

**Dimethyltitanocen-katalysierte intermolekulare  
Hydroaminierung von Alkinen: Ein synthetisches  
Werkzeug zum gezielten Aufbau  
stickstoffhaltiger Struktur motive**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**

-Dr. rer. nat.-

genehmigte

**Dissertation**

von

Dipl.-Chem. Holger Siebeneicher  
geboren am 21. Oktober 1971 in Beverungen

2004

Referent: Prof. Dr. S. Doye  
Korreferent: Prof. Dr. Dr. h. c. E. Winterfeldt  
Tag der Promotion: 21. Juni 2004

# KURZFASSUNG

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung der wohlfeilen Präkatalysatoren  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  und  $[\text{Cp}^*\text{TiMe}_2]$  eine Vielzahl unterschiedlich substituierter 1-Alkyl-2-arylalkine sowohl mit Alkyl- als auch Arylaminen zur Reaktion gebracht werden können. Hierbei tolerierten die Übergangsmetallkatalysatoren eine Reihe unterschiedlicher funktioneller Gruppen sowohl im aliphatischen als auch im aromatischen Teil der eingesetzten Acetylene. Besonders bemerkenswert war in diesem Zusammenhang die Toleranz gegenüber sauerstofftragenden Gruppen, wie Ethern oder Furanen, trotz der hohen Oxophilie der Titanverbindungen.

Die Additionen der verschiedenen Amine an die unsymmetrischen Alkine verliefen zumeist mit hohen Regioselektivitäten, wobei fast ausschließlich die entsprechenden Anti-Markovnikov-Produkte isoliert werden konnten. Lediglich bei Hydroaminierungsreaktionen mit sterisch anspruchloseren Alkylaminen sank das Regioselektivitätsverhältnis auf 1.2:1 zugunsten des Anti-Markovnikov-Imins ab.

Diese durch die Hydroaminierung gebildeten nichtbenzyllischen Imine zeichneten sich durch eine hohe Hydrolyseempfindlichkeit aus. Deswegen wurden innerhalb der Arbeit verschiedene *in-situ* durchgeführte Folgereaktionen untersucht, mit denen es gelang, die entsprechenden Imine in stabile und biologisch interessante Endprodukte zu überführen. So war es z.B. durch ein allgemein anwendbares Reduktionsverfahren, welches aus einer Kombination von  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  und  $\text{ZnCl}_2$  in MeOH bestand, gelungen, verschiedenste Phenethylamin-Derivate aufzubauen. Befand sich bei diesen sekundären Aminen ein *ortho*-Halogen-Substituent im aromatischen Teil des Moleküls, konnten durch eine Palladium-katalysierte, intramolekulare Aminierungsreaktion sowohl Indoline als auch Indolizidine und Pyrrolizidine aufgebaut werden. Dabei gelangen die Kupplungsreaktionen mit den eher reaktionsträgen *ortho*-Arylchloriden unter Verwendung des Carbenliganden 1,3-Bis(2,4,6-trimethyl-phenyl)-imidazoliumchlorid. Eine direkte Anwendung dieses katalytischen Ringschlussverfahrens auf die durch Hydroaminierung gebildeten *ortho*-Halogen-substituierten Arylethylimin-Derivate war ebenfalls möglich. Das entsprechende Eintopfverfahren führte schließlich zu unterschiedlich substituierten Indolen. Besonders bemerkenswert dabei war sicherlich der Aufbau von 6-Aminoindolen, der nur dadurch möglich war, dass eine entsprechende Benzophenoniminheit in Position 6 während der eigentlichen Indolsynthese als Schutzgruppe fungieren konnte.

Neben diesen synthetischen Ergebnissen brachten Studien zur Regioselektivität von Hydroaminierungen verschiedener 1-Aryl-2-alkylalkine mit *p*-Toluidin weitere Erkenntnisse über den Einfluss verschiedener sterischer und elektronischer Faktoren innerhalb des Acetylens auf den Ausgang der entsprechenden Hydroaminierung. Sowohl bei der Reaktion mit regioisomeren Thienyl- bzw. Pyridyl-1-pentinen als auch bei Umsetzungen mit unterschiedlichen unsymmetrischen Dialkinen zeigte sich, dass die Hydroaminierung wesentlich sensibler auf eine sterische Hinderung im Substrat reagierte als auf elektronische Einflüsse. Eine einfache Methylgruppe in der Nähe einer Dreifachbindung konnte dessen Reaktion mit *p*-Toluidin zwar nicht verhindern, aber deutlich verlangsamen. Hingegen machte es für den Ausgang der Hydroaminierung keinen Unterschied, ob sich ein elektronenreicher bzw. elektronenarmer Aromat in Konjugation zur Dreifachbindung befand. Ferner war der Abstand zum entsprechenden Heteroatom des Aromaten irrelevant für das Ergebnis der Aminaddition.

# ABSTRACT

## **Dimethyltitanocene-Catalysed Hydroamination of Alkynes: A Synthetic Tool for the Specific Construction of Nitrogen Containing Structure Motives**

Exploiting only the two easily accessible precatalysts  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  and  $[\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2]$  a large number of differently substituted 1-aryl-2-alkyl alkynes could be hydroaminated not only with aryl amines but also with alkyl amines. Despite their high oxophilic behaviour the titanium compounds tolerated a large number of functionalities in both substrates among which ethers and furanic systems are particularly worth to be mentioned.

Usually, the addition took place with such a high regioselectivity that only the corresponding anti-Markovnikov product was isolated. Using less hampered alkyl amines this ratio of regioselectivity decreased down to 1.2:1 in favour of the respective anti-Markovnikov imines.

These non-benzylic imines, built by this so called hydroamination, demonstrated to be very moisture sensitive. This was the reason why the iminic intermediates were converted directly to quite stable products of biological interest. For example, a direct reduction was feasible by applying a mixture of  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  and  $\text{ZnCl}_2$  in MeOH. This transformation immediately led to phenethylaminic derivatives. If a halogen substituent was present in *ortho* position of the aromatic moiety of these secondary amines, a further palladium-catalyzed intramolecular amination reaction was carried out to obtain not only indolines but also indolizidines and pyrrolizidines. Especially impressive was the opportunity to use as well the comparably less reactive aryl chlorides in this coupling reaction simply by adding the carbene ligand 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium chloride.

A direct cyclisation of intermediately obtained *ortho*-halogen-substituted aryethyl imine derivatives was also possible. This one-pot procedure led to a number of differently substituted indoles. The synthesis of 6-aminoindoles is particularly worth mentioning because it has only been possible due to the stability of a benzophenimine protecting group at the position 6 during the one-pot procedure.

Next to these synthetic applications of the hydroamination reaction further systematic studies have been carried out with 1-aryl-2-alkyl alkynes. *p*-Toluidine was added to several unsymmetric dialkynes as well as to regioisomeric thienyl or pyridyl-1-pentynes

respectively to investigate the velocity of the hydroamination step. It was found out that the reaction behaved much more sensitive to any steric demand in juxtaposition to the triple bond than to electronic differences in the aromatic system conjugated to the acetylene. It made no difference if an aromatic system rich or poor in electrons was utilized and furthermore the position of the heteroatom relatively to the triple bond had no influence on the scope of the hydroamination reaction.

# ABREGE

## **L'Hydroamination des Alcyne Catalysée par Diméthyltitanocène: Un Outil Synthétique pour la Construction Spécifique des Motifs Structurels Contenant l'Azote**

N'en exploitant que les deux précatalyseurs  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  et  $[\text{Cp}^*\text{TiMe}_2]$  un grand nombre de 1-aryl-2-alkylalcyne substitués différemment pouvaient être hydroaminés non seulement par les arylamines mais aussi par les alkylamines. Malgré leur oxophilie forte les composés de titane toléraient un grand nombre de fonctionnalités dans les deux substrats dont les éthers-oxydes et les systèmes furaniques sont particulièrement dignes d'être mentionnés.

Habituellement, l'addition avait lieu avec une régiosélectivité si haute que seulement le produit correspondant anti-Markovnikov était isolé. En utilisant des alkyl amines moins encombrées le rapport de régiosélectivité décroissait jusqu'à 1.2:1 en faveur des imines anti-Markovnikov.

Les imines non-benzyliques, construit par la soi-disant hydroamination, démontraient leur sensibilité envers moisture. C'était la raison pour laquelle les intermédiaires iminiques étaient convertis directement dans les produits plutôt stables qui possèdent les structures de l'intérêt biologique. Par exemple, une réduction directe était faisable en utilisant une mixture de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  et  $\text{ZnCl}_2$  en  $\text{MeOH}$ . Cette transformation menait immédiatement à les dérivés phenethylaminiques. Si un substituent d'halogène était présent en position *ortho* de l'entité aromatique de ces amines secondaires, une autre amination intramoléculaire et catalysée par palladium était réalisée pour obtenir non seulement des indolines mais aussi des indolizidines et des pyrrolizidines. Particulièrement impressionnant était l'opportunité d'utiliser les chlorures d'aryle, qui sont normalement moins réactifs dans les réactions de couplage, simplement par ajoutant le carbène Chlorure de 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolium.

Une cyclisation directe des arylimines substituées *ortho*-halogène était aussi possible. Cette procédure d'un pot menait à un grand nombre des indoles substitués différemment. La synthèse des 6-aminoindoles est particulièrement digne d'être mentionnée parce qu'elle avait été seulement possible à cause de la stabilité du groupe protecteur de benzophenimine à la position 6 durant la procédure d'un pot.

En dehors de ces applications synthétiques de l'hydroamination des études mécanistiques supplémentaires était effectuées avec des 1-aryl-2-alkylalcyne. *p*-Toluidine était ajoutée à plusieurs dialcynes asymétriques et les thienyl- respectivement pyridyl-1-pentynes régioisomériques pour étudier la vitesse de l'étape d'hydroamination. Il était découvert que la réaction réagissait bien plus sensible à des encombrement en juxtaposition de la triple liaison qu'à des différences électroniques dans le système aromatique. De plus, il était complètement indifférent si l'aromate était riche ou pauvre en électrons et la position de l'hétéroatome par rapport à la triple liaison ne tenait aucune influence en cadre du résultat de l'hydroamination.

**Schlagworte:**

Sonogashira-Kupplung – Hydroaminierung - Iminreduktion

**Keywords:**

Sonogashira coupling – hydroamination - imine reduction



## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2000 bis Oktober 2003 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Anleitung von Herrn *Prof. Dr. S. Doye* und Herrn *Prof. Dr. Dr. h. c. E. Winterfeldt* angefertigt.

Herrn *Prof. Dr. S. Doye* danke ich herzlich für die stets freundliche Unterstützung und seine Geduld, die interessante Themenstellung, die zahlreichen Anregungen, hilfreiche Diskussionen sowie die mir gewährte Freiheit bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn *Prof. Dr. Dr. h. c. E. Winterfeldt* danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Frau *G. Haß* danke ich für die hilfreiche Unterstützung zu Beginn meiner Doktorarbeit.

Mein weiterer Dank gilt den stets hilfsbereiten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts, unter denen ich insbesondere Frau *D. Körtje*, Frau *M. Rettstadt*, Frau *C. Bartzko* und Herrn *Dr. E. Hofer* nennen möchte.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG* danke ich für die finanzielle Unterstützung.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des *Organisch Chemischen Instituts* danke ich ganz herzlich für die unvergessliche Zeit. Besonders danken möchte ich all meinen ehemaligen Laborkollegen und Mitstreitern auf dem Gebiet der Hydroaminierung, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Von diesen Mitstreitern möchte ich besonders *Frauke Pohlki*, *Andreas Heutling* und *Igor Bytschkov* nicht zuletzt auch für ihr sehr engagiertes Korrekturlesen danken.

Gedankt sei auch allen Studenten, die mich während ihres Praktikums in meiner Arbeit unterstützt haben.

Für die kooperative Arbeit bei der Chemikalienbestellung möchte ich mich bei *T. Fleßner*, *M. Wolter*, *R. Wittenberg* und *N. Merayo* bedanken.

Mein weiterer Dank gilt *Matthias Schnebel (Tias)*, *René Smits*, *Martin Seidel*, *Christian Jasper*, *Benjamin Oelze* und allen anderen, die wie ich einem gepflegten "Kick" am Freitag Nachmittag nicht abgeneigt waren. Last but not least gilt mein besonderer Dank *Karin Kirleis*, die sich während der allmorgentlichen Mensapause alle meine Geschichten anhörte, ohne zu verzweifeln.

Meinen wunderbaren Eltern verdanke ich alles.

*Meinen Eltern gewidmet*

„On ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux.”

Antoine de Saint-Exupéry; *Le Petit Prince*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>Schemenverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>15</b>
1.1. Biologische Relevanz der Amine .....	15
1.2. Phenethylamine in Natur und Pharmazie.....	19
1.3. 2-Arylethylamin-Derivate.....	20
<b>2. Stand der Forschung .....</b>	<b>25</b>
2.1. Die Hydroaminierung von Alkenen.....	25
2.2. Hydroaminierung von Alkinen .....	29
2.3. Entwicklung eines titankatalysierten Hydroaminierungsverfahrens von Alkinen.....	34
<b>3. Aufgabenstellung .....</b>	<b>45</b>
<b>4. Ergebnisse und Diskussion.....</b>	<b>48</b>
4.1. Darstellung unterschiedlich substituierter 1-Aryl-2-alkylalkine .....	48
4.1.1. Synthese von Heteroarylacetylenen.....	48
4.1.2. Synthese von <i>ortho</i> -Brom- und <i>ortho</i> -Chlor-substituierten 1-Phenyl-2-alkylalkinen.....	57
4.1.3. Synthese von 3- bzw. 4-Heteroarylacetylenen .....	60
4.1.3.1. Erste Versuche .....	60
4.1.3.2. Triflatsynthesen .....	64
4.1.3.3. Synthese der 3- bzw. 4-substituierten Heteroarylalkine .....	65
4.1.4. Synthese unsymmetrischer Dialkine.....	67
4.2. Synthese von Arylethylamin-Derivaten.....	70
4.2.1. Bekannte Reduktionsverfahren für Imine.....	70
4.2.2. Reduktionsversuche mit heterogenen Katalysatoren.....	74
4.2.3. Reduktionsversuche durch Transferhydrierung.....	78
4.2.4. Reduktionsversuche von <i>N</i> -2,6-Dimethylanilino-iminen .....	80
4.2.5. Reduktionsversuche mit anderen Iminen.....	83

4.2.6.	Reduktionen mit $\text{NaBH}_3\text{CN}$ und $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .....	86
4.2.7.	Weitere Hydroaminierungsversuche.....	89
4.2.8.	Synthese von Phenethylamin-Derivaten aus <i>ortho</i> -Halogen-substituierten 1-Phenyl-2-alkylalkinen.....	91
4.3.	Cyclopropyl-Imin-Umlagerung .....	96
4.3.1.	Beobachtete Umlagerung bei der Hydroaminierung eines Alkyls .....	96
4.3.2.	Kinetische Untersuchung der Hydroaminierung .....	97
4.3.3.	Umlagerungsversuche mit Additiven .....	99
4.3.4.	Versuch einer [5+2]-Cycloaddition .....	100
4.4.	Synthese von Indolinderivaten.....	102
4.4.1.	Mögliche Syntheseroute .....	102
4.4.2.	Erste Ringschlußversuche.....	103
4.4.3.	Ringschlussreaktionen zu den Indolinen .....	110
4.4.4.	Hydroaminierung in Kombination mit drei sukzessiven Pd-Kupplungen führt zu 6-Aminoindolinen .....	112
4.4.5.	Synthese der Indolizidin-und Pyrrolizidinderivate .....	114
4.5.	Eintopfverfahren zur Synthese von Indolen .....	118
4.5.1.	Etablierte, katalytische Indolsynthesen.....	118
4.5.2.	Syntheseidee zu den Indolen.....	120
4.5.3.	Indolsynthesen über intermolekulare Hydroaminierungen.....	122
4.5.3.1.	Hydroaminierung und Ringschluss zu den Indolen.....	122
4.5.4.	Indolsynthesen über intramolekulare Hydroaminierungen.....	126
4.6.	Mechanistische Untersuchungen .....	128
4.6.1.	Untersuchungen an regioisomeren Monoalkinen .....	128
4.6.2.	Untersuchungen an unsymmetrischen Dialkyliden .....	132
4.6.2.1.	Untersuchung der sterischen Einflüsse.....	132
4.6.2.2.	Untersuchung der elektronischen Einflüsse.....	135
4.6.2.3.	Untersuchung der Kombination sterischer und elektronischer Einflüsse	137
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>139</b>
<b>6.</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>144</b>
6.1.	Allgemeine Bemerkungen .....	144
6.2.	Sonogashira-Kupplungen (4.1.).....	145
6.3.	Synthese der Phenethylamin-Derivate (4.2.) .....	177

6.4.	Cyclopropyl-Imin-Umlagerungen (4.3.).....	205
6.5.	Indolinsynthesen (4.4.) .....	207
6.5.1.	Synthese der Benzophenoniminverbindungen.....	207
6.5.2.	Ligandensynthesen.....	209
6.5.3.	Teil 4: Ringschlussreaktionen.....	211
6.6.	Indolsynthesen (4.5.).....	228
6.7.	Mechanistische Untersuchungen (4.6.).....	242
6.7.1.	Hydroaminierung und Reduktion der Monoacetylene.....	242
6.7.2.	Hydroaminierung und Reduktion der Dialkine .....	245
<b>7.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>257</b>
7.1.	Anhang A (Spektrum von Amin <b>87</b> ).....	257
7.2.	Anhang B (HMQC-Spektrum des Pyrrolidins <b>190</b> ) .....	258
7.3.	Anhang C (Kinetische Untersuchungen aus 4.3.).....	261
7.4.	Anhang D (Kinetische Untersuchungen aus 4.5.).....	262
7.5.	Anhang E (HMBC-Spektren hydroaminierter Dialkine aus 4.5.) .....	265
7.5.1.	Untersuchung sterischer Faktoren .....	265
7.5.2.	Untersuchung elektronischer Faktoren .....	266
7.5.3.	Untersuchung einer Kombination beider Faktoren.....	269
7.6.	Anhang F (Ausbeuteverhältnisse der Dialkine).....	271
	<b>Literaturstellen.....</b>	<b>273</b>
	Endnoten .....	273

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Actinoide
ADP	Adenosindiphosphat
Ar	Aryl
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
CoA	Coenzym A
COD	1,5-Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
cycl.-Pr	Cyclopropyl
d	Tag
dabco	1,4-Diazabicyclo(2,2,2)octan
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DPPE	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
DPPF	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EBTHI	Ethylen-1,2-bis( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)
EE	Ethylacetat
Elim.	Eliminierung
eq.	Äquivalente
Et	Ethyl
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
gef.	gefunden

ges.	gesättigt
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot
Kat.	Katalysator
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<i>m</i>	<i>meta</i>
Me	Methyl
Min	Minute
mL	Milliliter
MS	Massenspektrometrie
NAD <sup>+</sup>	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADH+H <sup>+</sup>	reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -Hexyl
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Propyl
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
Pr	Propyl
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Toluyll
red.	reduktiv
RT	Raumtemperatur
<i>s</i>	sekundär
<i>t</i>	Zeit
T	Temperatur
<i>t</i>	tertiär
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl

Tf	Triflourmethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl/Tetramethylsilan
TOF	Turnoverfrequenz
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonat



# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abbildung 1.</b>	Aminmetabolite aus den verschiedenen Aminosäuren.....	<b>17</b>
<b>Abbildung 2.</b>	Strukturelle Übereinstimmungen einiger Halluzinogene mit dem Neurotransmitter Serotonin. ....	<b>18</b>
<b>Abbildung 3.</b>	Strukturübereinstimmung verschiedener, biologisch aktiver Morphinanaloga.....	<b>19</b>
<b>Abbildung 4.</b>	Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Catecholamine.....	<b>20</b>
<b>Abbildung 5.</b>	2-Heteroarylethylamin-Derivate.....	<b>20</b>
<b>Abbildung 6.</b>	Zwei biologisch aktive substituierte 2-Furylethylamin-Derivate.....	<b>21</b>
<b>Abbildung 7.</b>	Synthesewege zu 2-Arylethylamin-Derivaten.....	<b>23</b>
<b>Abbildung 8.</b>	Katalysecyclus der Transferhydrierung.....	<b>78</b>
<b>Abbildung 9.</b>	Zeitlicher Verlauf der relativen Alkinkonzentration des Acetylen 14 bei der Umsetzung mit <i>tert</i> -Butylamin. ....	<b>99</b>
<b>Abbildung 10.</b>	Ein flexibler Syntheseweg zu Indolin-, Indolizidin- und Pyrrolizidinderivaten aus 1-Brom- bzw. 1-Chlor-2-Iodbenzolen, terminalen Alkinen und primären Aminen. ....	<b>103</b>
<b>Abbildung 11.</b>	Zeitlicher Verlauf der relativen Alkinkonzentration der Acetylene 16 und 51 bei der Umsetzung mit <i>p</i> -Toluidin. ....	<b>130</b>
<b>Abbildung 12.</b>	Zeitlicher Verlauf der relativen Alkinkonzentration der Acetylene 2, 49 und 52 bei der Umsetzung mit <i>p</i> -Toluidin. ....	<b>131</b>
<b>Abbildung 13.</b>	Mögliche Bildung eines Sechsringchelates zwischen dem Hydroaminierungsprodukt von Alkin 2 und einem Titan-Komplex.	<b>132</b>
<b>Abbildung 14.</b>	HMBC-Spektrum des Amins 87. ....	<b>257</b>
<b>Abbildung 15.</b>	HMQC des Pyrrolidins 190. ....	<b>258</b>
<b>Abbildung 16.</b>	HMQC-Ausschnitt des Pyrrolidins 190.....	<b>259</b>
<b>Abbildung 17.</b>	Zweiter Ausschnitt des HMQC-Spektrums von 190.....	<b>260</b>
<b>Abbildung 18.</b>	GC-Probe der Umsetzung des Alkins 14 mit <i>tert</i> -Butylamin nach 7 h Reaktionszeit. ....	<b>261</b>

<b>Abbildung 19.</b>	GC-Probe der Umsetzung des Alkins <b>2</b> mit <i>p</i> -Toluidin nach 11 h Reaktionszeit. ....	<b>262</b>
<b>Abbildung 20.</b>	HMBC-Ausschnitt des Amins <b>172</b> . ....	<b>265</b>
<b>Abbildung 21.</b>	HMBC des Gemisches aus den Aminen <b>178</b> und <b>179</b> . ....	<b>266</b>
<b>Abbildung 22.</b>	HMBC-Ausschnitt des Amins <b>182</b> . ....	<b>267</b>
<b>Abbildung 23.</b>	HMBC-Ausschnitt des Amins <b>183</b> . ....	<b>268</b>
<b>Abbildung 24.</b>	HMBC-Ausschnitt des Amins <b>186</b> . ....	<b>269</b>
<b>Abbildung 25.</b>	HMBC-Ausschnitt des Amins <b>187</b> . ....	<b>270</b>

# SCHEMENVERZEICHNIS

<b>Schema 1.</b>	Stickstoff-Assimilation aus Nitrat und $N_2$ .....	<b>15</b>
<b>Schema 2.</b>	Vergleich der Addition von Wasser bzw. Alkoholen und Ammoniak bzw. Aminen an Alkene. ....	<b>27</b>
<b>Schema 3.</b>	Vergleich der Wasser- bzw. Alkoholaddition an Alkine mit der Hydroaminierung von Alkinen. ....	<b>31</b>
<b>Schema 4.</b>	Mechanismus der Ruthenium-katalysierten Hydroaminierung und Anwendung der Reaktion zur Indolsynthese.....	<b>32</b>
<b>Schema 5.</b>	Mechanismus der Palladium-katalysierten Hydroaminierung nach Yamamoto sowie eine beispielhafte Umsetzung.....	<b>33</b>
<b>Schema 6.</b>	Mechanismus der Lanthanid-katalysierten Hydroaminierung und mögliche [1,3]-sigmatrope Umlagerung des Silylrestes im gebildeten Imin.....	<b>34</b>
<b>Schema 7.</b>	Totalsynthese von ( $\pm$ )-Monomorin über eine titankatalysierte, intramolekulare Hydroaminierung. ....	<b>35</b>
<b>Schema 8.</b>	Mechanismus der $[Cp_2Zr(NH-2,6-Me_2C_6H_3)_2]$ -katalysierten intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen. ....	<b>36</b>
<b>Schema 9.</b>	Darstellung des Titanocenbisamids.....	<b>38</b>
<b>Schema 10.</b>	Hydroaminierung mit Titanocenbisanilid.....	<b>38</b>
<b>Schema 11.</b>	Intermolekulare Hydroaminierung von Diphenylacetylen mit Anilin in Gegenwart von $[Cp_2TiMe_2]$ .....	<b>39</b>
<b>Schema 12.</b>	Darstellung von Dimethyltitanocen aus Titanocendichlorid.....	<b>39</b>
<b>Schema 13.</b>	Hydroaminierung und anschließende Hydrolyse oder Reduktion der primär gebildeten Imine. ....	<b>39</b>
<b>Schema 14.</b>	Formale Addition von Ammoniak an Diphenylacetylen.....	<b>42</b>
<b>Schema 15.</b>	Postulierter Mechanismus der Dimethyltitanocen-katalysierten intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen. ....	<b>43</b>

<b>Schema 16.</b>	Verfahren zum Aufbau von heteroaromatischen 2-Arylethylamin-Derivaten. ....	<b>46</b>
<b>Schema 17.</b>	Prinzipielle Synthesewege zu den Arylalkinen. ....	<b>48</b>
<b>Schema 18.</b>	Mechanismen der Sonogashira- und Glaser-Kupplung. ....	<b>50</b>
<b>Schema 19.</b>	Regioselektive Sonogashira-Kupplung von dibromierten Heteroaromaten. ....	<b>52</b>
<b>Schema 20.</b>	Methylenierung unterschiedlichster Carbonylverbindungen durch Dimethyltitanocen. ....	<b>53</b>
<b>Schema 21.</b>	Herstellung von 2-Iodfuran. ....	<b>53</b>
<b>Schema 22.</b>	Aufbau von Serotonin-Analoga aus N-geschütztem 3-Iodindol. ....	<b>56</b>
<b>Schema 23.</b>	Versuch zur Darstellung von N-Methyl-3-iodindol. ....	<b>56</b>
<b>Schema 24.</b>	Darstellung von 1-Chlor-2-iod-4-methoxybenzol. ....	<b>58</b>
<b>Schema 25.</b>	Schützung der Hydroxylgruppe der Alkine <b>31</b> und <b>36</b> als Benzylether. ....	<b>60</b>
<b>Schema 26.</b>	Versuche zur Transferhydrierung. ....	<b>79</b>
<b>Schema 27.</b>	Erfolgreiche Reduktion eines N-2,6-Dimethylanilino-imins mit LiAlH <sub>4</sub> . ....	<b>81</b>
<b>Schema 28.</b>	Versuche zur Reduktion des Imins <b>P</b> . ....	<b>81</b>
<b>Schema 29.</b>	Dreistufensynthese der 2-Arylethylaminderivate. ....	<b>95</b>
<b>Schema 30.</b>	Beobachtete Cyclopropyl-Imin-Umlagerung bei der Hydroaminierungs-Reduktionssequenz. ....	<b>97</b>
<b>Schema 31.</b>	Bedingungen der kinetischen Untersuchungen der Hydroaminierung des Alkins <b>14</b> mit <i>tert</i> -Butylamin. ....	<b>98</b>
<b>Schema 32.</b>	Versuch einer [5+2]-Cycloaddition des Cyclopropylimins <b>S</b> mit Acetylendicarbonsäurediethylester. ....	<b>101</b>
<b>Schema 33.</b>	Repräsentatives Beispiel einer Synthese von Phenethylaminderivaten ausgehend von 1-Aminoalkyl-2-phenyl-alkinen. ....	<b>102</b>
<b>Schema 34.</b>	Von Buchwald und Hartwig postulierter Mechanismus der Aminierung von Arylhalogeniden. ....	<b>104</b>

