, 7.9 mmol) über 2 Stufen (hellgelbes Öl) erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²⁰⁹ Die Reinheit von **209** und *ent*-**209** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

5.4.1.3.4.3 Darstellung von (2*S*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanal **147** und (2*R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanal *ent*-**147**



(2*S*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropan-1-ol **209** (1 g, 3.04 mmol), wird unter Argon-Atmosphäre in 40 mL Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Danach erfolgt die Zugabe von NaHCO₃ (0.85 g, 10 mmol) und Dess-Martin-Periodinan (1.42 g, 3.35 mmol). Nach 1h wird jeweils 10 mL NaHCO₃- und Na₂S₂O₃-Lösung (aq.) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Die organische Phase wird mit NaHCO₃/Na₂S₂O₃-Lösung extrahiert (2x) und die wässrigen Phasen mit Dichlormethan rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt (Umpolungsreaktion). Optional kann über neutrales Aluminiumoxid mit Petroleumether/Essigsäureethylester 6/1 als Eluent chromatographiert werden.

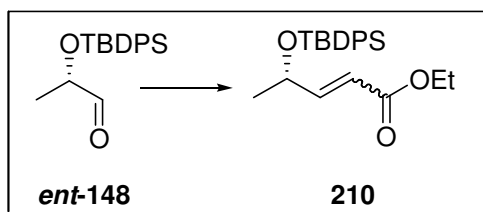
²⁰⁹ Dissertation T. Frenzel, Hannover, 2005

Analog zu dieser Vorschrift wurde **ent-147** synthetisiert. Das Rohprodukt wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt (Umpolungsreaktion).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²⁰⁹ Die Reinheit von **147** und **ent-147** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

5.4.1.4 Darstellung von Allylcarbonat 158

5.4.1.4.1 Darstellung von 2*S*-(*E,Z*)-Ethyl-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-pent-2-enoat **210**

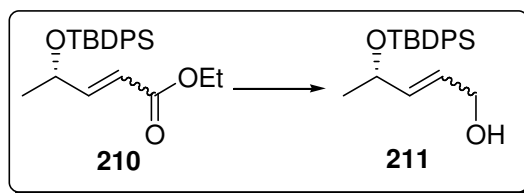


Diethyl-ethoxycarbonylmethanphosphonat (1.92 g, 8.6 mmol) wird in THF (45 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und auf -78°C abgekühlt. Danach wird LiHMDS (8.33 mL, 8.33 mmol, 1M in THF) zugetropft und die Lösung für 1.5h gerührt. In die Lösung wird langsam Aldehyd **ent-148** (2 g, 6.4 mmol) gelöst in THF (40 mL) zugegeben. Die Mischung wird über 2h auf -20°C erwärmt und danach bei Raumtemperatur für 20h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit NaCl-Lösung (aq.) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester 20/1 als Eluent gereinigt um Ester **210** in 99.1% über 2 Stufen (2.426 g, 6.35 mmol) als *E/Z*-Gemisch (2/1) erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²¹⁰ Die Reinheit von **E/Z-210** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

²¹⁰ T. Motozaki, K. Sawamura, A. Suzuki, K. Yoshida, T. Ueki, A. Ohara, R. Munakata, K.I. Takao, K.I. Tadano, *Org. Lett.*, **2005**, *11*, 2265-2267

5.4.1.4.2 Darstellung von (*S*)-(*E,Z*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)pent-2-en-1-ol **211**

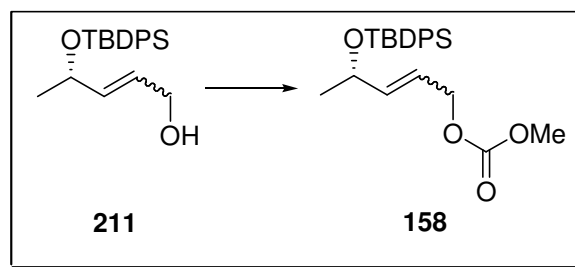


Zu einer auf -60°C gekühlten Lösung des Ester **210** (2.32 g, 6.09 mmol) in Dichlormethan (50 mL) wird unter Argon-Atmosphäre langsam über einen Zeitraum von 1h DIBAL-H (15.2 mL, 15.2 mmol, 1M in Toluol) getropft. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung für weitere 2h gerührt. Danach erfolgt die tropfenweise Zugabe von 5 mL Essigsäureethylester. Nach vollendeter Zugabe wird K-Na-Tatratlösung (aq.) und Dichlormethan zugegeben und die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständiger Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester als Eluent mit einem Gradienten von 10/1 auf 4/1 gereinigt und (*S*)-(*E,Z*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)pent-2-en-1-ol (**211**) in 74.5% Ausbeute (1.53 g, 4.53 mmol) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 7.8\text{-}7.6$ (m, 4H, Ar-H), 7.5-7.3 (m, 6H, Ar-H), 5.66* (dd, $J = 15.4, 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 5.59 (dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, 1H, 3-H), 5.55 (dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz, 1H, 2-H), 5.33* (dt, $J = 15.4, 6.3$, 1H, 2-H), 4.55 (dq, $J = 7.9, 6.4$ Hz, 1H, 4-H), 4.35* (dq, $J = 6, 5.9$ Hz, 1H, 4-H), 3.99* (s, 2H, 1-H), 3.7 (s, 2H, 1-H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 5-H), 1.18* (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, 5-H), 1.07 (s, 9H, ^tBu) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): $\delta = 136.4, 136.2, 136.1, 136.09, 136, 135.97, 135, 134.5, 134.46, 134.24, 134.22, 129.83, 129.79, 129.75, 129.71, 129.7, 127.85, 127.83, 127.7, 127.63, 127.58, 127.56, 127.1, 69.8^*$ (t, C-4), 65.9 (t, C-4), 63.3* (s, C-1), 58.6 (s, C-1), 27.1 (p, ^tBu), 24.8 (p, C-5), 24.3* (p, C-5), 19.4 (q, ^tBu), 19.3 (q, ^tBu) ppm.

Der Stern* steht für das (*E*)-Isomer.

5.4.1.4.3 Darstellung von (S)-(E,Z)-4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-pent-2-enyl-methylcarbonat **158**

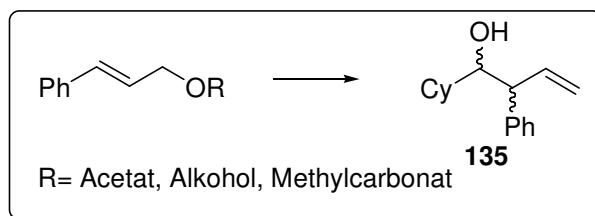


(S)-(E,Z)-4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)pent-2-en-1-ol **211** (1 g, 2.9 mmol) wird in Dichlormethan (12 mL) gelöst und unter Argon-Atmosphäre auf 0°C abgekühlt. Danach erfolgt die Zugabe von Chlormethylformiat (416 mg, 4.4 mmol) und Pyridin (348 mg, 4.4 mmol). Nach vollendeter Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 0.5h gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von NaHCO₃-Lösung (aq.) wird mit Diethylether extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester als Eluent mit einem Gradienten von 50/1 auf 20/1 gereinigt und (S)-(E,Z)-4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-pent-2-enyl-methylcarbonat (**158**) in 95.5% Ausbeute (1.53 g, 2.77 mmol) als farbloses Öl erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²¹¹ Die Reinheit von **E/Z-158** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

5.4.2 Umpolungsreaktionen

5.4.2.1 Umpolungsreaktion mit achiralen Substraten



Prozedur A²¹² (Durchführung mit chiralen und achiralen Palladium-Katalysatoren): Zum Palladium-Katalysator (0.02 mmol, 10 mol%) gelöst in THF (0.3 mL) unter Argon

²¹¹ T. Lindner, U. Kazmaier, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1687-1695

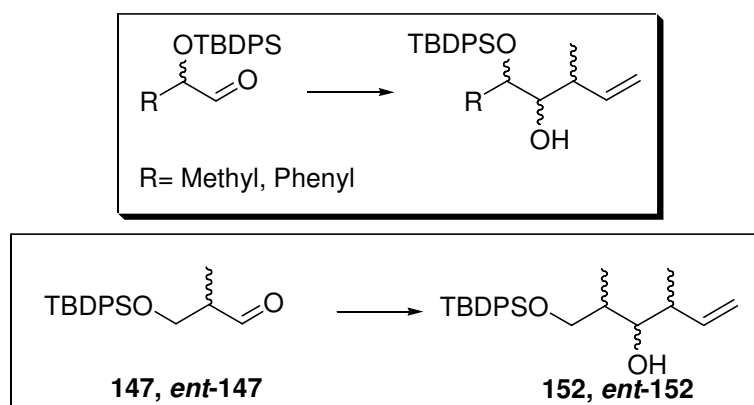
²¹² M. Kimura, M. Shimizu, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 3709-3718

-Atmosphäre wird der Ligand (0.08 mmol, 40 mol%) gegeben und bei Raumtemperatur in Abhängigkeit von Katalysator/Ligandenkombination zwischen 0.5h und 2h unter Lichtausschluss gerührt. Danach wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und mit Cyclohexylcarbaldehyd **134** (23.5 mg, 0.21 mmol), Diethylzink-Lösung (0.72 mL, 0.72 mmol, 1M in Hexan) und dem geschützten Zimtalkohol **139** oder **140** (0.2 mmol), gelöst in THF (0.3 mL), versetzt. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bis zur Vollständigkeit der Reaktion (DC-Kontrolle) gerührt. Zu der Lösung wird Essigsäureethylester und 0.2N HCl gegeben und mit NaHCO₃-Lösung (aq.) und NaCl-Lösung (aq.) extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester 50/1 als Eluent gereinigt.

Prozedur B (*Durchführung mit chiralen Zink-Komplexen*): Der chirale Ligand (0.72 mmol) wird in THF (2 mL) gelöst. Danach erfolgt die langsame Zugabe von Diethylzink (0.72 mL, 0.72 mmol, 1M in Hexan). Nach beendeter Zugabe wird für weitere 2h gerührt, bevor die Reaktion analog zu Prozedur A mit achiralen Palladium-Katalysatoren durchgeführt wurde.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²¹² Die Reinheit der Produkte **135** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

5.4.2.2 Umpolungsreaktion mit chiralen Substraten

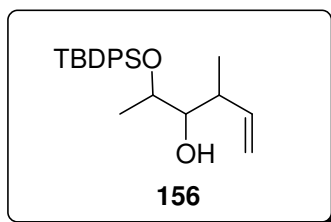


Allgemeine Versuchsdurchführung: Bei der Verwendung von chiralen Katalysatoren werden diese direkt vor der Reaktion dargestellt. Hierzu wird Allylpalladiumchlorid-Dimer (3.5 mg, 9.5*10⁻³ mmol) gelöst in THF (0.4 mL) mit (S,S)-DACH-Naphthyl Trost Ligand **154** (30 mg, 0.037 mmol) gemischt und unter Argon-Atmosphäre und bei Lichtausschluss für 2h gerührt.

Bei der Verwendung von achiralen Katalysatoren wird Palladiumacetat (2.1 mg, $9.5 \cdot 10^{-3}$ mmol) in THF (0.4 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst. Danach erfolgt die tropfenweise Zugabe von Tri-*n*-butylphosphan (9.4 μ l, 0.037 mmol). Die gelbe Lösung wird unter Lichtausschluss für 0.5h gerührt.

Die Katalysatorlösungen werden auf 0°C abgekühlt bevor die Zugabe von Allylcarbonat (0.23 mmol) gelöst in THF (0.15 mL) erfolgt. Nach 5 Minuten wird langsam tropfenweise Diethylzink (0.61 mL, 0.61 mmol, 1M in Hexan) zugefügt. Nach weiteren 0.5h erfolgt die Zugabe des Aldehyd (0.19 mmol) gelöst in THF (0.3 mL). Die Reaktionsmischung wird über 19h auf Raumtemperatur erwärmt. In die Reaktionslösung wird tropfenweise NH_4Cl -Lösung (aq.) und Diethylether gegeben. Nach ca. 1h wird die Lösung mit Diethylether extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester 100/1 als Eluent gereinigt. Die Ausbeuten und Isomerenverhältnisse der Reaktionen sind in Kapitel 3.3.5 angegeben.

2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhex-5-en-3-ol 156

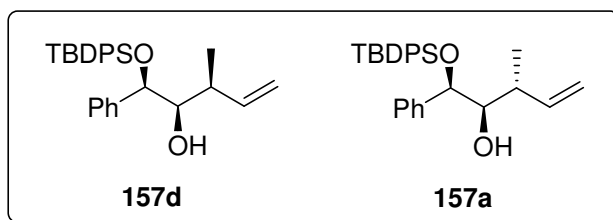


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 7.7\text{-}7.64$ (m, 4H, Ar-H), 7.46-7.36 (m, 6H, Ar-H), 5.8* (ddd, $J = 17.2, 10.4, 8.4$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.79[#] (ddd, $J = 17.5, 10.3, 7.3$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.64⁺ (ddd, $J = 17.1, 10.6, 7.9$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.32^o (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.4$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.06-4.8 (m, 2H, CHCH_2), 3.95-3.82 (m, 1H, 2-H), 3.32-3.12 (m, 1H, 3-H), 2.52-2.1 (m, 1H, 4-H), 1.07 (s, 9H, ^tBu), 1.06 (s, 9H, ^tBu), 1.05-0.8 (m, 6H, 2xMe) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): $\delta = 141.7, 141.3, 140.3, 140.1, 136, 135.98, 135.96, 135.94, 134.3, 134.1, 133.7, 133.5, 129.99, 129.96, 129.9, 129.85, 129.8, 127.9, 127.8, 127.7, 127.65, 127.63, 115, 114.96, 114.77, 114.64, 79.5^*, 79.3^{\#}, 78.24^+, 78.21^o, 71.15^{\#}, 70.87^o, 70.68^+, 70.5^*, 40.93, 40.51, 39.63, 27.21, 27.17, 27.15, 21, 20.1, 19.5, 19.33, 19.31, 17.7, 17.3, 16.1, 15.9, 15.6, 15.5$ ppm; **MS (EI):** m/z für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ [M^+ -*tert*Butyl]: berechnet:311; gefunden: 311.

Die Symbole stehen für die folgenden Isomere: * = (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhex-5-en-3-ol; # = (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhex-5-en-3-ol; + = (2*R*,3*S*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhex-5-en-3-ol und ^o = (2*R*,3*R*,4*R*)

-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methylhex-5-en-3-ol. Das Isomerengemisch kann nicht über präparative HPLC (Säulentyp: RP-18) oder Chromatographie mit Silicagel gereinigt werden.

(1*R*, 2*R*, 3*S*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-1-phenylpent-4-en-2-ol 157d bzw. (1*R*, 2*R*, 3*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-1-phenylpent-4-en-2-ol 157a

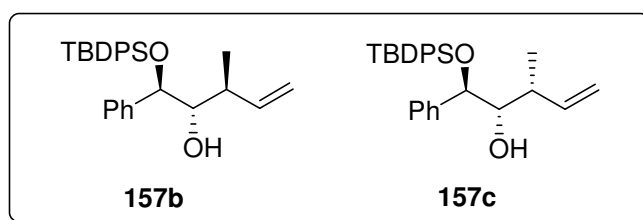


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.5-7.2 (m, 15H, Ar-H), 5.75* (ddd, *J* = 17.3, 10.3, 8.6 Hz, 1H, CHCH₂), 5.71 (ddd, *J* = 17.2, 10.7, 6.7 Hz, 1H, CHCH₂), 4.92-4.74 (m, 2H, CHCH₂), 4.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, 1-H), 4.53* (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 1-H), 3.71-3.69 (m, 1H, 2-H), 3.66-3.63* (m, 1H, 2-H), 2.79 (brs, 1H, 3-H), 1 (s, 9H, ^tBu), 0.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me), 0.94* (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 140.99, 139.2, 136.1, 135.9, 135.89, 135.81, 133.7, 133, 129.8, 129.6, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 127.4, 115.6, 114, 79.7, 78.3, 77.7, 38.8, 38.4, 27.1, 26.3, 18.8, 13.9 ppm; **MS (EI)**: *m/z* für C₂₄H₂₅O₂Si [M⁺ - *tert*Butyl]: berechnet: 373; gefunden: 373.

Das Isomerengemisch kann nicht über präparative HPLC (Säulentyp: RP-18) oder Chromatographie über Silicagel gereinigt werden.

Der Stern* steht für (1*R*, 2*R*, 3*S*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-1-phenylpent-4-en-2-ol **157d**.

(1*R*, 2*S*, 3*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-1-phenylpent-4-en-2-ol 157b und (1*R*, 2*S*, 3*S*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-1-phenylpent-4-en-2-ol 157c



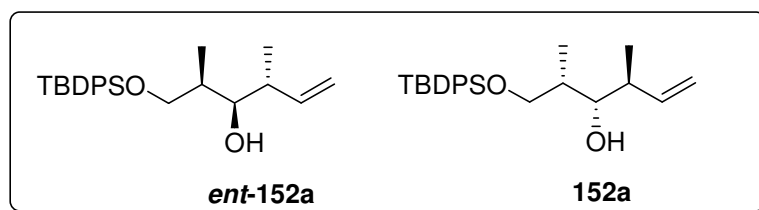
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.5-7.2 (m, 15H, Ar-H), 5.71* (ddd, *J* = 17.5, 10.3, 7.4 Hz, 1H, CHCH₂), 5.4 (ddd, *J* = 17.5, 10, 7.7 Hz, 1H, CHCH₂), 4.94-4.79 (m, 2H, CHCH₂), 4.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, 1-H), 4.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, 1-H), 3.56-3.53 (m, 1H, 2-H), 2.7 (brs, 1H, 3-H), 1.02 (s, 9H, ^tBu), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 141.2, 140.3, 139.9,

139.7, 136.1, 136.07, 136.05, 136.03, 133.8, 133.15, 133.13, 129.99, 129.96, 129.7, 128.24, 128.17, 128.12, 128, 127.9, 127.8, 127.8, 127.5, 115.15, 115.09, 79.1, 78.9, 76.9, 76.5, 39.5, 38.8, 27.1, 16.8, 16 ppm; **MS (EI):** m/z für $C_{24}H_{25}O_2Si$ [M^+ -*tert*Butyl]: berechnet: 373; gefunden: 373.

Das Isomerengemisch kann nicht über präparative HPLC (Säulentyp: RP-18) oder Chromatographie über Silicagel gereinigt werden.

Der Stern* steht für (1*R*, 2*S*, 3*S*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-1-phenylpent-4-en-2-ol **157d**.

(2*R*, 3*R*, 4*R*)-2,4-Dimethyl-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-hex -5-en-3-ol *ent*-**152a** und (2*S*, 3*S*, 4*S*)-2,4-Dimethyl-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-hex -5-en-3-ol **152a**

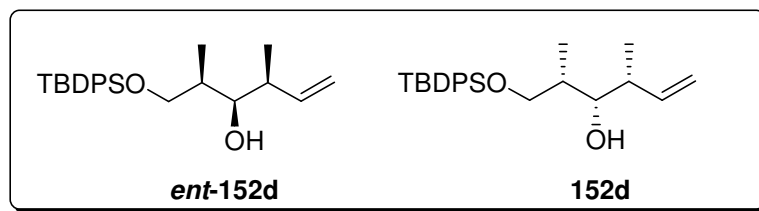


¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 7.69$ -7.64 (m, 4H, Ar-H), 7.45-7.37 (m, 6H, Ar-H), 5.84 (ddd, $J = 16.7, 10.7, 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 5.13-5.06 (m, 2H, 6-H), 3.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, 1-H), 3.59 (ddd, $J = 8.5, 2.7, 2.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.44 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, OH), 2.35-2.23 (m, 1H, 4-H), 1.87-1.77 (m, 1H, 2-H), 1.06 (s, 9H, ^tBu), 0.95 (überlappende d, 6H, 2'-H und 4'-H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): $\delta = 142$ (t, C-5), 135.74 (t, C_{ar}), 135.73 (t, C_{ar}), 133.5 (q, C_{ar}), 133.4 (q, C_{ar}), 129.86 (t, C_{ar}), 129.84 (t, C_{ar}), 127.84 (t, C_{ar}), 127.83 (t, C_{ar}), 115.5 (s, C-6), 76.26 (t, C-3), 68.6 (s, C-1), 41.9 (t, C-4), 36.8 (t, C-2), 27.03 (p, ^tBu), 19.3 (q, ^tBu), 16.9 (p, C-4'), 9.7 (p, C-2') ppm; **MS (EI):** m/z für $C_{20}H_{25}O_2Si$: [M^+ -*tert*Butyl]: berechnet: 325; gefunden: 325.

Das Diastereomerengemisch **152** bzw. *ent*-**152** kann nicht über präparative HPLC (Säulentyp: RP-18) oder Chromatographie über Silicagel gereinigt werden.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁶ Die Reinheit von **152a** bzw. *ent*-**152a** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

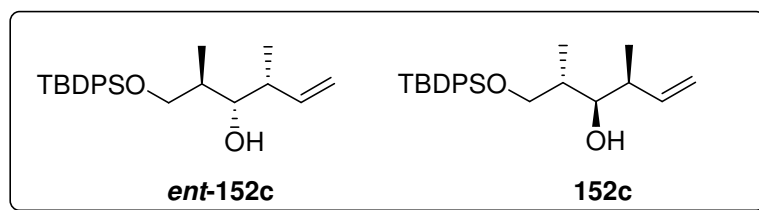
(2*R*, 3*R*, 4*S*)-2,4-Dimethyl-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-hex -5-en-3-ol *ent*-152d bzw. (2*S*, 3*S*, 4*R*)-2,4-Dimethyl-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-hex -5-en-3-ol 152d



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.69-7.64 (m, 4H, Ar-H), 7.45-7.37 (m, 6H, Ar-H), 5.64 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 8.7 Hz, 1H, 5-H), 5.02-4.94 (m, 2H, 6-H), 3.76 (dd, *J* = 9.9, 3.8 Hz, 1H, 3-H), 3.67-3.61 (m, 2H, 1-H), 2.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, OH), 2.35-2.23 (m, 1H, 4-H), 1.87-1.77 (m, 1H, 2-H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4'-H), 1.06 (s, 9H, ^tBu), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 141.4 (t, C-5), 135.86 (t, C_{ar}), 135.84 (t, C_{ar}), 133.3 (q, C_{ar}), 133 (q, C_{ar}), 130 (t, C_{ar}), 129.9 (t, C_{ar}), 127.9 (t, C_{ar}), 127.89 (t, C_{ar}), 114.7 (s, C-6), 77.7 (s, C-1), 69.6 (t, C-3), 42.2 (t, C-4), 36.8 (t, C-2), 27 (p, ^tBu), 19.3 (q, ^tBu), 17.2 (p, C-4'), 9.6 (p, C-2') ppm; **MS (EI)**: *m/z* für C₂₀H₂₅O₂Si [M⁺-*tert*Butyl]: berechnet: 325; gefunden: 325.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.⁸⁶ Die Reinheit von **152d** bzw. *ent*-**152d** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

(2*R*, 3*S*, 4*R*)-2,4-Dimethyl-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-hex -5-en-3-ol *ent*-152c bzw. (2*S*, 3*R*, 4*S*)-2,4-Dimethyl-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-hex -5-en-3-ol 152c



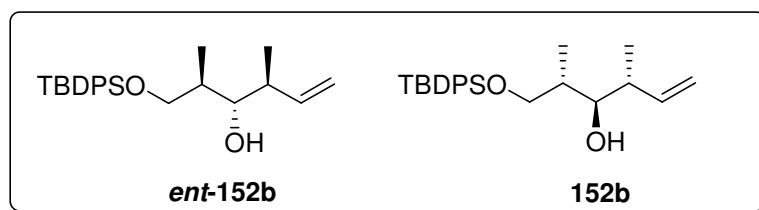
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.69-7.62 (m, 4H, Ar-H), 7.46-7.38 (m, 6H, Ar-H), 5.86 (ddd, *J* = 18.1, 9.6, 7.2 Hz, 1H, 5-H), 5.04-4.98 (m, 2H, 6-H), 3.84-3.81 (m, 1H, 1-H), 3.7-3.63 (m, 1H, 1-H), 3.5-3.42 (m, 1H, 3-H), 3.4 (d, *J* = 4 Hz, 1H, OH), 2.4-2.36 (m, 1H, 4-H), 1.89-1.79 (m, 1H, 2-H), 1.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 4'-H), 1.06 (s, 9H, ^tBu), 0.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 142.5 (t, C-5), 135.8 (t, C_{ar}), 135.7 (t, C_{ar}), 133 (q, C_{ar}), 129.9 (t, C_{ar}), 129.9 (t, C_{ar}), 127.9 (t, C_{ar}), 114.2 (s, C-6), 79.2 (t, C-3), 68.6 (t, C-1), 41.2 (t, C-4), 37.1 (t, C-2), 27 (p, ^tBu), 19.2 (q,

¹Bu), 14.3 (p, C-2'), 13.3 (p, C-4') ppm; **MS (EI):** *m/z* für C₂₀H₂₅O₂Si [M⁺-*tert*Butyl]: berechnet: 325; gefunden: 325.

Das Diastereomergemisch **152** bzw. *ent*-**152** kann nicht über präparative HPLC (Säulentyp: RP-18) oder Chromatographie über Silicagel gereinigt werden.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.⁸⁶ Die Reinheit von **152** bzw. *ent*-**152** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

(2*R*, 3*S*, 4*S*)-2,4-Dimethyl-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-hex -5-en-3-ol *ent*-**152b** bzw. (2*S*, 3*R*, 4*R*)-2,4-Dimethyl-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-hex -5-en-3-ol **152b**

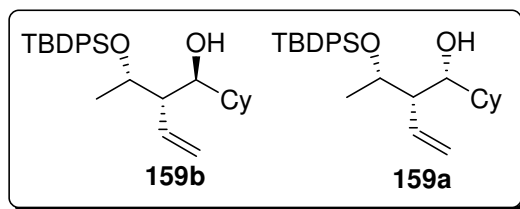


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.69-7.67 (m, 4H, Ar-H), 7.46-7.38 (m, 6H, Ar-H), 5.94 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 8.7 Hz, 1H, 5-H), 5.1-5.06 (m, 2H, 6-H), 3.81-3.75 (m, 2H, 1-H), 3.5 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, OH), 3.45-3.43 (m, 1H, 3-H), 2.4-2.36 (m, 1H, 4-H), 1.89-1.79 (m, 1H, 2-H), 1.1 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4'-H), 1.06 (s, 9H, ^tBu), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 140 (t, C-5), 135.76 (t, C_{ar}), 135.75 (t, C_{ar}), 133.1 (q, C_{ar}), 133 (q, C_{ar}), 129.9 (t, C_{ar}), 129 (t, C_{ar}), 127.9 (t, C_{ar}), 115.3 (s, C-6), 79.9 (t, C-3), 69.1 (s, C-1), 41.3 (t, C-4), 38 (t, C-2), 27 (p, ^tBu), 19.2 (q, ^tBu), 17.9 (p, C-4'), 13.7 (p, C-2') ppm; **MS (EI):** *m/z* für C₂₀H₂₅O₂Si [M⁺-*tert*Butyl]: berechnet: 325; gefunden: 325.

Das Diastereomergemisch **152** bzw. *ent*-**152** kann nicht über präparative HPLC (Säulentyp: RP-18) oder Chromatographie über Silicagel gereinigt werden.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.⁸⁶ Die Reinheit von **152b** bzw. *ent*-**152b** ist >99%. Die Bestimmung der Produktreinheit erfolgt über spektroskopische Methoden.

(1*S*, 2*R*, 3*S*,-)3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-cyclohexyl-2-vinylbutan-1-ol **159b** bzw.
(1*R*, 2*R*, 3*S*,-)3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-cyclohexyl-2-vinylbutan-1-ol **159a**

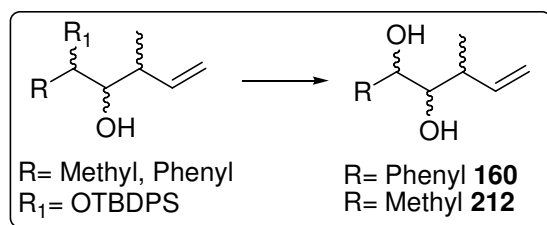


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.75-7.67 (m, 4H, Ar-H), 7.46-7.36 (m, 6H, Ar-H), 6.12 (ddd, J = 17.3, 10, 10 Hz, 1H, CHCH₂), 6.07* (ddd, J = 17.1, 9.9, 9.9 Hz, 1H, CHCH₂), 5.34 (dd, J = 10, 2.2 Hz, 1H, CHCH₂), 5.12* (dd, J = 9.9, 2 Hz, 1H, CHCH₂), 5.08 (dd, J = 10, 2.2 Hz, 1H, CHCH₂), 5.02* (dd, J = 17.3, 2 Hz, 1H, CHCH₂), 4.08 (dq, J = 5.7, 2 Hz, 1H, 3-H), 4.05* (dq, J = 6.5, 4.4 Hz, 1H, 3-H), 3.71* (ddd, J = 8.1, 1.8, 1.8 Hz, 1H, 1-H), 3.6 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1H, 1-H), 3.01* (d, J = 2.4 Hz, 1H, OH), 2.56 (s, 1H, OH), 2.14-1.8 (m, 1H, 2-H), 1.75-0.8 (m, 23H, Cy, 4-H, ^tBu) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 136.4, 136.3*, 136.1*, 136, 134.7, 134.2*, 133.3, 132.9*, 130*, 129.97, 129.79*, 129.6, 127.88, 127.8*, 127.6*, 127.5, 119.8 (t, CHCH₂), 117.7* (t, CHCH₂), 76.8, 74.7*, 73.7*, 72.2, 53.8, 52.4*, 40.6*, 40, 29.9, 29.5*, 28.8, 27.2*, 27.1, 26.6, 26.3, 26.12, 26, 24.55, 24.5, 24.4, 22.6, 21.9, 21.4, 21.3, 21.17, 19.5, 19.4, 13.9 ppm; **MS (EI)**: m/z für C₂₄H₃₁O₂Si [M^+ -*tert*Butyl]: berechnet: 379; gefunden: 379.

Der Stern* steht für das 1*S*, 2*R*, 3*S*-Isomer. Das Verhältnis der Isomere ist in Tabelle 22 angegeben.

5.4.2.3 Silylentschützung der Produkte der Umpolungsreaktion

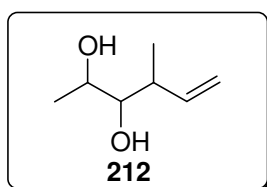
5.4.2.3.1 Darstellung von 4-Methylhex-5-en-2,3-diol **212** und 3-Methyl-1-phenylpent-4-en-1,2-diol **160**



Allgemeine Versuchsdurchführung: Zu Silylalkohol (0.046 mmol) in THF (0.5 mL) wird bei 0°C TBAF (23 mg, 0.072 mmol) gelöst in THF (0.5 mL) getropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 2h gerührt. Danach erfolgt die Zugabe von CaCO₃ (25 mg, 0.245 mmol), Amberlite IR 120 (70 mg, 0.088 mmol) und Methanol (0.5 mL). Nach 1h wird

die Reaktionslösung über Kieselgur filtriert und mit viel Methanol gewaschen. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und über Silicagel mit Pentan/Diethylether als Eluent mit einem Gradienten von 20/1 auf 1/1 gereinigt und die 1,2-Diole **160** und **212** in quantitativer Ausbeute erhalten.

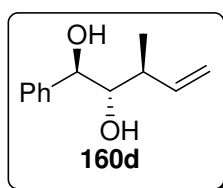
4-Methylhex-5-en-2,3-diol **212**



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 5.83 (ddd, J = 17.2, 6.1, 8.6 Hz, 1H, CHCH₂), 5.81 (ddd, J = 17, 10.4, 8.4 Hz, 1H, CHCH₂), 5.8 (ddd, J = 16.7, 9.9, 8.7 Hz, 1H, CHCH₂), 5.7 (ddd, J = 17.2, 10.3, 8.2 Hz, 1H, CHCH₂), 5.17-5.02 (m, 2H, CHCH₂), 3.92-3.73 (m, 1H, 2-H), 3.47-3.38 (m, 1H, 3-H), 2.6-2.1 (m, 3H, 2xOH und 4-H), 1.26-1.04 (m, 6H, 2xMe) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 141.2 (t, CHCH₂), 140.8 (t, CHCH₂), 140.4 (t, CHCH₂), 139.7 (t, CHCH₂), 116.7 (t, CHCH₂), 116.5 (t, CHCH₂), 115.4 (t, CHCH₂), 78.7 (t, C-3), 78.5 (t, C-3), 78 (t, C-3), 77.6 (t, C-3), 68.9 (t, C-2), 68.7 (t, C-2), 68.7 (t, C-2), 68.2 (t, C-2), 17.3 (p), 17 (p), 16.7 (p), 16.52 (p), 16.5 (p), 16.46 (p) ppm.

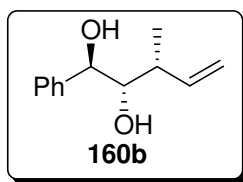
Eine Massenanalytik konnte von Diol **212** nicht erhalten werden.

(1R, 2S, 3S)-Methyl-1-phenylpent-4-en-1,2-diol **160d**



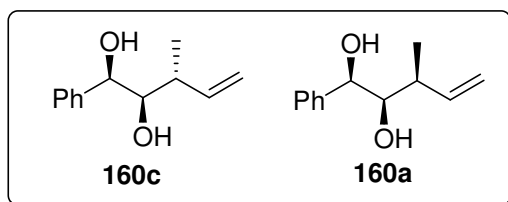
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, CD₃OD = 3.31 ppm): δ = 7.39-7.22 (m, 5H, Ar-H), 5.93 (ddd, J = 17.3, 10.5, 8.4 Hz, 1H, CHCH₂), 5.1-5.07 (m, 2H, CHCH₂), 4.4 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 1-H), 3.53 (dd, J = 8.4, 3 Hz, 1H, 2-H), 2.75-2.66 (m, 1H, 3-H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Me) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CD₃OD, CD₃OD = 49 ppm): δ = 144.6 (t, CHCH₂), 140.7 (q, C_{ar}), 128.9 (t, C_{ar}), 128.7 (t, C_{ar}), 128.4 (t, C_{ar}), 116 (CHCH₂), 79.3 (t, C-2), 76.3 (t, C-1), 40.8 (t, C-3), 18.3 (p, Me) ppm.

Eine Massenanalytik konnte von Diol **160d** nicht erhalten werden. Das 1,2-Diol **160d** konnte nur als Isomerengemisch mit **160a-c** erhalten werden.

(1R, 2S, 3R)-Methyl-1-phenylpent-4-en-1,2-diol 160b

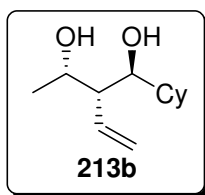
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD} = 3.31$ ppm): $\delta = 7.39\text{--}7.22$ (m, 5H, Ar-H), 5.72 (ddd, $J = 17.4, 10.2, 8$ Hz, 1H, CHCH_2), 4.9–4.8 (m, 2H, CHCH_2), 4.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.48 (dd, $J = 6.8, 5.1$ Hz, 1H, 2-H), 2.33–2.25 (m, 1H, 3-H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD} = 49$ ppm): $\delta = 144$ (t, CHCH_2), 140.7 (q, C_{ar}), 128.8 (t, C_{ar}), 128.6 (t, C_{ar}), 128.3 (t, C_{ar}), 114.6 (CHCH_2), 79.3 (t, C-2), 76.7 (t, C-1), 41.1 (t, C-3), 18.8 (p, Me) ppm.

Eine Massenanalytik konnte von Diol **160b** nicht erhalten werden. Das 1,2-Diol **160b** konnte nur als Isomerengemisch mit **160a**, **160c**, **160d** erhalten werden.

(1R, 2R, 3R)-Methyl-1-phenylpent-4-en-1,2-diol 160c und (1R, 2R, 3S)-Methyl-1-phenylpent-4-en-1,2-diol 160a

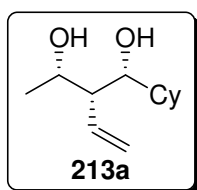
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD} = 3.31$ ppm): $\delta = 7.39\text{--}7.22$ (m, 5H, Ar-H), 5.93* (ddd, $J = 17.2, 10.4, 8.5$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.85 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 7.9$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.04–4.87 (m, 2H, CHCH_2), 4.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 1-H), 4.48* (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 1-H), 3.54 (dd, $J = 7.5, 3.4$ Hz, 1H, 2-H), 3.48* (dd, $J = 14, 5.1$ Hz, 1H, 2-H), 2.28–2.18 (m, 1H, 3-H), 2.07–1.99 (m, 1H, 3-H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Me), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Me) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD} = 49$ ppm): $\delta = 143.4$ (t, CHCH_2), 143.2 (t, CHCH_2), 140.9 (q, C_{ar}), 130.7 (q, C_{ar}), 129.2 (t, C_{ar}), 129.15 (t, C_{ar}), 128.9 (t, C_{ar}), 128.7 (t, C_{ar}), 128.4 (t, C_{ar}), 127.8 (t, C_{ar}), 115.7* (CHCH_2), 114.8 (CHCH_2), 80.15* (t, C-2), 79.97 (t, C-2), 76.7* (t, C-1), 75.5 (t, C-1), 41.5 (t, C-3), 41.1* (t, C-3), 15.4* (p, Me), 15.3 (p, Me) ppm.

Eine Massenanalytik konnte von Diol **160a** und **160c** nicht erhalten werden. Die Isomere **160a** und **160c** konnten säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden. Der Stern* steht für (1R, 2R, 3S)-Methyl-1-phenylpent-4-en-1,2-diol.

(1*S*, 2*R*, 3*S*)-1-cyclohexyl-2-vinylbutan-1,3-diol 213b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 5.92 (ddd, *J* = 17.6, 10.1, 9.7 Hz, 1H, CHCH₂), 5.22 (dd, *J* = 10.1, 2 Hz, 1H, CHCH₂), 5.14 (dd, *J* = 17.6, 2 Hz, 1H, CHCH₂), 3.99 (dq, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H, 3-H), 3.66 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H, 1-H), 2.2-1.95 (m, 3H, 2x OH, 2-H), 1.8-0.8 (m, 11H, Cy), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 4-H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 135.5 (t, CHCH₂), 120.3 (s, CHCH₂), 74.8 (t, C-1), 69.9 (t, C-3), 52.4 (t, C-2), 40.8 (t, Cy), 29.4, 28.8, 26.5, 26, 25.9, 21.8 ppm.

Eine Massenanalytik konnte von Diol **213b** nicht erhalten werden. Das 1,3-Diol **213b** konnte nur als Isomergemisch mit **213a** erhalten werden. Die Verhältnisse sind in Tabelle 22 angegeben. Eine säulenchromatographische Reinigung über Silicagel ist nicht möglich.

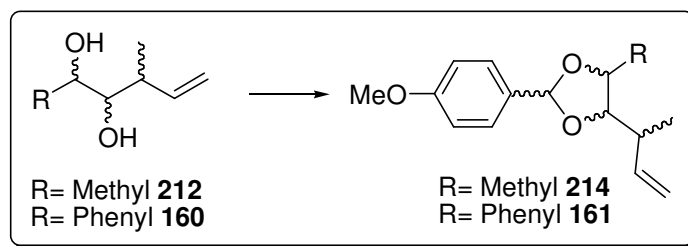
(1*R*, 2*R*, 3*S*)-1-cyclohexyl-2-vinylbutan-1,3-diol 213a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 5.94 (ddd, *J* = 17.4, 15.4, 10.2 Hz, 1H, CHCH₂), 5.33 (dd, *J* = 10.2, 2 Hz, 1H, CHCH₂), 5.15-5.05 (m, 1H, CHCH₂), 4.07 (dq, *J* = 6.4, 2.7 Hz, 1H, 3-H), 3.5 (dd, *J* = 9, 2.2 Hz, 1H, 1-H), 2.2-1.95 (m, 3H, 2x OH, 2-H), 1.8-0.8 (m, 11H, Cy), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 4-H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ = 132.3 (t, CHCH₂), 120.2 (s, CHCH₂), 80.3 (t, C-1), 71.6 (t, C-3), 51.3 (t, C-2), 41.2 (t, Cy), 29.2, 28.7, 26.5, 26, 25.9, 21.6 ppm.

Eine Massenanalytik konnte von Diol **213a** nicht erhalten werden. Das 1,3-Diol **213a** konnte nur als Isomergemisch mit **213b** erhalten werden. Die Verhältnisse sind in Tabelle 22 angegeben. Eine säulenchromatographische Reinigung über Silicagel ist nicht möglich.

5.4.2.4 PMP-Schützung der 1,2- und 1,3-Diole nach der Umpolungsreaktion

5.4.2.4.1 PMP-Acetal **214** und **161**

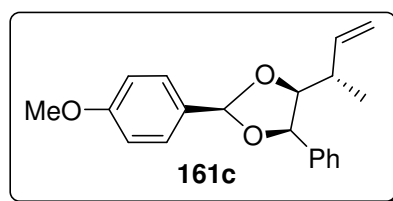


Allgemeine Versuchsdurchführung: Das 1,2-Diol (0.05 mmol) wird unter Argon-Atmosphäre in Dichlormethan (1 mL) gelöst und mit p-Methoxybenzaldehyddimethylacetal (13 mg, 0.071 mmol) und PPTS (4 mg, 0.016 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3h wird Et₃N (0.1 mL) und Dichlormethan zugegeben, mit NaHCO₃-Lösung (aq.) gewaschen (1x) und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum eingengt. Die chromatographische Reinigung des Rohproduktes über neutrales Aluminiumoxid mit Pentan/Diethylether als Eluent mit einem Gradienten von 100/1 auf 20/1 lieferte PMP-Acetal **161** und **214** als farblose Flüssigkeiten.

Ausbeute von 4-(But-3-en-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxolan **214**: 12.2 mg, 0.049 mmol, 98.6 %

Ausbeute von 4-(But-3-en-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan **161**: 12.8 mg, 0.041 mmol, 82.3%

(2*S*, 4*S*, 5*R*)-4-((*S*)-but-3-en-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan **161c**



¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 7.16 ppm): δ = 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.12-7.05 (m, 3H, Ar-H), 6.8 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 6.16 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 6.7 Hz, 1H, CHCH₂), 5.94 (s, 1H, CHO₂), 5.07 (dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H, CHCH₂), 5.02 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H, CHCH₂), 5.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, 1-H), 3.94 (dd, *J* = 9.3, 6.8 Hz, 1H, 2-H), 3.25 (s, 3H, OMe), 2.55-2.19 (m, 1H, CHMe), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, Me) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128 ppm): δ = 161 (q, C_{ar}), 140.9, 139.2, 130.3,

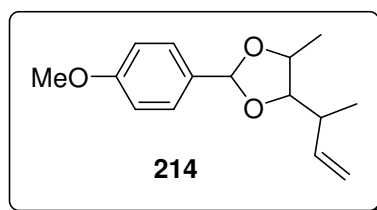
129, 128.6, 128.2, 128.2, 114 (t, CHCH₂), 103.5 (t, CHO₂), 85.1 (t, CHO), 81 (t, CHO), 54.8 (p, OMe), 37.9 (t, CHMe), 15.8 (p, Me) ppm.

Das Isomer ist mit weiteren Stereoisomeren verunreinigt. Es kann keine Trennung per Chromatographie über Silicagel erreicht werden. Bei der Trennung über HPLC (Säulentyp: RP 18) kommt es zur Zersetzung des Produktes. Eine Massenanalytik war nicht möglich.

Bei den anderen Isomeren kann keine Trennung erreicht werden. Es werden am neuen Stereogenen Zentrum beide Stereozentren generiert.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 7.16 ppm): δ = 7.7-7.3 (m, 4H, Ar-H), 7.25-7.1 (m, 3H, Ar-H), 6.9-6.7 (m, 2H, Ar-H), 6.24 (s, 1H, CHO₂), 6.23 (s, 1H, CHO₂), 6.21 (s, 1H, CHO₂), 6.19 (s, 1H, CHO₂), 6.1 (s, 1H, CHO₂), 6.05 (s, 1H, CHO₂), 6.16 (ddd, *J* = 17.3, 10.4, 6.9 Hz, 1H, CHCH₂), 6.08 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 6.9 Hz, 1H, CHCH₂), 5.76 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 8 Hz, 1H, CHCH₂), 5.57 (ddd, *J* = 17.4, 10.4, 8.3 Hz, 1H, CHCH₂), 5.48 (ddd, *J* = 17.5, 10.4, 7.3 Hz, 1H, CHCH₂), 5.43 (ddd, *J* = 17.6, 10.3, 7.2 Hz, 1H, CHCH₂), 5.09-4.65 (m, 18H, 1-H und CHCH₂), 4.03-3.82 (m, 6H, 2-H), 3.3 (s, 3H, OMe), 3.2 (s, 3H, OMe), 3.16 (s, 3H, OMe), 2.55-2.1 (m, 6H, CHMe), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, Me), 1.135 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me), 1.1 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, Me), 0.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, Me), 0.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, Me) ppm.