<b>Schema 35.</b>	Erste Ringschlussversuche. ....	<b>105</b>
<b>Schema 36.</b>	Beispiele zur Nutzung von Carbenliganden bei Aminierungsreaktionen an Arylchloriden. ....	<b>107</b>
<b>Schema 37.</b>	Synthese des Carbenliganden <b>107</b> . ....	<b>108</b>
<b>Schema 38.</b>	Synthese des Carbenliganden <b>109</b> . ....	<b>108</b>
<b>Schema 39.</b>	Versuch zur Eintopfsynthese des Liganden <b>109</b> . ....	<b>109</b>
<b>Schema 40.</b>	Optimierung der Palladium-katalysierten Cyclisierung. ....	<b>110</b>
<b>Schema 41.</b>	Synthese der NH <sub>2</sub> -substituierten Indolinderivate. ....	<b>112</b>
<b>Schema 42.</b>	Cyclisierungsversuch bei dem mehrfach chlorierten Edukt <b>102</b> . ....	<b>114</b>
<b>Schema 43.</b>	Katalytische Ringschlussreaktionen zu den Indolen. ....	<b>119</b>
<b>Schema 44.</b>	Prinzip eines flexiblen und katalytischen Eintopfverfahrens zur Synthese von Indolen. ....	<b>121</b>
<b>Schema 45.</b>	Synthese der Benzophenoniminaddukte <b>141</b> und <b>142</b> . ....	<b>122</b>
<b>Schema 46.</b>	Saure Abspaltung der Benzophenonimineinheit der Indole <b>151</b> und <b>152</b> . ....	<b>124</b>
<b>Schema 47.</b>	Weitere Versuche zur Indolsynthese. ....	<b>125</b>
<b>Schema 48.</b>	Bedingungen der kinetischen Untersuchungen der Hydroaminierungen der regioisomeren Thienyl- bzw. Pyridyl-1-pentine mit <i>p</i> -Toluidin. ....	<b>130</b>
<b>Schema 49.</b>	Aufbau biologisch interessanter Struktur motive über die Hydroaminierung als zentrale Schlüsselreaktion. ....	<b>140</b>
<b>Schema 50.</b>	Denkbare Synthese von N-unsubstituierten Indolen über die Hydroaminierung. ....	<b>141</b>
<b>Schema 51.</b>	Weitere mögliche Folgereaktionen für die durch die Hydroaminierung gewonnenen Iminintermediate. ....	<b>142</b>

# TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1.</b>	[Cp <sub>2</sub> TiMe <sub>2</sub> ]-katalysierte Umsetzung verschiedener Acetylene mit unterschiedlichen Aminen. ....	<b>40</b>
<b>Tabelle 2.</b>	Umwandlung von Alkinen in primäre Amine unter Verwendung von Benzhydrylamin als Ammoniakäquivalent. ....	<b>42</b>
<b>Tabelle 3</b>	Synthese von 1-Aryl-2-alkyl-alkinen durch Sonogashira-Kupplung. ....	<b>54</b>
<b>Tabelle 4.</b>	Kupplungsversuche mit 3-Bromchinolin. ....	<b>55</b>
<b>Tabelle 5.</b>	Synthese der <i>ortho</i> -Brom- und <i>ortho</i> -Chlor-substituierten 2-Alkyl-1-phenylalkine durch Sonogashira-Kupplung. ....	<b>59</b>
<b>Tabelle 6.</b>	Versuche zur Synthese der 3-Heteroarylalkylacetylene. ....	<b>62</b>
<b>Tabelle 7.</b>	Versuche zur Darstellung von 1-(3-Thienyl)-pentin über Suzuki-Kupplung. ....	<b>63</b>
<b>Tabelle 8.</b>	Synthese der Aryltriflate aus den Ketonen bzw. Hydroxyverbindungen. ....	<b>65</b>
<b>Tabelle 9.</b>	Synthese von 3- bzw. 4-substituierten Heteroarylalkinen aus Aryltriflaten oder -bromiden. ....	<b>66</b>
<b>Tabelle 10.</b>	Dialkylsynthesen über Sonogashira- bzw. Cacchi-Kupplungen. ....	<b>68</b>
<b>Tabelle 11.</b>	Hydrierungsversuche bei 1 atm. ....	<b>75</b>
<b>Tabelle 12.</b>	Hydrierungsversuche bei 80 bar. ....	<b>76</b>
<b>Tabelle 13</b>	Weitere Reduktionsversuche anderer <i>N</i> -2,6-Dimethylanilino-imine. ....	<b>82</b>
<b>Tabelle 14</b>	Reduktionsversuche mit DIBAL-H. ....	<b>84</b>
<b>Tabelle 15.</b>	Reduktionen mit NaBH <sub>3</sub> CN und <i>p</i> -TsOH. ....	<b>85</b>
<b>Tabelle 16</b>	Reduktionen mit NaBH <sub>3</sub> CN und ZnCl <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O. ....	<b>87</b>
<b>Tabelle 17.</b>	Weitere Hydroaminierungsversuche. ....	<b>90</b>
<b>Tabelle 18.</b>	Synthese der Phenethylamin-Derivate aus <i>ortho</i> -Halogen-substituierten 2-Alkyl-1-phenylalkinen. ....	<b>92</b>
<b>Tabelle 19.</b>	Weitere Hydroaminierungsversuche mit <i>ortho</i> -Halogen-substituierten 2-Alkyl-1-phenylalkinen. ....	<b>94</b>

<b>Tabelle 20.</b>	Umlagerungsversuche durch Zugabe von sauren Additiven.....	<b>100</b>
<b>Tabelle 21.</b>	Palladium-katalysierte Cyclisierung zu den Indolinderivaten.....	<b>111</b>
<b>Tabelle 22.</b>	Synthese der Pyrrolidin- und Piperidinderivate aus <i>ortho</i> -Brom- und <i>ortho</i> -Chlor-substituierten Aminoalkyl(phenyl)alkinen durch Hydroaminierung und anschließende <i>in-situ</i> -Reduktion.....	<b>115</b>
<b>Tabelle 23.</b>	Palladium-katalysierte Cyclisierung zu den Indolizidin- und Pyrrolizidinderivaten. ....	<b>116</b>
<b>Tabelle 24.</b>	Eintopfverfahren zur Synthese von Indolen aus <i>ortho</i> -Chlor-substituierten 1-Phenyl-2-alkylalkinen und primären Aminen. ....	<b>123</b>
<b>Tabelle 25.</b>	Eintopfverfahren zur Synthese von Indolen aus <i>ortho</i> -Chlor-substituierten 1-Phenyl-2-(aminoalkyl)alkinen. ....	<b>126</b>
<b>Tabelle 26.</b>	Hydroaminierungen der regiosomeren Thienyl- bzw. Pyridyl-1-pentine mit <i>p</i> -Toluidin. ....	<b>129</b>
<b>Tabelle 27.</b>	Hydroaminierung des Dialkins <b>54</b> .....	<b>133</b>
<b>Tabelle 28.</b>	Hydroaminierung des Dialkins <b>56</b> .....	<b>133</b>
<b>Tabelle 29.</b>	Reaktivitätsvergleich der beiden Dreifachbindungen der Alkine <b>54</b> und <b>56</b> . ....	<b>134</b>
<b>Tabelle 30.</b>	Hydroaminierung des Dialkins <b>55</b> .....	<b>136</b>
<b>Tabelle 31.</b>	Hydroaminierung des Dialkins <b>57</b> .....	<b>136</b>
<b>Tabelle 32.</b>	Reaktivitätsvergleich der beiden Dreifachbindungen der Alkine <b>55</b> und <b>57</b> . ....	<b>137</b>
<b>Tabelle 33.</b>	Hydroaminierung des Dialkins <b>58</b> .....	<b>138</b>
<b>Tabelle 34.</b>	Reaktivitätsvergleich der beiden Dreifachbindungen des Alkins <b>58</b> . ....	<b>138</b>
<b>Tabelle 35.</b>	Umsatz des Alkins <b>14</b> in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. ....	<b>261</b>
<b>Tabelle 36.</b>	Umsatz des Alkins <b>16</b> in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. ....	<b>262</b>
<b>Tabelle 37</b>	Umsatz des Alkins <b>51</b> in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. ....	<b>263</b>
<b>Tabelle 38.</b>	Umsatz des Alkins <b>2</b> in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. ....	<b>263</b>
<b>Tabelle 39.</b>	Umsatz des Alkins <b>49</b> in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. ....	<b>264</b>

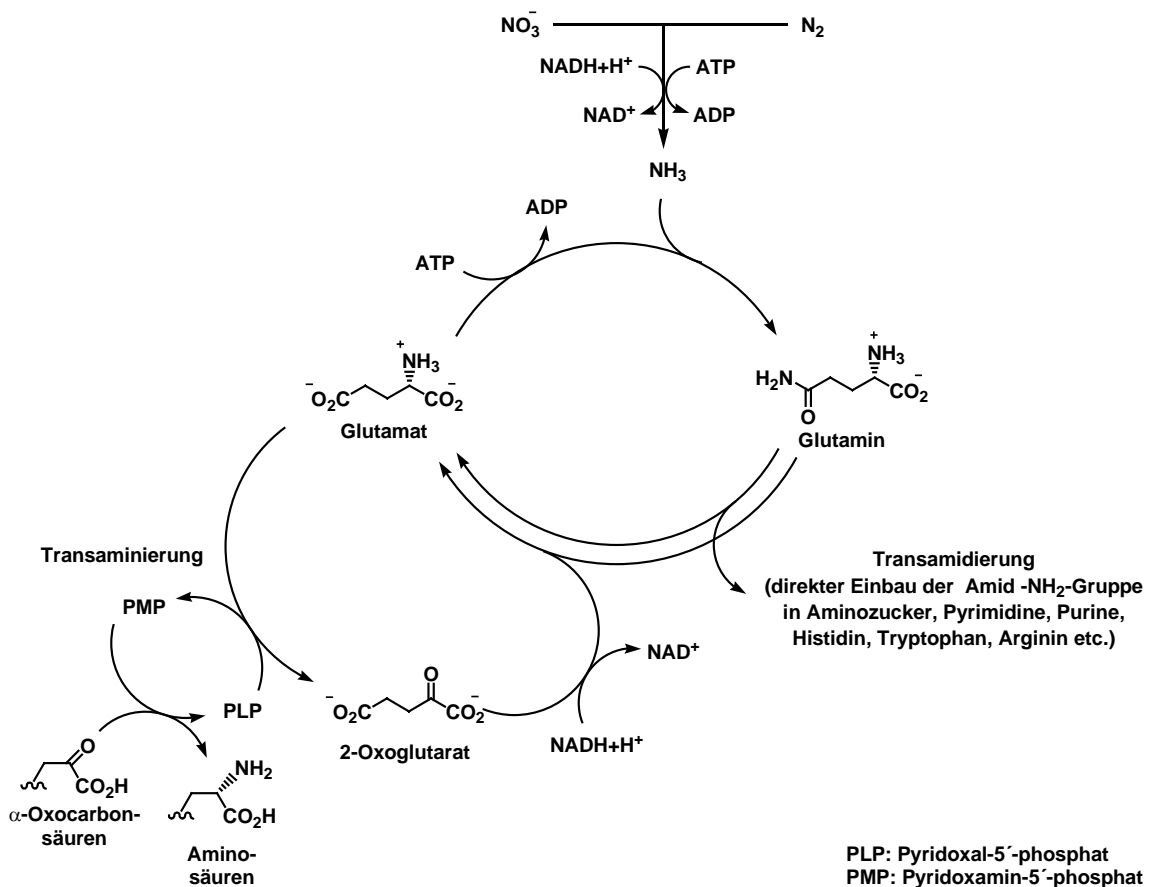
<b>Tabelle 40.</b>	Umsatz des Alkins <b>52</b> in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. ....	<b>264</b>
<b>Tabelle 41.</b>	Berechnung des Ausbeuteverhältnisses bezogen auf die Dreifachbindungen der Dialkine beim Umsatz mit 1.1 Äquivalenten <i>p</i> - Toluidin. ....	<b>271</b>
<b>Tabelle 42.</b>	Berechnung des Ausbeuteverhältnisses bezogen auf die Dreifachbindungen der Dialkine beim Umsatz mit 2.2 Äquivalenten <i>p</i> - Toluidin. ....	<b>272</b>



# 1. EINLEITUNG

## 1.1. BIOLOGISCHE RELEVANZ DER AMINE

Die ubiquitäre Verteilung des Stickstoffes in verschiedensten Naturstoffen spiegelt die Bedeutung dieses Elementes für alle biologischen Systeme wieder. Dabei sind allerdings nur Pflanzen und Mikroorganismen in der Lage, Nitrat und molekularen Stickstoff als Stickstoffquellen zu nutzen (Abbildung 1).



**SCHEMA 1.** Stickstoff-Assimilation aus Nitrat und  $\text{N}_2$ .<sup>1</sup>

Nach Reduktion dieser Substrate bis zum  $\text{NH}_3$  erfolgt der praktisch irreversible Einbau des Ammoniaks in Glutamat. Die Amid- $\text{NH}_2$ -Gruppe kann anschließend in Transamidierungsreaktionen weitertransferiert werden z.B. zur Synthese der DNA-Bausteine oder anderer Aminosäuren wie Histidin, Tryptophan oder Arginin. Die  $\gamma$ -

<sup>1</sup> P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman, *Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994** (14. Aufl.), S. 190-192.

Amid-Gruppe kann allerdings auch reaktiv auf  $\alpha$ -Oxoglutarat übertragen werden, wobei zwei Moleküle Glutamat entstehen.

Dieses Glutamat ist im weiteren Verlauf von entscheidender Bedeutung für die Synthese sämtlicher Aminosäuren, da es seine  $\alpha$ -Aminogruppe in einer über Vitamin B<sub>6</sub> vermittelten, enantioselektiv verlaufenden Transaminierung auf andere 2-Oxocarbonsäuregerüste übertragen kann. Glutamat bildet somit quasi einen natürlichen „Pool“ für  $\alpha$ -Aminostickstoff.

Die so gewonnenen Aminosäuren sind nicht nur die elementaren Bausteine der Peptide und Proteine, sondern bilden ebenfalls den biogenetischen Ausgangspunkt zur Synthese sämtlicher stickstoffhaltiger Sekundärmetabolite. Dabei können die Aminosäuren sowohl einen Teil ihres Kohlenstoffgerüsts in die späteren Metabolite einbringen als auch einfacher NH<sub>3</sub>-Donator (Glutamin, Aspartat) sein. Einen kurzen Überblick über die Abstammung der resultierenden Amine aus den jeweiligen Aminosäuren gibt Abbildung 1, wobei zu den einzelnen Verbindungsklassen jeweils ein Beispiellamin in kursiver Schrift aufgeführt ist.<sup>2</sup>

Schaut man sich diese Beispiele etwas genauer an, so fällt auf, dass es sich hierbei fast ausschließlich um biologisch hoch aktive Substanzen handelt. Sämtliche wasserlöslichen Vitamine der B-Reihe sind als Coenzyme an zahlreichen Stoffwechselprozessen beteiligt, während z.B. Penicilin als Antibiotikum besondere Bedeutung erlangt hat. Aus pharmakologischer Sicht hingegen sind besonders die biogenen Amine und Alkaloide interessant, da sie oftmals sehr spezifisch mit Zelloberflächenrezeptoren wechselwirken und somit gezielt eine Reaktion dieser Zelle hervorrufen können. Eine therapeutische Beeinflussung dieser Transmitter-Rezeptor-Wechselwirkung durch Agonisten oder Antagonisten ist allerdings nur durch eine eingehende Studie der Korrelation zwischen Struktur und Wirkung des Amins möglich. Zum Beispiel kann die Struktur der in Abbildung 2 gezeigten Halluzinogene mit der Struktur des Neurotransmitters Serotonin korreliert werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass der halluzinogene Effekt der Verbindungen auf der Wechselwirkung mit

---

<sup>2</sup> a) G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Berlin, **1992** (1. Aufl.), S. 143-353. b) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2001** (1<sup>st</sup> Ed.), S. 1345-1450. c) J. Koolman, K.-H. Röhm, *Taschenatlas der Biochemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1998** (2. Aufl.), S. 86-191 und S. 330-337. d) J. Bülle, A. Hüttermann, *Basiswissen der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2000** (1. Aufl.), S. 319-416. e) P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman, *Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994** (14. Aufl.), S. 165-220, 332-341, 404-415, 453-459 und 532-539. f) O. Isler, G. Brubacher, S. Ghisla, B. Kräutler, *Vitamine II – wasserlösliche Vitamine*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1988** (1. Aufl.), S. 10-352. g) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Química orgánica*, Ediciones Omega, Barcelona, **2000** (3<sup>o</sup> edición), S. 938-983 und 1118-1157.

einem oder mehreren Serotoninrezeptoren im Zentralnervensystem beruht, was allerdings bis dato noch nicht wissenschaftlich erwiesen ist.

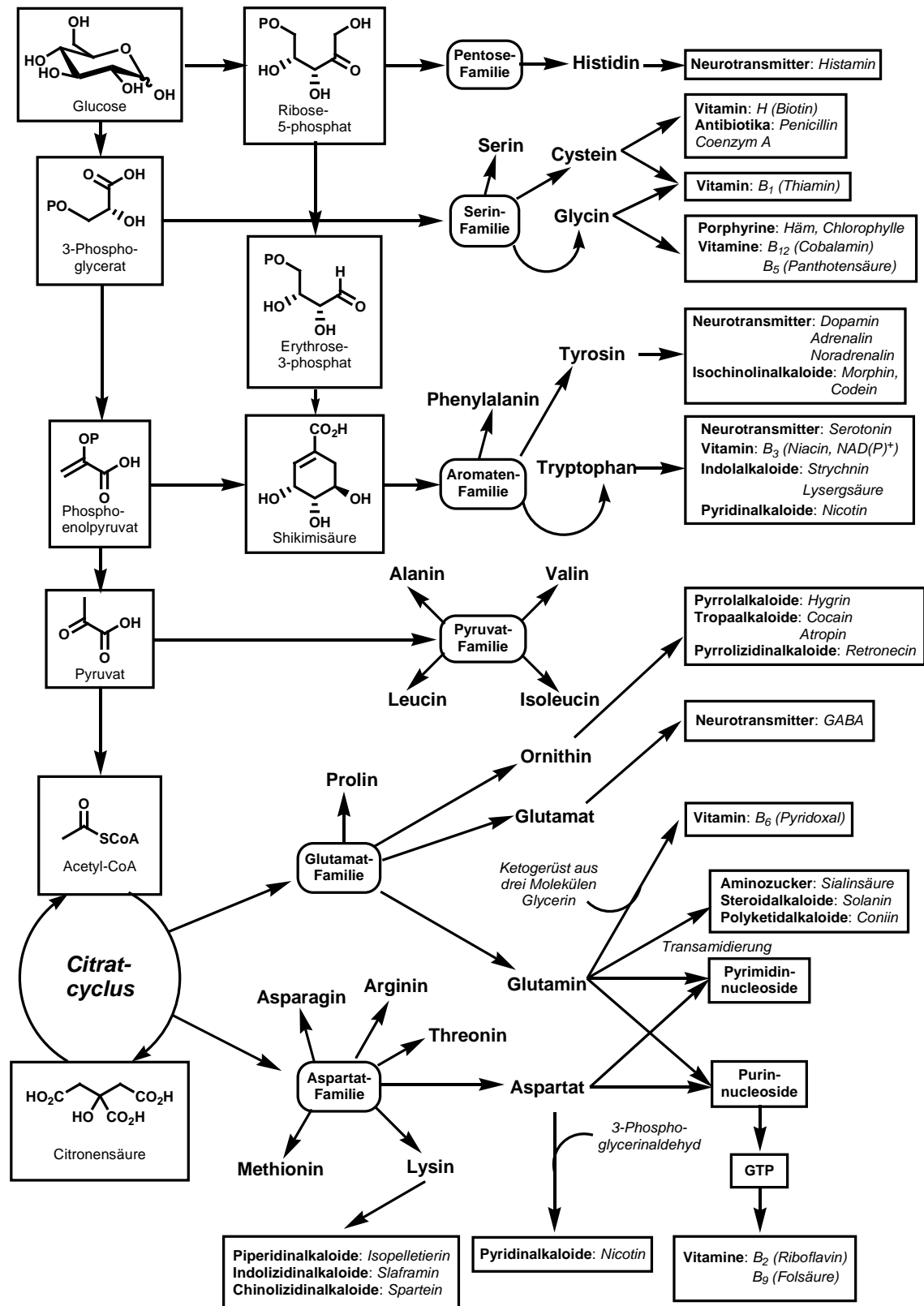
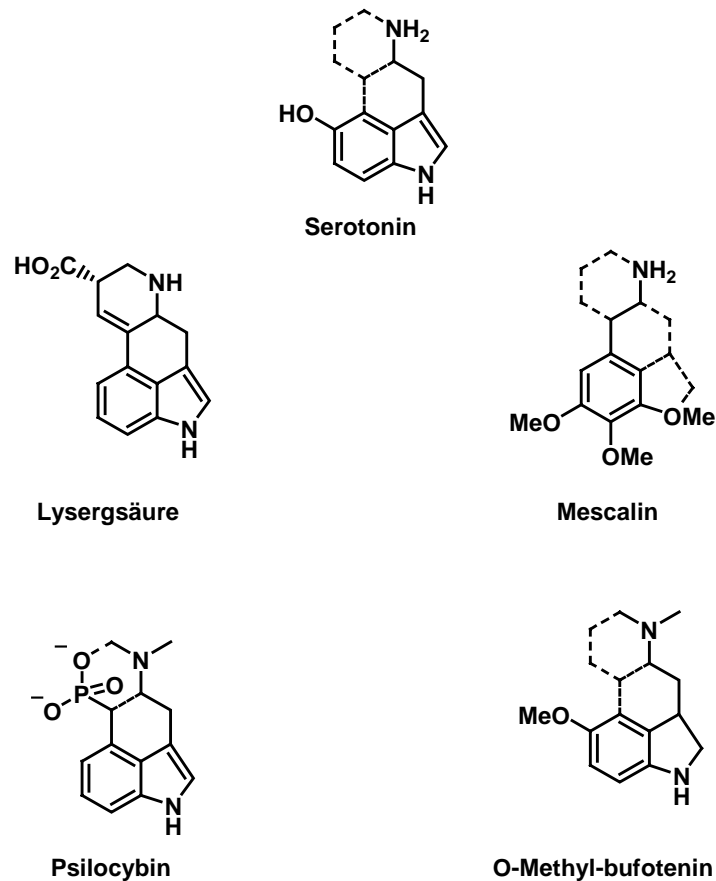


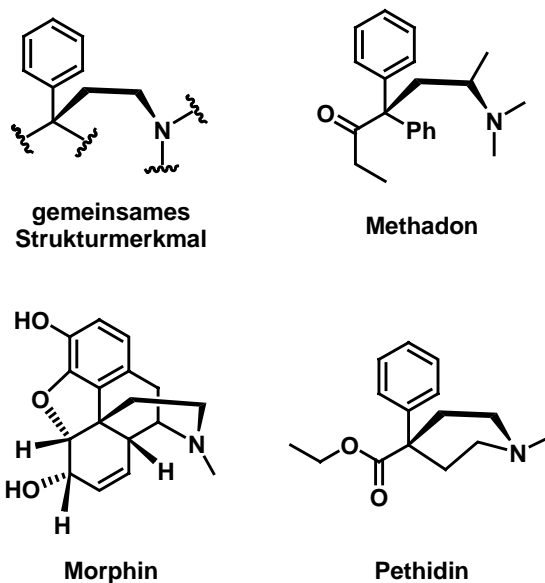
ABBILDUNG 1. Aminmetabolite aus den verschiedenen Aminosäuren.



**ABBILDUNG 2.** Strukturelle Übereinstimmungen einiger Halluzinogene mit dem Neurotransmitter Serotonin.<sup>3</sup>

Wesentlich weitreichender sind die Erkenntnisse über die Wirkungsprinzipien verschiedener Opiode. Diese Erkenntnisse wurden über die klinischen Studien vieler zum Morphin analoger Substanzen gesammelt. Die Verbindungen wurden zu dem Zweck synthetisiert, eine Struktur zu finden, die die gleiche analgetische Wirkung des Morphins besitzt, aber auf der anderen Seite nicht die Nebenwirkung einer physischen Abhängigkeit bei längerer Applikation aufweist. Bei den Studien wurde herausgefunden, dass nur ein bestimmter Teil der Morphinstruktur für die biologische Aktivität entscheidend ist (Abbildung 3). Nach dieser empirischen Regel muß (1) ein aromatischer Ring mit (2) einem quartären Kohlenstoffatom verbunden sein und sich (3) ein tertiäres Amin (4) zwei Kohlenstoffatome weiter entfernt befinden. Pethidin (Dolantin<sup>®</sup>), ein weit verbreitetes Analgetikum, sowie Methadon, welches zur Behandlung von Heroinabhängigkeit eingesetzt wird, sind z.B. zwei Verbindungen, welche dieser empirischen Regel entsprechen.

<sup>3</sup> G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Berlin, 1992 (1. Aufl.), S. 217.



**ABBILDUNG 3.** Strukturübereinstimmung verschiedener, biologisch aktiver Morphinanaloga.<sup>4</sup>

## 1.2. PHENETHYLAMINE IN NATUR UND PHARMAZIE

Eines der herausragendsten Struktur motive besitzen allerdings die bereits in Abbildung 2 erwähnten Phenethylamine Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin und Histamin, die von den Wirbeltieren als Neurotransmitter genutzt werden. So sind z.B. Adrenalin und Noradrenalin Transmitter im sympathischen Teil des vegetativen Nervensystems. Die agonistische oder antagonistische Beeinflussung der Adrenorezeptoren ( $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ ) mit Catecholaminderivaten lieferte z.B. die Möglichkeit der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Dabei wurden für die gezielte Synthese von  $\beta$ -Blockern zahlreiche, wichtige Hinweise über essentielle Strukturelemente gesammelt. Für eine hohe Affinität zu beiden Adrenorezeptortypen muss (1) ein dihydroxylierter Benzolring über (2) eine  $\alpha$ -hydroxylierte (3) Ethylbrücke mit einem (4) primären oder sekundären Amin verknüpft sein (Abbildung 4). Eine Substitution desamins mit sterisch anspruchsvolleren Alkylresten sowie eine 3,5-Disubstitution des Aromaten führten zu einer höheren Affinität zu den  $\beta$ -Rezeptoren, wohingegen ein primäres Amin mit 3,4-Disubstitution des Aromaten den  $\alpha$ -Rezeptortyp bevorzugt.<sup>5</sup>

<sup>4</sup> J. McMurry, *Chimie organique – Les grands principes*, Dunod, Paris, **2000**, 4ème tirage, S. 397-399.

<sup>5</sup> a) H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler, *Taschenatlas der Pharmakologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996**, S. 62-67 und 80-117. b) W. Forth, B. Henschler, W. Rummel, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Spektrum Verlag, Heidelberg, **1998** (7. Aufl.), S. 103-132.

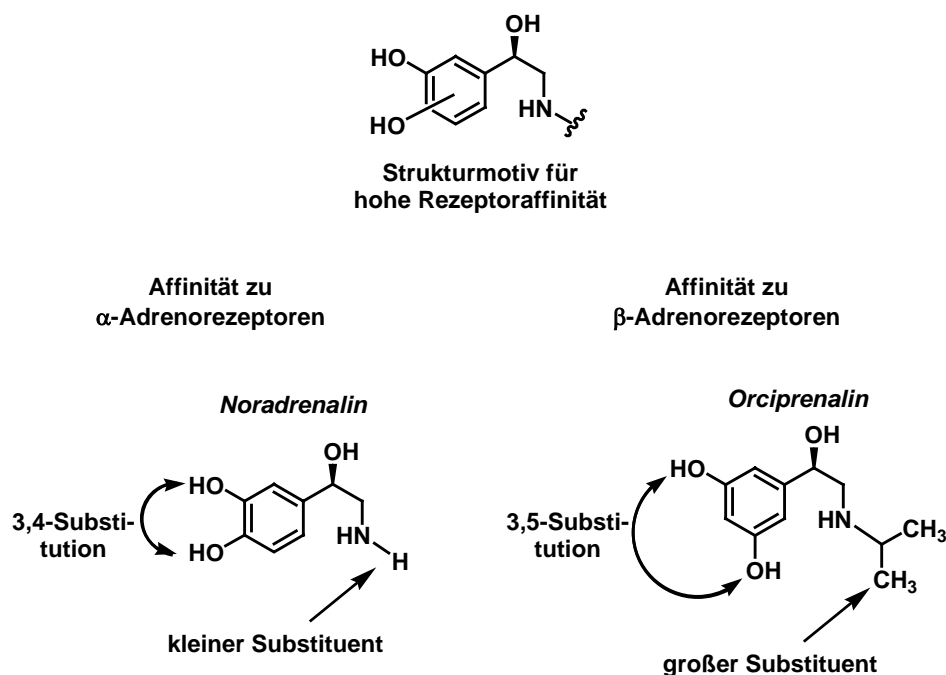


ABBILDUNG 4. Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Catecholamine.