4-(But-3-en-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxolan 214

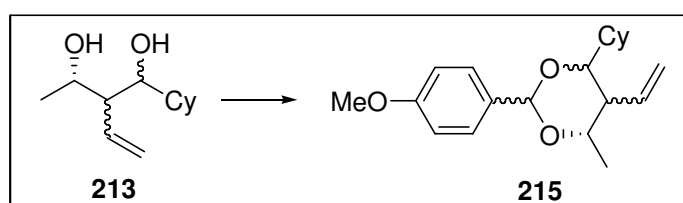


¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 7.16 ppm): δ = 7.57-7.47 (m, 2H, Ar-H), 6.82-6.78 (m, 2H, Ar-H), 6.13 (s, 1H, CHO₂), 6.1 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 6.8 Hz, 1H, CHCH₂), 6.04 (s, 1H, CHO₂), 6.04 (ddd, *J* = 17.3, 10.4, 6.8 Hz, 1H, CHCH₂), 5.96 (s, 1H, CHO₂), 5.96 (ddd, *J* = 10.4, 7.6, 4 Hz, 1H, CHCH₂), 5.93 (s, 1H, CHO₂), 5.93 (ddd, *J* = 10.1, 7.4, 3.8 Hz, 1H, CHCH₂), 5.91 (s, 1H, CHO₂), 5.9 (s, 1H, CHO₂), 5.82 (s, 1H, CHO₂), 5.81 (s, 1H, CHO₂), 5.6 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 8 Hz, 1H, CHCH₂), 5.47 (ddd, *J* = 17.7, 10, 7.7 Hz, 1H, CHCH₂), 5.42 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 8.3 Hz, 1H, CHCH₂), 4.18-4.12 (m, 1H, 2-H), 4.09-4.03 (m, 1H, 2-H), 4.01-3.96 (m, 1H, 2-H), 3.93-3.86 (m, 1H, 2-H), 3.79-3.76 (m, 1H, 3-H), 3.73-3.66 (m, 1H, 3-H), 3.62-3.59 (m, 1H, 3-H), 3.57-3.55 (m, 1H, 3-H), 3.5-3.47 (m, 1H, 3-H), 3.45-3.41 (m, 1H, 3-H), 3.26 (s, 3H, OMe), 3.25 (s, 3H, OMe), 3.248 (s, 3H, OMe), 3.245 (s, 3H, OMe),

2.41-2.18 (m, 1H, 4-H), 1.25-0.98 (m, 6H, 2x Me) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128$ ppm): $\delta = 141.4, 140.4, 140.3, 140, 139.9, 131.9, 131.4, 115.5, 115.4, 115.3, 115.25, 115.2, 114.4, 114, 113.94, 113.92, 113.9, 103.4, 103.3, 103.1, 102.6, 102.6, 102.4, 87.4, 87.3, 86.2, 86, 83.6, 83.3, 82, 77.4, 76.5, 75.8, 74.8, 74.5, 74.4, 74.3, 54.9, 54.8, 54.7, 53.3, 42.1, 42, 40.6, 40.3, 38.5, 38.1, 37.7, 37.5, 19.4, 19.2, 19.1, 18.7, 18.5, 17.3, 17, 16.9, 16.8, 16.7, 16.6, 16.5, 16.4, 14.2$ ppm.

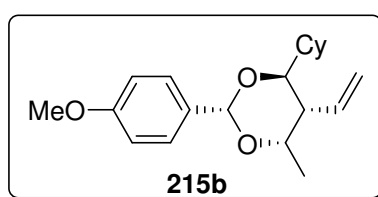
Es kann keine Trennung per Chromatographie über Silicagel erreicht werden. Bei der Trennung über HPLC (Säulentyp: RP-18) kommt es zur Zersetzung des Produktes. Eine Massenanalytik war nicht möglich.

5.4.2.4.2 Darstellung von PMP-Acetal 215



Die Darstellung erfolgt nach der obigen allgemeinen Versuchsdurchführung. Die chromatographische Reinigung des Rohprodukts über neutrales Aluminiumoxid mit Pentan/Diethylether als Eluent bei einem Gradienten von 100/1 auf 20/1 lieferte PMP-Acetal **215** in 78.2 % Ausbeute (9.9 mg, 0.031 mmol) als farblose amorphe Substanz.

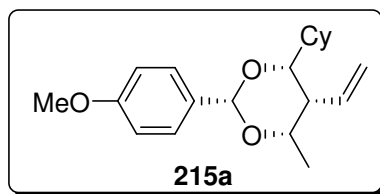
(2*S*, 4*S*, 5*R*, 6*S*)-4-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-5-vinyl-1,3-dioxane 215b



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.16$ ppm): $\delta = 7.63$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 6.58 (ddd, $J = 17.4, 10.1, 10$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.83 (s, 1H, CH), 5.1 (dd, $J = 10.1, 2$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.02 (dd, $J = 17.4, 2$ Hz, 1H, CHCH_2), 4.23 (dq, $J = 7.1, 0.4$ Hz, 1H, CHOCH_3), 3.57 (dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 1H, CHOCy), 3.28 (s, 3H, OMe), 2.4-2.37 (m, 1H, CH), 1.85-1.15 (m, 11H, Cy), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128$ ppm): $\delta = 160$ (q, C_{ar}), 138.6 (t, C_{ar}), 132.8 (t, C_{ar}), 115.8 (t, CHCH_2), 113.7 (s, CHCH_2), 94.9 (t, CHO_2), 78.3 (t, CHO), 74.9 (t, CHOCH_3), 54.8 (p, OMe), 45.3 (t, CH), 39.4 (t, CHCy), 32.4, 30.2, 27.6, 27.1, 26.1, 17 ppm.

Eine Trennung per Chromatographie über Silicagel ist nicht möglich, so dass das Isomer mit dem anderen Stereoisomer verunreinigt ist. Eine Massenspektrometrie war nicht möglich.

(2*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*)-4-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-5-vinyl-1,3-dioxane 215a



¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 7.16 ppm): δ = 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 6.21 (ddd, *J* = 17.4, 10.2, 10.2 Hz, 1H, CHCH₂), 5.52 (s, 1H, CH), 5.17 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H, CHCH₂), 4.93 (dd, *J* = 17.4, 2.4 Hz, 1H, CHCH₂), 3.7 (dq, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 1H, CHOCH₃), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.3-3.25 (m, 1H, CHOCy), 2.4-2.37 (m, 1H, CH), 1.75-0.8 (m, 11H, Cy), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128 ppm): δ = 160.4 (q, C_{ar}), 135.8 (q, C_{ar}), 134.4 (t, C_{ar}), 132.5 (t, C_{ar}), 118.4 (t, CHCH₂), 113.7 (s, CHCH₂), 101.8 (t, CHO₂), 84.7 (t, CHO), 76 (t, CHO), 54.7 (p, OMe), 46.6 (t, CH), 39.5 (t, CHCy), 30, 27.6, 27.1, 27, 26, 19.7 ppm.

Eine Trennung per Chromatographie über Silicagel ist nicht möglich, so dass das Isomer mit dem anderen Stereoisomer verunreinigt ist. Eine Massenspektrometrie war nicht möglich.

5.4.2.5 Entschützung der PMP-Acetale

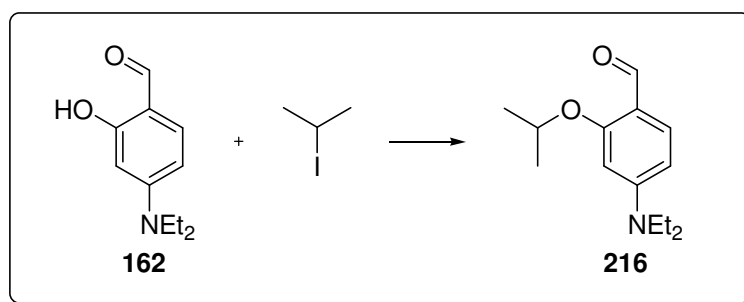
Das PMP-Acetal (0.03 mmol) wird mit PPTS (1 mg, 4 μmol) in einem Methanol/Wassergemisch 1/1 (0.5 mL) für 2d auf 40°C erhitzt. Nach Extraktion mit Diethylether werden die organischen Phasen vereint und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird über Silicagel mit Pentan/Diethylether als Eluent mit einem Gradienten von 20/1 auf 1/1 gereinigt um die 1,2- bzw. das 1,3-Diol in quantitativer Ausbeute zu erhalten.

Die spektroskopischen Daten sind in Kapitel 5.4.2.3. angegeben. Es konnte auch hier keine Trennung der Isomergemische erreicht werden.

5.5 Experimentelle Daten zu Kapitel 3.4

5.5.1 Darstellung und Immobilisierung des ionisch gebundenen Ruthenium-Olefinmetathese-Katalysators²¹³

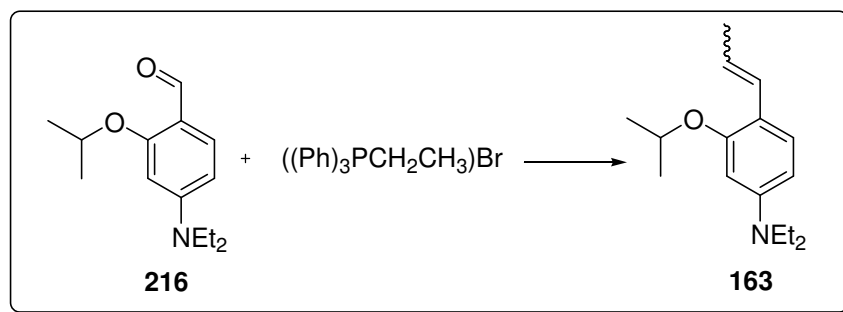
5.5.1.1 Darstellung von 4-(Diethylamino)-2-isopropoxybenzaldehyd **216**



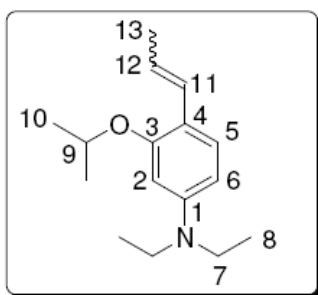
Unter Argon-Atmosphäre wird in DMF (14 mL) Kaliumcarbonat (1.19 g, 8.63 mmol) und Cäsiumcarbonat (0.21 g, 0.65 mmol) gelöst. In die Lösung wird Aldehyd **162** (1 g, 5.1 mmol) und Isopropyljodid (0.8 mL, 7.76 mmol) gegeben und für 24h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit Kaliumcarbonatlösung (aq.) wird mit MTB-Ether, 1N NaOH und Natriumchloridlösung (aq.) extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt und das Produkt **216** in 100% Ausbeute (1.216 g, 5.1 mmol) als roter amorpher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆, C₆H₆ = 7.16 ppm): δ = 10.72 (s, 1H CHO), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.03 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 5.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 4.30 (sept, J = 6.0 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.87 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂CH₃), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 6H, CH₃), 0.82 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₂CH₃); **¹³C-NMR** (50 MHz, C₆D₆, C₆H₆ = 128.1 ppm): δ = 186.4 (q, C=O), 163.0 (q, C_{ar}), 153.6 (q, C_{ar}), 130.5 (t, C_{ar}), 116.6 (q, C_{ar}), 105.1 (t, C_{ar}), 95.7 (t, C_{ar}), 70.7 (t, CH), 44.6 (s, CH₂), 22.0 (p, Me), 12.6 (p, Me); **HRMS (ESI)**: berechnet für: C₁₄H₂₁O₂N: 235.1572 [M⁺]; gefunden: 235.1580.

²¹³ A. Michrowska, K. Mennecke, U. Kunz, A. Kirschning, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13267-13267

5.5.1.2 Darstellung von *N,N*-Diethyl-3-isopropoxy-4-(prop-1-enyl)benzolamin **163**

In eine Lösung aus Ethyltriphenylphosphoniumbromid (22 g, 59.25 mmol) in THF (425 mL) bei -78°C unter Argon-Atmosphäre wird Butyllithium (25.6 mL, 2.5 M in Hexan, 63.75 mmol) getropft. Nach 30 Minuten wird die Lösung auf 30°C erwärmt und für 3h erhitzt. Die Lösung wird erneut auf -78°C abgekühlt und Aldehyd **216** (10 g, 42.5 mmol) gelöst in THF (21 mL) zugegeben. Nach der Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 18h gerührt. Nach der Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung (aq.) wird mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung erfolgt Säulenchromatographisch mit einem Gradienten von Cyclohexan mit 1.5% Triethylamin auf 5% Essigsäureethylester in Cyclohexan mit 1.5% Triethylamin. Nach Trocknung im Vakuum wird Produkt **163** in 98% Ausbeute (10.3 g, 41.6 mmol) als E/Z-Gemisch (1.8/1) als gelbes Öl erhalten.

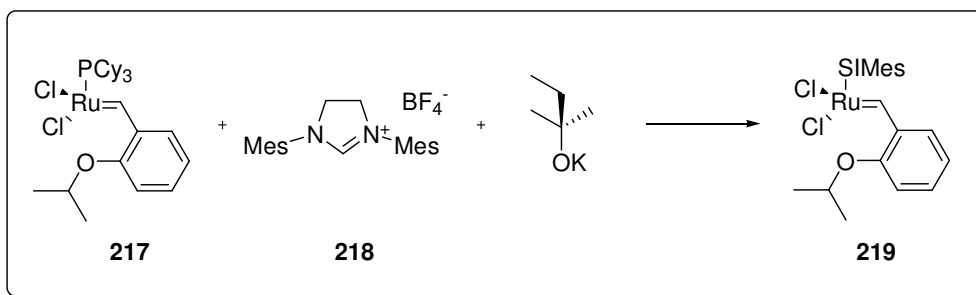


$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 7.33^*$ (d, $J = 11$ Hz, 1H, 5-H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.6* (dd, $J = 15.8, 1.7$ Hz, 1H, 11-H), 6.54 (dd, $J = 11.6, 1.7$ Hz, 1H, 11-H), 6.33* (m, 1H, 6-H), 6.28 (m, 1H, 6-H), 6.26* (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 2-H), 6.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 2-H), 6.03* (dq, $J = 15.8, 6.6$ Hz, 1H, 12-H), 5.63 (dq, $J = 11.6, 7.1$ Hz, 1H, 12-H), 4.5 (dq, $J = 6, 2.4$ Hz, 1H, 9-H), 3.36 (q, $J = 7$ Hz, 2H, 7-H), 3.34 (q, $J = 7$ Hz, 2H, 7-H), 1.9* (m, 3H, 13-H), 1.86 (m, 3H, 13-H), 1.38* (d, $J = 3.6$ Hz, 6H, 10-H), 1.35 (d, $J = 3.5$ Hz, 6H, 10-H), 1.19 (t, $J = 7$ Hz, 6H, 8-H), 1.17 (t, $J = 7$ Hz, 6H, 8-H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): $\delta = 157.1$ (q, C-3), 156.1* (q, C-3), 148.2 (q, C-1), 148.2 (q, C-1), 131 (t, C-5), 127.4* (t, C-5), 126.2* (t, C-11), 125.6 (t, C-11), 123.2 (t, C-12), 121.4* (t, C-12), 116.9* (q, C-4), 116.2 (q, C-4), 105.8 (t, C-6), 104.6* (t, C-6), 99.8* (t, C-2), 99.7 (t,

C-2), 71.4 (t, C-9), 71.4 (t, C-9), 44.8 (s, C-7), 44.8 (s, C-7), 22.6 (p, C-10), 19.2 (p, C-13), 15.2* (p, C-13), 13 (p, C-8), 13* (p, C-8) ppm; **HRMS (ESI):** berechnet für: C₁₆H₂₆NO [M+H⁺]: 248.1936; gefunden: 248.1939.

Der Stern* steht für das *E*-Isomer. Das *E/Z*-Verhältnis beträgt 1.8/1.

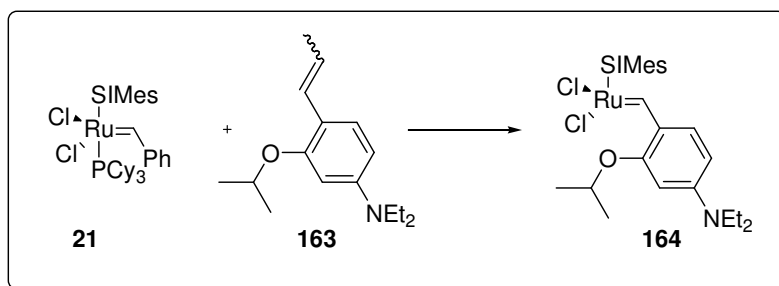
5.5.1.3 Darstellung von Hoveyda-Grubbs-Katalysator II 219



In eine Lösung von SIMES*HBF₄ (327.5 mg, 0.895 mmol) in Hexan (15 mL) unter Argon-Atmosphäre wird Kaliumamylat (0.55 mL, 1.7M in Toluol, 0.935 mmol) gegeben. Nach 1h wird Hoveyda-Grubbs-Katalysator I **217** (435.9 mg, 0.75 mmol) zugefügt und für 1.5h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Zugabe von CuCl (121 mg, 1.2 mmol) wird für eine weitere Stunde erhitzt. Die Suspension wird im Vakuum eingengt und Säulenchromatographisch über Silicagel mit Essigsäureethylester/Cyclohexan 1/4 als Eluent gereinigt. Der grüne Feststoff wird in Essigsäureethylester aufgenommen (1.5 mL) und über Watte filtriert. Nach Trocknung im Vakuum erhält man Hoveyda-Grubbs-Katalysator II **219** in 80% Ausbeute (375 mg, 0.6 mmol) als grünen Feststoff.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.²¹⁴ Die Reinheit von **219** ist >99%. Die Reinheitsbestimmung erfolgte über spektroskopische Methoden.

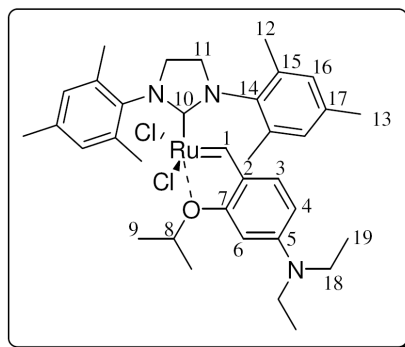
5.5.1.4 Darstellung von Aminokatalysator 164 aus Grubbs-Katalysator II 21



Zu einer Lösung von Grubbs-Katalysator II **21** (144 mg, 0.17 mmol) in Dichlormethan (25 mL) wird unter Argon-Atmosphäre Kupfer(I)chlorid (30.9 mg, 0.17 mmol) gegeben und für

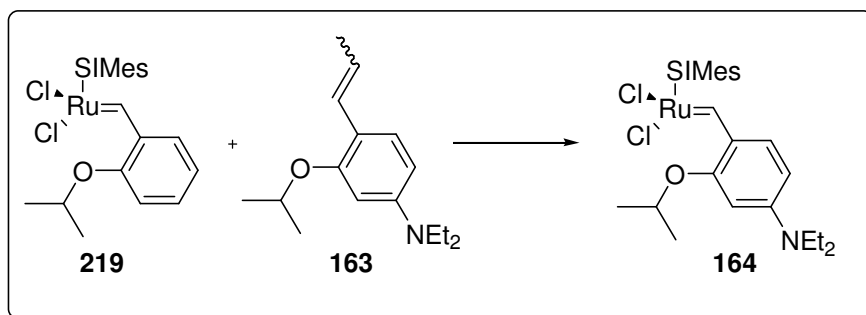
²¹⁴ S.B. Garber, J.S. Kingsbury, B.L. Gray, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8168-8179

zwei Minuten gerührt. Danach erfolgt die Zugabe von Ligand **163** (46.5 mg, 0.18 mmol) gelöst in Dichlormethan (1 mL). Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluss wird die Lösung im Vakuum eingengt, in Essigsäureethylester (5 mL) aufgenommen und über Watte filtriert. Das Rohprodukt wird über Silicagel mit einem Gradienten von Cyclohexan und Triethylamin (1.5%) auf Essigsäureethylester/Cyclohexan/Triethylamin (5/1/0.1) als Eluent gereinigt. Nach Umkristallisation in *n*-Pentan erhält man Katalysator **164** in 56% Ausbeute (118.6 mg, 0.96 mmol) als dunkelgrüne Kristalle.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 15.65$ (s, 1H, 1-H), 7.04 (s, 4H, 16-H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 3-H), 6.12 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H, 4-H), 6 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 6-H), 4.86 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1H, 8-H), 4.15 (s, 4H, 11-H), 3.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, 18-H), 2.49 (s, 12H, 12-H), 2.38 (s, 6H, 13-H), 1.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, 9-H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 19-H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): $\delta = 298$ (t, C-1), 216.2 (q, C-10), 155.8 (q, C-5), 150.8 (q, C-7), 138.8 (q, C-17), 138.3 (q, C-15), 130.5 (t, C-16), 129.7 (q, C-14), 125.6 (t, C-3), 115 (q, C-2), 104.3 (t, C-4), 96.3 (t, C-6), 74.4 (t, C-8), 55 (s, C-11), 45.5 (s, C-18), 25.8 (p, C-9), 21.5 (p, C-12 und C-13), 20 (s, C-11), 12.8 (p, C-19) ppm; **HRMS (ESI)**: berechnet für: $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2^{102}\text{Ru}$: 697.2140 [M^+]; gefunden: 697.2160.

5.5.1.5 Darstellung von Aminokatalysator **164** aus Hoveyda-Grubbs-Katalysator II

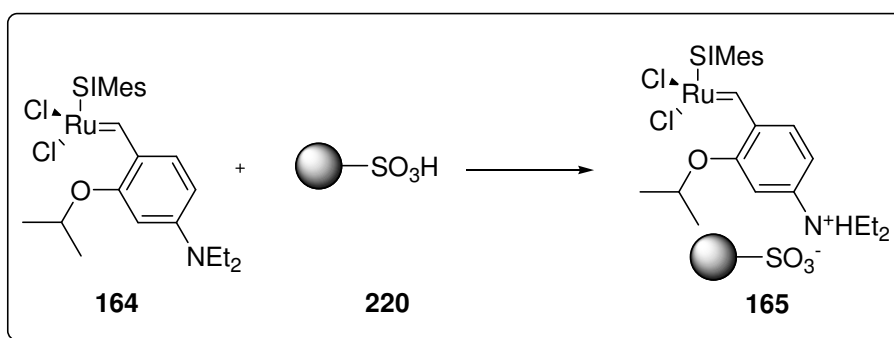


Zu Hoveyda-Grubbs-Katalysator II **219** (125.9 mg, 0.19 mmol) unter Argon-Atmosphäre wird Ligand **163** (231.5 mg, 0.95 mmol) gelöst in Toluol (2 mL) gegeben und für 12 Minuten

unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und über Silicagel mit einem Gradienten von Cyclohexan und Triethylamin (1.5%) auf Essigsäureethylester/Cyclohexan/Triethylamin (5/1/0.1) als Eluent gereinigt. Katalysator **164** wird in 88.9% Ausbeute (117.8 mg, 0.17 mmol) als dunkelgrüner Feststoff erhalten.

Die analytischen Daten sind in Kapitel 5.5.1.4 angegeben.

5.5.1.6 Immobilisierung von Katalysator **164** an Kationenaustauscherharzen



Kationenaustauscher **220** wird mit 1N HCl gewaschen, gefolgt von Wasser (bis zu neutralem pH) und Methanol. Nach Trocknung im Hochvakuum für 2 Tage wird Polymer **220** (0.12 mmol Raschig-Ring oder Polymerpulver) mit Katalysator **164** (18.3 mg, 0.026 mmol) gelöst in Dichlormethan (10 mL) unter Argon-Atmosphäre für drei Stunden geschüttelt. Nach Filtration wird das Polymer mit Dichlormethan gewaschen (5 x 2 mL) und im Hochvakuum getrocknet. Die organische Phase wird im Vakuum eingengt um Katalysator **164** (1.8 mg, 0.003 mmol) zu reisolieren. Die Polymerbeladung wurde mittels ICP-MS auf 0.2 mmol Ru/g Polymerpulver bzw. 3 μ mol Ru/Raschig-Ring bestimmt.

5.5.2 Reaktionen mit dem Metathese-Katalysator **165**

5.5.2.1 Allgemeine Versuchsdurchführung für Metathesereaktionen mit Katalysator **165**

Zu Katalysator **165** (5 mol%; als Polymerpulver oder Raschig-Ring) wird unter Argon-Atmosphäre eine Lösung der Substrate (0.06 mmol) in Dichlormethan (20 mL/mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 2-24h bei 22-45°C erhitzt. Nach Reaktionsende (DC- oder GC-Kontrolle) wird der Katalysator abfiltriert und mit mehreren Portionen Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach

chromatographischer Reinigung über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester als Eluent werden die Produkte in reiner Form erhalten.

Die analytischen Daten von Diethylcyclopent-3-en-1,1-dicarboxylat **172**, 2,2-Diphenyl-3-vinyl-2,5-dihydrofuran **173**, Dimethylcos-10-endioat **174**, Hexose **175**, Methyl (3*aR*,4*S*,9*aR*)-9*a*-methyl-1-oxo-2,3,3*a*,4,5,6,9,9*a*-octahydro-1*H*-cyclopenta[8]annulene-4-carboxylat **176**, 1,1-Diphenyl-1-sila-3-cyclopenten **177**, 2,5-Dihydro-1-tosyl-1*H*-pyrol **221** stimmen mit denen in der Literatur²¹³ überein und wurden in einer Reinheit >99% erhalten. Die Reinheitsbestimmung erfolgt über spektroskopische Methoden.

5.5.2.2 Allgemeine Versuchsdurchführung für Metathesereaktion mit Katalysator **165** unter Mikrowellenbedingungen

Ruthenium-Präkatalysator **164**, Rutheniumkatalysator **165** und *in situ* mit Camphorsulfonsäure aktivierter Ruthenium-Präkatalysator **164** (jeweils 1 mol%) werden in Dichlormethan (2.6 mL) gelöst und mit Diethyldiallylmalonat **166** (40 µl, 0.19 mmol) für 2 Minuten auf 60°C (200W) erhitzt. Nach Reaktionsende werden die Umsätze mit GC-Messungen bestimmt. Die Lösungen werden unter vermindertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester 10/1 als Eluent gereinigt. Die Ausbeuten betragen in der Reihenfolge der oben aufgeführten Katalysatoren: 25% (8.6 mg, 0.04 mmol), 61% (21 mg, 0.12 mmol) und 88% (30.3 mg, 0.17 mmol).

5.5.2.3 Studien zur Wiederbeladung von Katalysator **165**

Wiederholungsreaktionen wurden wie in der allgemeinen Durchführung beschrieben mit Diethyldiallylmalonat **166** und 5 mol% Katalysator **165** (immobilisiert an Raschig-Ringen 3 µmol Ru/Ring) bei 45°C für 2h in Dichlormethan durchgeführt. Nach Reaktionsende wird der Raschig-Ring abfiltriert und mit Dichlormethan (2 mL) gewaschen. Der Umsatz für **172** beträgt 99%. Der Ring wird in einem Durchflussreaktor mit 2 mL/min mit 1*N* HCl (60 mL), H₂O (zu pH 7), 1*N* NaOH (60 mL), H₂O (zu pH 7), 1*N* HCl (60 mL), H₂O (zu pH 7), Methanol (60 mL) und CH₂Cl₂ (60 mL) gewaschen. Der Ring wird für 12h im Hochvakuum getrocknet und wie oben beschrieben mit Katalysator **164** beladen. Der erneut beladene Ring wird in den nächsten Durchläufen mit den folgenden Ergebnissen verwendet: erste

Wiederbeladung: Beladung 3 $\mu\text{mol}/\text{Ring}$, Umsatz 87%; zweite Wiederbeladung: Beladung 3 $\mu\text{mol}/\text{Ring}$, Umsatz >99%; dritte Wiederbeladung: Beladung 2.8 $\mu\text{mol}/\text{Ring}$, Umsatz 99%.

5.5.3 Metathese-Reaktionen im Durchfluss

5.5.3.1 Beladung der PASSflow-Säule (alter Säulentyp) mit Katalysator 165

Die PASSflow-Säule (Kapazität: 1 mmol Sulfonsäure), wird mit 1N HCl (60 mL), Wasser (bis pH= 7), Methanol (50 mL) und Dichlormethan (100 mL) gewaschen, bevor Katalysator **164** (34.4 mg, 0.05 mmol) und Anilin **163** (233 mg, 0.95 mmol), gelöst in Dichlormethan (6 mL), für eine Stunde durch den Reaktor zirkuliert werden (Flussrate: 2 mL/min). Die Säule wird danach solange mit Dichlormethan gespült, bis am Reaktorausgang kein Katalysator mehr detektiert werden kann (DC-Kontrolle).

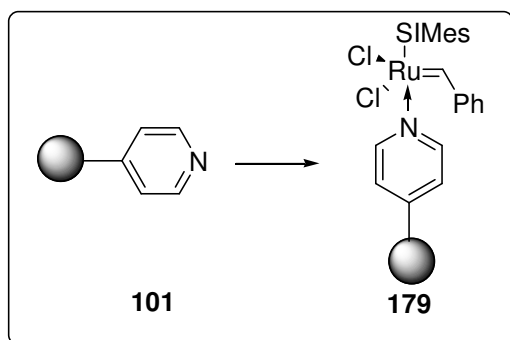
5.5.3.2 Metathese-Reaktionen im Durchfluss mit Katalysator 165

3-(Allyloxy)-3,3-diphenylprop-1-in **167** (255.5 mg, 1.03 mmol) wird in Dichlormethan (4 mL) gelöst und durch den PASSflow-Reaktor (beladen mit ca. 5 mol% Katalysator **165**) für 12h bei 40°C zirkuliert (Flussrate: 2 mL/min). Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird der Reaktor solange mit Dichlormethan gespült, bis keine Produkte mehr von der Säule kommen (DC-Kontrolle). Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und über Chromatographie mit Silicagel (Eluent: Petroleumether/Essigsäureethylester 10/1) gereinigt. Das Produkt **173** wird in 84% Ausbeute (214.7 mg, 0.86 mmol) erhalten. Die Wiederbeladung der PASSflow-Säule geschieht auf die in Kapitel 5.5.2.3 beschriebene Art.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein. Die Reinheit von **173** ist >99%.²¹³

5.5.4 Darstellung des kovalent gebundenen Katalysators 179

5.5.4.1 Darstellung von Katalysator 179 mit Grubbs-Katalysator III 178



Zu einer Lösung von Grubbs-Katalysator III **178** (140 mg, 0.16 mmol) in Toluol (3 mL) unter Argon-Atmosphäre wird PVP (400 mg, 1.84 mmol Polymerpulver durch Fällungspolymerisation; 373 mg PVP von Acros, keine Beladungsangabe) gegeben und für 72h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Polymere werden abfiltriert und mit mehreren Portionen Toluol (5 x 2 mL) gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man Polymer **179a** in 96% Ausbeute (510 mg, 0.15 mmol) und **179b** in 80% Ausbeute (477 mg, 0.09 mmol). Die Beladungsbestimmung erfolgt mit ICP-MS.

5.5.4.2 Darstellung von Katalysator 179 mit Grubbs-Katalysator II 21

Zu einer Lösung von Grubbs-Katalysator II **21** (23 mg, 0.02 mmol) in Toluol (3 mL) unter Argon-Atmosphäre wird PVP (100 mg, 0.48 mmol Polymerpulver durch Fällungspolymerisation) gegeben. Im Fall von **179a** wird vor der Zugabe von PVP Kupfer(I)chlorid (3 mg, 0.03 mmol) zugegeben. Die Suspension wird für 48h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Polymere werden abfiltriert und mit mehreren Portionen Toluol (5 x 2 mL) gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man Polymer **179a** in 40.4% Ausbeute (0.0316 mmol Ru/g Polymer) und Polymer **179b** in 32.9% Ausbeute (0.0257 mmol Ru/g Polymer). Die Beladungsbestimmung erfolgt mit ICP-MS.

5.5.5 Reaktionen mit dem Metathesekatalysator 179

5.5.5.1 Allgemeine Durchführung für Metathesereaktionen mit Katalysator 178 und Katalysators 179

Zu Katalysator **178** oder **179** (5 mol%) in Toluol (0.02M) unter Argon-Atmosphäre werden die Substrate (0.25 mmol) gegeben und für 4-24h bei 22-100°C erhitzt. Nach Reaktionsende (DC- oder GC-Kontrolle) wird der Katalysator abfiltriert und mit mehreren Portionen Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester als Eluent werden die Produkte in reiner Form erhalten.

Die analytischen Daten von Diethylcyclopent-3-en-1,1-dicarboxylat **172**,²¹³ und 2,5-Dihydro-1-tosyl-1*H*-pyrol **221**²¹³ stimmen mit denen in der Literatur überein und wurden in einer Reinheit >99% erhalten. Die Reinheitsbestimmung erfolgte über spektroskopische Methoden.

12-Hydroxydodec-2-ennitril 222: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ = 6.78 (dtri, *J*= 16.3, 6.5Hz, 1H, 3-H), 6.45* (dtri, *J*= 10.9, 7.6 Hz, 1H, 3-H), 5.28 (dtri, *J*=16.3, 1.6 Hz, 1H, 2-H), 5.26* (dtri, *J*= 10.9, 1.2 Hz, 1H, 2-H), 3.57 (tri, *J*= 6.5 Hz, 2H, 12-H), 2.37 (m, 2H, 4-H), 2.19 (s, 1H, OH), 1.5 (m, 2H, 11-H), 1.25 (s, 12H, 5-H-11H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.36 ppm): δ = 156 (t, C-2), 155.4* (t, C-2), 116 (q, CN), 99 (t, C-1), 62.8 (s, C-11), 33.8, 32.75, 32.71, 31.9, 29.6, 29.44, 29.4, 29.35, 29.2, 29.1, 28.97, 28.93, 28.2, 25.77, 25.72 ppm; **MS (EI):** *m/z* für C₁₂H₂₁NO [M⁺]: berechnet: 195, gefunden 195.

Der Stern* steht für das *Z*-Isomer. Das *E/Z*-Verhältnis ist 1/3.

5.5.5.2 Allgemeine Durchführung für Metathesereaktionen mit Katalysator 179 und Ti(O*i*Pr)₄

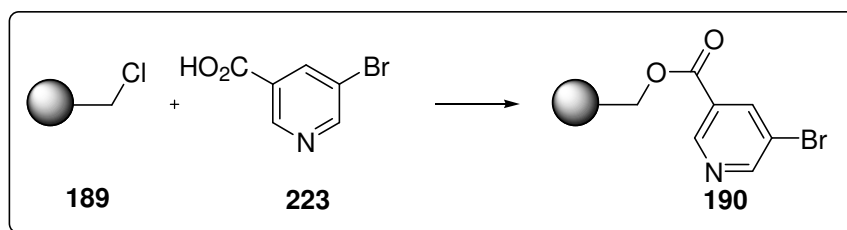
Die Reaktion wird identisch zur obigen allgemeinen Durchführung mit dem Unterschied der Zugabe von 10 mol% Ti(O*i*Pr)₄ durchgeführt.

5.5.5.3 Allgemeine Durchführung für Metathesereaktionen mit Katalysator 179 im Mikrowellenfeld

Grubbs-Katalysator III **178** und Rutheniumkatalysator **179** (jeweils 1 mol%) werden in Dichlormethan (3 mL) gelöst und mit Diethyldiallylmalonat **166** (15 μ l, 0.07 mmol) für 2 Minuten auf 60°C (200W) erhitzt. Die Lösungen werden unter vermindertem Druck eingengt und säulenchromatographisch über Silicagel mit Petroleumether/Essigsäureethylester 10/1 als Eluent gereinigt. Die Ausbeuten betragen: 85% (10.7 mg, 0.052 mmol) für Grubbs-Katalysator III **178** und 0% für Katalysator **179**.

5.5.6 Darstellung des kovalent gebundenen Ruthenium-Katalysators 191 an Bromnicotinsäure

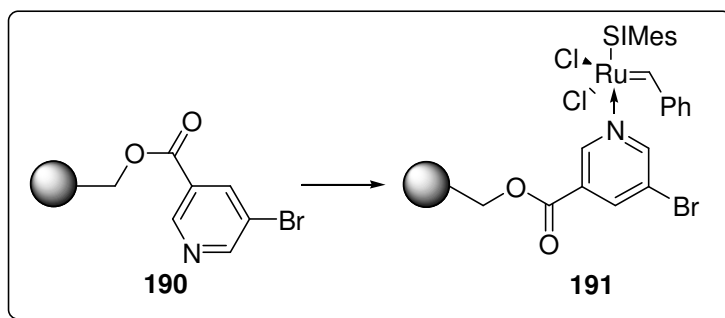
5.5.6.1 Darstellung von funktionalisiertem Polymer 190



3-Bromnicotinsäure **223** (1.662 g, 8.22 mmol), Merrifield-Polymer **189** (1.06 g, 5.6 mmol), Cäsiumcarbonat (5.198 g, 26.94 mmol) und Kaliumiodid (475 mg, 2.86 mmol) werden in DMF (54 mL) für 18h unter Argon-Atmosphäre auf 80°C erhitzt. Das Polymer wird nach Erkalten der Lösung abfiltriert und mit DMF, DMF/Wasser, DMF und MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Polymer **190** wird in 44% Ausbeute (1.779 g, 2.44 mmol /g Polymer) als rötlichen Feststoff erhalten.

IR (Golden Gate/ATR) $\tilde{\nu}$: 1724, 1581, 1436, 1262, 1094 cm^{-1} .

5.5.6.2 Darstellung von Katalysator 191

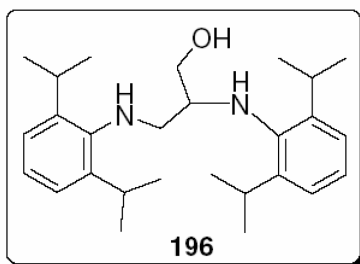
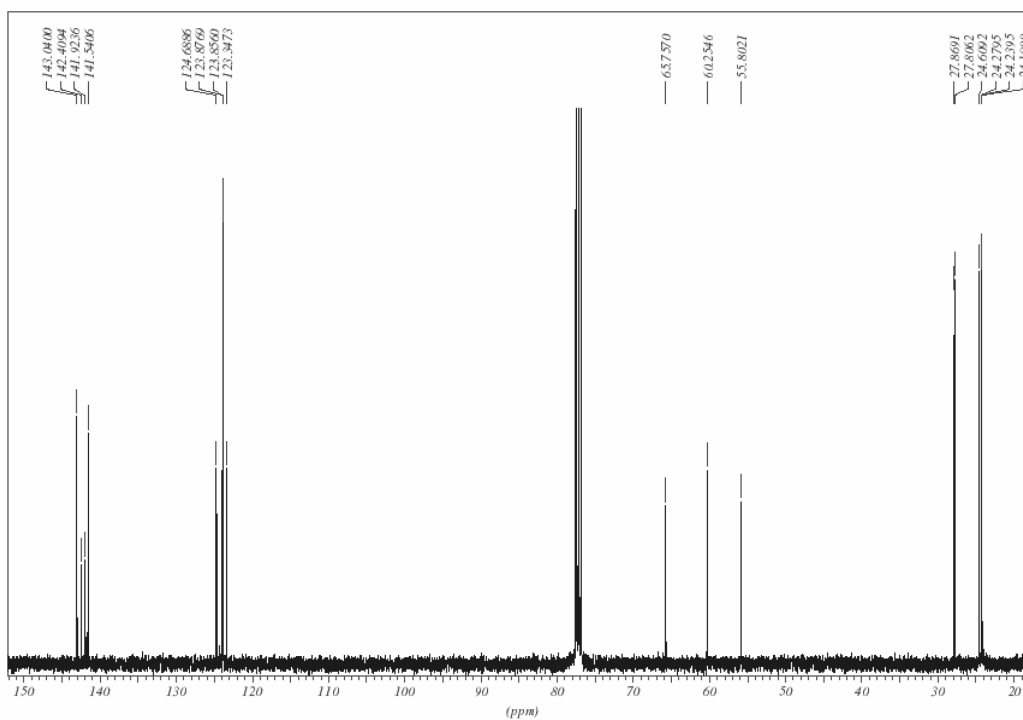
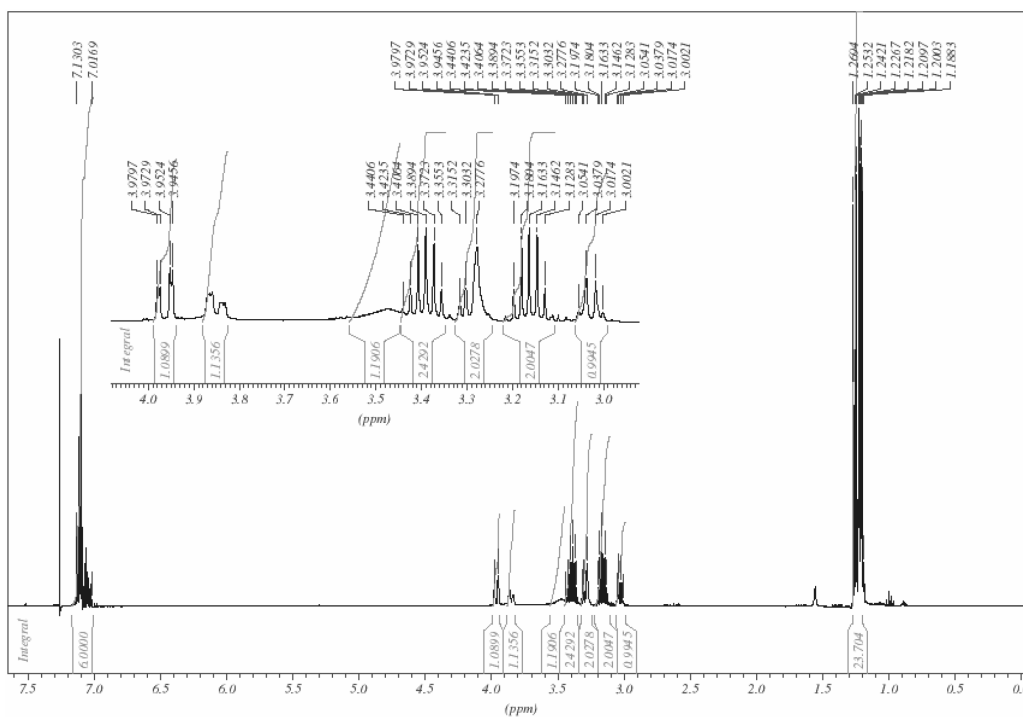