### 1.3. 2-ARYLETHYLAMIN-DERIVATE

Im Gegensatz zu den bereits besprochenen 2-Phenethylamin-Derivaten ist die Wirkung von anderen 2-Arylethylaminen mit heteroaromatischen Systemen wie Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Thiazol deutlich weniger untersucht. Im Unterschied zu den Catecholaminen könnten solche heteroaromatischen Systeme z.B. auch mit den Serotonin- oder Histaminrezeptoren in Wechselwirkung treten und somit neben der antihypertensiven Wirkung der Sympatholytika auch auf eine potentielle Eignung als Antidepressiva, Antiemetika, Anxiolytika etc. untersucht werden. Eine vergleichende Studie der Heteroarylamin-Derivate **A-C** aus Abbildung 5 mit Amphetamin zeigte zwar, dass die Verbindungen **A-C** alle biologisch aktiv sind, sich aber teilweise in ihren Eigenschaften drastisch unterscheiden.<sup>6</sup>

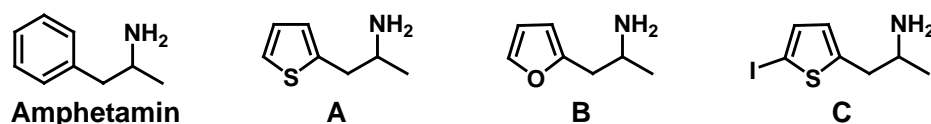
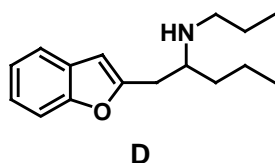


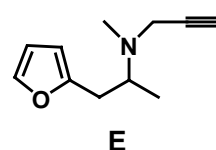
ABBILDUNG 5. 2-Heteroarylethylamin-Derivate.

<sup>6</sup> G. A. Allens, G. A. Feigen, *J. Pharm. Exp. Ther.* **1941**, 72, 265.

Bei Versuchen an Mäusen wurde beispielsweise festgestellt, dass die Furan-Verbindung **B** nur ein Viertel der Toxizität des Amphetamins besitzt, allerdings zeigten **A** und **B** bei Versuchen an Menschen eine deutlich weniger ausgeprägte Stimulierung des Zentralnervensystems. In einer neueren Arbeit wurde die Verwendung von 5-Iodthiophen-Derivaten **C** als Transportmittel für Radioaktivität in das Gehirn von Ratten beschrieben.<sup>7</sup> In der Patentliteratur sind außerdem Hinweise darauf zu finden, dass verschiedene 2-Arylethylamin-Derivate (Aryl = Furan, Thiophen) Adrenorezeptor-agonisten sind.<sup>8</sup> Beispielsweise sollen Thiophen-Derivate für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen geeignet sein.<sup>8b</sup>



*selektiver Verstärker der Ausschüttung  
von Catecholaminen und Serotonin  
im Gehirn*



*Inhibierung der  
Monoaminoxidase*

**ABBILDUNG 6.** Zwei biologisch aktive substituierte 2-Furylethylamin-Derivate.

In Abbildung 6 sind zwei weitere Furanverbindungen dargestellt, die sich in klinischen Studien als außerordentlich biologisch aktiv erwiesen haben. Verbindung **D** greift hierbei in einen Kontrollmechanismus ein, mit dessen Hilfe Catecholamin- und Serotoninneuronen ihre Transmitterausschüttung den jeweiligen physiologischen Bedürfnissen anpassen können. Das Furan **D** wirkt hierbei als selektiver Verstärker der Neurotransmitterausschüttung.<sup>9</sup> Bereits eine halbe Stunde nach Injektion von 0.36 nmol/kg kam es zu einer deutlich verstärkten Transmitterausschüttung bei Depolarisation der entsprechenden Neuronen.

Substanz **E** hingegen ist nur ein potenter Vertreter einer Reihe von N-Propargylaminen, die zur selektiven Inhibierung der Aminoxidase fähig sind.<sup>10</sup> Eine Gabe von 5 mg/kg hemmt z.B. die Oxidation von Phenylethylamin im Gehirn um 53 %.

<sup>7</sup> M. M. Goodman, G. W. Kabalka, R. C. Marks, F. F. Knapp Jr., J. Lee, Y. Liang, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 280.

<sup>8</sup> a) S. Auvin, P. Braquet, C. Broquet, DE 4.323.976, **1994**. b) R. K. Russell, J. J. Salata, US 5.208.252, **1992**.

<sup>9</sup> F. Yoneda, T. Moto, M. Sakea, H. Ohde, B. Knoll, I. Miklya, J. Knoll, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, 9, 1197.

<sup>10</sup> a) J. Knoll, Z. Escery, J. Hermann, Z. Torok, E. Somfai, G. Bernath, GB 1.570.209, **1980**. b) J. Knoll, Z. Escery, J. Hermann, Z. Torok, E. Somfai, G. Bernath, DE 2.658.064, **1977**.

Diese ersten klinischen Studien belegen, dass solche 2-Heteroarylethylamine nach wie vor interessante Struktur motive auf der Suche nach neuen, potentiellen Pharmaka darstellen. Wie bei den bereits vorher diskutierten Leitstrukturen ist auch hier die Art und die Stärke der Wirksamkeit der jeweiligen Substanzen ganz entscheidend von den strukturellen Details der Moleküle abhängig. Über den Einfluß der verschiedenen heteroaromatischen Systeme und deren Substitutionsmuster ist bisher jedoch wenig bekannt. Um zu weitergehenden Struktur-Wirkungs-Erkenntnissen solcher 2-Heteroarylalkylamine zu kommen, ist es daher von entscheidender Bedeutung, ein möglichst universell einsetzbares, kurzschrittiges Syntheseverfahren zur Verfügung zu haben, welches in der Lage sein sollte, die Zielmoleküle aus einfachen, leicht zugänglichen Vorläufersubstanzen zu generieren.

Zwar gibt es bis dato eine Vielzahl von Methoden zur Synthese von 2-Arylethylamin-Derivaten,<sup>11</sup> allerdings besitzen nur sehr wenige davon die Eigenschaft einer gewissen allgemeinen Anwendbarkeit. Ein Verfahren beinhaltet als Schlüsselschritt eine reduktive Aminierung von substituierten 1-Aryl-2-propanonen. Ein weiteres und zur Zeit wohl leistungsfähigstes Verfahren nutzt als Ausgangsmaterialien Arylaldehyde und Alkylnitroverbindungen, die in einer Nitro-Variante der Aldol-Reaktion (Henry-Reaktion) in Gegenwart von basischen oder sauren Katalysatoren zu den Nitroalkenen umgesetzt werden. Eine anschließende vollständige Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  liefert die primären 2-Arylethylamin-Derivate (Abbildung 7).<sup>12</sup>

Beide Syntheseverfahren besitzen allerdings gewisse Mängel hinsichtlich ihrer Vielseitigkeit. Bei der reduktiven Aminierung müssen die Ausgangsketone in der Regel zunächst mehrstufig synthetisiert werden und bei der zweiten Methode sind die unterschiedlichen Arylaldehyde sowie Alkylnitroverbindungen nur in begrenzter Anzahl verfügbar. Desweiteren tolerieren nicht alle funktionellen Gruppen die Reduktionsbedingungen. Diese Faktoren unterstreichen den Bedarf an der Entwicklung eines flexiblen und universell einsetzbaren Syntheseverfahrens zum gezielten Aufbau von 2-Arylethylaminen.

---

<sup>11</sup> a) D. Lednicer, L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1977**, S. 62-84. b) G. Barger, A. P. T. Easson, *J. Chem. Soc.* **1938**, 2100. c) H. Erlenmeyer, M. Simon, *Helv. Chim. Act.* **1941**, *24*, 1210-1213. d) F. F. Blicke, J. H. Burckhalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 477.

<sup>12</sup> a) R. T. Gilsdorf, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 807. b) W. C. McCarthy, R. J. Kahl, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1118.



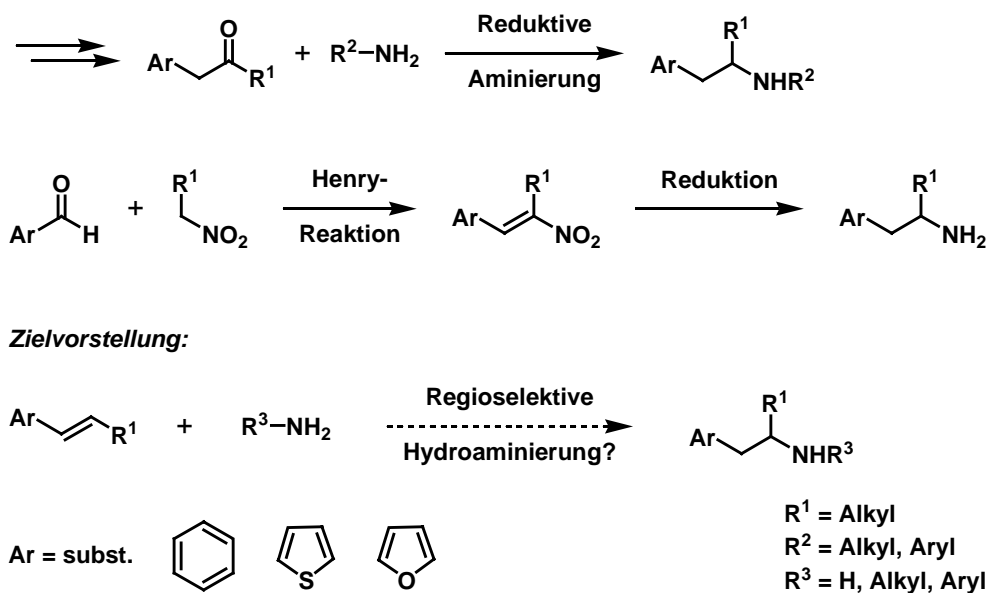


ABBILDUNG 7. Synthesewege zu 2-Arylethylamin-Derivaten.

Zusätzlich zu dem geschilderten pharmakologischen Interesse an verschiedenen Aminderivaten haben Vertreter dieser Substanzklasse ebenfalls eine enorme Bedeutung im Bereich der Farb- und Kunststoffe sowie bei der Synthese von Pflanzenschutzmitteln erlangt. Zudem besitzen Amine eine hohe Bedeutung in der Anwendung als Hilfsmittel in der Gummi-, Papier- und Textilindustrie. All diese Anwendungsgebiete machen den Wunsch nach einer kostengünstigen, breit einsetzbaren, flexiblen, eventuell sogar enantioselektiv verlaufenden Herstellungsmethode für Amine verständlich. Dieser Wunsch wird zusätzlich dadurch gesteigert, dass bisherige, klassische Synthesemethoden auf dem Wege zu Aminen von bereits relativ hoch veredelten, teilweise schlecht zugänglichen, schwer handhabbaren oder aufwendig herzustellenden Ausgangsmaterialien ausgehen. Solche klassischen Synthesewege beinhalten sowohl im industriellen als auch im Labormaßstab unter anderem die Umwandlung von Alkoholen oder Alkylhalogeniden in Amine, die reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen, die Reduktion von Aziden oder Nitrilen, die Michael-Addition von Aminen bzw. Ammoniak an aktivierte Alkene sowie die Ritter-Reaktion.<sup>13</sup>

Einen Ausweg aus dieser unter synthetischen Gesichtspunkten unbefriedigenden Situation könnte die in Abbildung 7 bereits skizzierte Hydroaminierung liefern. Durch Verwendung geeigneter Katalysatorsysteme wäre eine Addition verschiedener Amine oder Ammoniak an nichtaktivierte Alkene bzw. Alkine denkbar. Solche einfachen

<sup>13</sup> G. Heilen, H. J. Mercker, D. Frank, R. A. Reck, R. Jäckh in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH, Weinheim, 1985 (5<sup>th</sup> Ed.), Vol. A2, S. 1-36.

Olefine, die durch verschiedene, industrielle Prozesse im Tonnenmaßstab zur Verfügung stehen, könnten bei einer regio- und eventuell sogar enantioselektiv verlaufenden Additionsreaktion in einem Syntheseschritt zu hochveredelten Aminbausteinen führen. So könnten z.B. aus einfachen Styrolderivaten durch Anti-Markovnikov-Addition von Aminen oder Ammoniak biologisch aktive Phenethylamin-Derivate gewonnen werden. Ferner könnten durch eine Aminaddition an Dreifachbindungen verschiedene Imine hergestellt werden, die aufgrund ihrer inherenten Reaktivität zahlreiche Folgetransformationen gestatten.

All die geschilderten Faktoren machen deutlich, welchen synthetischen Stellenwert ein gut funktionierendes und breit einsetzbares Hydroaminierungsverfahren einnehmen könnte. Dabei kommt der Suche nach geeigneten, katalytischen Bedingungen eine zentrale Bedeutung zu. Durch Verwendung verschiedener Metallkatalysatoren, die im folgenden Kapitel kurz vorgestellt werden sollen, konnten hierbei bereits vereinzelt Erfolge erzielt werden.

## 2. STAND DER FORSCHUNG

### 2.1. DIE HYDROAMINIERUNG VON ALKENEN

Die Additionsreaktion an ungesättigte Systeme stellt eine der grundlegenden Transformationen der synthetischen, organischen Chemie dar. Dabei zeichnet sich diese Reaktion neben der möglichen Funktionalisierung einfacher Kohlenwasserstoffe vor allem durch den bereits erwähnten Wegfall eventueller Nebenprodukte aus, was nicht zuletzt bei der Suche nach modernen, umweltfreundlichen Synthesemethoden eine immer entscheidendere Rolle spielt. Die Säure- oder Metall-katalysierte Addition von Wasser oder Alkoholen an Alkene stellt inzwischen eine Standardreaktion in der organischen Synthese dar. Eine Vielzahl von Methoden steht zur Verfügung, um die Reaktion regio- und stereoselektiv zu gestalten.<sup>14</sup> Eine solche Methodikvielfalt lässt sich bei der völlig analogen Addition von Ammoniak oder Aminen an nicht aktivierte, d. h. nicht Elektronenakzeptor-substituierte Alkene nicht feststellen (Schema 2).<sup>15</sup> Die unterschiedlichen Syntheseverfahren zur intermolekularen Hydroaminierung (mit Zeolithen,<sup>16</sup> Basenkatalyse,<sup>17</sup> Iridium,<sup>18</sup> Rhodium,<sup>19</sup> Palladium,<sup>20</sup> Nickel,<sup>21</sup>

---

<sup>14</sup> Übersichtsartikel: a) H. Meerwein in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1965** (4. Aufl.), Bd 6/3, S. 19-24. b) V. Franzen, H. Kropf, R. Schröder in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1979** (4. Aufl.), Bd 6/1a/1, S. 474-563. c) L. S. Hegedus in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. A. Fleming), Pergamon Press **1991** (1<sup>st</sup> Ed.), Vol. 4, S. 551-569. d) G. Cardillo, M. Orena in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995** (4<sup>th</sup> Ed.) Vol. E21e, S. 4698-4817.

<sup>15</sup> Übersichtsartikel: a) M. B. Gasc, A. Lattes, J. J. Perie, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703-731. b) R. Taube in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim **1996**, S. 507-520. c) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703. d) T. E. Müller, M. Beller in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), VCH, Weinheim **1998**, Vol. 2, S. 316-330. e) E. Haak, S. Doye, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, *33*, 296-303. f) M. Nobis, B. Drießen-Hölscher, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4105-4108; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3983. g) J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795 (Übersichtsartikel über basenkatalysierte Hydroaminierungen).

<sup>16</sup> a) M. Deeba, M. E. Ford, T. A. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, *8*, 562. b) M. Deeba, M. E. Ford, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4594. c) N. Mizuno, M. Tabata, T. Uematsu, M. Iwamoto, *J. Chem. Soc., Faraday Trans 1* **1993**, *89*, 3513.

<sup>17</sup> a) R. Wegler, G. Pieper, *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 1. b) B. W. Howk, E. L. Little, S. L. Scott, G. M. Whitman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1899. c) R. D. Closson, J. P. Napolitano, G. G. Ecke, A. Kohlka, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 646. d) R. J. Schlott, J. C. Falk, K. W. Narducy, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4243. e) H. Lehmkuhl, D. Reinehr, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *55*, 215. f) T. Fujita, K. Suga, S. Watanabe, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 531. g) K. Takabe, T. Katagiri, J. Tanaka, T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, *Org. Synth.* **1989**, *67*, 44 (Synthese von Diethylgeranylamin). h) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3571; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3389. i) C. G. Hartung, C. Breindl, A. Tillack, M. Beller, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5157.

Lanthanoiden,<sup>22</sup> Actinoide<sup>23</sup>) bzw. deren intramolekularer Variante (Basenkatalyse,<sup>24</sup> Palladium,<sup>25</sup> Lanthanoide,<sup>26</sup> Titan<sup>27</sup>) sind aufgrund empfindlicher Katalysatorsysteme oder teilweise drastischer Reaktionsbedingungen nur auf spezielle Substrate anwendbar.

<sup>18</sup> a) A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6738. b) R. Dorta, P. Egly, F. Züricher, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10857. c) D. Vasen, A. Salzer, F. Gerhards, H.-J. Gais, R. Stürmer, N. H. Bieler, A. Togni, *Organometallics* **2000**, *19*, 539.

<sup>19</sup> a) D. R. Coulson, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 429-430. b) D. Selent, D. Schaffenberg-Pfeiffer, G. Reck, R. Taube *J. Organometal. Chem.* **1991**, *415*, 417. c) J.-J. Brunet, D. Neibecker, K. Philippot, *Chem. Commun.* **1992**, 1215-1216. d) J.-J. Brunet, D. Neibecker, K. Philippot, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3877-3880. e) J.-J. Brunet, G. Commenges, D. Neibecker, K. Philippot, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *469*, 221. f) M. Beller, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2306-2308. g) M. Beller, C. Breindl, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6359-6368. h) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3571. i) M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, J. Herwig, T. E. Müller, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1306. j) M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, T. E. Müller, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1121. k) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9546.

<sup>20</sup> a) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9546. b) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2001**, *20*, 1960. c) U. Nettekoven, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1166. d) K. Li, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, K. M. M. Hii, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 250.

<sup>21</sup> L. Fadini, A. Togni, *Chem. Commun.* **2003**, 30.

<sup>22</sup> a) Y. Li, T. J. Marks, *Organometallics* **1996**, *15*, 3770. b) J.-S. Ryu, G. Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12584.

<sup>23</sup> A. Haskel, T. Straub, M. S. Eisen, *Organometallics* **1996**, *15*, 3773.

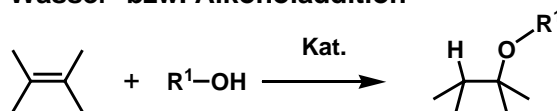
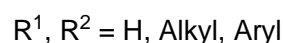
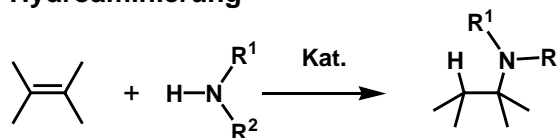
<sup>24</sup> a) B. M. Trost, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542 (Synthesen von (-)-Codein und (-)-Morphin). b) B. M. Trost, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8744 (Synthesen von (-)-Metazocin und anderen Benzomorphanen). c) A. Ates, C. Qiunet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1623.

Beispiele zur säurekatalysierten Hydroaminierung: a) K. Miura, T. Hondo, T. Nakawaga, T. Takahashi, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 385. b) B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471.

<sup>25</sup> a) L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2674. b) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800. c) L. S. Hegedus, J. M. McKearin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2444. d) B. Pugin, L. M. Venanzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6877. e) P. J. Harrington, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2657. f) L. S. Hegedus, B. Akermark, K. Zetterberg, L. F. Olsson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7122. g) P. J. Harrington, L. S. Hegedus, K. F. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4335. h) Y. Tamaru, M. Hojo, H. Higashimura, Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3994. i) L. S. Hegedus, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1113. j) P. A. van der Schoaf, J.-P. Sutter, M. Grellier, G. P. M. van Mier, A. L. Spek, G. van Koten, M. Pfeffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5134. k) R. C. Larock, T. R. Hightower, L. A. Hasvold, K. P. Peterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584.

<sup>26</sup> a) M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4108. b) M. R. Gagné, S. P. Nolan, T. J. Marks, *Organometallics* **1990**, *9*, 1716. c) M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275. d) M. R. Gagné, L. Brard, V. P. Conticello, M. A. Giardello, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1992**, *11*, 2003. e) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241. f) P. W. Roesky, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics*, **1997**, *16*, 4705. g) Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757 (Aufbau von annelierten Pyrazintricyclen durch Dimerisierung von Aminoalkeninen). h) G. A. Molander, E. D. Dowdy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8983. i) G. A. Molander, E. D. Dowdy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6516. j) S. Tian, V. M. Arredondo, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1999**, *18*, 2568. k) J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3091. l) Y. K. Kim, T. Livinghouse, J. E. Bercaw, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2933. m) M. R. Douglass, M. Ogasawara, S. Hong, M. V. Metz, T. J. Marks, *Organometallics* **2002**, *21*, 283. n) S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14768. o) Y. K. Kim, T. Livinghouse, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3654. p) Y. K. Kim, T. Livinghouse, Y. Horino, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9560.

<sup>27</sup> Y. K. Kim, T. Livinghouse, J. E. Bercaw, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2933.

**Wasser- bzw. Alkoholaddition****Hydroaminierung**

**SCHEMA 2.** Vergleich der Addition von Wasser bzw. Alkoholen und Ammoniak bzw. Aminen an Alkene.

Trotz dieser synthetischen Schwierigkeiten sollte die Hydroaminierungsreaktion aus thermodynamischen Gesichtspunkten mit einer freien Reaktionsenthalpie von  $\Delta G^0 \approx -17 \text{ kJ/mol}$  durchführbar sein.<sup>28</sup> Eine Reihe von kinetischen Faktoren behindern jedoch diesen möglichen Reaktionsweg. Zunächst einmal besitzt die Reaktion eine sehr hohe Aktivierungsbarriere, da es bei der Annäherung der beiden Reaktionspartner zu einer elektrostatischen Abstoßung zwischen dem freien Elektronenpaar des Amins und der  $\pi$ -Elektronenwolke des Olefins kommt.<sup>29</sup> Eine starke Erhöhung der Reaktionstemperatur zur Überwindung dieser Aktivierungsbarriere führt zu einer Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes auf die Seite der Ausgangsverbindungen. Eine konzertierte [2+2]-Cycloaddition zwischen der N-H  $\sigma$ -Bindung und der C=C  $\pi$ -Bindung ist zwar ebenfalls denkbar, aber aufgrund der großen Energiedifferenz der daran beteiligten Orbitale sowie aufgrund des Orbitalsymmetrieverbotes praktisch unmöglich. Diese geschilderten Faktoren unterstreichen nochmals die zentrale Bedeutung eines geeigneten Katalysatorsystems zur Herabsetzung der Aktivierungsbarriere.

Je nach der Wirkungsweise des eingesetzten Katalysators können sich allerdings durch einzelne Elementarschritte des Katalysezyclus zusätzliche Aktivierungsbarrieren ergeben. So z.B. zeigten theoretische Berechnungen von Bergman und Straub, dass nach einer [2+2]-Cycloaddition eines Alkens mit einem Cyclopentadienyltitan-Imido-

<sup>28</sup> J. B. Pedley, R. D. Naylor, S. P. Kirby, *Thermochemical Data of Organic Compounds*, 2 nd ed.; Chapman and Hall: London, **1986**; Appendix Table 1.2.

<sup>29</sup> R. Taube, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; B. Cornils, W. A. Herrmann, Eds.; VCH, Weinheim, **1986**, Vol. 1, 507.

Komplex der eigentlich limitierende Reaktionsschritt in der anschließenden Protonierung der Titan-Kohlenstoff-Bindung des gebildeten Vierringes liegt.<sup>30</sup> Die freie Aktivierungsenergie dieser Protonierung liegt durchschnittlich um 50 KJ/mol höher als beim Cycloadditionsschritt. Im Gegensatz dazu erleichtert das nach Cycloadditionen mit Allenen oder Acetylenen vorhandene enaminihnliche  $\pi$ -System die anschließende Protonierung, so dass die eigentliche Cycloaddition zum geschwindigkeitslimitierenden Schritt wird.

Die vorausgesagte höhere Reaktivität der Allene gegenüber Aminadditionen unter der Katalyse durch Übergangsmetallkomplexe der Gruppe 4 konnte durch zahlreiche experimentelle Beispiele bestätigt werden. Aber nicht nur bei Verwendung verschiedener Zirkonium- oder Titankomplexe manifestierte sich die höhere Reaktionsbereitschaft gegenüber verschiedenen Aminen. Eine Vielzahl weiterer Metalle konnte zur intramolekularen (Palladium,<sup>31</sup> Titan,<sup>32</sup> Lanthanoide<sup>33</sup>) und intermolekularen Hydroaminierung (Zirkonium,<sup>34</sup> Titan,<sup>35</sup> Palladium<sup>36</sup>) der Allene eingesetzt werden. Neben den Allenen zeigten auch verschiedene Diene (Basenkatalyse,<sup>37</sup> Rhodium,<sup>38</sup> Nickel,<sup>39</sup> Palladium,<sup>40</sup> Lanthanoide<sup>41</sup>) beim Einsatz geeigneter katalytischer Systeme eine ausgesprochene Reaktivität gegenüber verschiedenen Aminen.

---

<sup>30</sup> B. F. Straub, R. G. Bergman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4768.

<sup>31</sup> a) D. Lathbury, P. Vernon, T. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6009. b) M. Meguro, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5421.

<sup>32</sup> a) L. Ackermann, R. G. Bergman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1475. b) L. Ackermann, R. G. Berman R. N. Loy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11956 (Reaktionen wurden ebenfalls mit Zirkoniumkomplexen und Aminoalkinen als Substrate durchgeführt).

<sup>33</sup> a) V. M. Arredondo, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4871. b) V. M. Arredondo, S. Tian, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3633. c) V. M. Arredondo, F. E. McDonald, T. J. Marks, *Organometallics* **1999**, *18*, 1949.

<sup>34</sup> P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1708

<sup>35</sup> J. S. Johnson, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2923.

<sup>36</sup> a) L. Besson, J. Goré, B. Cazes, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3857. b) M. Al-Masum, M. Meguro, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6071.

<sup>37</sup> a) N. Imai, T. Narita, T. Tsuruta, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *38*, 3517. b) R. J. Schlott, J. C. Falk, K. W. Narducy, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4243. c) T. Fujita, K. Suga, S. Watanabe, *Chem. Ind.* **1973**, 231. d) T. Narita, N. Imai, T. Tsuruta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1242. e) T. Fujita, K. Suga, S. Watanabe, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 531.

<sup>38</sup> R. Baker, A. Onions, R. J. Popplestone, T. N. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 1133.

<sup>39</sup> J. Pawlas, Y. Nakao, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3669.

<sup>40</sup> a) R. W. Arbustner, M. M. Morgan, J. L. Schmidt, C. M. Lau, R. M. Riley, D. L. Zabrowski, H. A. Dieck, *Organometallics* **1986**, *5*, 234. b) O. Löber, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4366. c) T. Minami, H. Okamoto, S. Ikeda, R. Tanaka, F. Ozawa, M. Yoshifuji, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4633; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4501.

<sup>41</sup> a) S. Hong, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7886. b) S. Hong, A. M. Amber, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15878.

## 2.2. HYDROAMINIERUNG VON ALKINEN

Vergleicht man nun die Hydroaminierung von Alkinen mit den entsprechenden Additionen von Wasser bzw. Alkoholen an die C-C-Dreifachbindung, so stellt man einen sehr ähnlichen Sachverhalt zum Verhalten gegenüber Alkenen fest. Während die Addition von Wasser und Alkoholen an Alkine bereits eine weite Verbreitung in der organischen Chemie gefunden hat,<sup>42</sup> entwickelte sich die Hydroaminierung von Alkinen erst in jüngster Zeit zu einem aufstrebenden Syntheseverfahren in der organischen Chemie (Schema 3).<sup>43</sup> Im Gegensatz zur Hydroaminierung einfacher Alkene, die nach wie vor ein ungelöstes Problem bleibt, erwiesen sich verschiedene inter- (Quecksilber,<sup>44</sup> Thallium,<sup>45</sup> Basenkatalyse,<sup>46</sup> Zirkonium,<sup>47</sup> Titan,<sup>48</sup> Palladium,<sup>49</sup> Rhodium,<sup>50</sup>

<sup>42</sup> a) W. Rappe, *Lieb. Ann. Chem.* **1956**, 601, 81-138. b) M. F. Shostakovskii, A. V. Bogdanova, G. I. Plotnikova, *Russ. Chem. Rev.* **1964**, 33, 66-77. c) H. Stetter in *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, G. Thieme Verlag, Stuttgart **1973** (4. Aufl.), Bd. 7/2a, S. 816-843. d) R. C. Larock, W. W. Leong in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. A. Fleming), Pergamon Press **1991** (1<sup>st</sup> Ed.) Vol. 4, S. 269-327. e) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1475-1478.

<sup>43</sup> Übersichtsartikel: a) F. Möller in *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1957** (4. Aufl.), Bd. 11/1, S. 297-310. b) I. A. Chekulaeva, L. V. Kondratjeva, *Russ. Chem. Rev.* **1965**, 34, 669-680. c) V. Jäger, H. G. Viehe in *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, G. Thieme Verlag, Stuttgart **1977** (4. Aufl.) Bd. 5/2a, S. 713-724. d) P. Rademacher in *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, G. Thieme Verlag, Stuttgart **1993**, (4. Aufl.), Bd. E 15/1, S. 624-629. e) F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104. f) I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 953. g) siehe auch Literaturstellen 12a-f.

<sup>44</sup> J. Barluenga, F. Aznar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2732.