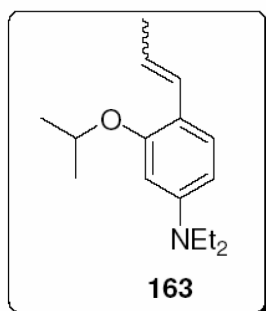
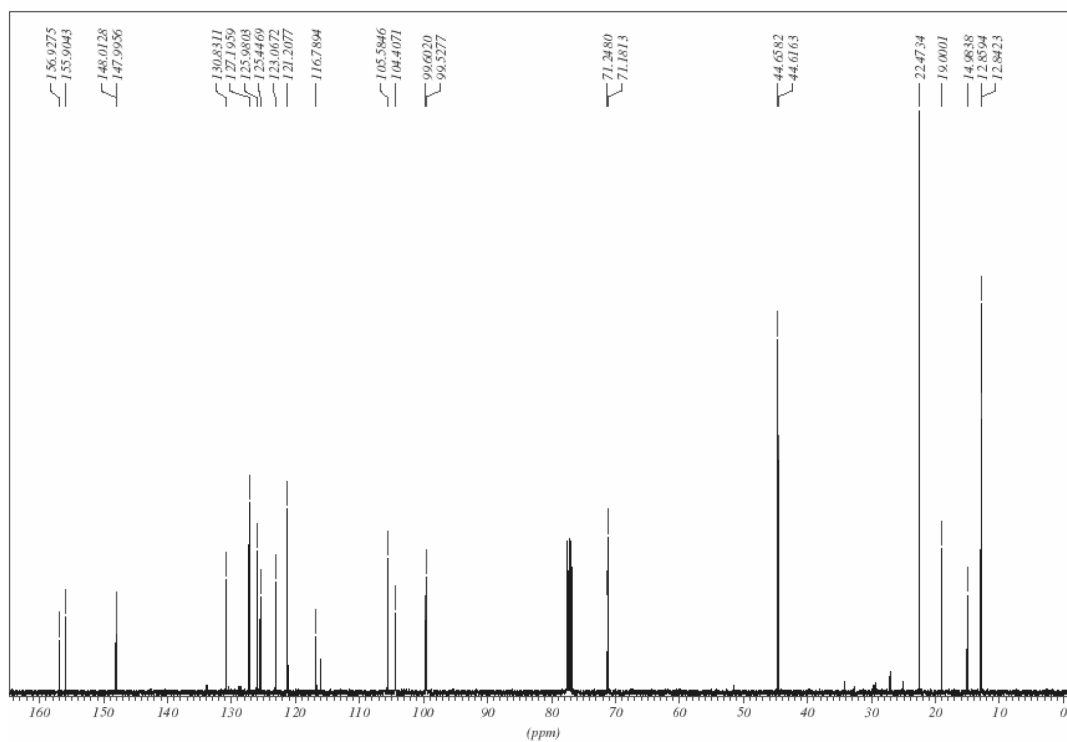
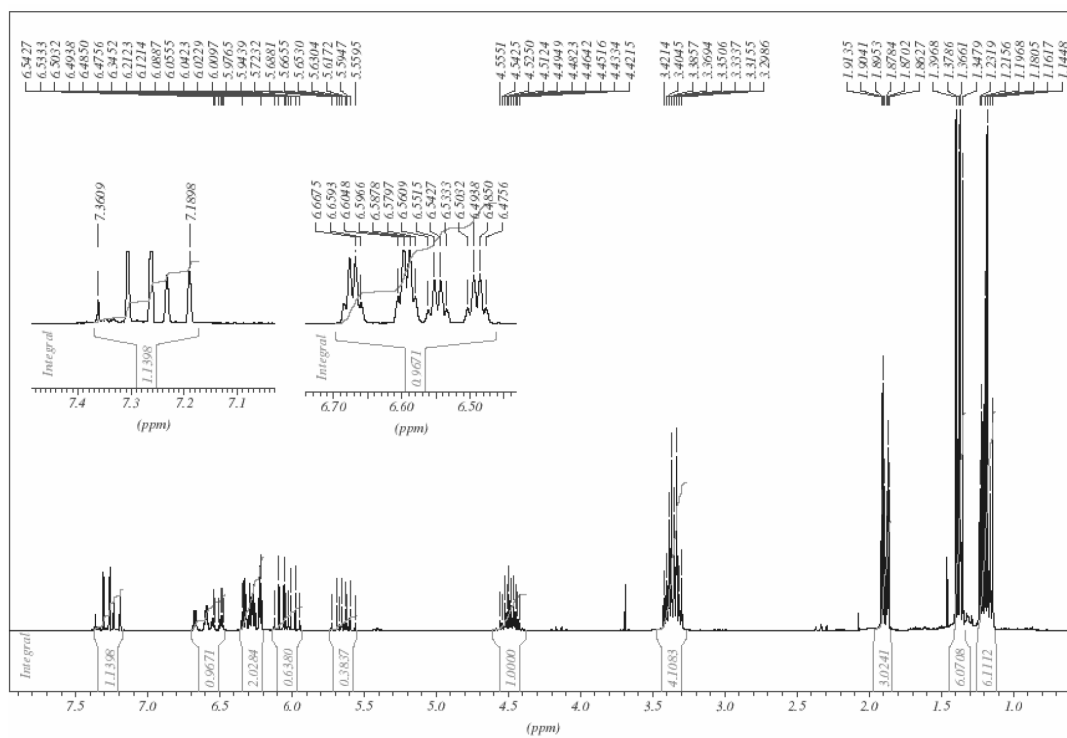
Zu einer Lösung aus Grubbs-Katalysator II **21** oder III **178** in Toluol (240 mL/mmol Katalysator) wird unter Argon-Atmosphäre Polymer **190** (1 Äq.) gegeben. Die Lösung wird für 24h (**190a**) bzw. 72h (**191b**, **191c**) bei 20°C geschüttelt. Das Polymer wird abfiltriert, mit mehreren Portionen Toluol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Die Beladung wurde per ICP-MS zu 0.01 mmol Ru/g Polymer (**191a**), $7.2 \cdot 10^{-3}$ mmol Ru/g Polymer (**191b**) und 0.017 mmol Ru/g Polymer (**190c**) bestimmt.

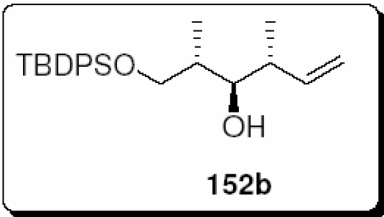
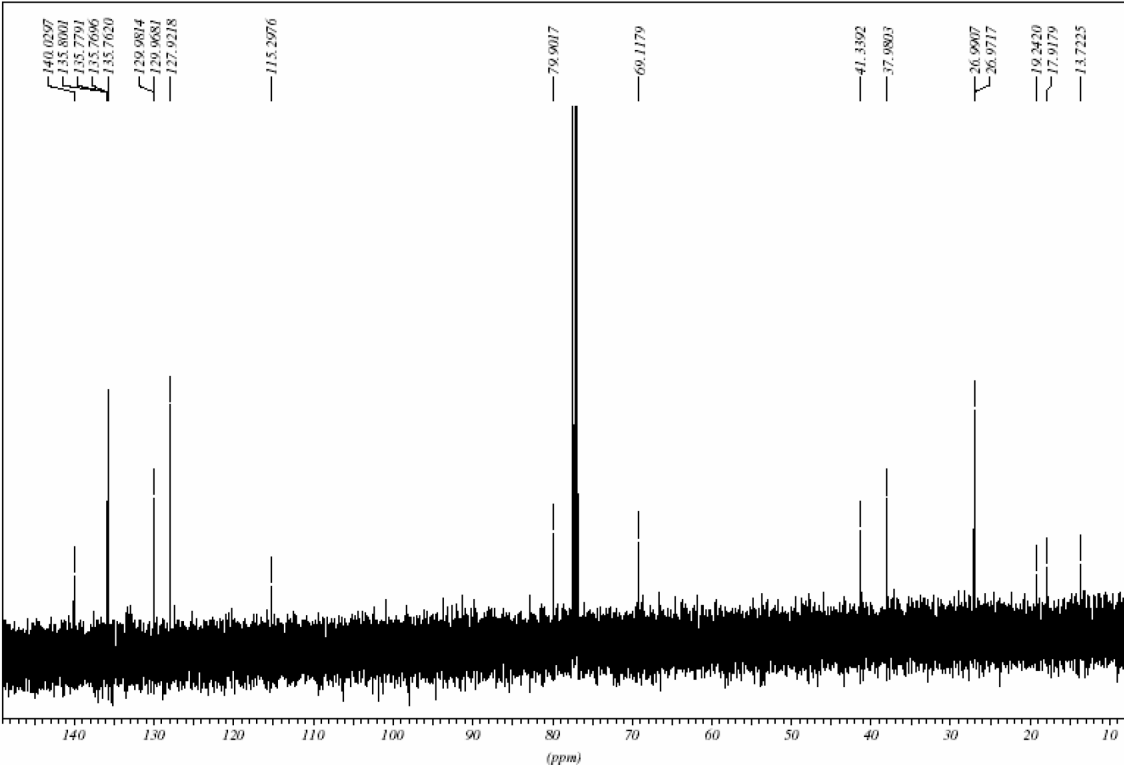
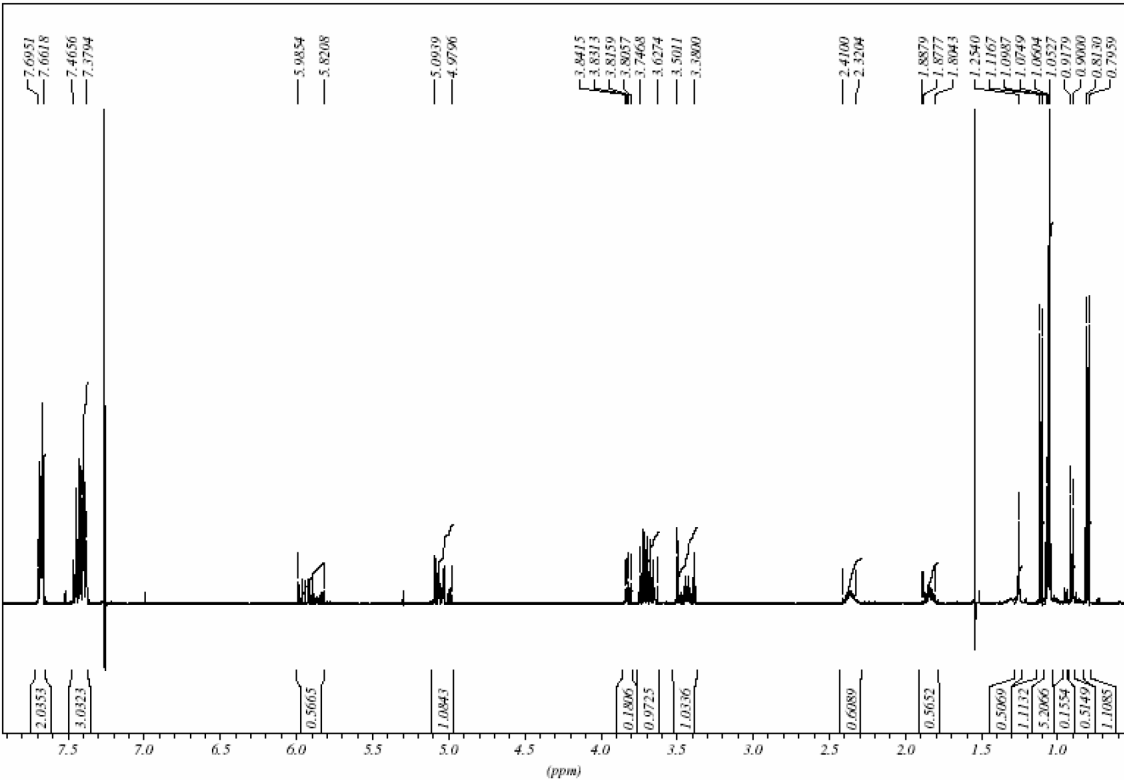
5.5.6.3 Allgemeine Durchführung für Metathesereaktionen mit Katalysator 191

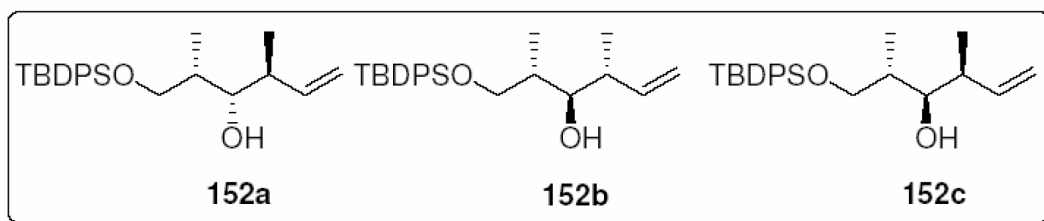
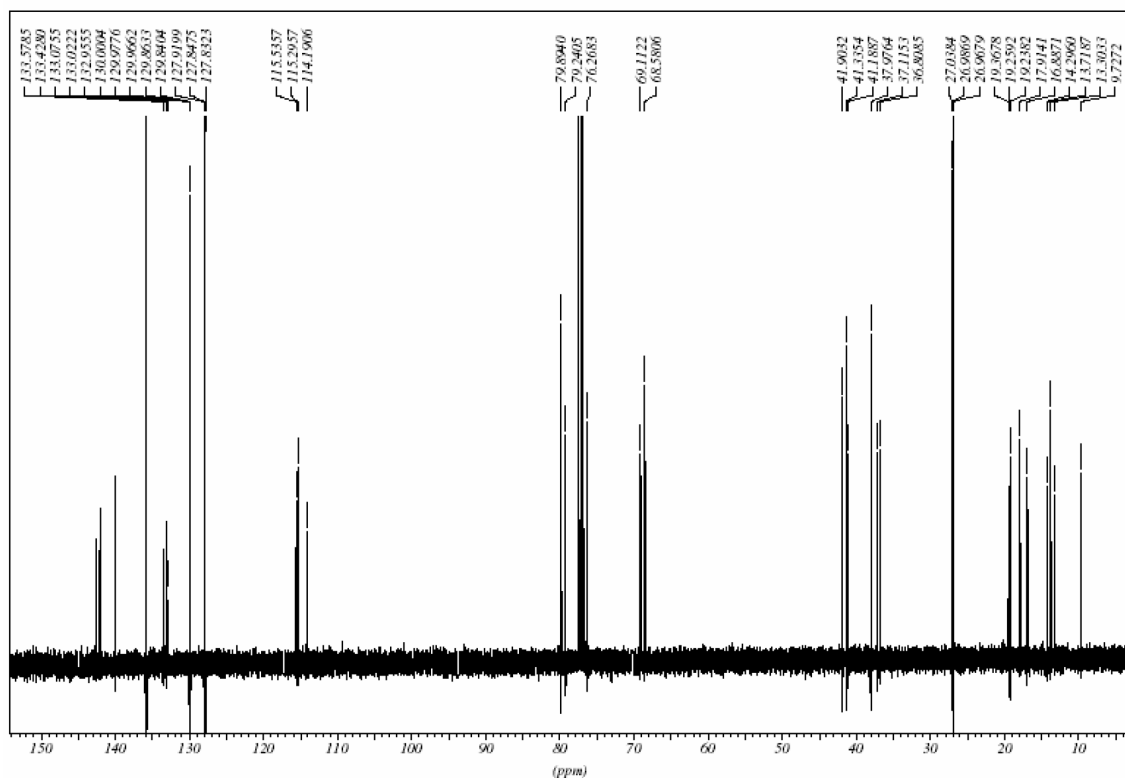
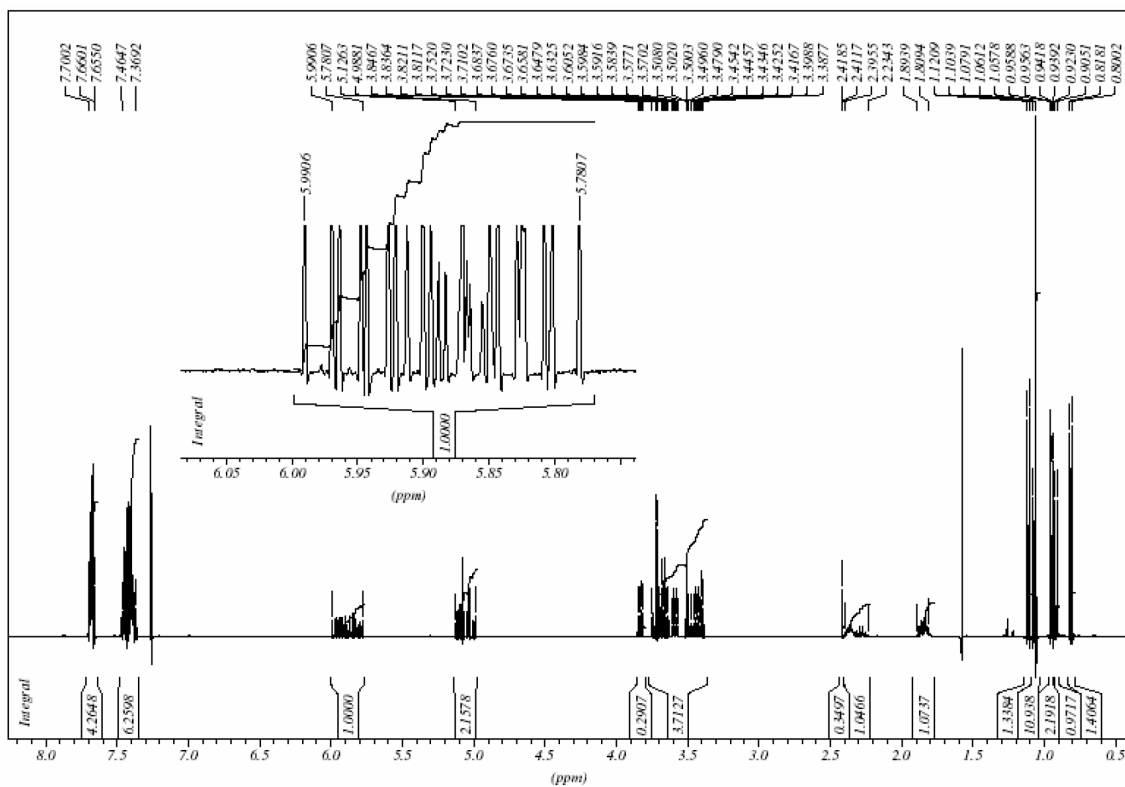
Die Reaktion wird mit den allgemeinen Reaktionsbedingungen aus Kapitel 5.5.5.1 durchgeführt.

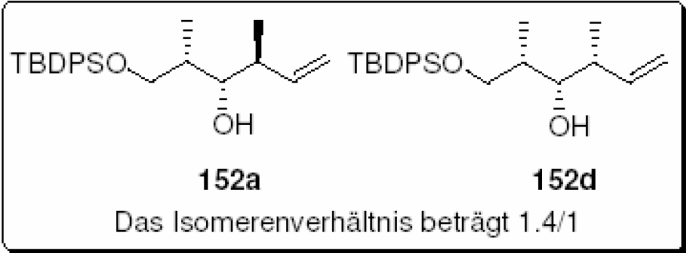
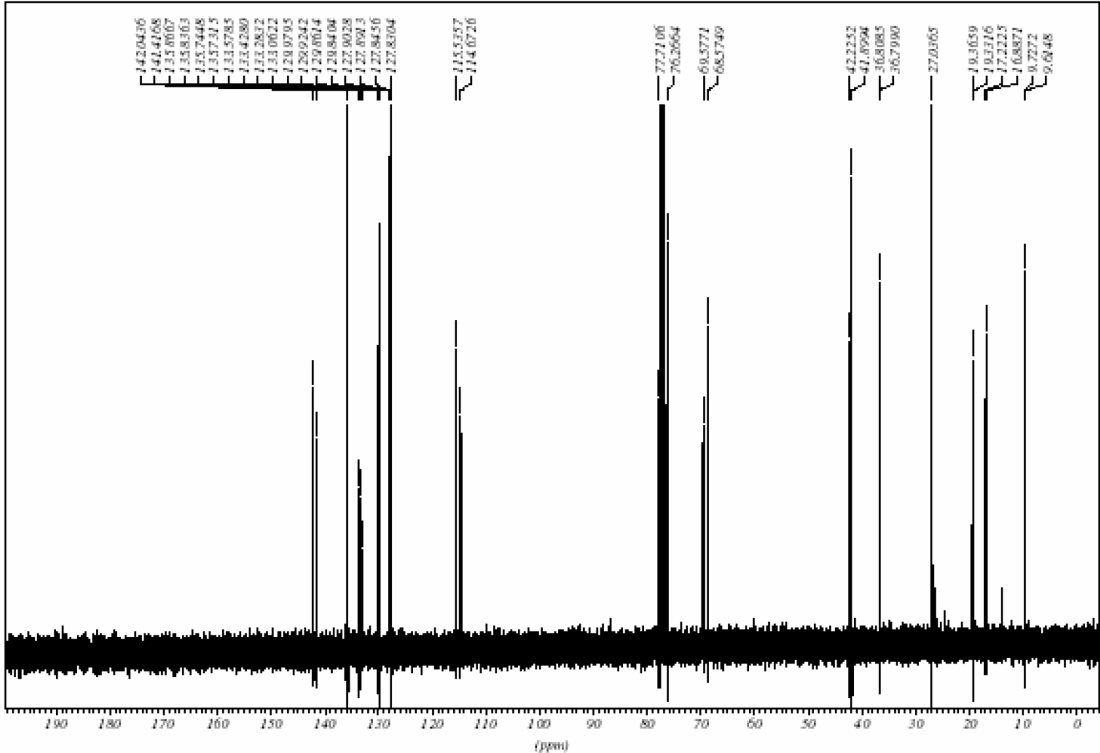
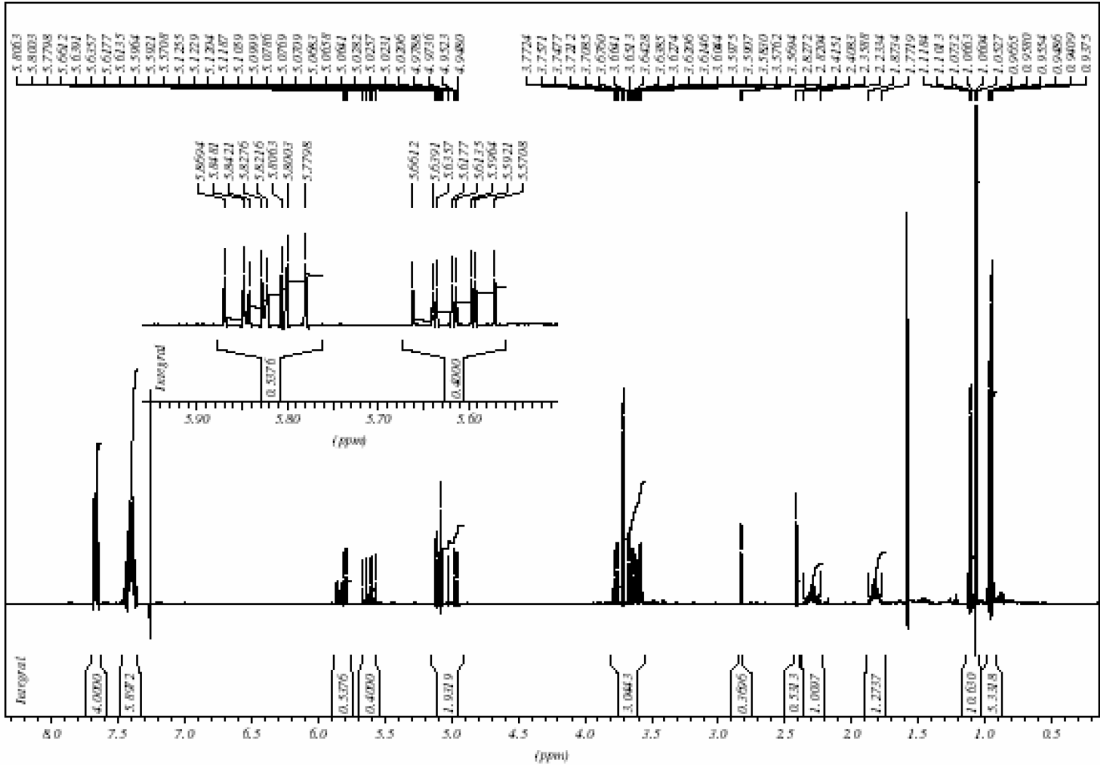
6. Spektrenanhang