<sup>45</sup> a) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1975**, 704. b) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1977**, 195.

<sup>46</sup> D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6193.

<sup>47</sup> a) P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1708. b) A. M. Baranger, P. J. Walsh, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2753. c) C. Li, R. K. Robert, B. Gillon, B. O. Patrick, L. L. Schafer, *Chem. Commun.* **2003**, 19, 2462 (Synthesen wurden auch mit Titan sowie intramolekular durchgeführt).

<sup>48</sup> a) E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3584; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 3389. b) E. Haak, H. Siebeneicher, S. Doye, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1935. c) F. Pohlki, S. Doye, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2361; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2305. d) Y. Shi, J. T. Ciszewski, A. L. Odom, *Organometallics* **2001**, 20, 3967. e) C. Cao, J. T. Ciszewski, A. L. Odom, *Organometallics* **2001**, 20, 5011. f) I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4411. g) E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 457. h) A. Heutling, S. Doye, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1961. i) F. Pohlki, A. Heutling, I. Bytschkov, T. Hotopp, S. Doye, *Synlett* **2002**, 799. j) T.-G. Ong, G. P. A. Yap, D. S. Richeson, *Organometallics* **2002**, 21, 2839. k) C. Cao, Y. Shi, A. L. Odom, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2853 (Hydroaminierung mit Hydrazonen zur Synthese von Indolen). l) A. Tillack, I. G. Castro, C. G. Hartung, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2646, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2541. m) Y. Shi, C. Hall, J. T. Ciszewski, I. G. Cao, A. L. Odom, *Chem. Commun.* **2003**, 586. n) I. G. Castro, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3217. o) L. Ackermann, *Organometallics* **2003**, 22, 4367 (u. a. Synthese von Indolen aus *ortho*-Brom-Anilinen und Diphenylacetylen). p) V. Khedkar, A. Tillack, M. Beller, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4767.

<sup>49</sup> a) U. Radhakrishnan, M. Al-Masum, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1037 (Hydroaminierung von Alkeninen). b) I. Kadota, A. Shibuya, L. M. Lutete, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4570. c) T. Shimada, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12670. d) L. M. Lutete, I. Kadota, A. Shibuya, Y. Yamamoto, *Heterocycles* **2002**, 58, 347.

<sup>50</sup> C. G. Hartung, A. Tillack, H. Trauthwein, M. Beller, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6339.

Ruthenium,<sup>51</sup> Lanthanoide,<sup>52</sup> Actinoide,<sup>53</sup> Gold<sup>54</sup>) und intramolekulare Prozesse (Palladium,<sup>55</sup> Nickel,<sup>56</sup> Zink,<sup>57</sup> Rhodium,<sup>58</sup> Ruthenium,<sup>59</sup> Titan,<sup>60</sup> Lanthanoide,<sup>61</sup> Actinoide,<sup>62</sup> Gold<sup>63</sup>) bei Alkinen als durchaus flexibel gegenüber verschiedenen funktionalisierten Substraten.

Es sollte allerdings nicht unberücksichtigt bleiben, dass eine Additionsreaktion an einem Alkin deutlich leichter ablaufen kann als bei Alkenen. Aus diesem Grund können unter geeigneten basischen Bedingungen beispielsweise auch nicht aktivierte Alkine wie Acetylen nucleophil von Alkoholen angegriffen werden.<sup>64</sup>

---

<sup>51</sup> a) Y. Uchimaru, *Chem. Commun.* **1999**, 1133. b) M. Tokunaga, M. Eckert, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3416; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3222. c) M. Tokunaga, M. Ota, M.-H. Haga, Y. Wakatsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3865.

<sup>52</sup> Y. Li, T. J. Marks, *Organometallics* **1996**, *15*, 3770.

<sup>53</sup> a) A. Haskel, T. Straub, M. S. Eisen, *Organometallics* **1996**, *15*, 3773. b) T. Straub, A. Haskel, T. G. Neyroud, M. Kapon, M. Botoshansky, M. S. Eisen *Organometallics* **2001**, *20*, 5017. c) J. Wang, A. K. Dash, M. Kapon, J.-C. Berthet, M. Ephritikhine, M. S. Eisen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5384.

<sup>54</sup> E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349.

<sup>55</sup> Synthese von Pyrrolen: a) K. Utimoto, H. Miwa, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4277. b) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845. c) K. Utimoto, Y. Wakabayashi, T. Horrie, M. Inoue, Y. Shishiyama, M. Obayashi, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 967. d) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, *25*, 297.

Synthese von Indolen: a) E. C. Taylor, A. H. Katz, H. Salgado-Zamora, A. McKillop, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5963. b) K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799. c) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2581. d) D. E. Rudisill, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5856. e) S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *475*, 289. f) S. Cacchi, G. Fabrizi, P. Pace, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1001.

Weitere intramolekulare Reaktionen: a) Y. Fukuda, S. Matsubara, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5812. b) T. E. Müller, M. Grosche, E. Herdtweck, A.-K. Pleier, E. Walter, Y.-K. Yan, *Organometallics* **2000**, *19*, 170. c) T. E. Müller, M. Berger, M. Grosche, E. Herdtweck, F. P. Schmidtchen, *Organometallics* **2001**, *20*, 4384.

<sup>56</sup> E. M. Campi, W. R. Jackson, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *523*, 205.

<sup>57</sup> Reaktion in zweiphasigen System mit  $Zn(CF_3SO_3)_2$ : V. Neff, T. E. Müller, J. A. Lercher, *Chem. Commun.* **2002**, 906.

<sup>58</sup> S. Burling, L. D. Field, B. A. Messerle, *Organometallics* **2000**, *19*, 87.

<sup>59</sup> T. Kondo, T. Okada, T. Suzuki, T.-a. Mitsudo, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 149.

<sup>60</sup> a) P. L. McGrane, M. Jensen, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5459. b) P. L. Grane, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1323 (Synthese von (±)-Monomorin). c) P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11485 (Synthese von (+)-Preussin). d) D. Duncan, T. Livinghouse, *Organometallics* **1999**, *18*, 4421. e) I. Bytschkov, S. Doye, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3715. f) L. Ackermann, R. G. Bergman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1475.

<sup>61</sup> a) Y. Li, P. F. Fu, T. J. Marks, *Organometallics* **1994**, *13*, 439. b) Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9295. c) Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 707. d) M. R. Bürgstein, H. Berberich, P. W. Roesky, *Organometallics* **1998**, *17*, 1452. e) Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757.

<sup>62</sup> B. D. Stubbart, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **2003**, *22*, 4836.

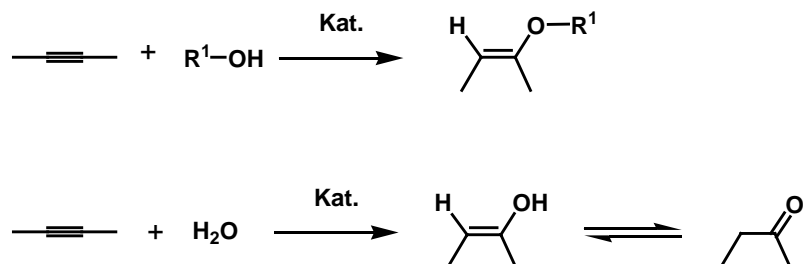
<sup>63</sup> Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, *25*, 297.

<sup>64</sup> Übersichtsartikel: a) F. Bohlmann, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 82. b) E. Winterfeldt in *Chemistry of Acetylenes* (Hrsg.: H. G. Viehe), M. Dekker, New York **1969**, S. 267-334. c) S. I. Miller, R. Tanaka in *Selective Organic Transformations* (Hrsg.: B. S. Thyagarajan), J. Wiley & Sons, New York **1970**, Vol. 1, S. 143-238. d) J. I. Dickstein, S. I. Miller in *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond* (Hrsg.: S. Patai), J. Wiley & Sons, New York, **1978**, S. 813-955.

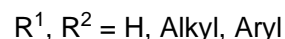
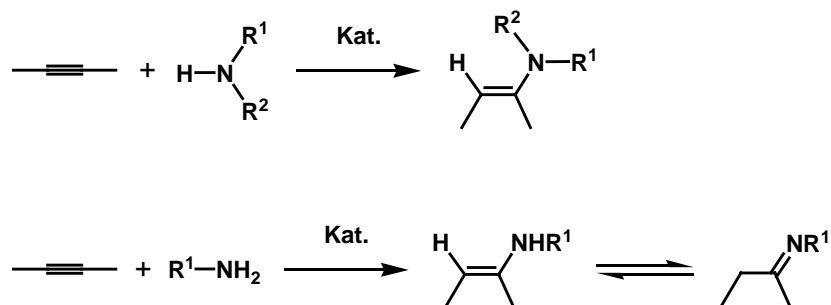


Bei den *intermolekularen* Hydroaminierungen von Dreifachbindungen mit verschiedenen Aminen, die den Schwerpunkt dieser Arbeit bilden, konnten Barluenga *et al.* bereits vor 20 Jahren erste Erfolge sammeln, indem sie verschiedene Quecksilber<sup>44</sup>- oder Thalliumverbindungen<sup>45</sup> in katalytischer Form einsetzten.

#### Wasser- bzw. Alkoholaddition



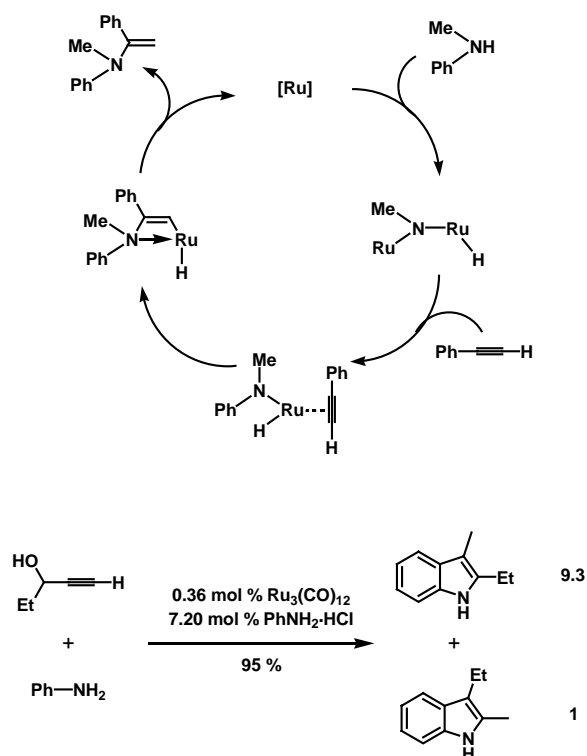
#### Hydroaminierung



**SCHEMA 3.** Vergleich der Wasser- bzw. Alkoholaddition an Alkine mit der Hydroaminierung von Alkinen.

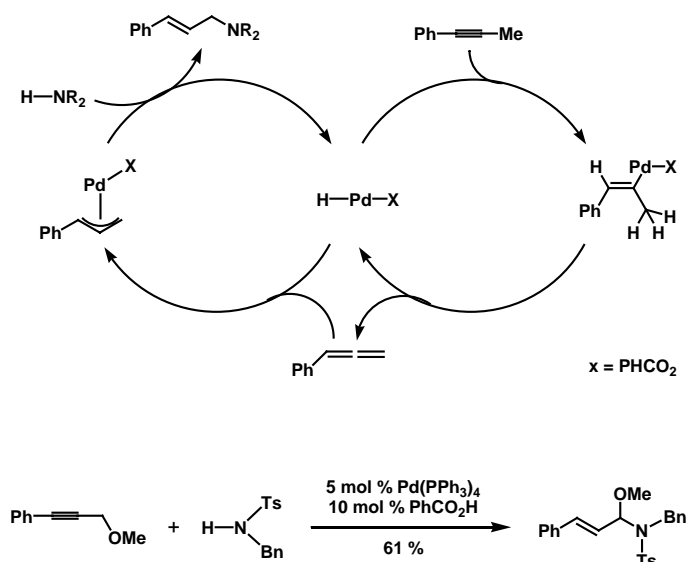
Aufgrund der Toxizität dieser Verbindungen bestand natürlich ein hoher Bedarf an alternativen katalytischen Verfahren. Hierbei richtete sich das Augenmerk unter anderem auf den Einsatz eines anderen, späten Übergangsmetalls, da sich deren Komplexverbindungen zum Teil durch eine hohe Toleranz gegenüber verschiedenen Funktionsgruppen im Substratmolekül auszeichnen. Unabhängig voneinander konnten Uchimaru *et al.*<sup>51a</sup> und Wakatsuki *et al.*<sup>51b</sup> das trimere  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  erfolgreich zur Kupplung verschiedener primärer und sekundärer Amine mit Phenylacetylen nutzen. Uchimaru postulierte hierbei eine zunächst stattfindende, oxidative Addition des Amins an den Ru-Komplex, gefolgt von einer Insertion des Alkins in die Ruthenium-Stickstoff-Bindung (Schema 4). Eine abschließende reduktive Eliminierung schließt den

Katalysezyklus ab. Unter Zugabe eines Additivs konnte dieser Hydroaminierungsprozess von Wakatsuki und Tokunaga *et al.* ebenfalls zur Synthese von Indolen genutzt werden (Schema 3),<sup>51c</sup> deren Herstellung durch ein alternatives Hydroaminierungsverfahren im späteren Teil der Arbeit untersucht wird.



**SCHEMA 4.** Mechanismus der Ruthenium-katalysierten Hydroaminierung und Anwendung der Reaktion zur Indolsynthese.

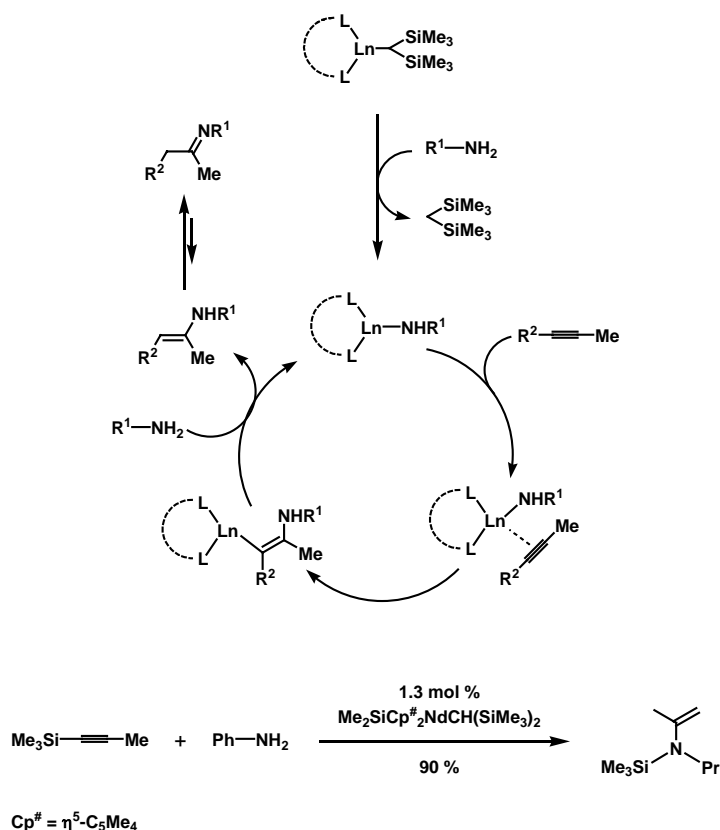
Von einer Palladium-gestützten Hydroaminierung berichtete Yamamoto *et al.* im Jahre 1999. Durch Verwendung einer Mischung aus  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und  $\text{PhCO}_2\text{H}$  gelang die Kupplung verschiedener, sekundärer Amine mit internen Phenylalkylalkinen.<sup>49a,b</sup> Die Anwesenheit der Benzoesäure ist hierbei essentiell für die Bildung der katalytisch aktiven Hydridopalladiumspezies, welche die katalytische Isomerisierung der Dreifachbindung zum Allen einleitet. In einem zweiten Katalysezyklus führte die Hydropalladierung des Allens zu einer  $\pi$ -Allylpalladiumspezies, welche mit dem sekundären Amin zum gewünschten Allylamin reagiert. Das ebenfalls in Schema 5 mitaufgeführte Reaktionsbeispiel unterstreicht die hohe Funktionsgruppentoleranz des Palladiumkatalysators und ermöglicht durch die milden Reaktionsbedingungen sogar den Aufbau potentiell empfindlicher N,O-Acetale.<sup>49d</sup> Leider ist das Verfahren auf interne Phenylalkylalkine beschränkt, wodurch die synthetischen Anwendungsmöglichkeiten dieser Methodik drastisch eingeschränkt werden.



**SCHEMA 5.** Mechanismus der Palladium-katalysierten Hydroaminierung nach Yamamoto sowie eine beispielhafte Umsetzung.

Im Jahre 1996 berichteten Marks *et al.* zum ersten Mal über eine intermolekulare Hydroaminierung unter Nutzung von Organolanthanoidverbindungen (Schema 6).<sup>52</sup> Zwar wurden diese Komplexe schon zuvor in Hydroaminierungsreaktionen an Dreifachbindungen genutzt, allerdings handelte es sich dabei ausschließlich um die bis zu 1000 mal schneller ablaufende intramolekulare Cyclisierung von Aminoalkinen. Als Alkine wurden im wesentlichen 1-Trimethylsilylpropin, 1-Phenylpropin und 2-Butin genutzt. Die eigentliche, katalytisch aktive Lanthanid-Amid-Spezies wird zunächst durch einen quantitativen Protonentransfer vom Amin R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> zum Alkylrest am Metallzentrum gebildet. Nach Insertion des Alkins in die Lanthan-Stickstoff-Bindung erfolgt eine weitere Protonierung der gebildeten Lanthan-Kohlenstoffbindung durch das überschüssige Amin R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> unter Freisetzung des Enamins. Dieses tautomerisiert schließlich zu der thermodynamisch stabileren Iminverbindung. Wenn 1-Trimethylsilylpropin als Alkinkomponente eingesetzt wird, kommt es bei dem gebildeten Imin zu einer [1,3]-sigmatropen Silylumlagerung, was schließlich zum silylierten Enamin als Endprodukt führt.<sup>52</sup>

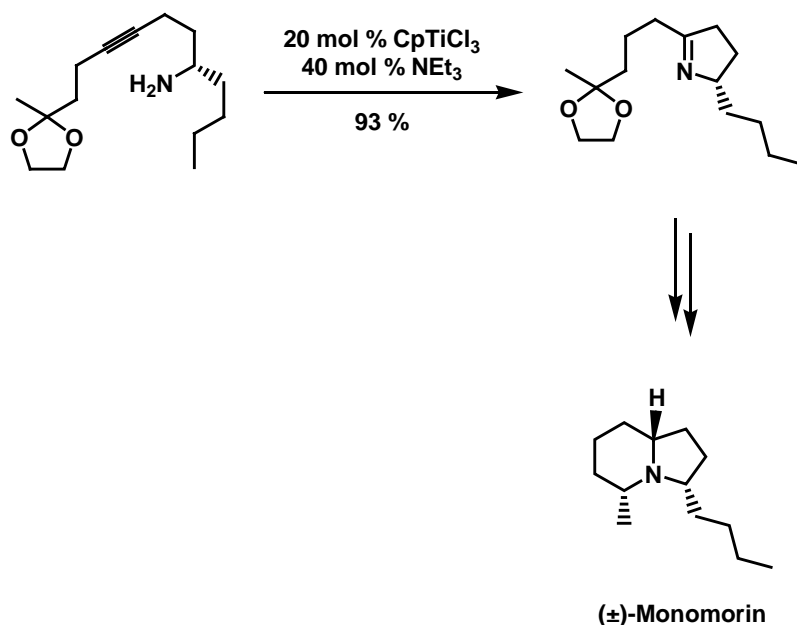
Der für den Einsatz solcher katalytisch aktiver Lanthanidverbindungen nötige strenge Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit und die geringe Substratbreite des Verfahrens verhindern bis dato deren Anwendung in unterschiedlichen, organischen Synthesen.



**SCHEMA 6.** Mechanismus der Lanthanid-katalysierten Hydroaminierung und mögliche [1,3]-sigmatrope Umlagerung des Silylrestes im gebildeten Imin.

## 2.3. ENTWICKLUNG EINES TITANKATALYSIERTEN HYDROAMINIERUNGSVERFAHRENS VON ALKINEN

Eine völlig andere Strategie der Metallkatalyse lässt sich beim Einsatz von Imidokomplexen  $L_nM=NR$  des Titans, Zirkoniums, Urans und Thoriums verfolgen. Diese Imidokomplexe, welche sich auch aus geeigneten Vorläufern unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen *in situ* ausbilden können, sind zu einer [2+2]-Cycloaddition mit Alkinen fähig. Livinghouse *et al.* nutzten unter anderem die Katalysatorvorstufe  $CpTiCl_3$  zur Cyclisierung von Aminoalkinen.<sup>60a-d</sup> Am beeindruckendsten ist hierbei, dass es Livinghouse gelang, diese intramolekulare Hydroaminierung als einen Schlüsselschritt in die Totalsynthese von ( $\pm$ )-Monomorin zu integrieren (Schema 7).<sup>60b</sup> Trotz der vorhandenen Acetalgruppe gelang der Ringschluss bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 93 %

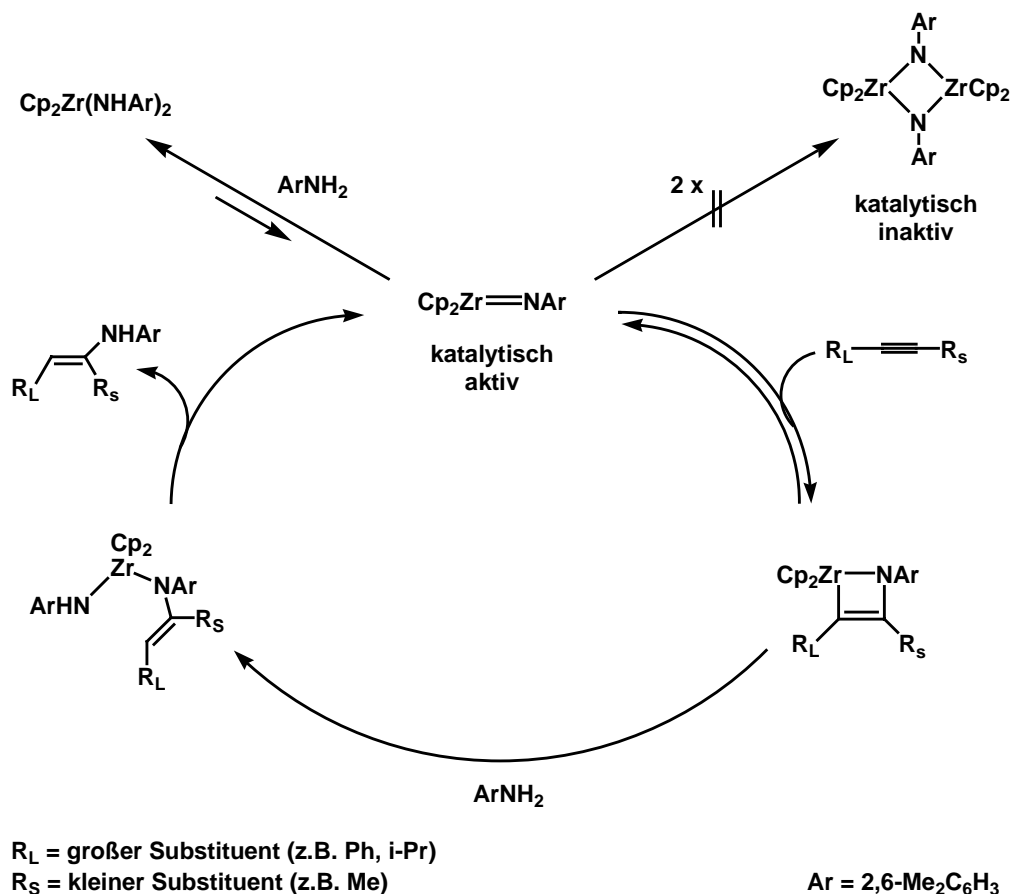


**SCHEMA 7.** Totalsynthese von (±)-Monomorin über eine titankatalysierte, intramolekulare Hydroaminierung.

Erste *intermolekulare* Prozesse über eine [2+2]-Cycloadditionsreaktion der Metall-Imido-Komplexe mit einfachen Acetylenen gelangen Bergman *et al.* unter Verwendung des Zirkonocenbisamids  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}-2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2]$ <sup>47a</sup> sowie Eisen *et al.* mit verschiedenen Uran- und Thoriumkomplexe vom Typ  $[(\text{C}_5\text{Me}_5)_2\text{AcMe}_2]$ .<sup>53a</sup> Bei Verwendung der Thoriumverbindungen konnte allerdings die als Nebenreaktion auftretende Bildung von Alkindimeren und -trimeren nicht unterdrückt werden.<sup>65</sup> Auch aufgrund der Radioaktivität des Urans und Thoriums ist das 1992 von Bergman *et al.* vorgestellte Zirkonocenbisamid  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}-2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2]$  sicherlich als bedeutungsvoller einzustufen. Der Mechanismus des nicht auf sterisch weniger gehinderte Amine als 2,6-Dimethylanilin übertragbaren Verfahrens konnte durch kinetische Studien und die Isolierung von Zwischenprodukten aufgeklärt werden. Die katalytisch aktive Spezies ist der Imidokomplex  $[\text{Cp}_2\text{Zr}=\text{NAr}]$  ( $\text{Ar} = 2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ), der reversibel unter  $\alpha$ -Eliminierung von  $\text{ArNH}_2$  aus  $[\text{Cp}_2\text{ZrAr}_2]$  bei Temperaturen über 85°C gebildet wird. Eine darauffolgende reversible [2+2]-Cycloaddition mit der Dreifachbindung des Alkins führt zum Azametallacyclobutenring, wobei das Gleichgewicht dieses Schrittes weit auf der Seite der Vierringverbindung liegt. Eine irreversible Öffnung der C-Zr-Bindung durch überschüssiges Amin sowie die anschließende  $\alpha$ -Eliminierung des Reaktionsproduktes führt zur Regenerierung der katalytisch aktiven Spezies (Schema 8).

<sup>65</sup> Zum Mechanismus der Actinoidkatalysierten Hydroaminierung siehe Literaturstelle 53b.

Kinetische Untersuchungen der Hydroaminierungsreaktion von Diphenylacetylen mit 2,6-Dimethylanilin erbrachten folgendes Geschwindigkeitsgesetz:  $d[\text{Enamin}]/dt = k_{\text{obs}} \cdot [\text{Alkin}] [\text{Kat.}] [\text{Amin}]^{-1}$ .<sup>47a</sup> Erwähnenswert ist die reziproke Abhängigkeit von der Aminkonzentration, welche daher rührt, dass bei hohen Aminkonzentrationen die Rückreaktion des Zirkonocen-Imidokomplexes zum katalytisch inaktiven Bisamidokomplex begünstigt wird und somit die Konzentration der katalytisch aktiven Spezies verringert wird. Ferner zeigte sich, dass die Reaktion nur auf 2,6-Dimethylanilin nicht jedoch auf sterisch weniger anspruchsvolle Amine anwendbar ist. Diese bereits erwähnte Tatsache hat ihre Ursache in der möglichen, irreversiblen Dimerisierung des Zirkonocen-Imidokomplexes zu einer katalytisch inaktiven Vierringverbindung. Diese Reaktion lässt sich nur durch das sterisch anspruchsvolle 2,6-Dimethylanilin merklich unterdrücken.



**SCHEMA 8.** Mechanismus der  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH-2,6-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2]$ -katalysierten intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen.

Das bei der Verwendung von Diphenylacetylen beobachtete Geschwindigkeitsgesetz konnte bei kinetischen Untersuchungen mit Dialkylalkinen nicht bestätigt werden. Vielmehr ergab sich hierbei eine Abhängigkeit nullter Ordnung von der verwendeten

Aminkonzentration, da die eigentliche Protonierung des Metallacyclobutens zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wurde, während die Cycloaddition reversibel verlief.<sup>47b</sup>

Neben diesen kinetischen Beobachtungen gelang mit den verwendeten Zirkonium-Imido-Komplexen ebenfalls die regioselektive Hydroaminierung unsymmetrischer Alkine. So z.B. erfolgte bei einer katalytischen Umsetzung von 1-Phenylpropin mit 2,6-Dimethylanilin die Addition des Amins hauptsächlich am  $\beta$ -Alkinkohlenstoff (Anti-Markovnikov-Produkt; Verhältnis zum Markovnikov-Produkt: 82 % / 18 %).<sup>47b</sup> Bei Verwendung von Dialkylalkinen wie 2-Hexin oder 4-Methyl-2-Pentin ging dieses Verhältnis allerdings auf bis zu 54 % / 46 % herunter (allerdings nur bei den für die Katalyse nötigen höheren Temperaturen).