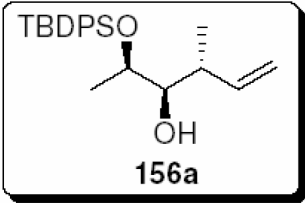
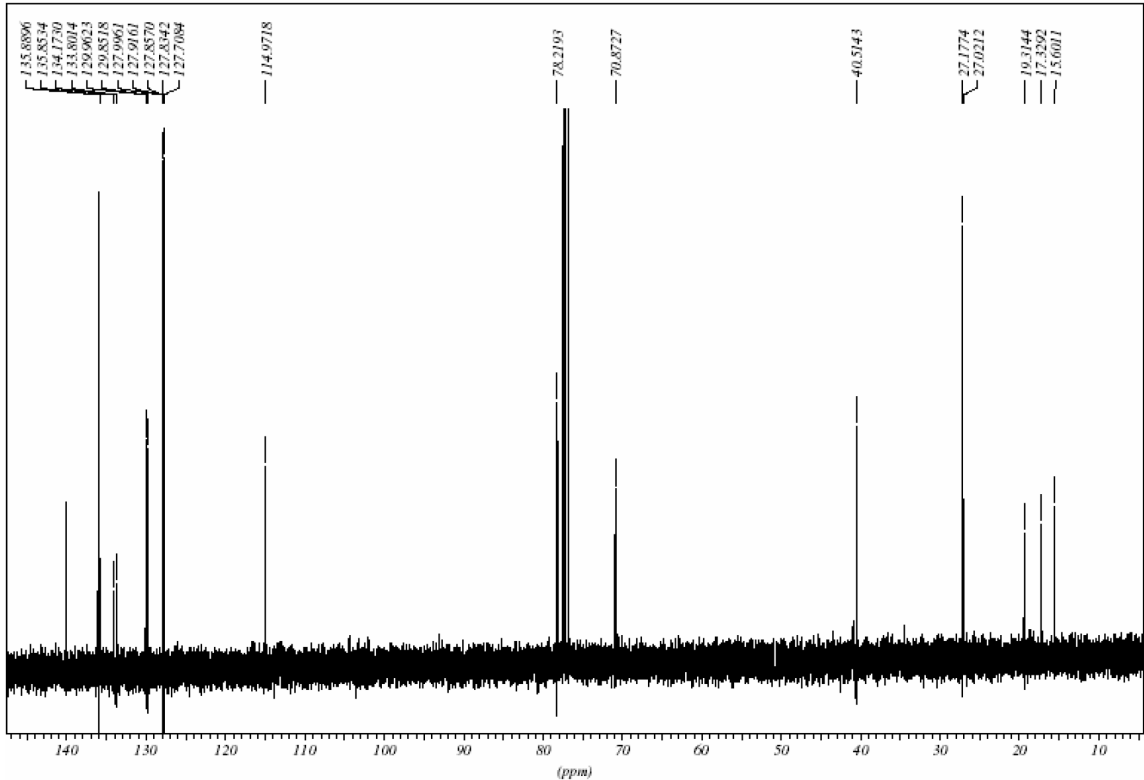
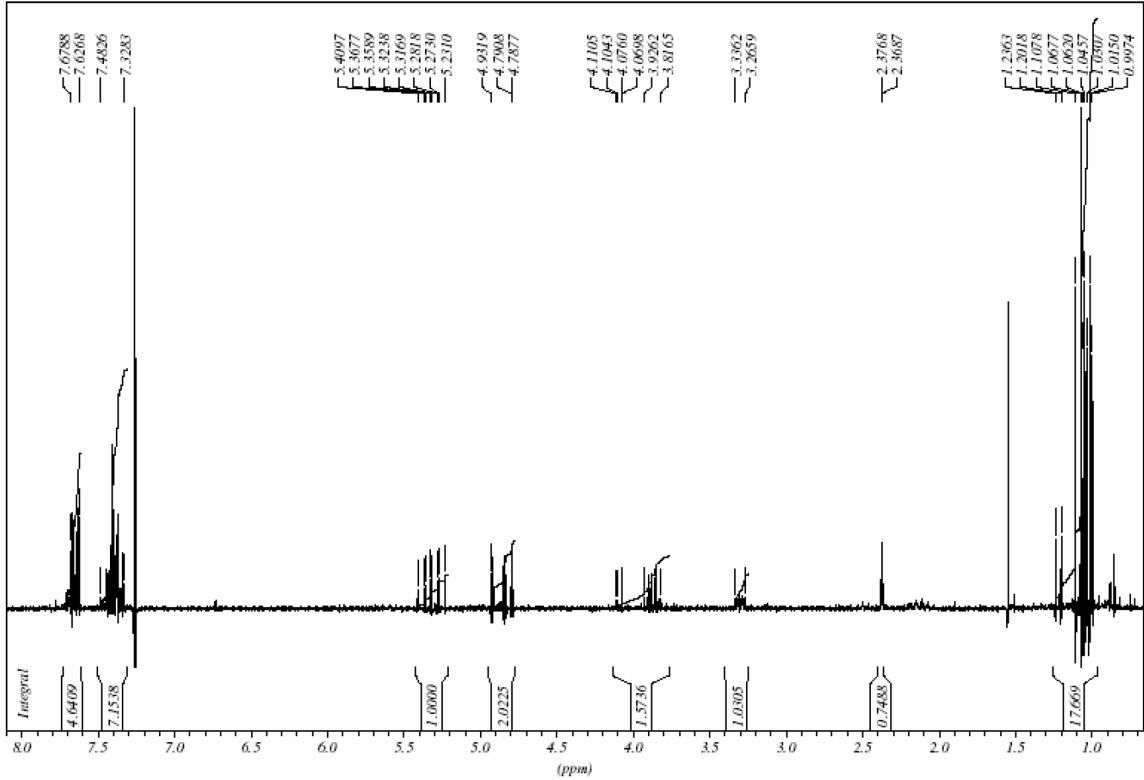


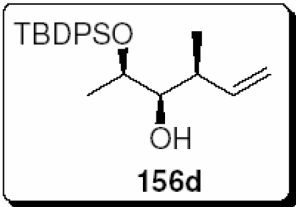
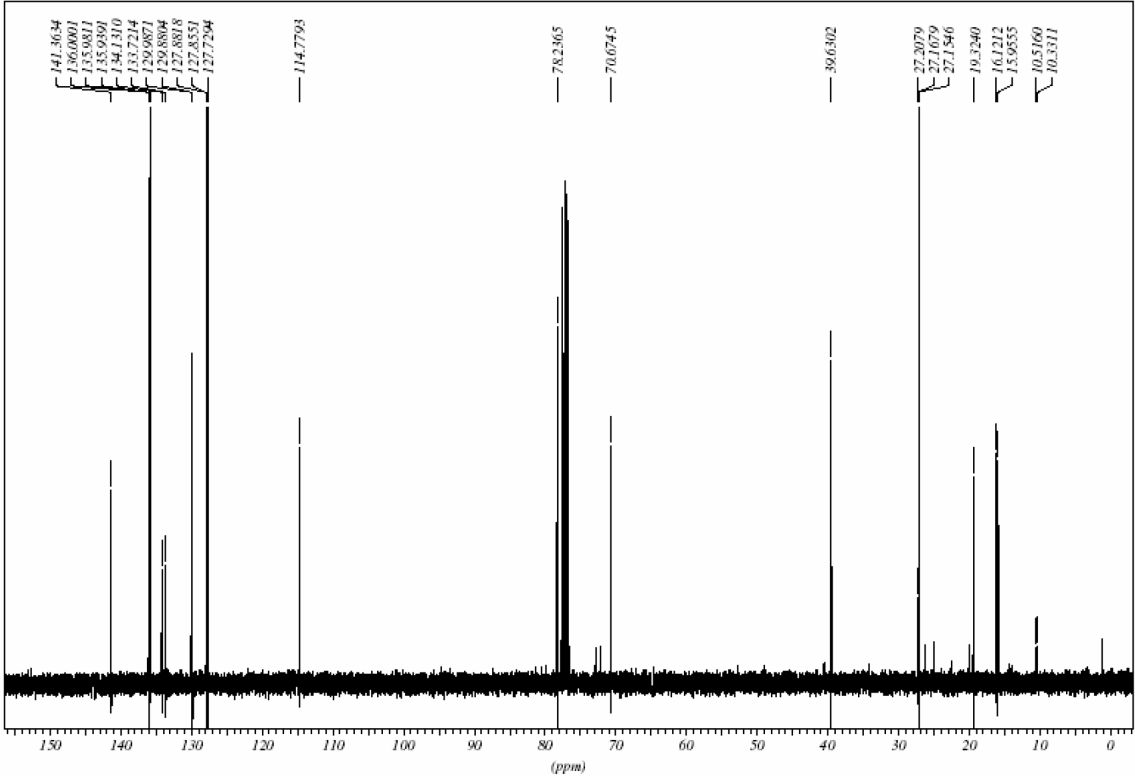
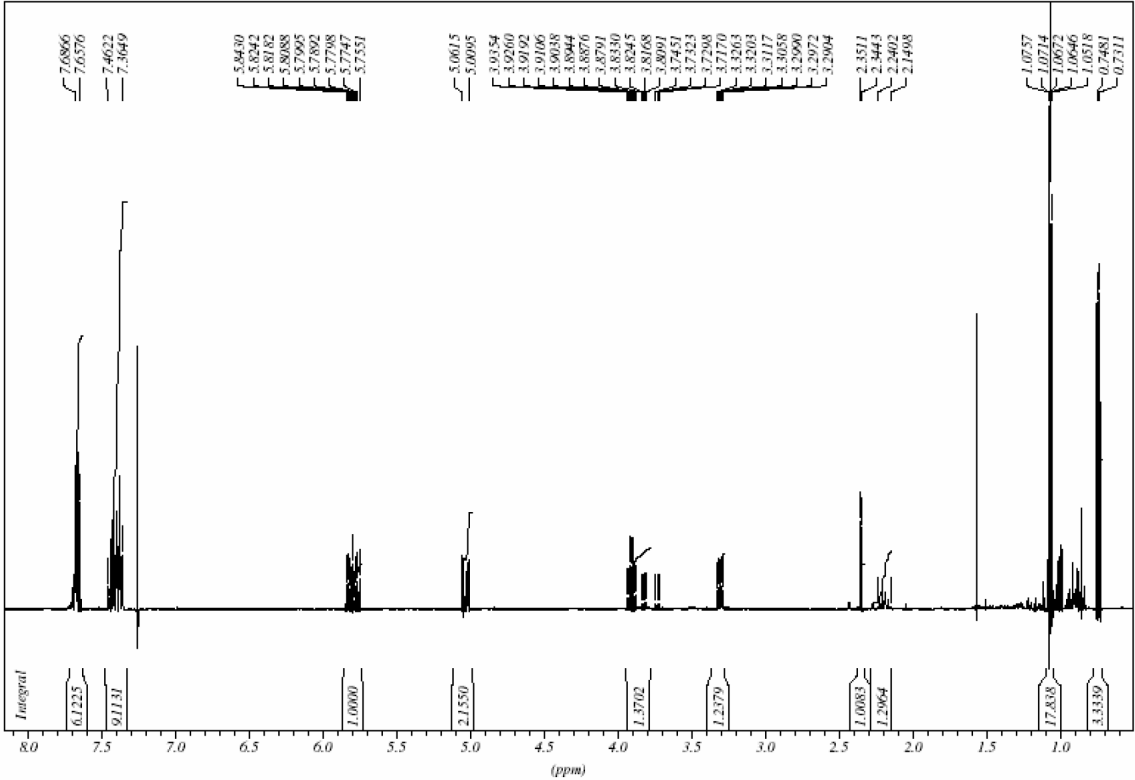


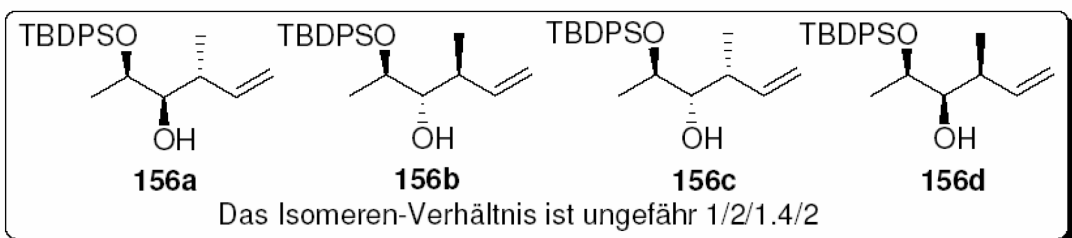
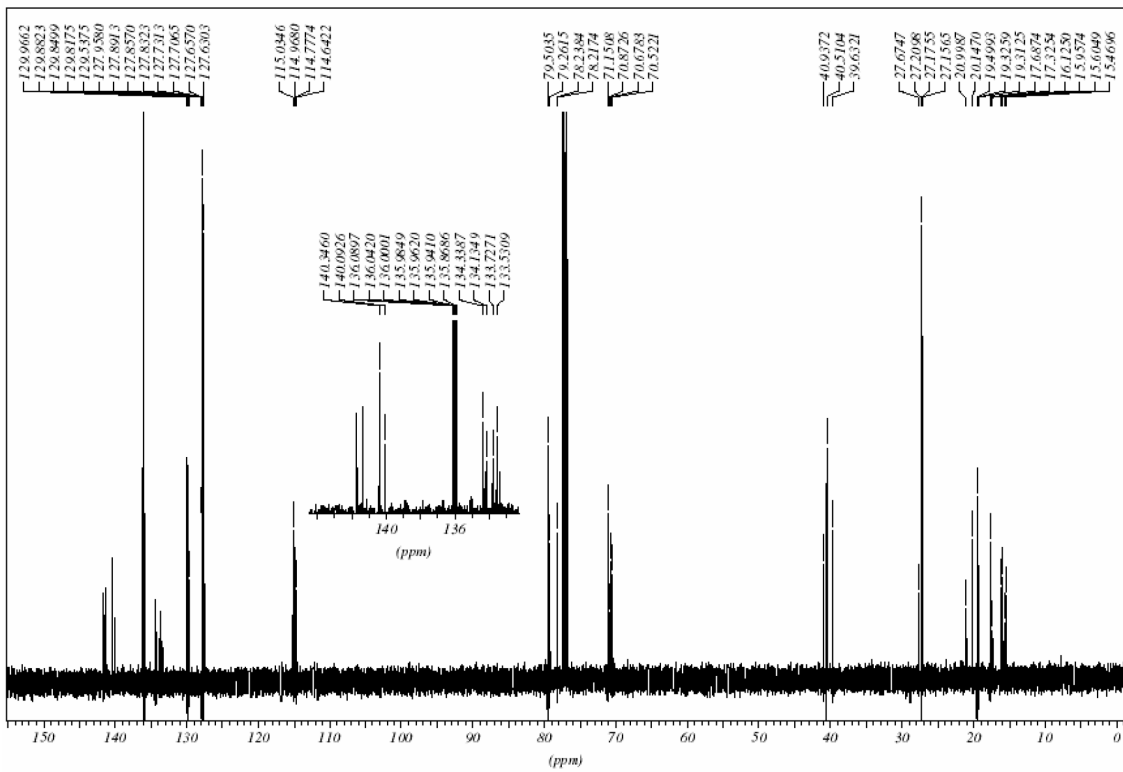
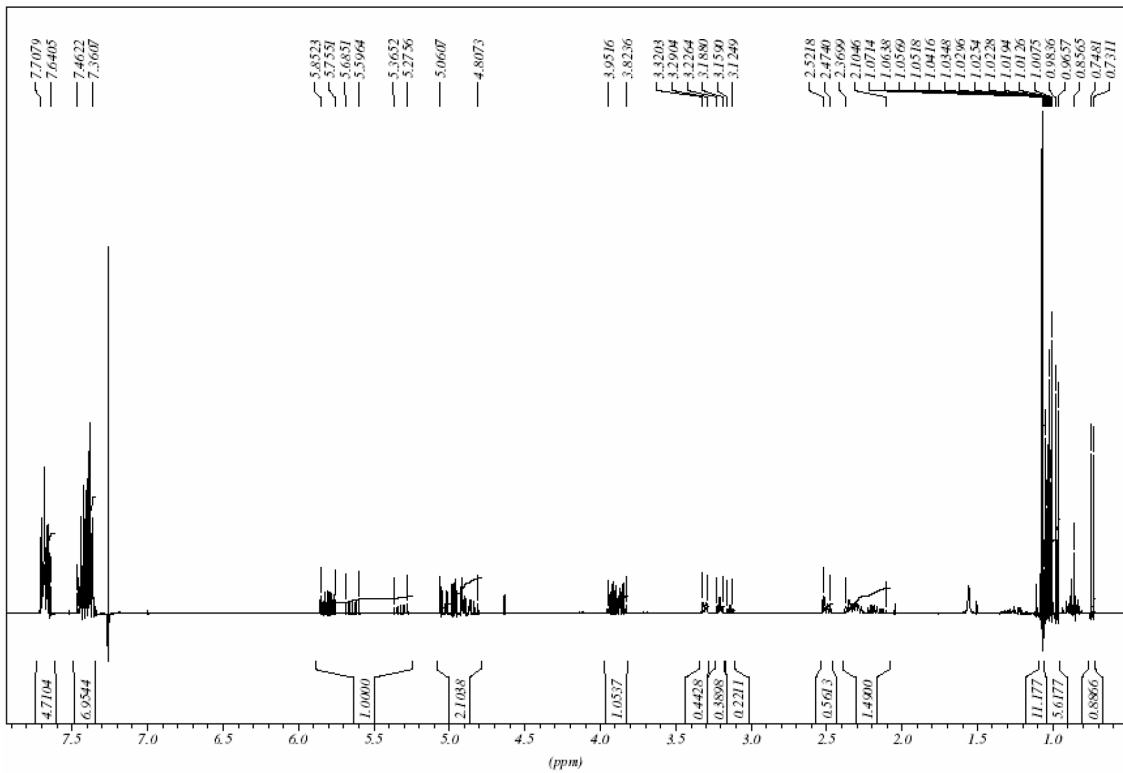


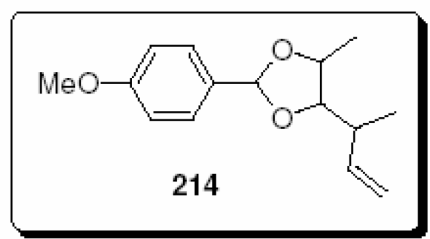
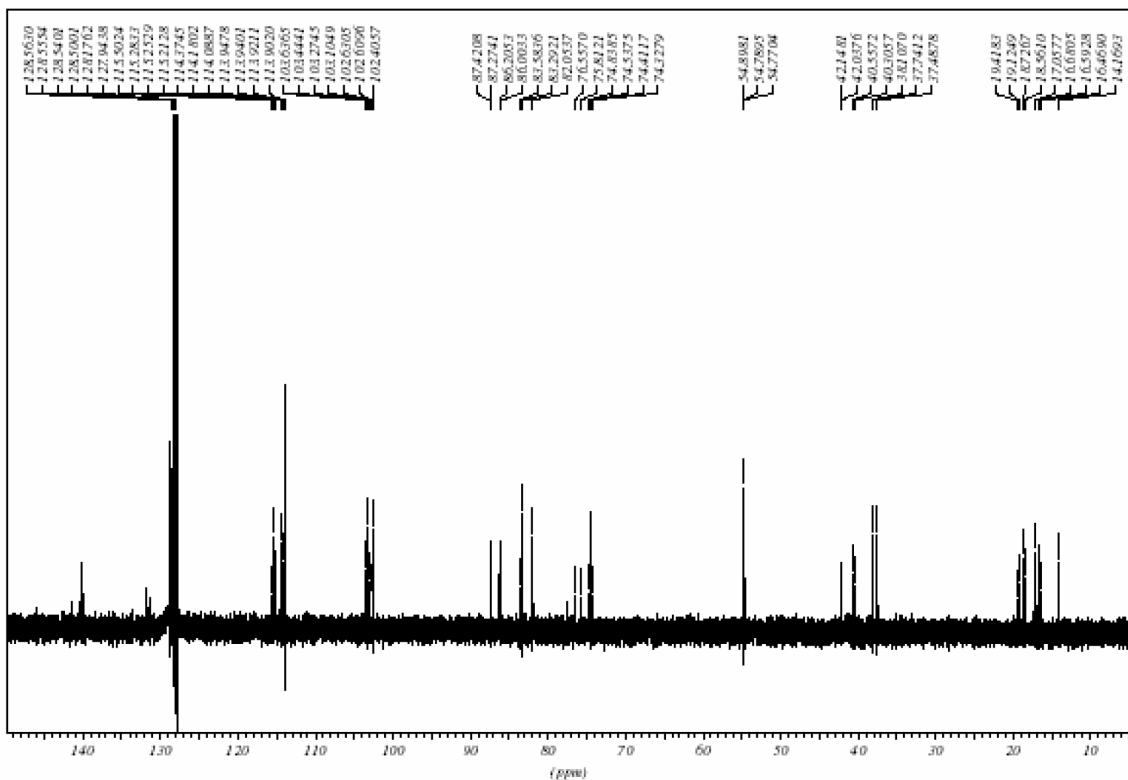
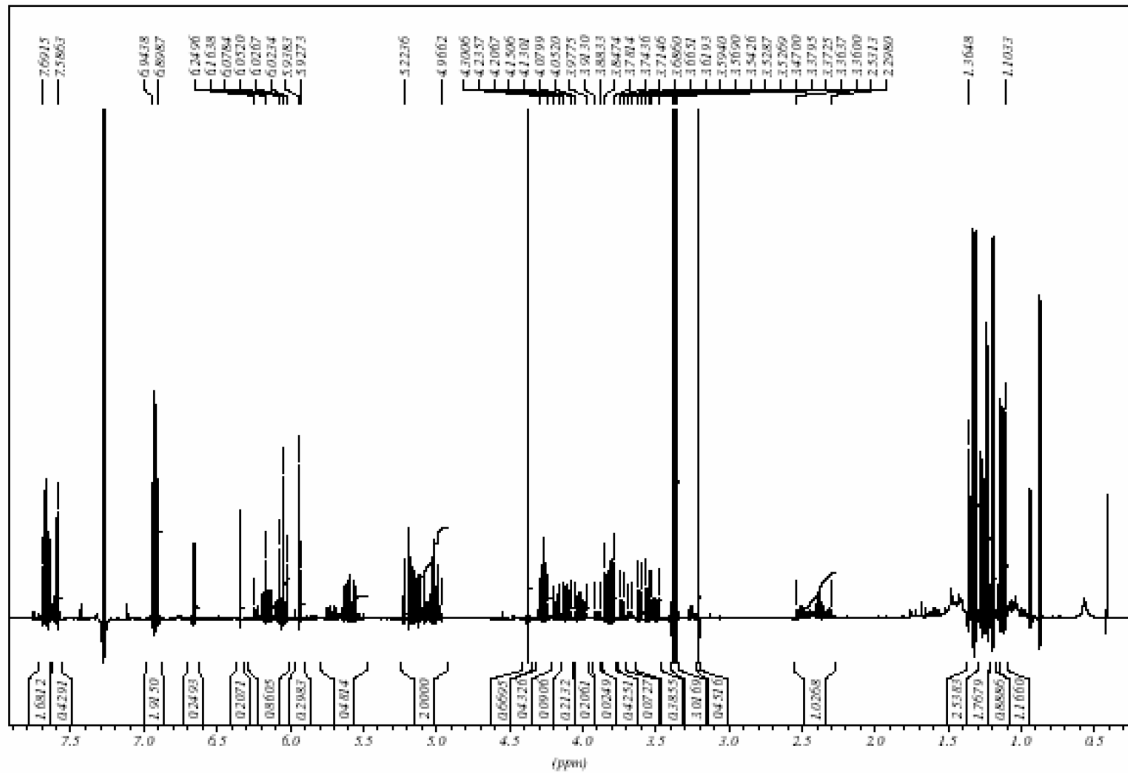