Basierend auf diesen Ergebnissen von Bergman *et al.* wurden im Arbeitskreis Doye Versuche zur Entwicklung eines breit einsetzbaren Hydroaminierungsverfahrens unternommen. Hierbei galt es zwei Faktoren zu berücksichtigen. Zum einen musste für eine erfolgreiche Anwendung des Verfahrens auf sterisch weniger anspruchsvolle Amine die Dimerisierungstendenz der aktiven Katalysatorform zurückgedrängt werden. Desweiteren galt es, das Gleichgewicht zwischen dem aktiven Imidokomplex und dem Bisamidokomplex zugunsten des ersteren zu verschieben. Demnach war es also von entscheidender Bedeutung, den Raumanpruch um das Zentralatom im aktiven Imidokomplex so groß wie nötig zu gestalten, allerdings nicht zu groß, um nicht die katalytische Aktivität der Spezies zu unterdrücken. Zuerst wurden daher Versuche unternommen, die Ligandensphäre um das Zirkonium anspruchsvoller zu gestalten. Zu diesem Zweck synthetisierte S. Doye den [(EBTHI)Zr(NH-2,6-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-Komplex.<sup>66</sup> Es stellte sich jedoch heraus, dass dieser EBTHI-Komplex die gewünschte Reaktion nur wesentlich langsamer katalysierte als der ursprünglich von Bergman eingesetzte. Eine Zunahme der Größe des Liganden brachte also nicht den gewünschten Erfolg, sondern führte vielmehr zu einer weiteren Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit.

Aus diesem Grund versuchte E. Haak bei seinen Untersuchungen durch den Einsatz des kleineren Titans als Zentralatom ( $R_{Ti} = 1.448 \text{ \AA}$ ,  $R_{Zr} = 1.590 \text{ \AA}$ )<sup>67</sup> die Ligandensphäre um das Metall auf indirektem Wege sterisch anspruchsvoller zu gestalten.<sup>68</sup> Erste

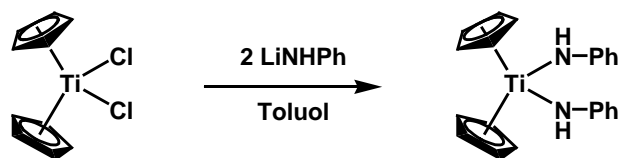
---

<sup>66</sup> a) R. Wartschow, S. Doye, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 566, 287-291. b) S. Doye, Universität Hannover, Habilitationsschrift **2001**.

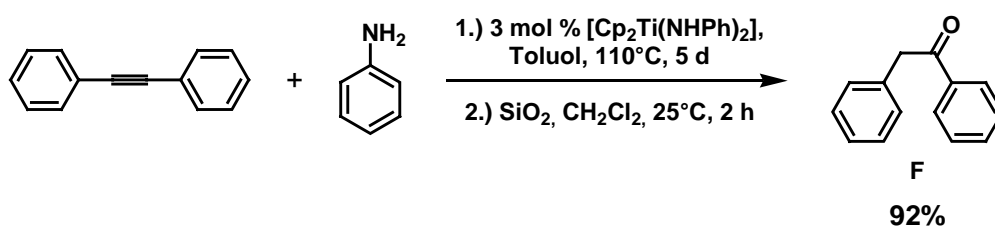
<sup>67</sup> A. F. Hollemann, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, W. de Gruyter, Berlin New York, 101. Aufl., **1995**, S. 1840.

<sup>68</sup> E. Haak, Universität Hannover, Dissertation **2002**.

Versuche zur Darstellung der Zirkonium-analogen Bisamidverbindung  $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{NH}-2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2]$  schlugen allerdings fehl. Jedoch konnte ausgehend von Titanocendichlorid der Bisamidokomplex  $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{NHPh})_2]$ <sup>69</sup> durch die Umsetzung mit zwei Äquivalenten Lithiumanilid in stark verunreinigter Form hergestellt werden (Schema 9).



SCHEMA 9. Darstellung des Titanocenbisamids.



SCHEMA 10. Hydroaminierung mit Titanocenbisamid.

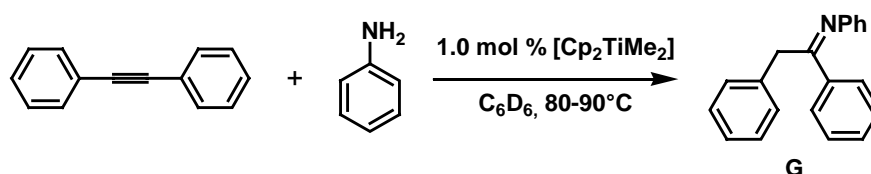
Dieses so gewonnene Titanocenbisamid konnte erfolgreich die Umsetzung von Diphenylacetylen mit Anilin in Toluol bei 110°C und einer Reaktionszeit von 5 Tagen katalysieren. Die anschließende Hydrolyse des gebildeten Imins lieferte das Keton **F** in einer Ausbeute von 92% (Schema 10).

Um die Nachteile bei der Herstellung und Handhabung des Titanocenbisamidkomplexes zu umgehen, wurde im Folgenden versucht, von geeigneten, leichter handhabbaren Katalysatorvorstufen auszugehen, welche *in situ* die aktive Katalysatorspezies generieren könnten. Dabei fielen besonders das käufliche Titanocendichlorid und das daraus leicht herstellbare Dimethyltitanocen auf, da beide in der Lage sein sollten, unter HCl- oder  $\text{CH}_4$ -Abspaltung Titanocenbisamido- bzw. Titanocenimidokomplexe zu bilden.

Erste Untersuchungen zeigten sehr schnell, dass Dimethyltitanocen  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  die Hydroaminierung tatsächlich effektiv katalysieren kann. Beispielsweise reagierte Diphenylacetylen mit Anilin in Gegenwart von 1.0 mol % der Titanspezies in  $\text{C}_6\text{D}_6$  bei 80-90°C langsam ohne die Bildung von Nebenprodukten zum gewünschten Imin **G** (Schema 11), was  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch beobachtet werden konnte.

<sup>69</sup> L. J. Baye, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* **1975**, *5*, 95.

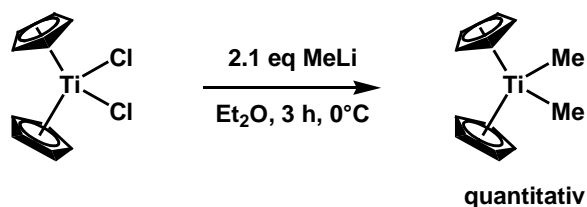




**SCHEMA 11.** Intermolekulare Hydroaminierung von Diphenylacetylen mit Anilin in Gegenwart von  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ .

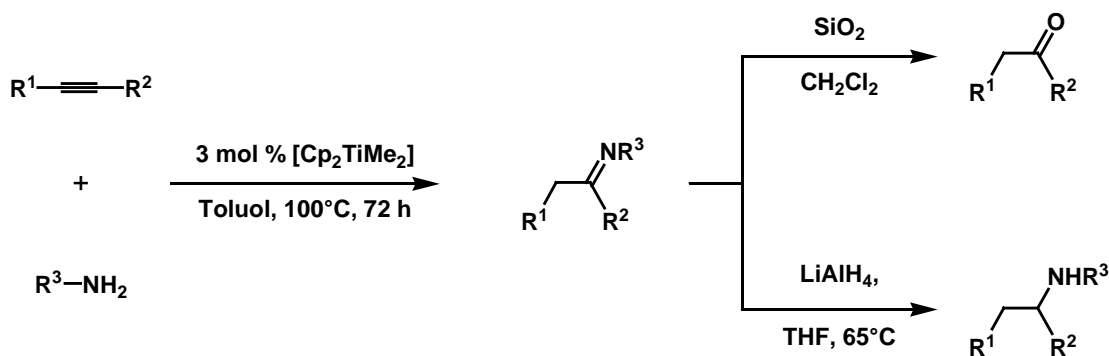
Im Gegensatz zu Dimethyltitanocen  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  katalysierte Titanocendichlorid die Umsetzung zwischen Diphenylacetylen und Anilin nicht.<sup>68</sup> Auch ein Kontrollversuch ohne Titankatalysator brachte keinen Umsatz.

Das für die Hydroaminierung verwendete  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  wurde in einer Stufe aus  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$  mit Methylolithium hergestellt (Schema 12).<sup>70</sup> Als Lösung in Toluol ist es unter Lichtausschluss und Argonatmosphäre bei  $0^\circ\text{C}$  lange Zeit lagerbar.



**SCHEMA 12.** Darstellung von Dimethyltitanocen aus Titanocendichlorid.

In ersten vergleichenden Versuchen wurde die Anwendungsbreite dieser durch  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  katalysierten intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen untersucht. Um eine Isolierung der potentiell hydrolyseempfindlichen Imine zu vermeiden, wurden sie nach erfolgter Hydroaminierung entweder zu den stabilen Ketonen hydrolysiert oder zu den entsprechenden Aminen reduziert (Schema 13).<sup>48a</sup>



**SCHEMA 13.** Hydroaminierung und anschließende Hydrolyse oder Reduktion der primär gebildeten Imine.

<sup>70</sup> a) N. A. Petasis in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Hrsg.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, New York, **1995**, Vol. 1, S. 470-473. b) H. Siebeneicher, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 102.

Bereits die ersten vier Einträge in Tabelle 1 unterstrichen die deutlich höhere Anwendungsbreite des neuen Hydroaminierungsverfahrens im Vergleich zu der Zirkonocenbisamid-katalysierten Variante von Bergman, dessen Anwendung sich auf das sterisch anspruchsvolle 2,6-Dimethylanilin beschränkte. Zusätzlich konnten beim neuen Verfahren verschieden substituierte Arylamine (Eintrag 3, 4) erfolgreich mit Diphenylacetylen zur Reaktion gebracht werden.

**TABELLE 1.** [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>]-katalysierte Umsetzung verschiedener Acetylene mit unterschiedlichen Aminen.<sup>46a</sup>

Eintrag	R <sup>1</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>3</sup> =	Ausbeute Keton [%]	Ausbeute Amin [%]
1	Ph	Ph	Ph	92	62
2	Ph	Ph	2,6-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	89	68
3	Ph	Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	63
4	Ph	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	70 <sup>[e]</sup>
5	Ph	Ph	Cy	65	86 <sup>[f]</sup>
6	Ph	Ph	<i>t</i> -Bu	91	86 <sup>[f]</sup>
7	Ph	Ph	<i>n</i> -Hex	19 <sup>[a]</sup>	19 <sup>[f]</sup>
8	Ph	Ph	Bn	-	3 <sup>[a][g]</sup>
9	Ph	Me	Ph	99 <sup>[b][c][d]</sup>	-
10	Ph	Et	Ph	73 <sup>[a][c][d]</sup>	-
11	Ph	Pr	Ph	35 <sup>[a][d]</sup>	-
12	Et	Et	Ph	30 <sup>[a]</sup>	-

[a] unvollständiger Umsatz. - [b] 1.0 mol % [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>]. - [c] 40 h Reaktionszeit bei der Hydroaminierung. - [d] Bildung des Anti-Markovnikov-Produktes. - [e] Reduktion mit NaBH<sub>3</sub>CN und *p*-TsOH in THF.<sup>71</sup> - [f] Reduktion mit 1 bar H<sub>2</sub> und 5.0 mol % Pd/C. - [g] 130°C Reaktionstemperatur bei der Hydroaminierung.

Im Falle des Einsatzes von sterisch weniger gehinderten Alkylaminen wurde allerdings ein drastischer Abfall der erhaltenen Ausbeuten beobachtet. So gelang zwar noch die Addition von *tert*-Butylamin (Eintrag 5) und Cyclohexylamin (Eintrag 6) mit sehr guten Ausbeuten am reduzierten Folgeamin, jedoch sowohl bei *n*-Hexylamin (Eintrag 7), als auch bei Benzylamin (Eintrag 8) erwies sich die Umsetzung unter den gewählten Hydroaminierungsbedingungen als problematisch. Ferner stand zu dem damaligen Zeitpunkt kein generell anwendbares Verfahren zur Reduktion der gebildeten Imine zur

<sup>71</sup> C. L. Lane, *Synthesis* **1975**, 135.

Verfügung, weshalb die Ausbeuten an Amin teilweise drastisch unterhalb der für die nach der Hydrolyse erhaltenen Ketone lagen.

Die bis dato wohl entscheidenste Erkenntnis lieferten jedoch die Umsetzungen von unsymmetrisch substituierten Alkinen mit Anilin (Einträge 9-11). Wie bereits Bergman *et al.* bei der Zirkonium-katalysierten Hydroaminierung von 1-Phenylpropin beobachtete auch E. Haak die regioselektive Bildung der Anti-Markovnikov-Produkte, jedoch wurden bei dieser Titan-katalysierten Hydroaminierung deutlich besseren Selektivitäten erreicht. Somit war es auf einfache Weise möglich zu *N*-substituierten sekundären 2-Phenethylamin-Derivaten zu gelangen.

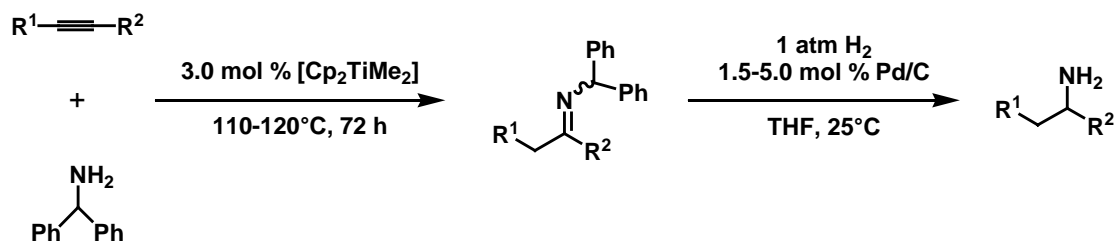
Zur Erweiterung der Möglichkeiten des Syntheseverfahrens war die Gewinnung primärer Aminderivate wünschenswert, nicht zuletzt aufgrund ihrer noch höheren, biologischen Relevanz im Vergleich zu ihren sekundären Homologen. Hierfür galt es, direkt Ammoniak an die entsprechenden Alkine zu addieren oder indirekt mit einem Ammoniakäquivalent zu arbeiten. Da bei Reaktionstemperaturen über 100°C eine Handhabung mit Ammoniakgas nur in druckbeständigen Autoklaven möglich ist, und die Hydroaminierung nur bei sterisch anspruchsvollen Aminen glatt verlief, wurde das Augenmerk auf ein Ammoniakäquivalent gerichtet, das zum einen in der Hydroaminierung gut mit den jeweiligen Alkin reagieren sollte, zum anderen nach Möglichkeit bei der anschließenden Reduktion unter Abspaltung überschüssiger Gruppen direkt das primäre Amin freilegen sollte. Gerade die zweite Eigenschaft erfüllen Benzylamine in sehr guter Weise, da die benzyliche Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung einfach durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Palladium zu spalten ist.<sup>72</sup> Einfaches Benzylamin erwies sich in diesem Punkt allerdings schon als ungeeignet, da es wie andere einfache Alkylamine in der Hydroaminierung nicht mit Diphenylacetylen zur Reaktion gebracht werden konnte (Eintrag 8 in Tabelle 1). Es galt also ein stärker substituiertes sekundäres Benzylamin wie z. B. Benzhydrylamin einzusetzen, mit dem zuerst E. Haak die gewünschte Umsetzung mit unterschiedlichen disubstituierten Alkinen gelang (Schema 14 und Tabelle 2).<sup>48b</sup>

Bereits bei Diphenylacetylen zeigte sich deutlich die Überlegenheit des Benzhydrylamins gegenüber dem einfachen Benzylamin. Nach Reduktion konnte das primäre Amin in einer Ausbeute von 67 % isoliert werden (Eintrag 1). Während bei der Verwendung von Benzylamin (Eintrag 8 in Tabelle 1) nach 72 h nur ein geringer Teil

---

<sup>72</sup> a) T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1981, S. 272-275. b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1994, S. 220-227.

des Tolans hydroaminiert war, war diese Reaktion im gleichen Zeitraum mit Benzhydrylamin bereits abgeschlossen.



R<sup>1</sup> = Aryl, Alkyl

R<sup>2</sup> = Aryl, Alkyl, H

**SCHEMA 14.** Formale Addition von Ammoniak an Diphenylacetylen.

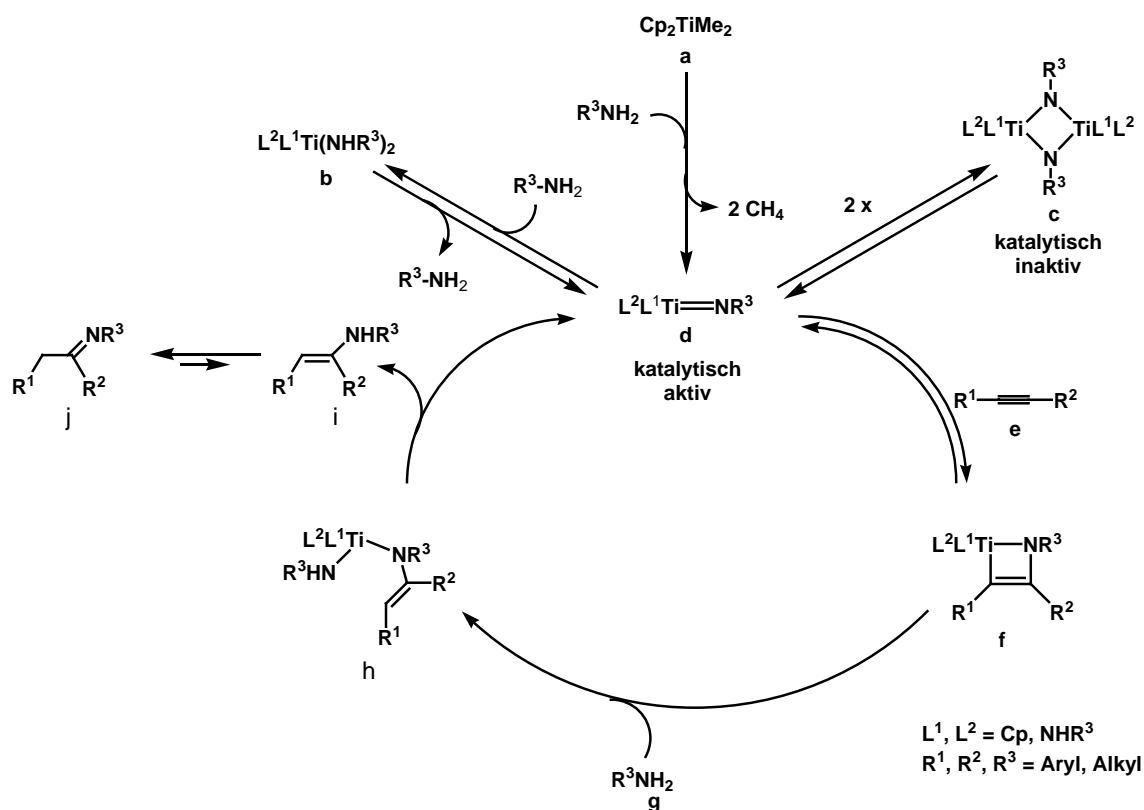
Bei der Verwendung von Arylalkylalkinen zeigte sich die bereits in Tabelle 1 beobachtete strenge Regioselektivität der Reaktion. Auch mit Benzhydrylamin als Reaktionspartner bildeten sich ausschließlich die Anti-Markovnikov-Produkte, womit über dieses Verfahren ebenfalls primäre 2-Phenylethylamin-Derivate zugänglich sind.

**TABELLE 2.** Umwandlung von Alkinen in primäre Amine unter Verwendung von Benzhydrylamin als Ammoniakäquivalent.

Eintrag	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	Ph	Ph	67 <sup>[b]</sup>
2	Ph	Me	79
3	Ph	Et	67 <sup>[b]</sup>
4	Ph	Pr	70
5	Et	Et	59 <sup>[b][c]</sup>
6	Pr	Pr	16
7	Ph	H	41 <sup>[b][d]</sup>

[a] a) Reaktionsbedingungen: Benzhydrylamin (2.0 mmol), Alkin (2.4 mmol), [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>] in Toluol (0.18 mL, 0.33 mol/L, 0.06 mmol, 3.0 mol %), 110°C, 72 h; b) Pd/C (64 mg, 3.2 mg Pd, 0.03 mmol, 1.5 mol %), H<sub>2</sub> (1 atm), THF (14 mL), 25°C, 72 h. – [b] 5 mol % Pd/C. – [c] 6.0 mmol. – [d] 20 h Reaktionszeit für die Hydroaminierung.

Neben den bereits erwähnten Acetylenen konnten auch Bisalkylalkine und das terminale Phenylacetylen als Edukte in der Hydroaminierung eingesetzt werden. Allerdings lagen die Ausbeuten deutlich niedriger als bei den Arylacetylenen.



**SCHEMA 15.** Postulierter Mechanismus der Dimethyltitanocen-katalysierten intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen.

Der im weiteren Verlauf von F. Pohlki untersuchte Mechanismus der Hydroaminierung von Alkinen mit  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  geht von dem entsprechenden Metall-Imidokomplex **d** als der katalytisch aktiven Spezies aus (Schema 15).<sup>48c</sup> Im Unterschied zu dem von Bergman postulierten Mechanismus beim Zirkonium liegt die aktive Spezies **d** mit ihrem entsprechenden Dimer jedoch in einem *reversiblen* Gleichgewicht, was zu einer nicht linearen Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Katalysatorkonzentration führt (Unterschied zum Geschwindigkeitsgesetz von Bergman). Bei hohen Katalysatorkonzentrationen nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit vergleichsweise langsamer zu. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Aminkonzentration zeigt im Falle von  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  ein ähnliches Sättigungsverhalten bei hohen Aminkonzentrationen und steht damit im Widerspruch zu der von Bergmann formulierten reziproken Abhängigkeit der Aminkonzentration. Der Imidokomplex **d** steht somit mit dem entsprechenden Bisamidokomplex **b** in einem zweiten Gleichgewicht, welches sich besonders bei hohen Aminkonzentrationen in Richtung des Bisamides **b** verschiebt.

Generiert wird der Imidokomplex **d** aus der Katalysatorvorstufe  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  **a** unter Abspaltung von zwei Molekülen Methan. Ob dabei ebenfalls ein Cp-Ligand durch einen

weiteren Amidoliganden ausgetauscht wird,<sup>48m</sup> ist bis heute noch nicht gänzlich geklärt. Entscheidend für den weiteren Verlauf ist jedoch die reversible [2+2]-Cycloaddition der Ti-N-Doppelbindung mit dem entsprechenden Alkin **e** zum Titanacyclobuten **f**. Dieser Vierring **f** kann in einem weiteren, irreversiblen Schritt von überschüssigem Amin an der C-Ti-Bindung protoniert werden. Aus dem Bisamid **h** wird unter Regenerierung des Katalysators in einer  $\alpha$ -Eliminierung das Enamin **i** abgespalten, welches mit seinem tautomeren Imin **j** im Gleichgewicht steht.

Durch den in Schema 15 gezeigten Mechanismus lässt sich nun z.B. erklären, warum die Reaktionsgeschwindigkeit der Hydroaminierung bei Verwendung sterisch weniger gehinderter Amine in Tabelle 1 drastisch abfällt. Speziell bei Verwendung dieser Amine verschieben sich die zwischen dem Titan-Imido-Komplex **d** und den Spezies **b** und **c** bestehenden Blindgleichgewichte zu Ungunsten des aktiven Katalysators. Hierdurch sinkt die effektiv zur Verfügung stehende Katalysatormenge, was sich in den verringerten Reaktionsgeschwindigkeiten bemerkbar macht.

Trotz dieser ersten synthetischen Erfolge sowie mechanistischer Erkenntnisse zur Titan-katalysierten Hydroaminierung von Alkinen war noch relativ wenig über die Anwendungsmöglichkeiten, aber auch Limitierungen dieses Syntheseverfahrens bekannt. Um zu solchen Anwendungsmöglichkeiten zu gelangen, war es wichtig herauszufinden, welche verschiedenen funktionellen Gruppen in beiden Substraten unter den Reaktionsbedingungen der Hydroaminierung toleriert werden. Diese Fragestellung sowie die Möglichkeit durch unterschiedliche Folgereaktionen die nach der Hydroaminierung anfallenden Imine weiter zu transformieren, bilden den Schwerpunkt der folgenden Arbeit.

### 3. AUFGABENSTELLUNG

Die Hydroaminierung in Kombination mit einer anschließenden Reduktion hatte sich durch den Einsatz von  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  bereits als hervorragendes Synthesewerkzeug zum Aufbau von primären und sekundären Phenylethylaminderivaten erwiesen. Gemein war allen bis dato durchgeführten Synthesen allerdings, dass sie sich auf Ausgangsalkeine ohne nennenswerte Heteroatomsubstitution beschränkten. Im Wesentlichen wurden neben Tolan die einfachsten Vertreter der Klasse der Phenylalkylalkine sowie 3-Hexin eingesetzt. Entscheidend für die weitere Entwicklung dieses Syntheseverfahrens war zu diesem Zeitpunkt deswegen die Fragestellung, wie sich ein Hydroaminierungskatalysator mit einem so oxophilen Metallzentrum wie Titan gegenüber unterschiedlichen funktionellen Gruppen im aromatischen sowie im aliphatischen Bereich eines substituierten Acetylens verhalten würde. Ziel der synthetischen Konzeption war es dabei, auf klassische käufliche fünf- oder sechsgliedrige annelierte oder nicht annelierte heteroaromatische Systeme in möglichst einfachen und schnellen Transformationen in die entsprechenden 2-Heteroaryl-1-alkylacetylene zu überführen (z.B. durch eine Sonogashira-Kupplung). Dabei sollten sowohl die Alkylkette als auch die aromatischen Systeme unterschiedlichste Substitutionsmuster sowie eventuell weitere Heteroatome enthalten. Diese diversifizierten Startmaterialien sollten dann auf ihre Reaktionsfähigkeit in der Hydroaminierung mit unterschiedlichen primären Aminen untersucht werden (Schema **16**).

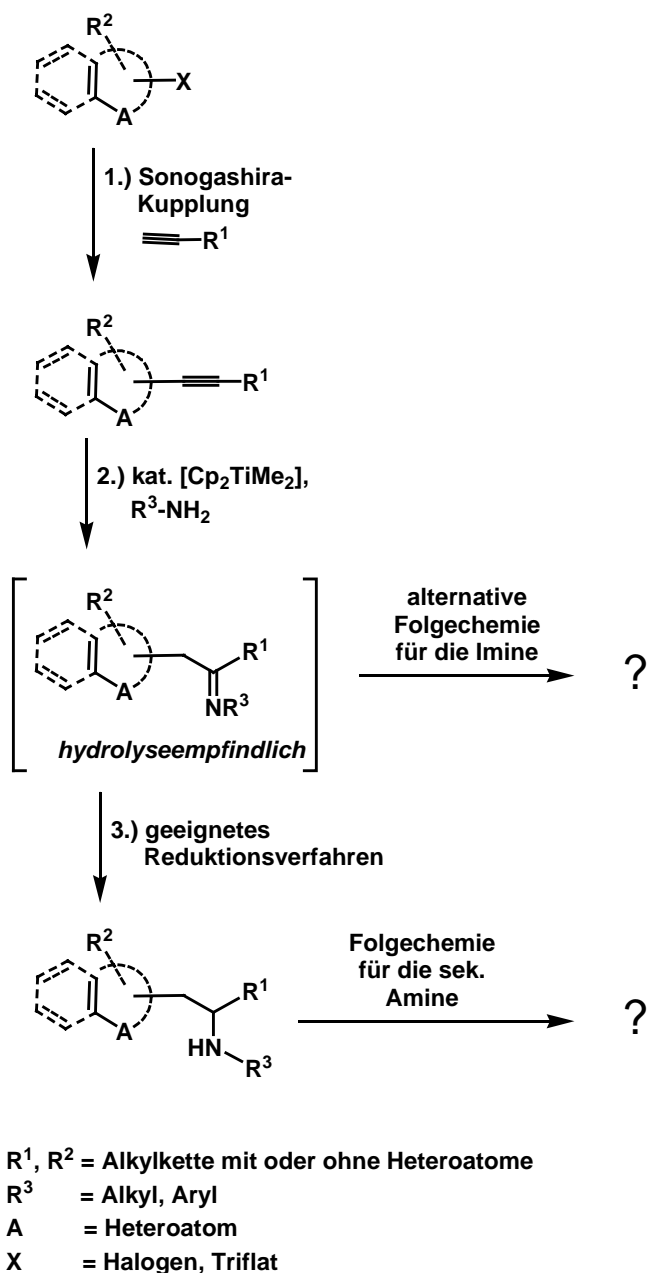
Die aus einer solchen Hydroaminierung gebildeten Imine könnten aufgrund ihrer Reaktivität als Ausgangspunkte für weitere synthetische Folgetransformationen genutzt werden. Die Besonderheit der synthetischen Aufgabenstellung bestand dabei darin, durch geeignete Folgereaktionen eine *in-situ*-Transformation der zwischenzeitlich gebildeten, hydrolyseempfindlichen Imine zu isolierbaren Produkten zu gestatten.