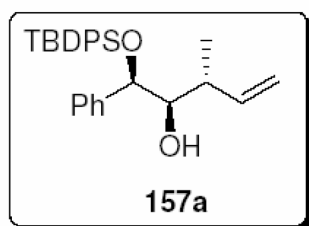
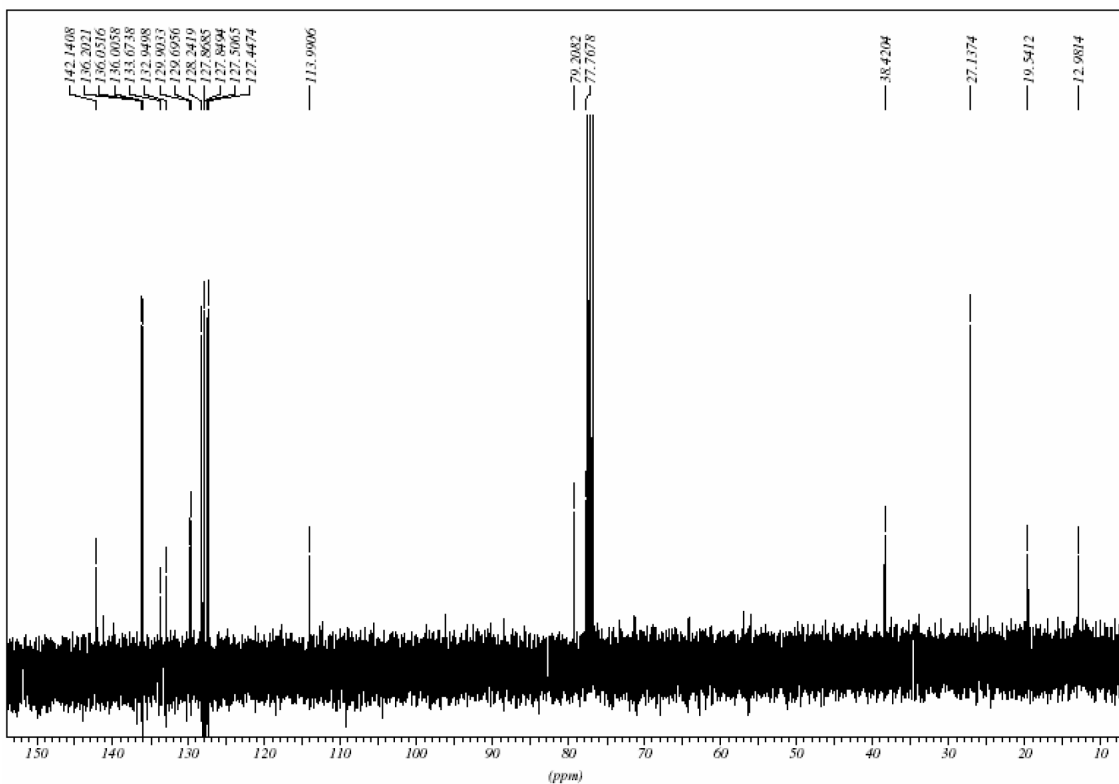
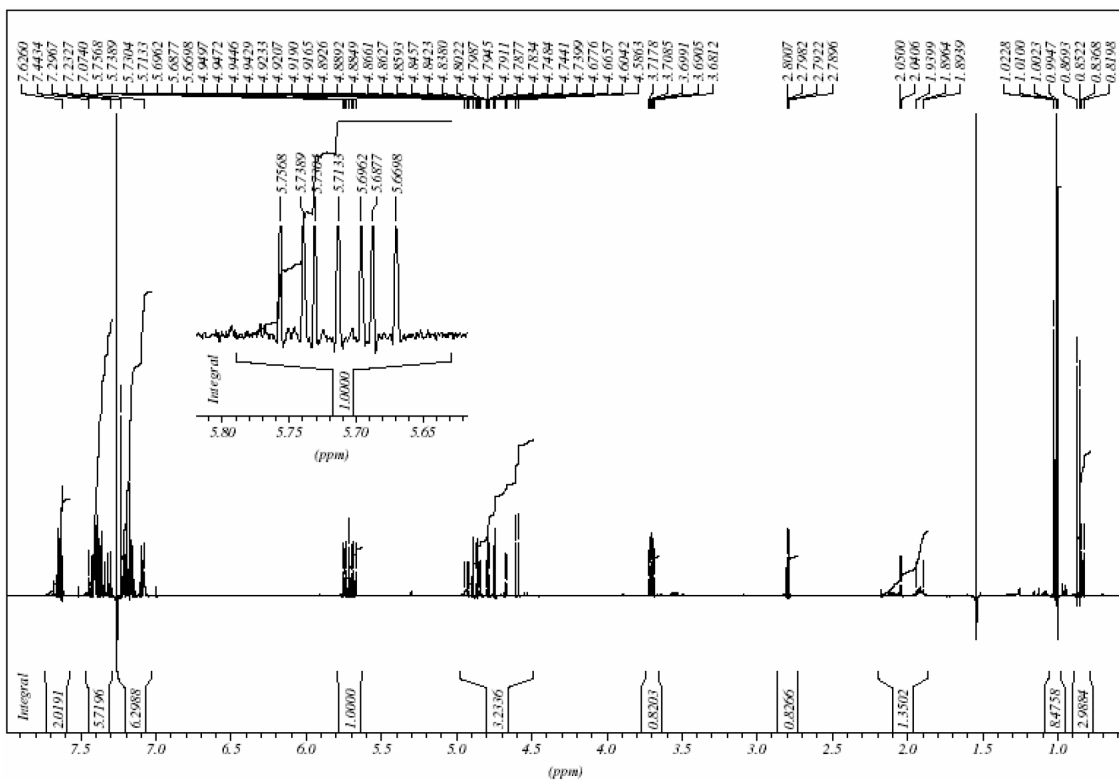


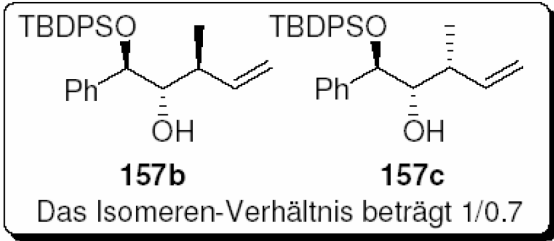
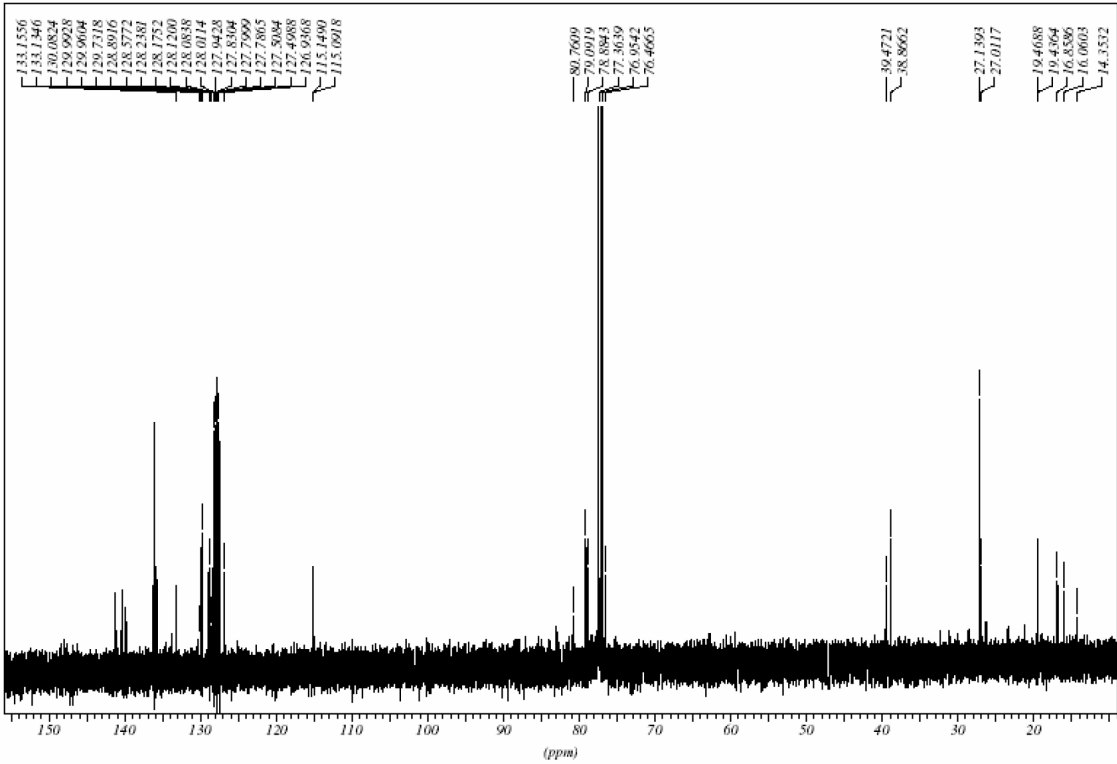
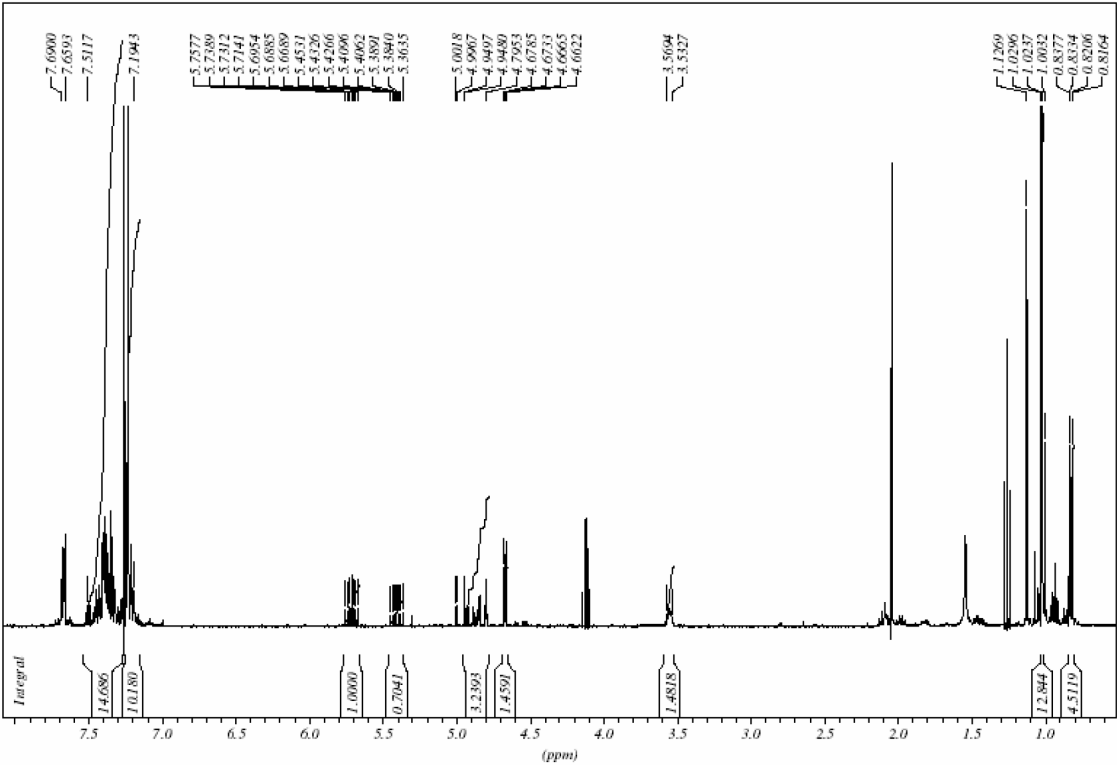


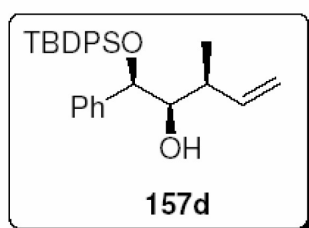
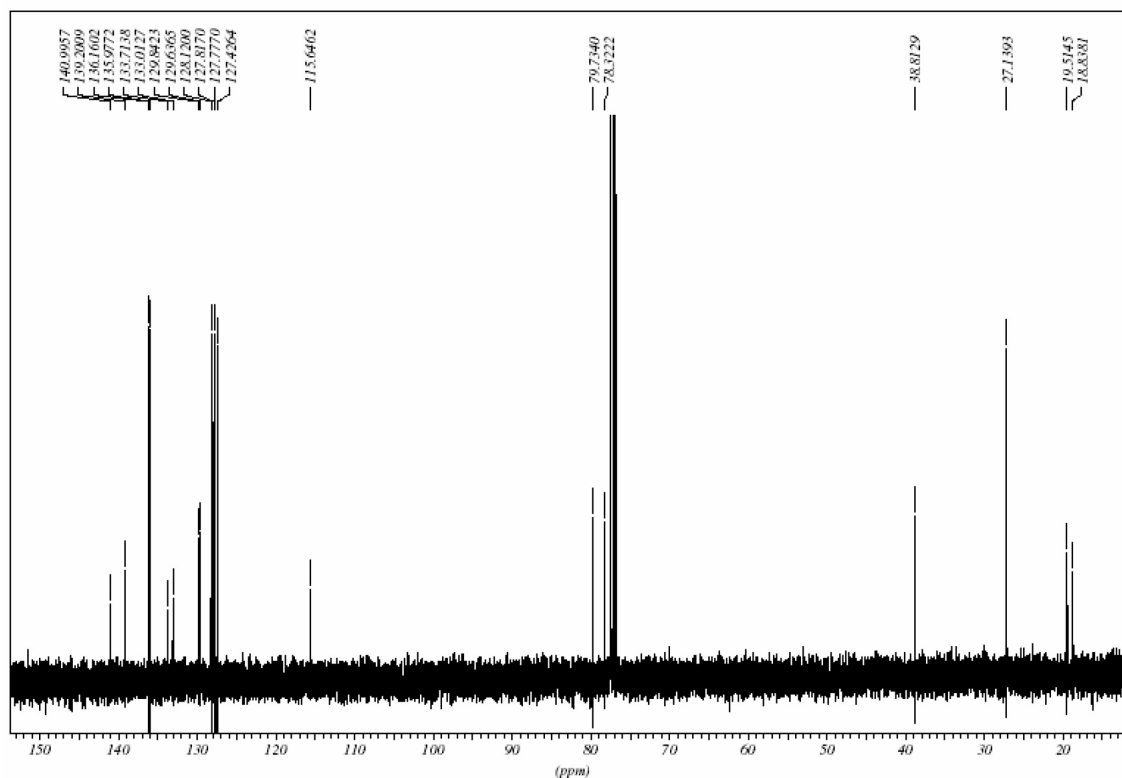
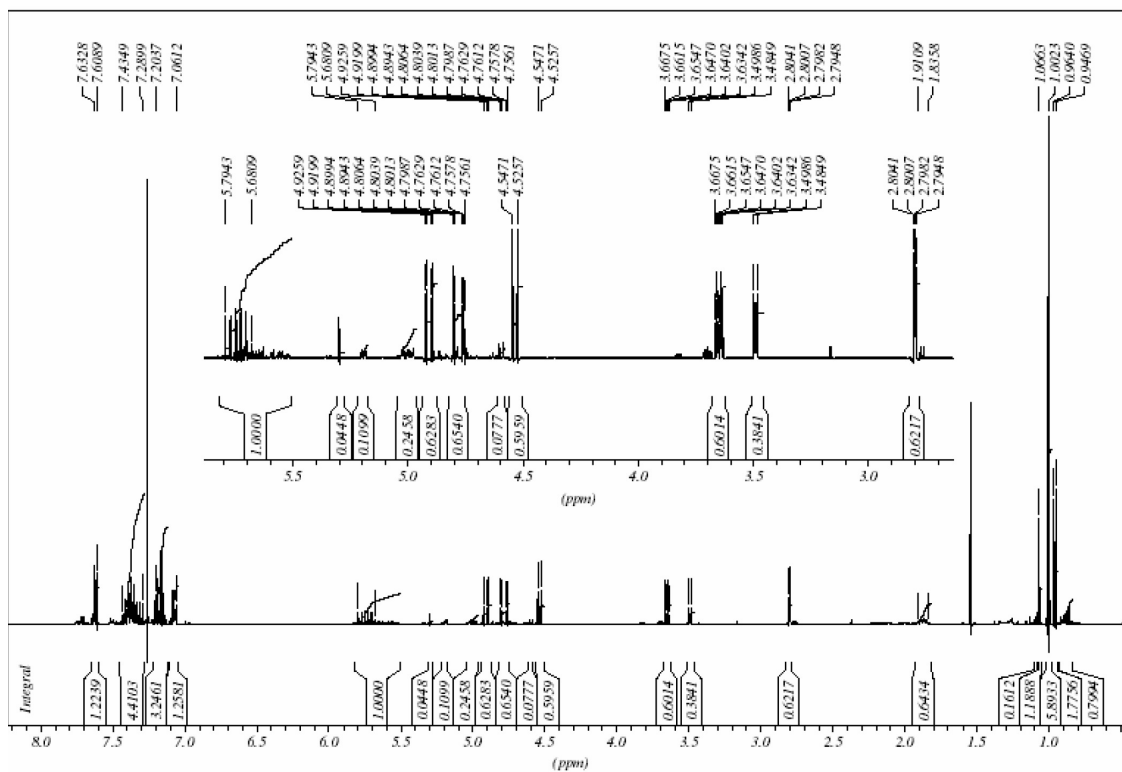


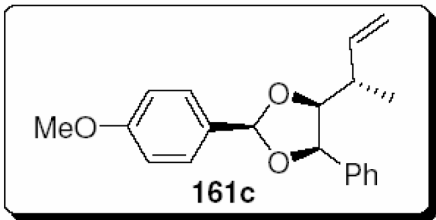
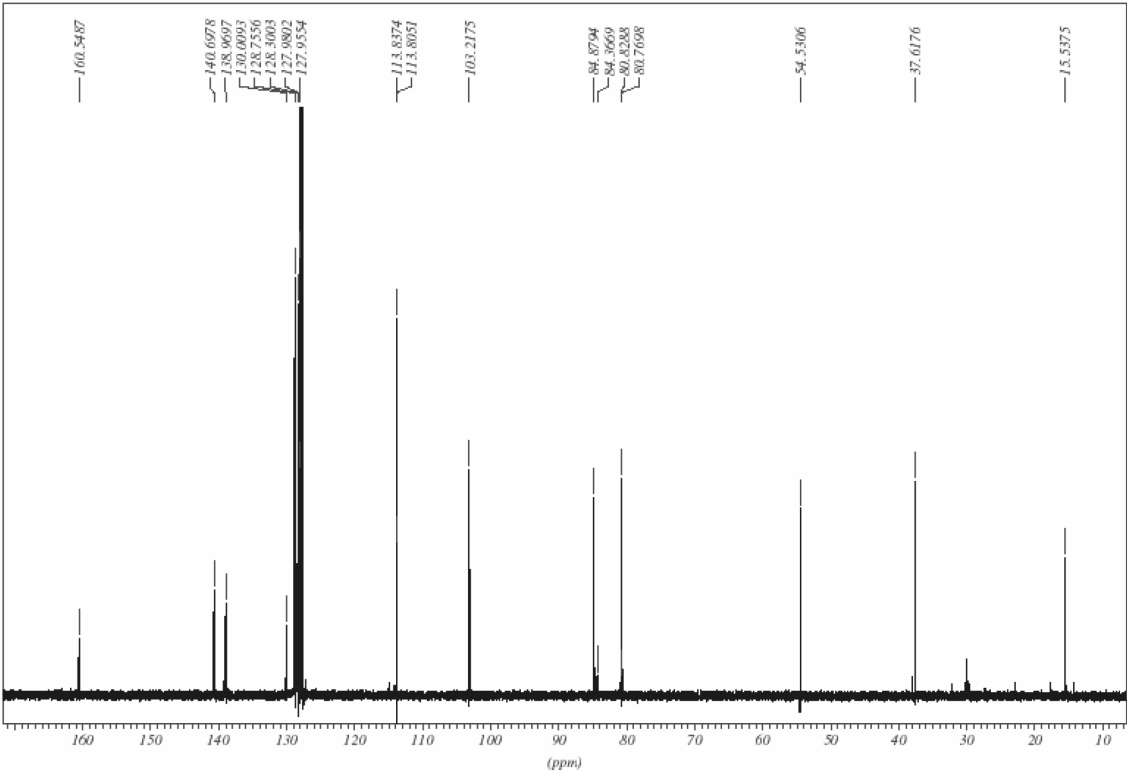
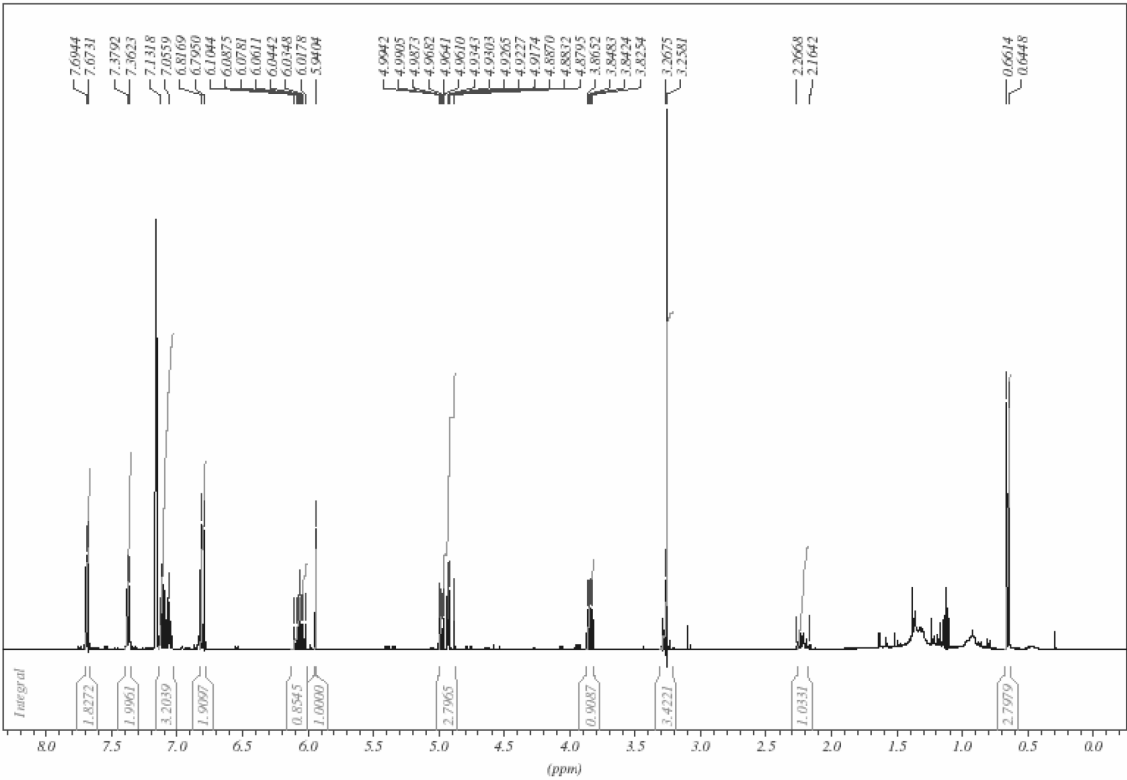