Durch eine direkte Reduktion der Imine sollten z.B. 2-Heteroarylethylamin-Derivate synthetisiert werden (Schema **16**). Dabei galt es ein generell anwendbares Syntheseprotokoll für die *in-situ*-Reduktion der gebildeten nichtbenzyllischen C-N-Doppelbindungen zu finden.<sup>73</sup> Eine Anwendung der bereits genutzten heterogen

---

<sup>73</sup> In der Literatur existieren hauptsächlich Beispiele zur Reduktion von benzyllischen Iminen. Siehe hierzu die Literaturstellen **130-153**.

katalysierten Hydrierung könnte bei Einsatz heteroaromatischer Systeme wie Thiophen und Pyridin allerdings zu Komplikationen führen.



**SCHEMA 16.** Verfahren zum Aufbau von heteroaromatischen 2-Arylethylamin-Derivaten.

Neben der Suche nach einem universellen Reduktionsverfahren sollte nach weiteren Möglichkeiten einer Folgechemie für die gebildeten Imine bzw. in hieraus zugänglichen sekundären Aminen geforscht werden. Dabei wurde Ringschlussreaktionen als eine der möglichen Folgetransformationen für die Stickstoffverbindungen ein besonderes Augenmerk geschenkt.

In einem weiteren Teil dieser Arbeit sollte durch die Verwendung unsymmetrischer Dialkine die Abhängigkeit der Hydroaminierung von elektronischen bzw. sterischen



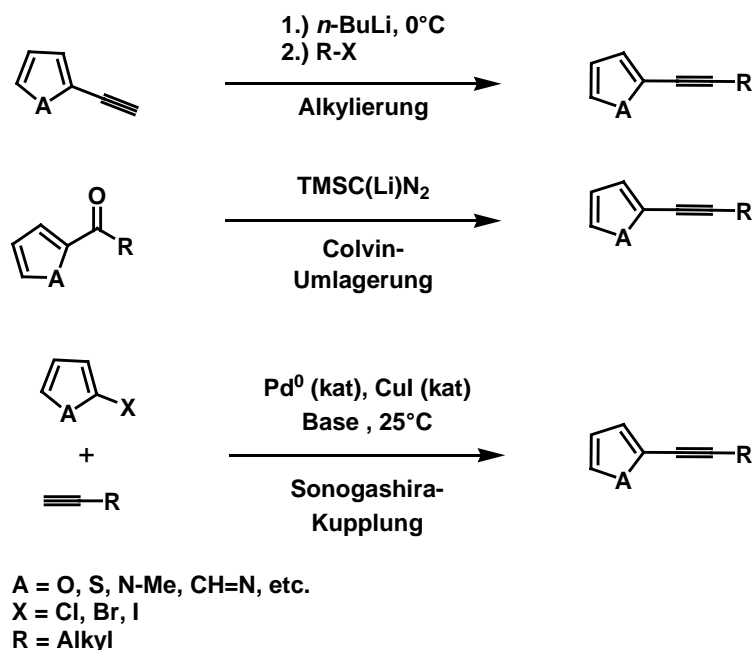
Details innerhalb des Acetylens untersucht werden. Neben entsprechenden Ergebnissen könnten durch eine vergleichende kinetische Studie der Umsetzung verschiedener regioisomerer Heteroaryl-1-alkine mit einem exemplarisch ausgewählten Amin zusätzliche Erkenntnisse über mögliche Einflussfaktoren auf die Aminaddition gewonnen werden.

## 4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

### 4.1. DARSTELLUNG UNTERSCHIEDLICH SUBSTITUIERTER 1-ARYL-2-ALKYLALKINE

#### 4.1.1. SYNTHESE VON HETEROARYLACETYLENEN

Um zu den gewünschten 1-Heteroaryl-2-alkylalkinen zu gelangen, sind prinzipiell mehrere Wege vorstellbar. Zum einen können Ethinylare nach Deprotonierung mit Alkylhalogeniden umgesetzt werden. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Colvin-Umlagerung von Arylalkylketonen mit lithiiertem Trimethylsilyldiazomethan.<sup>74</sup>



SCHEMA 17. Prinzipielle Synthesewege zu den Arylalkinen.

Besonders interessant ist allerdings die vollständig katalytisch ablaufende Sonogashira-Hagihara-Kupplung.<sup>75</sup> Bei dieser unter milderen Bedingungen ablaufenden Variante der Stephens-Castro-Kupplung<sup>76</sup> werden terminale Alkine mit katalytischen Mengen eines

<sup>74</sup> a) E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 151. b) E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1977**, 869. c) K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107.

<sup>75</sup> a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467. b) B. Campbell, *Organocopper Reagents: A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, U. K., **1994**, 217.

<sup>76</sup> R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313.

Palladium(0)-Komplexes sowie substöchiometrischen Mengen an CuI mit Aryl- bzw. Vinylhalogeniden zur Reaktion gebracht. Werden bei der Reaktion nicht die Halogenide, sondern die entsprechenden Triflate eingesetzt, bezeichnet man die Reaktion auch als Cacchi-Kupplung.<sup>77</sup>

Neben der katalytischen Durchführbarkeit besitzt die Sonogashira-Kupplung einen weiteren Vorteil gegenüber den anderen, in Schema **17** vorgestellten Verfahren. Beide Eduktkomponenten sind leicht zugängliche bzw. käufliche Substanzen, während sowohl die Ethynylaryle bei der Alkylierung als auch die Ketone bei der Colvin-Umlagerung nicht so ohne weiteres zur Verfügung stehen. Desweiteren birgt der Umgang mit größeren Mengen an TMS-Diazomethan gewisse Sicherheitsrisiken. Einziger Nachteil der Sonogashira-Kupplung ist die mögliche Bildung von 1,3-Dialkinen als Nebenprodukten durch eine oxidative Dimerisierung (Glaser-Kupplung) (siehe Schema **18**),<sup>78</sup> die durch die Anwesenheit von Luftsauerstoff gefördert wird.<sup>79</sup> Deshalb ist für die Reaktion der Ausschluß von Sauerstoff,<sup>80</sup> nicht aber der von Feuchtigkeit<sup>81</sup> notwendig. Meistens wird wegen seiner besseren Handhabbarkeit  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  als Pd-Quelle eingesetzt, welches sowohl durch das terminale Alkin als auch durch überschüssige Amin-Base zum katalytisch aktiven Pd(0)-Komplex reduziert werden kann (Schritt 1 in Schema **18**). Das Amin wird hierbei zu einem Immonium-Ion oxidiert. Die gebildete Pd(0)-Spezies ist nun nucleophil genug, um in die Aryl-Halogen-Bindung zu insertieren (Schritt 2 in Schema **18**). Nach erfolgreicher oxidativer Addition des Arylhalogenids an Pd(0) erfolgt die Transmetallierung, bei der das *in-situ* gebildete Kupfer-Acetylid seinen

---

<sup>77</sup> Reaktionen von Vinyltriflaten mit:

- Alkenen: S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2271.

- Organostannanen: a) W. P. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4630. b) G. T. Crisp, W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7500.

- Alkinen: a) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Synthesis* **1986**, 320. b) W. J. Scott, M. R. Peña, K. Swärd, S. Stossel, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2302.

Reaktionen von Aryltriflaten mit:

-Alkinen: Q.-Y. Chen, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1171.

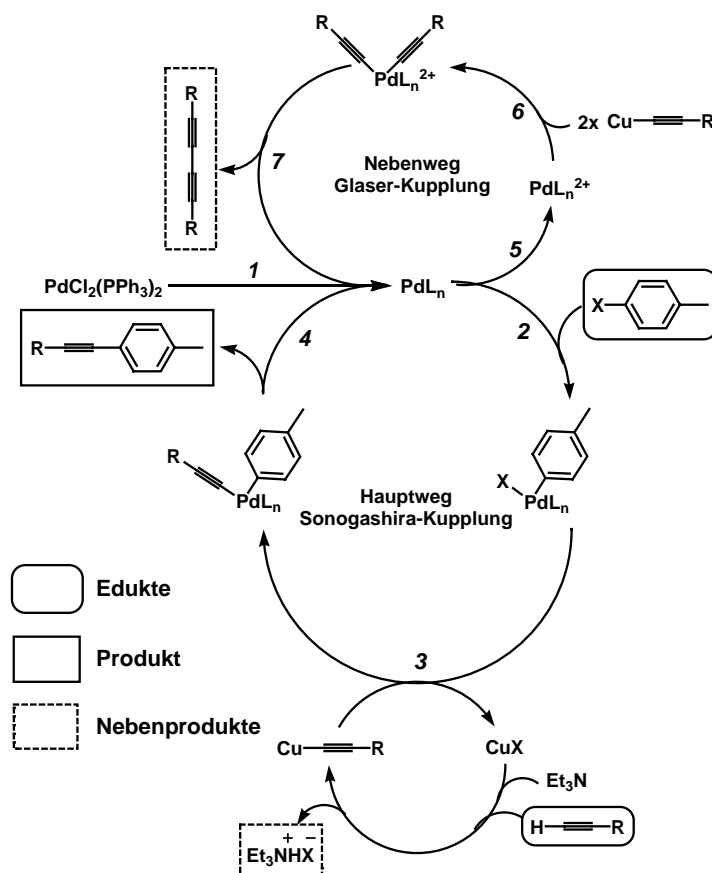
<sup>78</sup> Zum Mechanismus der Glaser-Kupplung siehe auch: Q. Liu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4371.

<sup>79</sup> P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diedrich, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2740.

<sup>80</sup> Bei Durchführung der Sonogashira-Kupplung unter einer Atmosphäre aus H<sub>2</sub> und N<sub>2</sub> konnte die Bildung des Glaser-Nebenproduktes zurückgedrängt werden. Wurde die Reaktion unter einer reinen O<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt, wurde das Dialkin hingegen zum Hauptprodukt: A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1841.

<sup>81</sup> Manchmal wird Wasser sogar bei Sonogashira-Kupplungen hinzugegeben, wie z.B. bei der Eintopfsynthese von Bisarylalkinen unter Verwendung von TMS-Acetylen: M. J. Mio, L. C. Kopel, J. B. Braun, T. L. Gadzikwa, K. L. Hull, R. G. Brisbois, C. J. Markworth, P. A. Grieco, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3199.

Alkynylrest auf das Palladium überträgt und dafür das Halogenatom aufnimmt (Schritt 3).



(1) *in-situ*-Reduktion des  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ; (2) Oxidative Addition des Arylhalogenids an den  $\text{Pd}(0)$ -Komplex; (3) Transmetallierung mit dem Cu-Acetylid; (4) Reduktive Eliminierung des arylierten Alkins (Sonogashira-Produkt); (5) *in-situ*-Oxidation des  $\text{Pd}(0)$ -Komplexes; (6) sukzessive Transmetallierung des  $\text{Pd}(2+)$ -Komplexes mit zwei Molekülen Cu-Acetylid; (7) Reduktive Eliminierung des 1,3-Dialkyls (Glaser-Produkt)

### SCHEMA 18. Mechanismen der Sonogashira- und Glaser-Kupplung.<sup>82</sup>

Die Bildung dieses Kupfer-Acetylids geschieht in einer Art zweiten Katalysezyclus, wobei die zu der Reaktion gegebene Aminbase nicht nur in einer Gleichgewichtsreaktion das Alkin deprotoniert, sondern auch den bei der Transmetallierung anfallenden Halogenwasserstoff auffängt. Daher ist auch die jeweils gewählte Base wichtig für eine erfolgreiche Durchführung der Sonogashira-Kupplung, wobei grob folgende Reaktivitätsreihenfolge gültig ist:  $n\text{-Bu-NH}_2 > \text{Et}_3\text{N} > i\text{-Pr}_2\text{-NH} > \text{Et}_2\text{NH} > \text{K}_2\text{CO}_3$  und Piperidin  $>$  Pyrrolidin  $>$   $i\text{-Pr}_2\text{-NH}$ .<sup>83,84</sup> Ebenfalls wurden in der

<sup>82</sup> R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Verlag, 2003 (2. Aufl.), S. 713-716.

<sup>83</sup> M. Beller, *Transition Metal Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Chapter 2.10.

<sup>84</sup> Beispielhaft siehe auch: G. McGaffin, A. de Meijere, *Synthesis* 1994, 583.

Literatur ein ausbeutesteigernder Effekt bei der Verwendung von THF<sup>85</sup> oder DMF<sup>86</sup> als Lösungsmittel beschrieben.

Nach erfolgter Transmetallierung wird in einem letzten Schritt das gewünschte Sonogashira-Produkt reduktiv eliminiert (Schema **18**). Wichtig für diesen Schritt ist eine *cis*-Stellung des Aryl- und Alkinylliganden.<sup>87</sup>

Der Erfolg der oxidativen Addition ist entscheidend abhängig vom eingesetzten Halogenid, wobei grob folgende Reihenfolge der Reaktivität aufgestellt werden kann: Vinyljodid > Vinyltriflat > Vinylbromid > Aryljodid > Vinylchlorid >> Aryltriflat ≈ Arylbromid >> Arylchlorid.<sup>88,89</sup> Ferner gilt, dass heteroaromatische Systeme oftmals schneller reagieren,<sup>90</sup> allerdings nur unter der Voraussetzung, dass sich das Halogenid in *ortho*-Position zum Heteroatom befindet. *Meta*-ständige Halogenide reagieren wesentlich langsamer in der Kupplungsreaktion, ein Effekt, der zur regioselektiven C-C-Bindungsknüpfung bei unsymmetrischen di- und trihalogenierten Heteroaromaten genutzt wurde (Schema **19**).<sup>91,92</sup> Beispielhaft ist die Umsetzung von 2,3-Dibromthiophen mit 1-Hexinol aufgeführt. Neben der erwarteten Kupplung in *ortho*-Position zum Schwefel trat die Bildung des Glaserproduktes in Mengen auf, die weit

---

<sup>85</sup> a) S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551. b) K. R. Buszek, J. Yeong, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2461. c) M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1582.

<sup>86</sup> a) I. Saito, K. Yamaguchi, R. Nagata, E. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7469. b) F. Makra, J. C. Rohloff, A. V. Muehldorf, J. Link, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6815.

<sup>87</sup> L. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995** (1. Aufl.), S. 24.

<sup>88</sup> a) K. Sonogashira, F. Diedrich, P. J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, New York, **1998**, Chapter 5. b) L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruisje, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, **1988**, Chapter 10. c) R. Rossi, A. Carpita, F. Bellina, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 127.

<sup>89</sup> K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735.

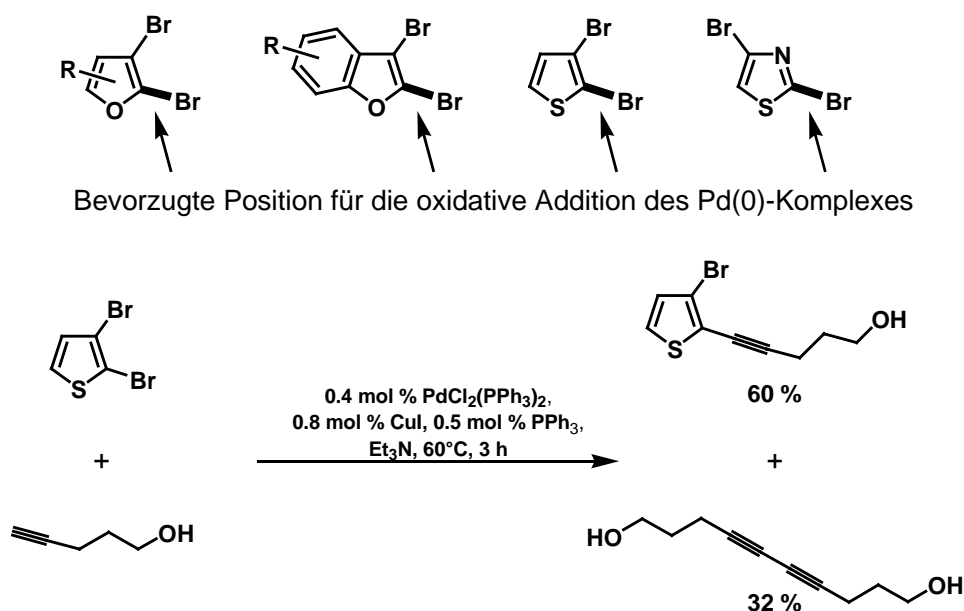
<sup>90</sup> K. Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 3, Chapter 2.4.

<sup>91</sup> a) A. Minato, K. Tamao, T. Hayashi, K. Suzuki, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 845. b) A. Minato, K. Tamao, K. Suzuki, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4017. c) J. O. Karlsson, S. Gronowitz, T. Freijd, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 374. d) K. Minato, A. Suzuki, K. Tamao, M. Kumada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 511. e) A. Carpita, R. Rozzi, *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, *115*, 575. f) S. Gronowitz, A. Svensson, *Isr. J. Chem.* **1986**, *27*, 25. g) I. Kawasaki, M. Yamashita, S. Ohta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2085. h) D. Wang, J. Haseltine, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1637. i) J. Bussenius, N. Laber, T. Müller, W. Eberbach, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 247. j) U. Wellmar, S. Gronowitz, A.-B. Hörnfeldt, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1159. k) K. C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 84. l) F. Bellina, C. Anselmi, S. Viel, L. Mannina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9997.

<sup>92</sup> a) T. Bach, L. Krüger, *Synlett* **1998**, 1185. b) T. Bach, L. Krüger, *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 1729. c) T. Bach, L. Krüger, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2045. d) T. Bach, S. Heuser, *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 1707. e) T. Bach, M. Bartels, *Synlett* **2001**, 1284. f) T. Bach, S. Heuser, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3184. g) T. Bach, S. Heuser, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5789.

oberhalb der Menge lagen, die bei der Reduktion des Pd(II)-Komplexes anfallen.<sup>93</sup> Ferner stellten die Autoren fest, dass sich bei Zunahme der Temperatur die Ausbeute noch mehr in Richtung des Glaser-Produktes verschob.

Trotz dieser eventuell auftretenden Schwierigkeiten bleibt die Sonogashira-Kupplung die Methode der Wahl für die geplante Synthese der 2-Heteroaryl-1-alkylacetylene, da sich die Reaktion aufgrund der Verwendung eines Pd-Katalysators durch eine ausgesprochen hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen bei beiden Kupplungspartnern auszeichnet.<sup>94</sup> Die bereits in Schema 19 gezeigte Hydroxygruppe ist hierfür nur ein Beispiel. Ferner können in beiden Kupplungspartnern Carbonyl-, Amino-, Acyloxy-, Acetal-, Ester- und Amidgruppen vertreten sein.<sup>80</sup>



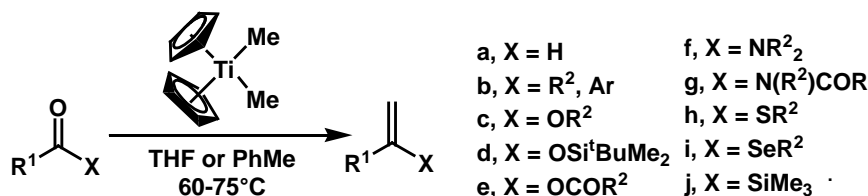
**SCHEMA 19.** Regioselektive Sonogashira-Kupplung von dibromierten Heteroaromaten.

Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Kupplungsreaktionen wurde im wesentlichen auf käufliche Arylhalogenide und terminale Alkine zurückgegriffen. Dabei wurden zunächst nur die in 2-Position halogenierten Heteroaromaten verwendet, um die bereits erwähnten Schwierigkeiten bei der Kupplung der in 3-Position substituierten Derivate zu vermeiden. Da Iodide wesentlich besser und schneller mit den terminalen Alkinen reagieren, wurde ihnen gegenüber den entsprechenden Bromiden

<sup>93</sup> R. Pereira, B. Iglesias, A. R. de Lera, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7871.

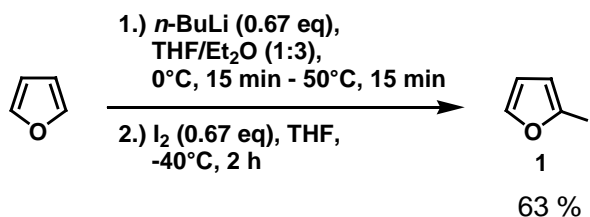
<sup>94</sup> Die hohe Funktionsgruppentoleranz wurde zur Synthese zahlreicher Naturstoffe sowie Pharmazeutika genutzt: a) M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1582. b) K. C. Nicolaou, E. R. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996** (1. Aufl.), S. 582-586; c) A. E. Graham, D. McKerrecher, D. H. Davies, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *41*, 7445. d) U. Beutler, J. Mazacek, G. Penn, B. Schenkel, D. Wasmuth, *Chimia* **1996**, *50*, 154. e) M. Scalone, P. Vogt, EP 385210, 1990.

der Vorzug gegeben. Auf eine Carbonylsubstitution einer der beiden Kupplungspartner wurde verzichtet, da das während der darauffolgenden Hydroaminierung einzusetzende  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  als Methylierungsreagenz gegenüber der C-O-Doppelbindung reagieren würde (Schema 20).<sup>95</sup>



**SCHEMA 20.** Methylenierung unterschiedlichster Carbonylverbindungen durch Dimethyltitanocen.

Da 2-Iodfuran kommerziell nicht erhältlich ist und die entsprechende Bromverbindung nur schlecht mit den ausgewählten Alkinkomponenten reagierte, wurde einfaches Furan nach der in Schema 21 gezeigten Vorschrift zunächst regioselektiv jodiert.<sup>96</sup>



**SCHEMA 21.** Herstellung von 2-Iodfuran.

Für die Synthese der entsprechenden Alkine wurden Standard-Sonogashira-Bedingungen gewählt, wobei Triethylamin als Base verwendet wurde. Die Reaktionsmischungen wurden unter Argonatmosphäre für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend aufgearbeitet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 wiedergegeben.

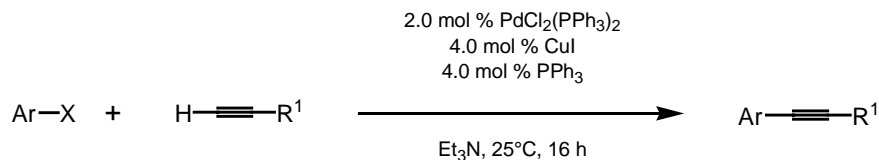
Wie die meisten Einträge zeigen, ließ sich die Mehrzahl der Alkine in guten bis sehr guten Ausbeuten aus den entsprechenden Iodiden herstellen. Wenn die Ausbeuten unter 60 % lagen, konnte oftmals in merklichen Mengen das Glaser-Produkt detektiert werden, oder die Reaktion enthielt nach 16 h noch Edukt. Auf eine Optimierung der jeweils einzelnen Reaktionsbedingungen, besonders Reaktionszeit und Ausbeute, wurde aufgrund der Diversität der Kupplungskomponenten an dieser Stelle verzichtet.


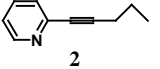

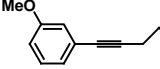

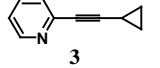

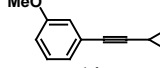

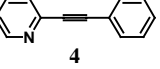

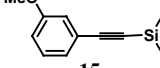

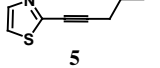

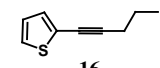

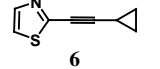

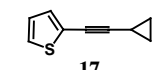

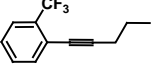

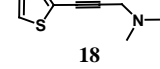

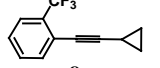

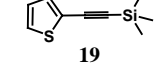

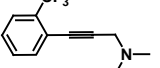

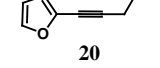

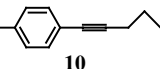

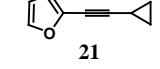

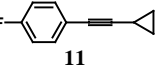

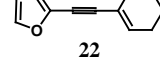

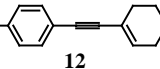

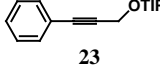
<sup>95</sup> H. Siebeneicher, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 102 und darin enthaltene Literatur.

<sup>96</sup> H. Lexy, R. Kriegesmann, T. Kaufmann, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3667.

Die *ortho*-Trifluormethylgruppe führte bei Eintrag 6, 7 und 8 zu einer Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit, was sich in einem unvollständigen Umsatz nach 16 h Reaktionszeit und in Ausbeuten unterhalb von 60 % widerspiegelte.

**TABELLE 3** Synthese von 1-Aryl-2-alkylalkinen durch Sonogashira-Kupplung.



Eintrag	Aryl-halogenid	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	Eintrag	Aryl-halogenid	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1		 2	100	12		 13	85
2		 3	99	13		 14	54
3		 4	97	14		 15	80
4		 5	54 <sup>[b]</sup>	15		 16	84
5		 6	63 <sup>[b]</sup>	16		 17	99
6		 7	53 <sup>[c]</sup>	17		 18	35
7		 8	54 <sup>[c]</sup>	18		 19	100
8		 9	53 <sup>[c]</sup>	19		 20	45
9		 10	61	20		 21	44
10		 11	68	21		 22	81
11		 12	67	22		 23	76

[a] Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid (10 mmol), Alkin (10 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.2 mmol, 2.0 mol %), CuI (0.4 mmol, 4.0 mol %), PPh<sub>3</sub> (0.4 mmol, 4.0 mol %), Et<sub>3</sub>N, 25°C, 16 h. – [b] Andere Reaktionsbedingungen wurden für die Kupplungsreaktionen mit 2-Bromthiazol verwandt: Arylhalogenid (10 mmol), Alkin (10 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> (0.5 mmol, 5.0 mol %), PPh<sub>3</sub> (1.0 mmol, 10.0 mol %), Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (0.5 mmol, 5.0 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH, 45°C, 12 h. – [c] unvollständiger Umsatz.

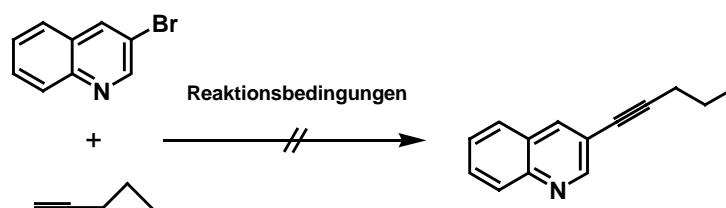
Die als Bromid eingesetzte 2-Pyridylverbindung erwies sich hingegen als besonders reaktiv (Eintrag 1, 2, 3). Dies überrascht nicht, wenn man die Acylanalogie des Pyridinsystems betrachtet und bedenkt, dass das Übergangsmetall während der



oxidativen Addition als Nucleophil fungiert.<sup>92g</sup> Überraschender war die relative Reaktionsträgheit von 2-Bromthiazol unter den Standard-Sonogashira-Bedingungen mit Ausbeuten unter 20 %. Erst ein Wechsel der Reaktionsbedingungen<sup>97</sup> und eine Steigerung der Reaktionstemperatur brachten deutlich bessere Ausbeuten (Einträge 4 und 5).

Die bereits angesprochene mangelnde Reaktionsbereitschaft *meta*-substituierter Heteroarylhalogenide in der Sonogashira-Kupplung zeigte sich ebenfalls bei anschließenden Versuchen zur Umsetzung von 3-Bromchinolin. Bei Verwendung der Standard-Sonogashira-Bedingungen konnten lediglich geringe Mengen an Glaser-Produkt isoliert werden (Eintrag 1 in Tabelle 4). Versuche, durch einen sterisch anspruchsvolleren  $\sigma$ -Donor-Liganden wie  $P(t\text{-Bu})_3$  sowohl die oxidative Addition als auch die reduktive Eliminierung zu beschleunigen (Eintrag 2),<sup>98</sup> schlugen ebenso fehl, wie eine Ankurbelung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Erhöhung der Temperatur (Eintrag 3).<sup>99</sup>

**TABELLE 4.** Kupplungsversuche mit 3-Bromchinolin.



Eintrag	Reaktionsbedingungen
1	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol %), CuI (4 mol %), $\text{NEt}_3$ , 25°C, 48 h
2	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (3 mol %), CuI (4 mol %), $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ (6 mol %), $\text{HN}(i\text{-Pr})_2$ (1.2 eq), THF, 25°C, 48 h
3	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mol %), CuI (3 mol %), DMF/ $\text{NEt}_3$ (2:1), 95°C, 48 h

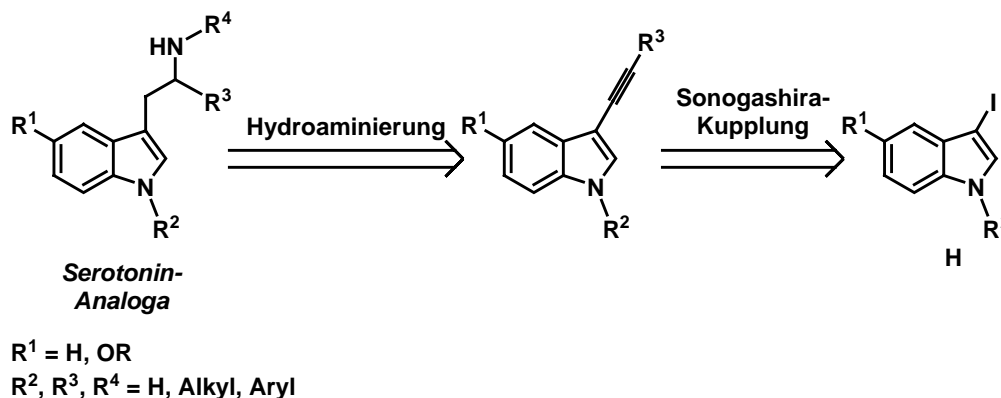
Ausgehend von N-geschützten 3-Iodindolen wäre über die Hydroaminierung auch eine Synthese von serotoninanalogen Strukturen denkbar (Schema 22). Das dafür nötige 3-Iodindol **H** wird in der Literatur prinzipiell nach zwei unterschiedlichen Verfahren aufgebaut. Zum einen durch direkte Behandlung von Indol mit Iod, gefolgt von einer N-

<sup>97</sup> T. X. Neenan, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2489.

<sup>98</sup> T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729.

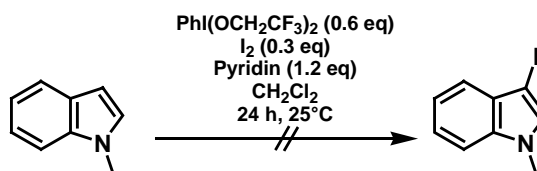
<sup>99</sup> F. Makra, J. C. Rohloff, A. V. Muehlendorf, J. Link, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6815.

Derivatisierung des chemisch instabilen 3-Iodindols.<sup>100</sup> Zum anderen durch das von Hegedus *et al.* verwendete zweistufige Verfahren aus Mercurierung und Iodierung, was z.B. zum Aufbau von Ergolin-Alkaloiden benutzt wurde.<sup>101</sup>



**SCHEMA 22.** Aufbau von Serotonin-Analoga aus N-geschütztem 3-Iodindol.

Da entweder aufwendige Bedingungen oder der Einsatz von Quecksilbersalzen notwendig waren, wurde versucht, N-Methylindol analog einer neuen milderen Methode unter Einsatz von Iod und Bis(trifluoracetoxy)-iodbenzol zu iodieren (Schema 23).<sup>102</sup> Auf eine Iodierung des in der Literatur verwendeten N-*tert*-Butyloxycarbonyl-indol bzw. N-Phenylsulfonyl-indol wurde verzichtet, da diese Stickstoffschutzgruppen in der späteren Hydroaminierung nicht toleriert werden.<sup>103</sup>



**SCHEMA 23.** Versuch zur Darstellung von N-Methyl-3-iodindol.

Trotz mehrfacher Versuche unter Variation der Bedingungen konnte kein iodiertes Indol isoliert werden. Auch der Versuch einer Iodierung mit N-Iodsuccinimid schlug fehl.<sup>104</sup> Zwar gibt es weitere Synthesemethoden zu 3-Iod-1-methylindol, doch aufgrund der ebenfalls beschriebenen Instabilität dieses N-methylierten Indols (nur bei dunkler

<sup>100</sup> G. W. Gribble, M. G. Saulnier, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757. b) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2248.

<sup>101</sup> a) P. J. Harrington, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2657. b) L. S. Hegedus, M. R. Sestrick, E. T. Michaelson, P. J. Harrington, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4141.

<sup>102</sup> R. Benhida, P. Blanchard, J. L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849.

<sup>103</sup> S. Doye, Universität Hannover, Habilitation **2001**, S. 69.

<sup>104</sup> A. Alvarez, A. Guzmán, A. Ruiz, E. Velarde, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1653.

Lagerung unter  $-28^{\circ}\text{C}$  längere Zeit stabil)<sup>105</sup> wurde auf weitere Synthesen des Derivates an dieser Stelle verzichtet.

#### 4.1.2. SYNTHESE VON *ORTHO*-BROM- UND *ORTHO*-CHLOR-SUBSTITUIERTEN 1-PHENYL-2-ALKYLALKINEN

Neben den bereits verwendeten heteroaromatischen Systemen bieten sich eine Vielzahl weiterer, käuflicher Arylhalogenide für eine Kupplung mit unterschiedlichen, terminalen Acetylenen an. Unter anderem können durch mehrfach halogenierte Benzole bei einer chemoselektiven Sonogashira-Kupplung Alkine mit verbleibender Halogenfunktionalität im Molekül generiert werden. Dieser Halogenrest erlaubt nach einer erfolgreichen Hydroaminierung weitere Transformationen, z.B. in Form unterschiedliche Kupplungsreaktionen. Somit könnte der Weg zu einer interessanten Folgechemie geebnet werden. Dabei sind neben intermolekularen Varianten auch intramolekulare Folgereaktionen durch Verwendung *ortho*-dihalogenierter Benzole denkbar (siehe hierzu die Reaktionen in den Kapitel 4.4. und 4.5.).

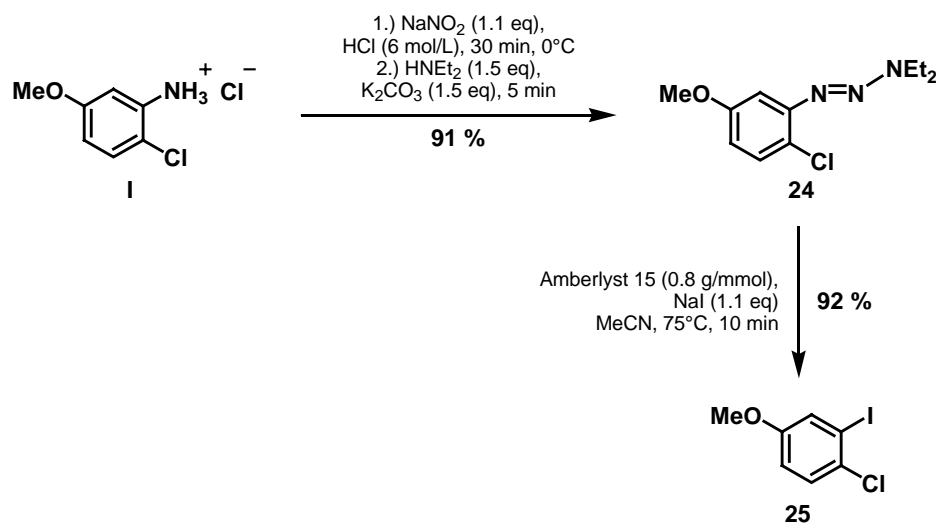
Die nötige Chemoselektivität der Sonogashira-Kupplung bei solchen *ortho*-dihalogenierten Substraten lässt sich einfach steuern, wenn als zweiter Substituent neben einem Iodatome ein Brom- bzw. Chloratom im Molekül vertreten ist. Unter Berücksichtigung der bereits erwähnten Reaktivitätsabstufung sollte die Insertion des Pd(0)-Komplexes wesentlich schneller in die Aryl-Iod-Bindung erfolgen als in die zweite vorhandene Halogen-Kohlenstoff-Bindung.

Ein zusätzlicher Pluspunkt dieser als Kupplungsbausteine benötigten 1-Brom- bzw. 1-Chlor-2-iodbenzole ist, dass sie in großer Zahl und unterschiedlichen Substitutionsmustern kommerziell erhältlich sind. Falls das gewünschte Arylhalogenid nicht gekauft werden kann, besteht oftmals die Möglichkeit aus geeigneten Vorläufersubstanzen durch aromatische Substitutionsreaktionen den fehlenden aromatischen Rest in einfachen Synthesesequenzen zu ergänzen. So konnte z.B. aus dem käuflichen Arylammoniumchlorid **I** in einer schnellen zweistufigen Synthese (Gesamtreaktionszeit 45 min) das Aryliodid **25** synthetisiert werden (Schema **24**).<sup>106</sup> Durch zwischenzeitliches Abfangen des Diazoniumsalzes mit Diethylamin bildet sich

<sup>105</sup> a) V. Bocchi, G. Palla, *Synthesis* **1982**, 1096. b) G. Boche, M. Marsch, J. Harbach, K. Harms, B. Ledig, F. Schubert, J. C. W. Lohrenz, H. Ahlbrecht, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1887.

<sup>106</sup> a) N. Satyamurthy, J. R. Barrio, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4394. b) J. R. Barrio, N. Satyamurthy, H. Ku, M. E. Phelps, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 443.

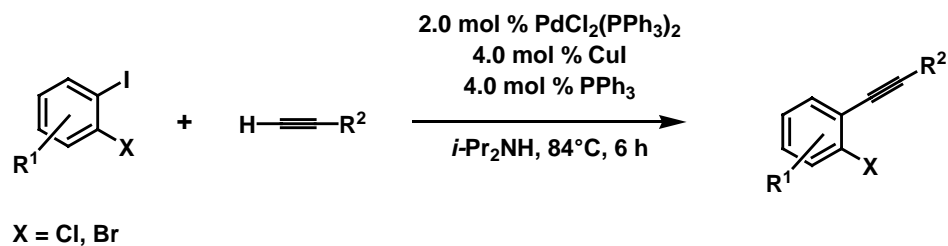
das stabile Triazen **24**, welches durch herkömmliche chromatographische Methoden gereinigt werden kann. Der Vorteil gegenüber der einstufigen Iodierung eines Diazoniumsalzes mit Kaliumiodid besteht darin, dass die nucleophilen Iodid-Ionen im zweistufigen Prozess nicht mit einem Überschuss an nucleophilen Chlorid-Ionen aus einer entsprechenden Diazoniumsalzlösung (halbkonzentrierte HCl) um die elektrophile Position im Aromaten konkurrieren müssen. Da der zweite Schritt ohne Nebenreaktionen verlief, konnte das Produkt durch eine einfache Säulenfiltration in einer Gesamtausbeute von 84 % über 2 Stufen isoliert werden.



**SCHEMA 24.** Darstellung von 1-Chlor-2-iod-4-methoxybenzol.

Das so gewonnene Arylhalogenid **25** wurde neben weiteren, käuflich erworbenen *ortho*-dihalogениerten Benzolen mit verschiedenen terminalen Alkinen umgesetzt. Erste Kupplungsversuche offenbarten jedoch schnell, dass sich die *ortho*-Substituenten negativ auf die gewünschte Reaktion an der Iod-Position auswirkten. Durch ihren sterischen Einfluss in unmittelbarer Umgebung erschwerten sie wahrscheinlich eine zusätzliche Anlagerung des voluminösen Palladium-Katalysators und damit eine erfolgreiche oxidative Addition derart, dass nur ein Bruchteil des Alkins nach 24 h bei 25°C in Et<sub>3</sub>N abreagiert war. Erst eine Steigerung der Reaktionstemperatur auf 84°C bei gleichzeitigem Wechsel der Base zu *i*-Pr<sub>2</sub>NH brachte einen vollständigen Umsatz nach 6 h Reaktionszeit. Aus diesem Grund wurden alle in der folgenden Tabelle **5** verwendeten Arylhalogenide bei diesen leicht veränderten Sonogashira-Bedingungen umgesetzt.

**TABELLE 5.** Synthese der *ortho*-Brom- und *ortho*-Chlor-substituierten 2-Alkyl-1-phenylalkine durch Sonogashira-Kupplung.



Eintrag	Aryl-halogenid	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	Eintrag	Aryl-halogenid	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1			78	9			93
2			99	10			95
3			98	11			99
4			99	12			94
5			99	13			97
6			99	14			84
7			98	15			99
8			97	16			91

[a] Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid (10.0 mmol), Alkin (10.0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.2 mmol, 2.0 mol %), CuI (0.4 mmol, 4.0 mol %), PPh<sub>3</sub> (0.4 mmol, 4.0 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH, 84°C, 6 h.

Schaut man sich die Ausbeuten dieser Tabelle an, so stellt man fest, dass eine Erhöhung der Temperatur nicht nur zum vollständigen Umsatz führt, sondern auch zu einer deutlich höheren Ausbeute an Sonogashira-Produkt, was ein Vergleich zu den



Tabelle 6 gezeigten 3-Arylhalogenide unterschiedlichen Bedingungen unterworfen, um sie mit 1-Pentin zur Reaktion zu bringen.

Bei Verwendung von 2 mol %  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  konnte unter den Standard-Sonogashira-Bedingungen (Eintrag 1, 6, 8, 11) keines der vier Edukte nach 48 h in erkennbaren Mengen zum gewünschten Kupplungsprodukt umgesetzt werden. Auch ein Übergang zu sterisch anspruchsvolleren, stärkeren  $\sigma$ -Donorliganden wie  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$  (Buchwald-Bedingungen)<sup>98</sup> (Eintrag 2, 7, 12) brachte nicht die gewünschte Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Der in der Literatur beschriebene ausbeutesteigernde Effekt der Verwendung von DMF<sup>85</sup> als Lösungsmittel in Kombination mit verschiedenen Basen blieb bei den hier verwendeten Systemen (Eintrag 9, 13) ebenfalls erfolglos. Neben verschiedenen Lösungsmitteln wurde auch die Pd-Quelle variiert (Eintrag 3, 4, 5). Allerdings konnten selbst zweizählige  $\sigma$ -Donorliganden wie Diphenylphosphinoethan (DPPE)<sup>108</sup> die Geschwindigkeit der Sonogashira-Kupplung nicht ausreichend erhöhen, um eine erfolgreiche Umsetzung der reaktionsträgen 3-Arylhalogenide mit 1-Pentin zu gewährleisten.

Da sich die Substrate in der Sonogashira-Kupplung als schwierig umsetzbar erwiesen, wurde im folgenden versucht, durch eine andere Kupplungsreaktion zum Ziel zu kommen. Dabei fiel die Wahl auf die Suzuki-Kupplung,<sup>109,110</sup> da 3-Thienylboronsäure<sup>111</sup> käuflich ist und das nötige 1-Iodpentin<sup>112</sup> leicht aus dem entsprechenden Pentin hergestellt werden kann (Tabelle 7).<sup>113</sup> Die beiden Kupplungskomponenten wurden anschließend verschiedenen, in Tabelle 7 ebenfalls aufgeführten Reaktionsbedingungen ausgesetzt.

---

<sup>108</sup> Der in Eintrag 5 der Tabelle 22 benutzte  $[\text{PdCl}_2(\text{DPPE})]$ -Komplex wird vor allem für die Carbonylierung und Dicarbonylierung von Arylhalogeniden mit Aminen eingesetzt: a) R. J. Perry, S. R. Turner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6573. b) F. Ozawa, H. Soyama, H. Yanagihara, I. Aoyama, H. Takino, K. Izawa, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3235. c) F. Ozawa, H. Soyama, T. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3383.

<sup>109</sup> Übersichtsartikel: a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3307. c) H. Gröger, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 334.

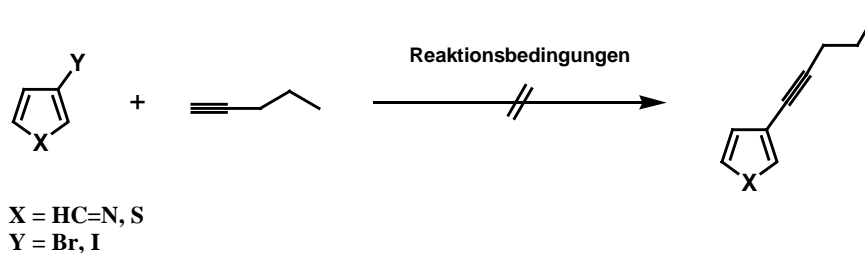
<sup>110</sup> Weitere Artikel zur Suzuki-Kupplung: a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437. b) B. I. Alo, A. Kandil, M. J. Sharp, M. A. Siddiqui, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3763. c) A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.

<sup>111</sup> Zur Verwendung der 3-Thienylboronsäure in der Sonogashira-Kupplung siehe: a) G. A. Molander, B. Betina, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867. b) V. J. Majo, J. Prabhakaran, J. J. Mann, J. S. D. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8535. c) S. Gronowitz, K. Lawitz, *Chemica Scripta* **1984**, *24*, 5.

<sup>112</sup> Zur Verwendung von 1-Halogenalkinen in der Suzuki-Kupplung siehe: a) N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972 (Synthese von Alkeninen). b) M. Ishikura, M. Kamada, T. Ohta, M. Terashima, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2475 (Synthese von 3-Phenylethynylpyridin).

<sup>113</sup> L. Zhu, R. E. Minto, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3803-3806.

TABELLE 6. Versuche zur Synthese der 3-Heteroarylalkylacetylene.



Eintrag	Edukt <sup>[a]</sup>	Reaktionsbedingungen					
		Pd-Kat. [mol %]	CuI [mol %]	Base	Temp [°C]	Lösungs- mittel	Ligand [mol %]
1		PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2	4	Et <sub>3</sub> N	89	Et <sub>3</sub> N	PPh <sub>3</sub> 4
2		Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3	2	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (1.2 eq)	101	1,4-Dioxan	P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> 6
3		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 1	2.5	Et <sub>3</sub> N (5.0 eq)	57	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-
4		Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 2	4	Et <sub>3</sub> N	89	Et <sub>3</sub> N	P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> 4
5		Pd(dppe)Cl <sub>2</sub> 2	4	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	84	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	-
6		PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2	4	Et <sub>3</sub> N	89	Et <sub>3</sub> N	PPh <sub>3</sub> 4
7		Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3	2	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (1.2 eq)	101	1,4-Dioxan	P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> 6
8		PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2	4	Et <sub>3</sub> N	89	Et <sub>3</sub> N	PPh <sub>3</sub> 4
9		PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2	4	Et <sub>3</sub> N (2.0 eq)	95	DMF	-
10		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 4	4	Et <sub>3</sub> N	89	Et <sub>3</sub> N	-
11		PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2	4	Et <sub>3</sub> N	89	Et <sub>3</sub> N	PPh <sub>3</sub> 4
12		Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3	2	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (1.2 eq)	101	1,4-Dioxan	P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> 6
13		PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 5	10	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (10.0 eq)	110	DMF	PPh <sub>3</sub> 10

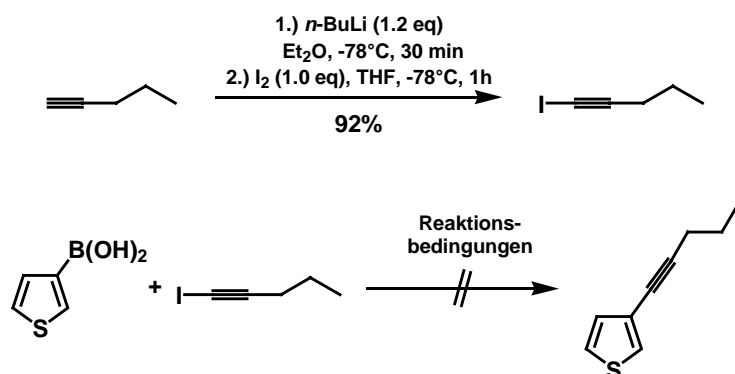
[a] Testversuche wurden mit 2.0 mmol Arylhalogenid und 2.4 mmol 1-Pentin durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug bei allen Versuchen 48 h.

Hierbei wurde festgestellt, dass beide Komponenten unter den Bedingungen von Eintrag 2 nicht miteinander zur Reaktion gebracht werden konnten. Auch modernere Varianten



unter Verwendung von  $K_3PO_4$  (Suzuki,<sup>114</sup> Eintrag 1) oder wässriger  $Na_2CO_3$ -Lösung<sup>115</sup> (Eintrag 4) brachten nicht den gewünschten Erfolg.

**TABELLE 7.** Versuche zur Darstellung von 1-(3-Thienyl)-pentin über Suzuki-Kupplung.



Eintrag	Reaktionsbedingungen <sup>[a]</sup>					
	Pd-Kat. [mol %]	Ligand [mol %]	Base	Lösungs- mittel	Temp. [°C]	Reaktions- zeit [h]
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 5	-	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O (1.5 eq)	1,4-Dioxan	80	24
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 5	PPh <sub>3</sub> 10	Et <sub>3</sub> N	DMF	110	24
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 2	Carbenligand <b>109</b> <sup>[b]</sup> 4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq)	1,4-Dioxan	80	24
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 5	-	aq. Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq)	Toluol/MTBE (2/1)	80	24

[a] Testversuche wurden mit 4.0 mmol 3-Thienylboronsäure und 4.4 mmol 1-Iodpentin durchgeführt. Bei allen Versuchen konnte nach 24 h nur ein aus den Edukten gebildetes, schwarzes Polymer isoliert werden.– [b] 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium-chlorid.

Die von Trudell und Nolan *et al.* zur Kupplung von Arylchloriden mit Arylboronsäuren erfolgreich eingesetzte Kombination aus Carbenligand **109** und der Base Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>116</sup> erwies sich für das vorliegende System ebenfalls als nicht erfolgreich. Da in allen Fällen jeweils nur ein schwarzes Polymer isoliert werden konnte, wurde auf eine Testung weiterer Synthesemethoden (z.B. nach Fu,<sup>117</sup> Buchwald,<sup>118</sup> Guram,<sup>119</sup> Beller<sup>120</sup>) an dieser Stelle verzichtet.

<sup>114</sup> a) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1990**, 221; b) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201.

<sup>115</sup> a) D. J. Wustrow, L. D. Wise, *Synthesis* **1991**, 993; b) A. Huth, I. Beetz, I. Schumann, *Tetrahedron* **1989**, 45, 6679; c) J.-M. Fu, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1665.

<sup>116</sup> C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804.

<sup>117</sup> A. F. Littke, G. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3586; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 3387.

<sup>118</sup> a) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722; b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2570; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 2413; c) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.

#### 4.1.3.2. TRIFLATSYNTHESEN

Der mögliche Einsatz von Vinyl- und Aryltriflaten<sup>121</sup> in Kupplungsreaktionen mit Organometallverbindungen wurde bereits erwähnt.<sup>122</sup> Dabei wurde die angesprochene Cacchi-Kupplung für zahlreiche Reaktionen von Aryltriflaten mit terminalen Alkinen genutzt.<sup>123</sup> Trotz der relativen Reaktionsträgheit solcher Aryltriflate (siehe Reaktivitätsabstufung in Kapitel 4.1.1.),<sup>88,89</sup> die sich in 3-Position der heteroaromatischen Systeme noch stärker bemerkbar macht, waren in der Vergangenheit einige Kupplungsreaktionen mit 3-Pyridyltriflat gelungen.<sup>124</sup> Deshalb wurden im weiteren Verlauf aus käuflichen Ketonen bzw. Hydroxyverbindungen zunächst die entsprechenden Aryltriflate als Edukte für eine anschließende Sonogashira-Kupplung hergestellt.

Die Darstellung der Triflate **45**, **46** und **47** gelang entsprechend der Literaturvorschrift in guten bis sehr guten Ausbeuten.<sup>125</sup> Unter den gleichen Bedingungen konnte auch 3-Hydroxypyridin (Eintrag 1) in das entsprechende Triflat **44** überführt werden. Die Synthese des 4-Pyridyltriflates **48** aus 4-Pyridon schlug hingegen fehl. Nach Aufarbeitung der Reaktion konnten im Rohgemisch keinerlei Spuren des entsprechenden Produktes detektiert werden. Wahrscheinlich reagiert 4-Pyridon nach Deprotonierung analog zum nucleophilen Katalysator DMAP bevorzugt am

<sup>119</sup> X. Bei, T. Crevier, A. S. Guram, B. Jandeleit, T. S. Powers, H. W. Turner, T. Uno, W. H. Weinberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3855.

<sup>120</sup> A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *13*, 2908.

<sup>121</sup> Methoden zur Triflatherstellung siehe: a) P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85 und darin zitierte Literatur. b) J. E. McMurry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 979.

<sup>122</sup> Übersichtsartikel zu Kupplungsreaktionen mit Triflaten: a) J. K. Stille, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771. b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. c) W. J. Scott, J. E. McMurry, *Acc. Chem Res.* **1988**, *21*, 47. d) V. N. Kalinin, *Synthesis* **1992**, 413. e) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803; siehe auch Literaturstelle **44**.

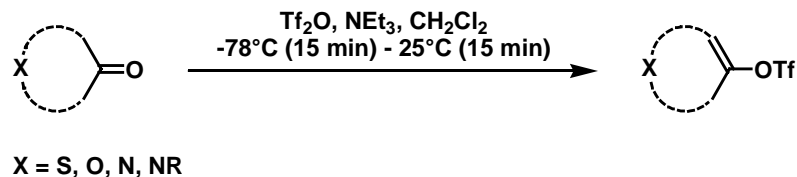
<sup>123</sup> a) J. W. Tilley, S. Zawoiski, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 386. b) R. W. Guthrie, G. L. Kaplan, F. A. Mennona, J. W. Tilley, R. W. Kierstead, J. G. Mullin, R. A. LeMathieu, S. Zawoiski, M. O'Donnell, H. Crowley, B. Yaremko, A. F. Welton, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1820. c) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2581. d) K.-L. Evans, P. Prince, E. T. Huang, K. R. Boss, R. D. Gandour, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6753. e) A. Arcadi, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, *Synlett* **1991**, 409. f) R. G. Dushin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 655.

<sup>124</sup> a) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2581 (Kopplung mit 2-Ethynylanilin). b) A. Arcadi, A. Burini, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, B. Pietroni, *Synlett* **1990**, 47. c) S. Sengupta, M. Leite, D. S. Raslan, C. Quesnelle, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4066. d) T. Ohe, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201. e) C. A. Quesnelle, O. B. FAMILONI, V. Snieckus, *Synlett* **1994**, 349. f) T. L. Draper, T. R. Bailey, *Synlett* **1995**, 157. g) C. Sonesson, H. Wilstroem, M. W. Smith, K. Svensson, A. Carlsson, N. Waters, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1997**, *7*, 241. h) A. D. Wentworth, P. Wentworth, Jr., U. F. Mansoor, K. D. Janda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 477. i) O. Rahman, T. Kihlberg, B. Långström, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3558. j) R. Lou, M. VanAlstine, X. Sun, M. P. Wentland, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2477.

<sup>125</sup> N. F. Langille, L. A. Dakin, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2485 und die darin enthaltenen Supporting Information.

Ringstickstoff mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid, um eine Spezies zu bilden, die nach der wässrigen Aufarbeitung wieder zerfällt.

**TABELLE 8.** Synthese der Arlyltriflate aus den Ketonen bzw. Hydroxyverbindungen.



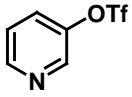
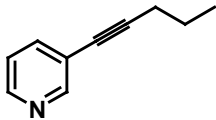
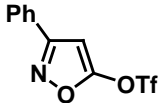
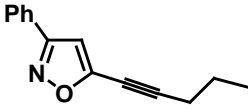
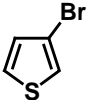
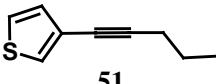
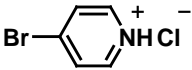
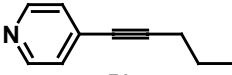
Eintrag	Edukt	Produkt	Ausbeute [%]
1			63 <sup>[a]</sup>
2			98 <sup>[a]</sup>
3			75 <sup>[b]</sup>
4			87 <sup>[b]</sup>
5			_ [a][c]

[a] Reaktionsbedingungen: Alkohol bzw. Keton (20.0 mmol),  $\text{Tf}_2\text{O}$  (30.0 mmol),  $\text{NEt}_3$  (40.0 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15 min bei  $-78^\circ\text{C}$  und 15 min bei  $25^\circ\text{C}$ . – [b] Reaktionsbedingungen: Diketon (20.0 mmol),  $\text{Tf}_2\text{O}$  (60.0 mmol),  $\text{NEt}_3$  (80.0 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15 min bei  $-78^\circ\text{C}$  und 15 min bei  $25^\circ\text{C}$ . – [c] Es konnte kein Produkt isoliert werden.

#### 4.1.3.3. SYNTHESE DER 3- BZW. 4-SUBSTITUIERTEN HETEROARYLALKINE

Nach der Synthese wurden zunächst die Monotriflate **44** und **45** mit 1-Pentin gekuppelt. Dazu wurden die bereits in Kapitel 4.1.2. verwendeten Sonogashira-Bedingungen erfolgreich auf die hier vorliegenden Substratkombinationen übertragen (Eintrag 1 und 2 in Tabelle 9). In Ausbeuten von über 80 % konnten die entsprechenden Alkine **49** und **50** nach 12 h Reaktionszeit isoliert werden.

**TABELLE 9.** Synthese von 3- bzw. 4-substituierten Heteroarylalkinen aus Aryltriflaten oder –bromiden.

Eintrag	Edukt <sup>[a]</sup>	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1	 44	[b]	 49	83 <sup>[e]</sup>
2	 45	[b]	 50	81
3	 46	[c]	 51	67
4	 47	[d]	 52	99

[a] Für die Sonogashira-Kupplung wurden 10.0 mmol Aryltriflat bzw. –bromid eingesetzt. - [b] 1-Pentin (10.0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2 mol %), CuI (4 mol %), PPh<sub>3</sub> (4 mol %), HN(*i*Pr)<sub>2</sub>, 84°C, 12 h. - [c] 1-Pentin (20.0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub> (3.5:1), 59°C, 5d. - [d] 1-Pentin (12.0 mmol), (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub> (2.5:1), 63°C, 24h. - [e] siehe Literaturstelle 126.