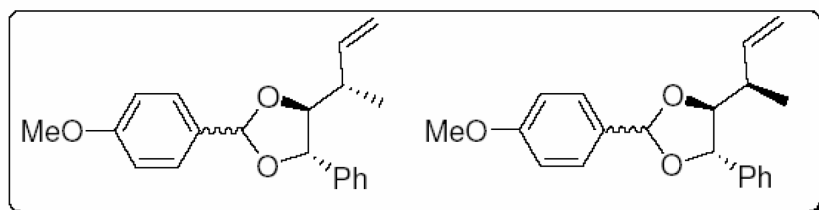
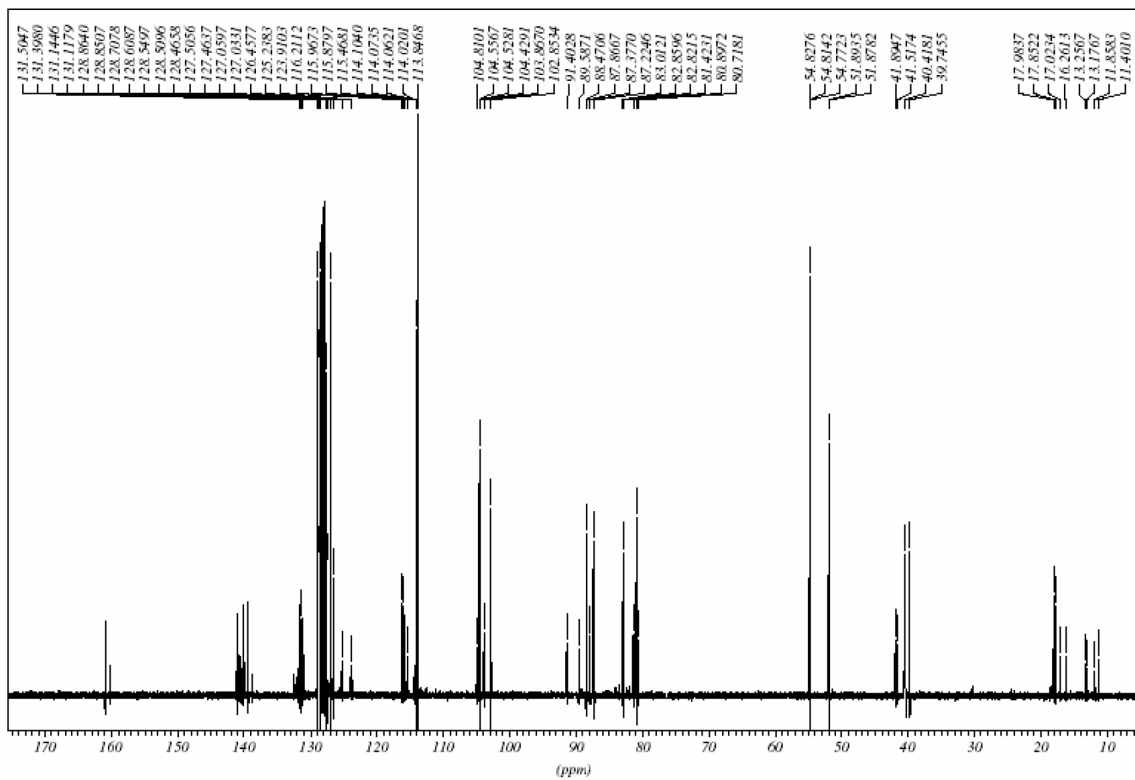
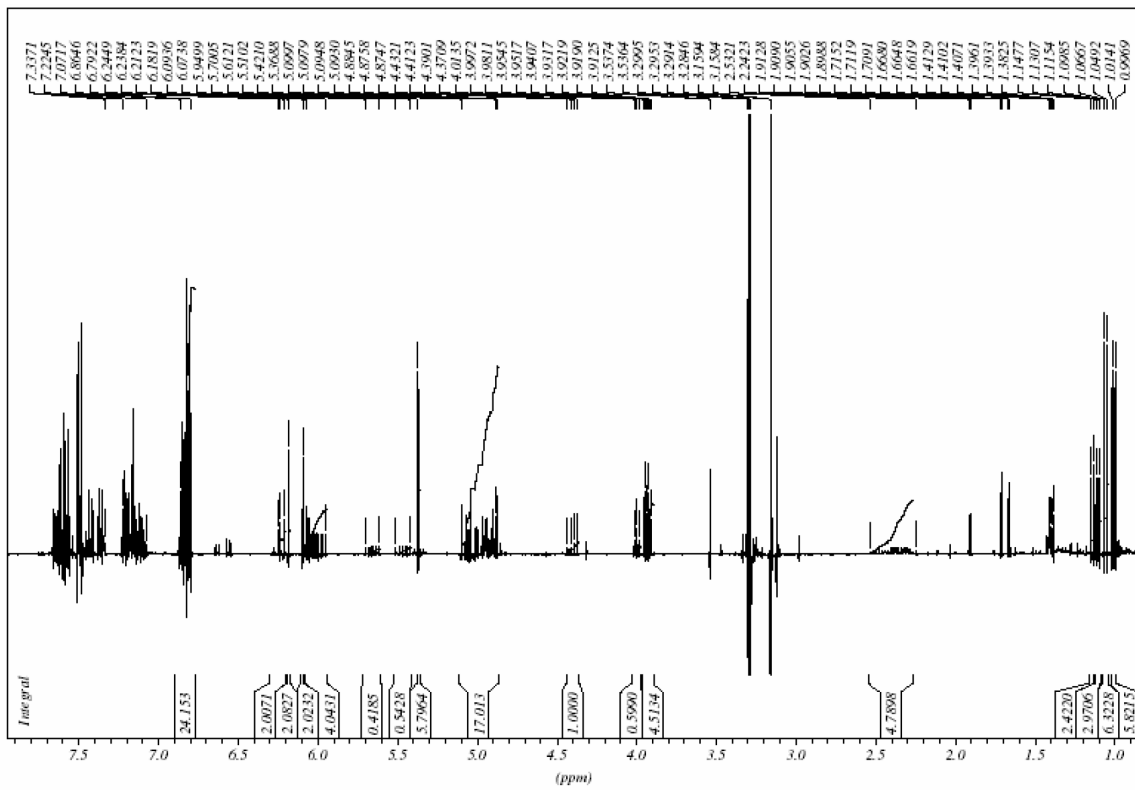


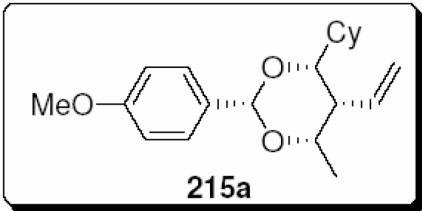
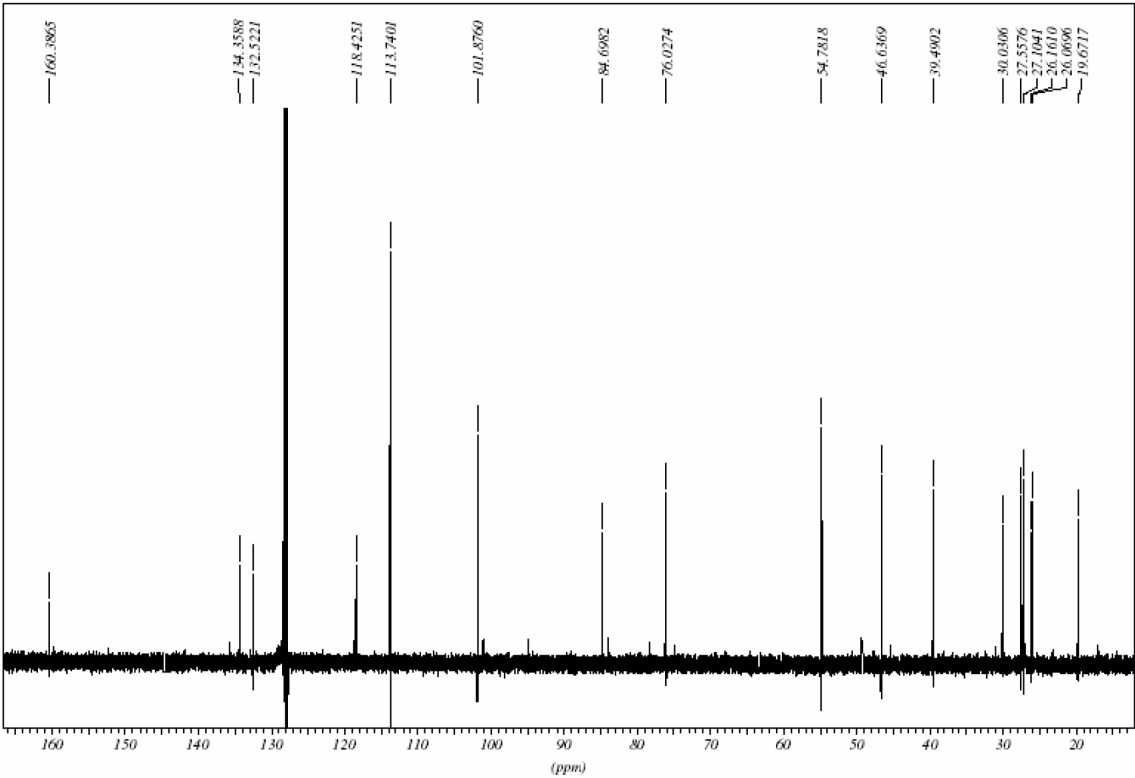
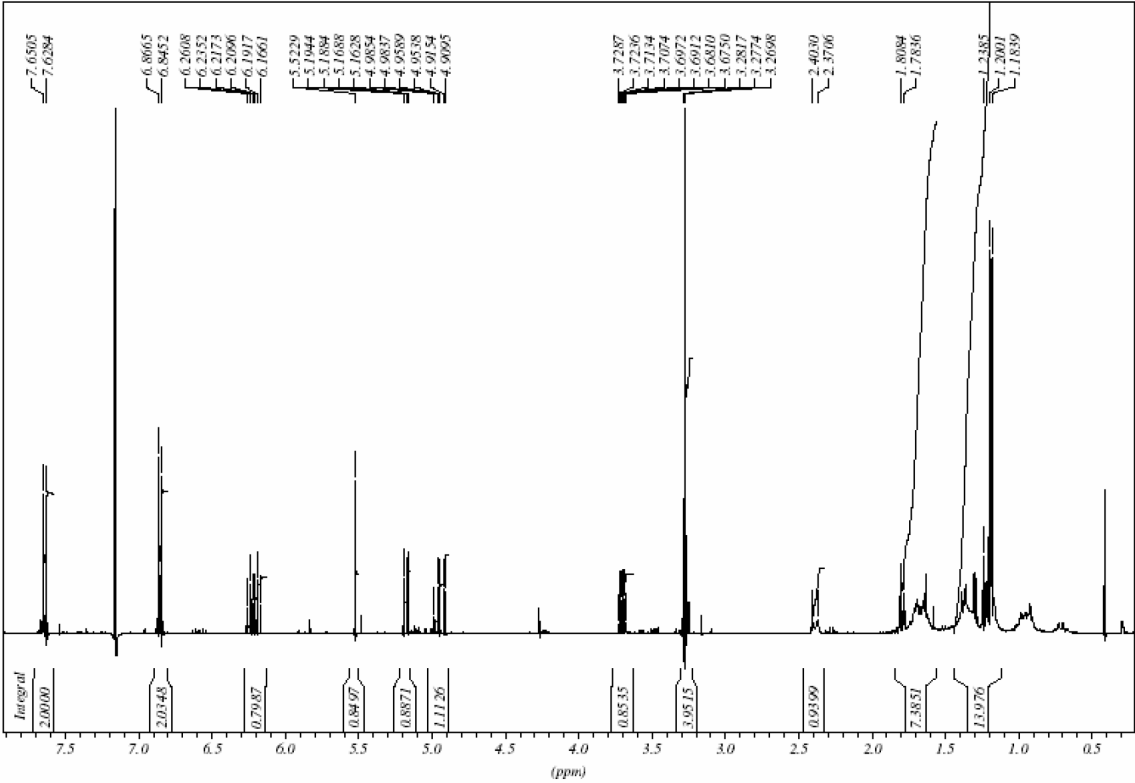


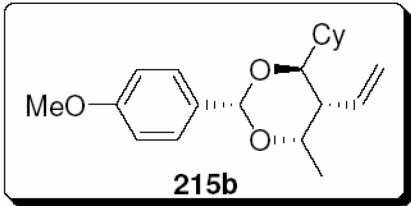
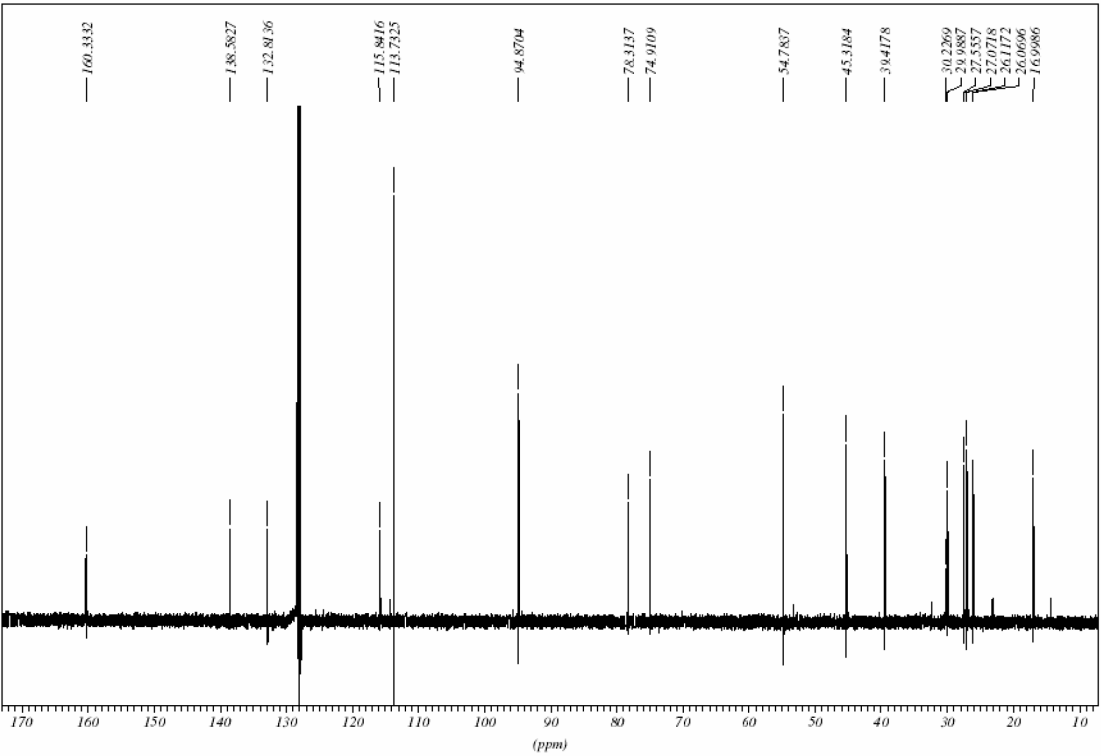
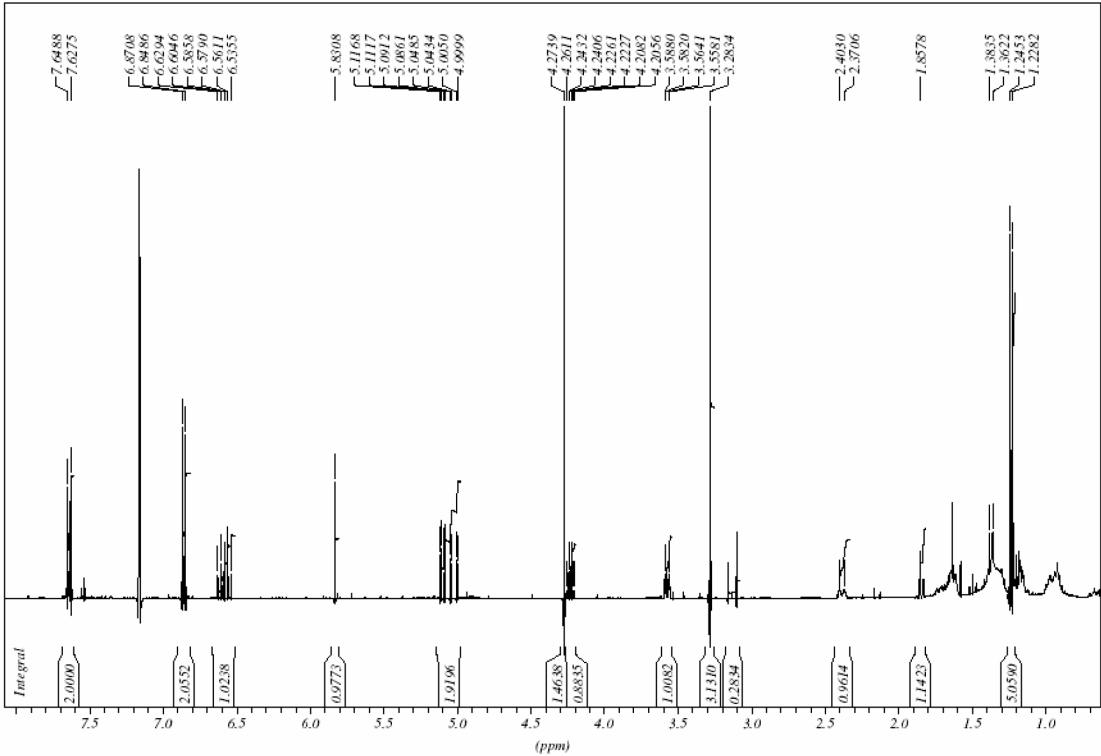












Danksagung

Zunächst möchte ich Prof. Dr. A. Kirschning für die interessante Themenstellung und die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis danken. Durch das von ihm ermöglichte freie Forschen und die dennoch vorhandene unterstützende Hilfe in schwierigen Situationen ist die Arbeit zu einer herausfordernden Forschungstätigkeit geworden. Bei Herrn Professor Dr. Holger Butenschön bedanke ich mich für die Übernahme des Koreferats.

Ohne die Kooperation mit anderen Arbeitskreisen wäre die Vielfalt an Ergebnissen nicht möglich gewesen. So war die Zusammenarbeit mit Prof. Kunz im Bereich der Durchflusstechnik und die Kooperation mit Prof. Kappe im Bereich der Mikrowellenunterstützten

Synthese sehr gewinnbringend. Mein besonderer Dank für die immerwährende Diskussionsbereitschaft und die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis während eines Forschungsaufenthalts gilt Prof. Grela.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitgliedern des AK Kirschning für die gute Zusammenarbeit, die immer vorhandene Hilfsbereitschaft und das tolle Arbeitsklima. Besonders danke ich Martin Bock und Richard Dehn, die sich durch die Manuskripte dieser Arbeit gekämpft haben und mir bei Formulierungsproblemen immer wieder auf die Sprünge geholfen haben.

Den Mitarbeitern der spektroskopischen Abteilung Dr. Dieter Albert und Dr. Edgar Hofer, ganz besonders herzlich aber Dagmar Körtje und Monika Rettstadt danke ich an dieser Stelle für Ihre Hilfsbereitschaft, die gute Zusammenarbeit und das Aufnehmen der NMR-Spektren. Ihr immerwährendes Entgegenkommen hat mich bei dieser Arbeit sehr unterstützt.

Last but not least danke ich natürlich meiner Familie, die mich immer unterstützt hat und mir immer wieder gezeigt hat, dass es auch noch eine Welt außerhalb der OCI-Mauern gibt. Dabei geht mein ganz großer Dank an Irene, die meine Stimmungen und Frustrationen der letzten Wochen ertragen hat.

Lebenslauf

Name: Klaas Mennecke

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Geburtsdatum: 10.03.1979

Geburtsort: Bad Gandersheim

Schullaufbahn: 1985-1989 Grundschule Bad Gandersheim
1989-1991 Orientierungsstufe Bad Gandersheim
1991-1998 Roswitha-Gymnasium Bad Gandersheim
1998 Abitur

Ersatzdienst: 01.07.1998 - 31.07.1999 Zivildienst

Studium: 01.10.1999 - 07.06.2004 Chemiestudium an der Leibniz
Universität Hannover
2004 Chemie- Diplom

Diplomarbeit: 12.2003-6.2004 Diplomarbeit im Institut für Organische
Chemie der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis Prof.
A. Kirschning; Thema: *C-C-Bindungsknüpfungen mit
neuartigen Festphasengebundenen Ruthenium- und Palladium-
Katalysatoren*

Promotion: 07.2004-08.2007 im Arbeitskreis Prof. A. Kirschning an der
Leibniz
Universität Hannover; Thema: *Darstellung und Nutzung von
Festphasen-gebundenen Palladium- und Ruthenium-
Katalysatoren zur
Verwendung in Durchflussreaktoren*

Veröffentlichungen: - K. Mennecke, K. Grela, U. Kunz, A. Kirschning, *Synlett*, **2005**,
2948-
2952
- W. Solodenko, K. Mennecke, C. Vogt, S. Gruhl, A.
Kirschning, *Synthesis*, **2006**, 2397- 2403
- A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.*,
2006, *12*, 5972-5990
- A. Michrowska, L. Gulajski, Z. Kaczmarska, K. Mennecke,
A. Kirschning, K. Grela, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 685-688
- A. Michrowska, K. Mennecke, U. Kunz, A. Kirschning, K.
Grela, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13261-13267