Für die gewünschte Synthese der Alkine **51** und **52** standen keine entsprechenden Ausgangstriflate zur Verfügung. Deshalb musste auf die käuflichen Bromide zurückgegriffen werden. Während 4-Brompyridiniumhydrochlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Et<sub>3</sub>N in nahezu quantitativer Ausbeute mit 1-Pentin gekuppelt werden konnte, hatte sich bereits bei den ersten Versuchen in Tabelle 6 gezeigt, dass 3-Bromthiophen deutlich schwieriger mit dem einfachen Alkylalkin zur Reaktion zu bringen ist. In einer von Alper *et al.* beschriebenen Durchführung wurde entsprechend den Reaktionsbedingungen in Eintrag 3 der Tabelle 6 3-Bromthiophen innerhalb von fünf Tagen bei 59°C mit 1-Hexin umgesetzt.<sup>127</sup> Dieses fünfägige Erhitzen spiegelt ganz deutlich die Trägheit des Arylhalogenides gegenüber nicht aktivierten Alkinen unter den gegebenen

<sup>126</sup> Parallel zur Synthese von Pyridylalkin **49** gelang im gleichen Jahr zwei Arbeitsgruppen die Sonogashira-Kupplung von 3-Brompyridin mit 1-Hexin: a) M. Lautens, M. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 762 (Produktausbeute 63%). Die Reaktion lief 2 d bei 50°C unter Verwendung von 5 mol % [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Damit wurde die 2.5 fache Menge an Palladium-Katalysator im Vergleich zu Eintrag 8 aus Tabelle 6 verwendet. Die dort verwendeten 2 mol % [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] waren für eine zweitägige Aufrechterhaltung des Katalysezyklus höchstwahrscheinlich zu wenig. b) Z. Novák, A. Szabó, J. Répási, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3327 (Produktausbeute 81 %). Die Reaktion lief 24 h bei 80°C unter Verwendung von Pd/C.

<sup>127</sup> B. G. Van den Hoven, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9640.

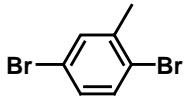
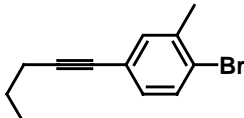
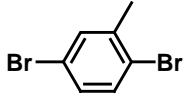
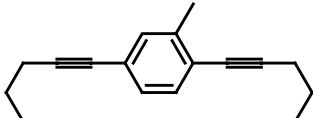
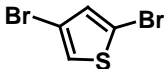
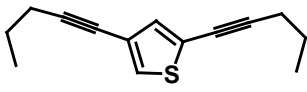
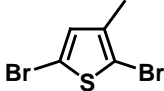
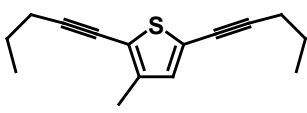
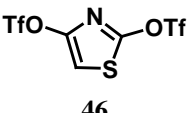
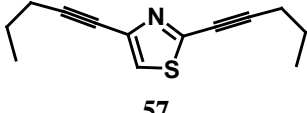
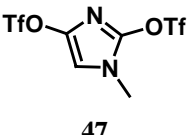
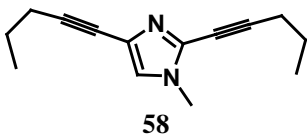
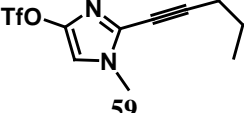
Reaktionsbedingungen wieder. Im Unterschied zu der entsprechenden Originalliteraturstelle wurde hier ein größerer Überschuss an Alkin verwendet. Ferner wurde im Gegensatz zu Eintrag 4 in Tabelle 6 mit der fünffachen Menge des luftempfindlichen  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  gearbeitet, um nach einer Reaktionszeit von 5 Tagen immer noch genügend aktive Pd(0)-Spezies in der Reaktionsmischung vorliegen zu haben. Diese längere Reaktionszeit sowie die höhere Menge an Palladium-Katalysator sind die entscheidenden Faktoren, warum im Unterschied zum Eintrag 4 in Tabelle 6 in der Tabelle 9 das gewünschte Alkin 51 immerhin in einer Ausbeute von 67 % isoliert werden konnte.

#### 4.1.4. SYNTHESE UNSYMMETRISCHER DIALKINE

Die erfolgreiche Umsetzung der beiden Monotriflate 44 und 45 mit 1-Pentin bildete den Ausgangspunkt für die folgende Synthese unsymmetrischer Dialkine (Tabelle 10). Als Startmaterialien für diese Synthesen kamen neben den beiden bereits hergestellten Bistriflaten 46 und 47 ebenfalls drei käufliche, unsymmetrische Aryldibromide zum Einsatz. Die Umsetzung der Bistriflate erfolgte entsprechend der Umsetzung der beiden Verbindungen 44 und 45 aus Tabelle 9 mit dem einzigen Unterschied, dass zum vollständigen Umsatz die Menge an 1-Pentin verdoppelt wurde. Beim Imidazolderivat 47 wurde allerdings nach 12 h Reaktionszeit festgestellt, dass neben dem gewünschten Dialkin 58 noch das monoalkinylierte Produkt 59 vorhanden war. Dieses Nebenprodukt konnte vom Dialkin abgetrennt werden, wobei es in einer Ausbeute von 23 % anfiel. Da für die anschließenden Hydroaminierungsversuche allerdings genügend Dialkin 58 zur Verfügung stand, wurde auf eine Optimierung der Sonogashira-Reaktion an dieser Stelle verzichtet.

Zur erfolgreichen Umsetzung der etwas reaktionsträgeren Dibromide wurde teilweise mit einem stärkeren Überschuss an Alkin sowie eventuell längeren Reaktionszeiten gearbeitet. Die zunächst für die Umsetzung von 2,4-Dibromtoluol gewählten Reaktionsbedingungen (Eintrag 1) erwiesen sich als ungeeignet für die Dialkinylierung, da lediglich das leichter zugängliche Bromatom in Position 4 umgesetzt werden konnte. Das Monoalkin 53 wurde dabei als einziges Produkt in einer Ausbeute von 88 % isoliert. Eine simple Steigerung der Reaktionstemperatur auf 84°C unter Verwendung von Diisopropylamin führte schließlich zu dem gewünschten Dialkin 54.

TABELLE 10. Dialkylsynthesen über Sonogashira- bzw. Cacchi-Kupplungen.

Eintrag	Edukt <sup>[a]</sup>	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1		[b]	 53	88
2		[c]	 54	72
3		[d]	 55	80
4		[e]	 56	88
5	 46	[f]	 57	58
6	 47	[f]	 58  59	55 23 <sup>[g]</sup>

[a] 15.0 mmol Dibromid bzw. Bistriflat. - [b] 1-Pentin (37.5 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), PPh<sub>3</sub> (10 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N (2.5:1), 63°C, 12 h. - [c] 1-Pentin (33.0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), PPh<sub>3</sub> (10 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH, 84°C, 12 h. - [d] 1-Pentin (37.5 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 mol %), CuI (10 mol %), PPh<sub>3</sub> (20 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ Et<sub>3</sub>N (2.5:1), 63°C, 7 d. - [e] 1-Pentin (34.5 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), PPh<sub>3</sub> (10 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH, 84°C, 12 h. - [f] 1-Pentin (33.0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (4 mol %), CuI (6 mol %), PPh<sub>3</sub> (8 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH, 84°C, 12 h. - [g] Das Monoalkin konnte als Nebenprodukt bei der Sonogashira-Kupplung isoliert werden.

Als weiteres Substrat für eine Dialkinylierung wurde 2,4-Dibromthiophen verwendet (Eintrag 3). Aufgrund der Reaktionsträgheit an der Position 4 wurden analog zu den Bedingungen von Eintrag 3 aus Tabelle 9 die Reaktionskomponenten in einer Mischung aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Et<sub>3</sub>N für 7 Tage auf 63°C erhitzt. Anstatt des in Tabelle 9 verwendeten, empfindlicheren [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] konnte auch eine Kombination aus [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] und PPh<sub>3</sub> erfolgreich eingesetzt werden. Das gewünschte Dialkin wurde in einer Ausbeute von 80 % erhalten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Sonogashira-Kupplung eine hervorragende Methode zur Herstellung unterschiedlichst substituierter 1-Aryl-2-alkylalkine darstellt. Zum einen toleriert die Reaktion eine Vielzahl von Funktionalitäten in beiden Substraten und zum anderen lassen sich durch gezielte Variation der Reaktionsparameter selbst vermeindlich reaktionsträge Edukte miteinander koppeln. Dabei können Aryltriflate mitunter eine wertvolle Ergänzung zu den entsprechenden Arylhalogeniden darstellen, was sich besonders bei der Verwendung des 3-Pyridyltriflates **44** offenbarte. Während die analoge Brom- bzw. Iodverbindung nicht mit 1-Pentin zur Reaktion gebracht werden konnte, gelang die Umsetzung des Alkins mit dem entsprechenden Triflat **44** problemlos. Dieser Einsatz unterschiedlicher Arylkomponenten unterstreicht nochmals die synthetische Flexibilität dieser katalytischen Kupplungsreaktion. Auf diese Weise war es möglich, alle gewünschten Substrate für die folgenden Hydroaminierungen in einfacher Weise und mit zumeist hohen Ausbeuten darzustellen.

## 4.2. SNYTHESE VON ARYLETHYLAMIN-DERIVATEN

### 4.2.1. BEKANNTE REDUKTIONSVERFAHREN FÜR IMINE

Nach der Herstellung der gewünschten Arylalkine galt es im weiteren Verlauf deren Reaktionsbereitschaft in der Hydroaminierung mit unterschiedlichen Aryl- und Alkylaminen zu untersuchen. Nach erfolgter Umsetzung des Acetylens sollten die dabei entstehenden Imine direkt durch ein geeignetes Reduktionsverfahren zu den korrespondierenden Arylethylamin-Derivaten reduziert werden. Aufgrund der Homologie zu den entsprechenden Carbonylverbindungen sind prinzipiell alle dort bekannten Reduktionsverfahren auch für die Anwendung auf Imine denkbar. Allerdings gibt es einige chemische Besonderheiten, welche die Reduktion der C-N-Doppelbindungen komplizierter gestalten. Zum einen ist ein Großteil der einfachen, über die Hydroaminierung gewonnenen Imine sehr hydrolyseempfindlich, was die bereits angesprochene direkte Reduktion ohne zwischenzeitliche Isolierung nötig macht, und zum anderen liegt ein Gleichgewicht zwischen *E*- und *Z*-Isomeren sowie eventuellen Enaminen vor, was eine selektive Reduktion zusätzlich erschwert. Desweiteren kann es zur Bildung von trimeren und oligomeren Strukturen kommen. Aus diesen Gründen sind die auf die Iminreduktion eingehenden Literaturstellen, gerade im Bereich der katalytischen und enantioselektiven Reduktion, weit weniger zahlreich als bei den entsprechenden Ketonen.<sup>128</sup>

Dennoch bietet die Literatur eine gewisse Auswahl unterschiedlicher Reduktionsmethoden an. Neben der bereits in Tabelle 1 und 2 dargestellten Hydrierung mit heterogenen Katalysatoren<sup>129</sup> gibt es einige homogene Verfahren (Verwendung von

---

<sup>128</sup> Übersichtsartikel: a) K. Harada, S. Patai in *The Chemistry of the Carbon Nitrogen Double Bond*; J. Wiley & Sons, Inc: New York, **1970**, S. 276-298. b) R. O. Hutchins, M. K. Hutchins in *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: New York, **1991**, Vol. 8, S. 25. c) L. Deloux, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 763. d) H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, Ed. VCH: Weinheim, **1993**, S. 1. e) R. Noyori in *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1994**; S. 82-85. f) B. R. James, *Chem. Ind.* **1994**, 62, 167. g) F. Spindler, H.-U. Blaser in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), VCH, Weinheim **1998**, Vol. 1, S. 69-80 (Verfahren zur enantioselektiven, homogenen Hydrierung). h) S. Gladiali, G. Mestroni in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), VCH, Weinheim **1998**, Vol. 1, S. 97-119 (Transferhydrierung von Iminen). i) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069.

<sup>129</sup> a) P. N. Rylander in *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*; Academic Press, Inc: New York, London, **1967**, S. 123-130. b) M. Freifelder in *Catalytic Hydrogenation on Organic Synthesis, Procedures and Commentary*; J. Wiley & Sons, Inc: New York, **1978**, S. 65-77.



Rhodium,<sup>130</sup> Ruthenium,<sup>131</sup> Iridium,<sup>132</sup> Titan<sup>133</sup>), die sich durch die Wahl geeigneter chiraler Liganden mit hohen Enantioselektivitäten durchführen lassen. Ein weiteres Verfahren wurde von Noyori *et al.* benutzt. Durch eine Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung mit chiralen Diaminliganden konnten die gewünschten Amine in hoher optischer Reinheit gewonnen werden.<sup>134</sup> Als Wasserstoffquelle eignete sich dabei besonders gut ein 5:2-Gemisch aus Ameisensäure und Triethylamin.

<sup>130</sup> a) P. H. Boyle, M. T. Keating, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 375. b) A. Levi, G. Modena, G. Scorrano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 6. c) C. J. Longley, T. J. Goodwin, G. Wilkinson, *Polyhedron* **1986**, 5, 1625. d) G.-J. Kang, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, J. P. Kutney, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1466. e) J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, G. Szalontai, L. Párkányi, V. Fülöp, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 370, 263 (BDDP-Ligand verwendet). f) Y. Amrani, L. Lecomte, D. Sinou, J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, *Organometallics* **1989**, 8, 542 (Hydrierungen in Zweiphasensystem). g) W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, J. P. Kutney, G.-J. Kang, G. Herb, I. S. Thorburn, R. Spogliarich, *J. Mol. Catal.* **1990**, 62, 243 (Mechanismusstudien zur chiralen Hydrierung). h) Y. N. C. Chan, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9400. i) A. G. Becalski, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, G.-J. Kang, S. J. Rettig, *Inorg. Chim.* **1991**, 30, 5002 (Mechanismusstudien zur chiralen Hydrierung). j) J. Bakos, A. Orosz, B. Heil, M. Laghmari, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1684 (Hydrierungen in Zweiphasensystem). k) M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6266 (Duphos-Ligand verwendet). l) C. Lensink, J. G. de Vries, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, 3, 235. m) M. J. Burk, J. P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4399. n) A. S. C. Chan, C.-C. Chen, C.-W. Lin, Y.-C. Lin, M.-C. Cheng, S.-M. Peng, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1767 (BINAP-Ligand verwendet). o) H. Brunner, P. Bublak, M. Helget, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 55 (immobilisierter Katalysator).

<sup>131</sup> a) W. Oppolzer, M. Wills, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4117. b) D. E. Fogg, B. R. James, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 222, 85.

<sup>132</sup> a) Y. N. C. Chan, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9400. b) Y. N. C. Chan, D. Meyer, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 869. c) F. Spindler, B. Pugin, H.-U. Blaser, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, 29, 558 (BDDP-Ligand verwendet). d) G. M. Ramos, D. Tombo, D. Bellus, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1219. e) P. van Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 566 (Diphenylphosphinoxazolinliganden verwendet). f) G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149 (Diphenylphosphinoxazolinliganden verwendet). g) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769 (Diphenylphosphinoxazolinliganden verwendet). h) T. Morimoto, N. Nakajima, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1951 (Diop-Ligand verwendet). i) T. Morimoto, N. Nakajima, K. Achiwa, *Synlett* **1995**, 748. j) T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 2661. k) K. Tani, J. Onouchi, Y. Yamagata, Y. Kataoka, *Chem. Lett.* **1995**, 955 (BINAP-Ligand verwendet). l) R. Sablong, J. A. Osborn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4937. m) A. Togni, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1475. n) F. Spindler, B. Pugin, H.-P. Jalett, H.-P. Buser, U. Pittelkow, H.-U. Blaser in *Proceedings of the Conference on Catalysis of Organic Reactions, Atlanta 1996; Catal. Org. React., Chem. Ind. (Dekker)*, **1996**, 68, 153 (Asymmetrische Synthese des Herbizids (S)-Metochlor in industriellem Maßstab). o) R. Sablong, J. A. Osborn, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 3059 (Diop-Ligand verwendet). p) T. Morimoto, N. Suzuki, K. Achiwa, *Heterocycles* **1996**, 43, 2557. q) P. Schnider, G. Kock, R. Prétôt, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 887. r) R. Sablong, J. A. Osborn, J. W. Faller, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 527, 65 (Diop-Ligand verwendet). s) G. Zhu, X. Zhang, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 2415 (BINAP-Ligand verwendet). t) J. P. Cahill, A. P. Lightfoot, J. Goddard, J. Rust, P. J. Guiry, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 4307 (Diphenylphosphinopyrrolidinligand verwendet).

<sup>133</sup> a) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7562. b) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8952. c) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11703. d) N. Lee, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5985.

<sup>134</sup> a) N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916. b) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97. c) M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron Asym.* **1999**, 10, 2045. d) V. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, J. Holz, A. Börner, *Tetrahedron Asym.* **1999**, 10, 4009. e) H. Abe, H. Amii, K. Uneyama, *Org. Lett* **2001**, 3, 313.

Die Ausnutzung verschiedener Metallhydride (z.B.  $\text{LiAlH}_4$ ,<sup>135</sup>  $\text{Li}[\text{AlH}_2(\text{OR})_2]$ ,<sup>136</sup>  $\text{NaBH}_4$ ,<sup>137</sup>  $\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$ ,<sup>138</sup>  $\text{Na}[\text{BH}_n(\text{OR})_{4-n}]$ ,<sup>139</sup>  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ,<sup>140</sup>  $\text{Bu}_2\text{SnClH}$ ,<sup>141</sup>  $[\text{Cp}_2\text{MoH}_2]$ ,<sup>142</sup>  $[\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3]$ ,<sup>143</sup>  $[\text{H}_4\text{Ru}_4(\text{CO})_8[(-)\text{-Diop}]_2]$ <sup>144</sup>) zur direkten Reduktion der Imine ist im Vergleich zu der entsprechenden Anwendung bei den Carbonylverbindungen ebenfalls sehr spärlich untersucht (noch weniger ist über die Iminreduktion mit Metallen<sup>145</sup> bekannt). Weit verbreiteter ist die Anwendung dieser komplexen Hydride zum indirekten Aufbau der Amine über eine reduktive Aminierung.<sup>146</sup> Hierbei haben neben dem standardmäßig verwendeten  $\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$ <sup>147</sup> zahlreiche andere Methoden eine synthetische Bedeutung erlangt.<sup>148</sup>

<sup>135</sup> R. O. Hutchins, M. K. Hutchins, *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 8, S. 25-78.

<sup>136</sup> a) S. R. Landor, O. O. Sonola, A. R. Tachell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1974**, 1902. b) S. R. Landor, O. O. Sonola, A. R. Tachell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1978**, 605. c) S. R. Landor, O. O. Sonola, A. R. Tachell, Y. M. Chan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1984**, 493.

<sup>137</sup> a) R. O. Hutchins, W.-Y. Su, R. Sivakumar, F. Cistone, Y. P. Stercho, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412. b) E. O. Orlemans, A. H. Schreuder, P. G. M. Conti, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3817. c) R. Bolton, T. N. Danks, J. M. Paul, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3411.

<sup>138</sup> a) C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135. b) R. O. Hutchins, N. R. Natale, *Org. Prep. Proced. Int.* **1979**, *11*, 201.

<sup>139</sup> a) K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3869 (Asymmetrische Reduktion von 3,4-Dihydropapaverin). b) R. O. Hutchins, W.-Y. Su, R. Sivakumar, F. Cistone, Y. P. Stercho, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412. c) K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1983**, 265. d) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1997**, 493 (Zusatz chiraler Co(II)-Komplexe).

<sup>140</sup> B. C. Ranu, A. Sarkar, A. Majee, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1841.

<sup>141</sup> I. Shibata, T. Moriuchi-Kawakami, D. Tanizawa, T. Suwa, E. Sugiyama, H. Matsuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 383.

<sup>142</sup> M. Minato, Y. Fujiwara, T. Ito, *Chem. Lett.* **1995**, 647.

<sup>143</sup> E. Mizushima, M. Yamaguchi, T. Yamagishi, *Chem. Lett.* **1997**, 237.

<sup>144</sup> C. Botteghi, M. Bianchi, E. Benedetti, U. Matteoli, *Chimia* **1975**, *29*, 258.

<sup>145</sup> a) B. K. Banik, O. Zegrocka, I. Banik, L. Hackfeld, F. F. Becker, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6731 (Reduktion mit Samarium und  $\text{I}_2$ ). b) T. Tsukinoki, Y. Mitoma, S. Nagashima, T. Kawaji, I. Hashimoto, M. Tashiro, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8873 (Reduktion mit Zn-Pulver).

<sup>146</sup> Übersichtsartikel zur reduktiven Aminierung: a) Q.-C. Zhu, R. O. Hutchins, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 193. b) B. R. James, *Chem. Ind.* **1995**, *62*, 167. c) A. Johansson, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *393*. d) S. Hashiguchi, N. Uematsu, R. Noyori, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, *55*, 23.

<sup>147</sup> a) R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897. b) R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1673 (Reduktive Methylierung mit Formaldehyd). c) B. Umezawa, O. Hoshino, S. Sawaki, H. Sashida, K. Mori, Y. Hamada, K. Kotera, Y. Iitaka, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1783. d) K. Abe, H. Okumura, T. Tsugoshi, N. Nakamura, *Synthesis* **1984**, 597. e) G. W. Gribble, C. F. Nutaitis, *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 317. f) K. Mori, T. Sugai, Y. Maeda, T. Okazaki, T. Noguchi, H. Naito, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5307. g) E. J. Jacobsen, J. Levin, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4329 (Reduktive Methylierung mit Formaldehyd). h) A. B. Reitz, E. W. Baxter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6777.

<sup>148</sup>  $\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$  und  $\text{ZnCl}_2$ : S. Kim, C. H. Oh, J. S. Ko, K. H. Ahn, Y. J. Kim, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927.  $\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$  und  $\text{TiCl}_4$ : C. L. Barney, E. W. Huber, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5547.  $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ : a) A. F. Abdel-Magid, C. A. Maryanoff, *Synlett* **1990**, 537. b) A. F. Abdel-Magid, C. A. Maryanoff, K. G. Carson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5595. c) A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.  $\text{BH}_3$ -Pyridin: A. Pelter, R. M. Rosser, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1984**, 717.  $\text{BH}_3$ -S(Me)<sub>2</sub>: S. Krishnamurthy, *Tetrahedron Lett.*

Kagan *et al.* berichteten bereits im Jahr 1973 von der ersten enantioselektiven Reduktion eines Imins über eine Hydrosilylierung.<sup>149</sup> Neben diesem Verfahren erwiesen sich in den Jahren 1980-1990 auch Hydroborierungen als geeignete Variante für eine chirale Reduktion der Imine.<sup>150</sup> In der Zwischenzeit haben sich zahlreiche, weitere Varianten zur Hydroborierung<sup>151</sup> und Hydrosilylierung<sup>152</sup> entwickelt, wobei enantioselektive Hydrosilylierungen zum Großteil unter Ausnutzung geeigneter chiraler Metallkomplexe bewerkstelligt wurden. Aus der Sicht der Hydroaminierung erwies sich eine von Buchwald *et al.* entwickelte Verfahren unter Verwendung von chiralem [(EBTHI)TiF<sub>2</sub>] als besonders interessant.<sup>152f,i</sup> Da verschiedene Titan-Komplexe bereits ihre Aktivität in der Hydroaminierung<sup>48</sup> bewiesen haben, wurde zunächst von I. Bytschkov<sup>153</sup> und später von G. Dierker<sup>154</sup> versucht, in einem Eintopfverfahren unter Verwendung nur eines Titan-Katalysators sowohl die Hydroaminierung als auch die spätere Iminreduktion zu bewerkstelligen. I. Bytschkov konnte im Falle von

---

**1982**, 23, 3315. NaBH<sub>4</sub> und Ti(OiPr)<sub>4</sub>: a) R. J. Mattson, K. M. Pham, D. J. Leuck, K. A. Cowen, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2552. b) S. Bhattacharyya, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2401. c) S. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4928. d) S. Bhattacharyya, A. Chatterjee, J. S. Williamson, *Synlett*, **1995**, 1079. e) K. A. Neidigh, M. A. Avery, J. S. Williamson, S. Bhattacharyya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2527. NaBH<sub>4</sub> und Mikrowellenbestrahlung: R. S. Varma, R. Dahiva, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6293. [Zr(BH<sub>4</sub>)Cl<sub>2</sub>(dabco)<sub>2</sub>]: H. Firouzabadi, N. Iranpoor, H. Alinezhad, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 143.

<sup>149</sup> D. Langlois, T.-P. Dang, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4865 (Rhodiumkat.).

<sup>150</sup> a) K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3869. b) K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 265. c) S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Matsuda, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2039.

<sup>151</sup> BH<sub>3</sub> und chirale Oxazaphospholidine: a) S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 395. b) B. T. Cho, Y. S. Chun, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3200. c) B. T. Cho, Y. S. Chun, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, 3, 1583. d) T. Sakai, F. Yan, K. Uneyama, *Synlett*, **1995**, 753. e) M. Shimizu, M. Kamei, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8607. f) J. M. Brunel, G. Buono, *Synlett* **1996**, 177. BH<sub>3</sub> und chirales β-Hydroxysulfoximin: C. Bolm, M. Felder, *Synlett*, **1994**, 655. Chirales Dialkoxyboran: a) T. Kawate, M. Nakawaga, T. Kakikawa, T. Hino, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, 3, 227. b) M. Nakawaga, T. Kawate, T. Kakikawa, H. Yamada, T. Matoui, T. Hino, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1739.

<sup>152</sup> a) H. B. Langlois, N. Langlois, T.-P. Dang, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353 (Rhodiumkat.). b) H. Brunner, R. Becker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, 23, 222 (Rhodiumkat.). c) R. Becker, H. Brunner, S. Mahboobi, W. Wiegrebe, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 969; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, 24, 995 (Rhodiumkat.). d) H. Brunner, R. Becker, S. Gauder, *Organometallics* **1986**, 5, 739. e) A. H. Vetter, A. Berkessel, *Synthesis*, **1995**, 419 (Nickelkat.). f) X. Verdaguer, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6784 (Titankat.). g) S. Kobayashi, M. Yasuda, I. Hachiya, *Chem. Lett.* **1996**, 407 (Reduktion mit HSiCl<sub>3</sub> und Überschuss DMF). h) A. Tillack, C. Lefeber, N. Peulecke, D. Thomas, U. Rosenthal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1533 (Titankat.). i) X. Verdaguer, U. E. W. Lange, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1174; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1103 (Titankat.). j) L. Hao, A.-M. Lebius, Y. Mu, R. Shu, H.-G. Woo, J. F. Harrod, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3314 (Titankat.). k) J. M. Blackwell, E. R. Sonmor, T. Scoccitti, W. E. Piers, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3921 (Reduktion mit PhMe<sub>2</sub>SiH und B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>). l) F. Iwasaki, O. Onumura, K. Mishima, T. Kanematsu, T. Maki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2525 (Reduktion mit HSiCl<sub>3</sub> und N-Formylpyrrolidin). m) H. Nishikori, R. Yoshihara, A. Hosomi, *Synlett*, **2003**, 561 (Reduktion mit HSi(OMe)<sub>3</sub> und chiralen Li-Alkoxiden).

<sup>153</sup> I. Bytschkov, Universität Hannover, Dissertation **2002**.

<sup>154</sup> G. Dierker, Universität Hannover, Diplomarbeit **2001**.

[Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>] zeigen, dass eine Kombination beider Verfahren schwierig ist. Die für die Hydroaminierung nötigen, sterisch anspruchsvolleren Amine bereiteten aufgrund der Anwesenheit des voluminöseren Stickstoffrestes starke Probleme bei der Hydrosilylierung der entsprechenden Imine. Aus diesem Grund wurde eine Hydrosilylierung zur Reduktion der in dieser Arbeit gewonnenen Imine nicht weiter untersucht.

#### 4.2.2. REDUKTIONSVERSUCHE MIT HETEROGENEN KATALYSATOREN

Da die Hydrierung mit Pd/C bereits in Tabelle 1 und 2 erfolgreich zur Reduktion der entstandenen Imine eingesetzt werden konnte, wurde im weiteren Verlauf versucht, unter Variation verschiedener Reaktionsparameter geeignete Bedingungen für eine heterogen katalysierte Hydrierung der hier anfallenden Hydroaminierungsprodukte zu finden. Dazu wurden zunächst repräsentativ die Alkine 3, 10, 13 und 14 mit unterschiedlichen Aminen zur Reaktion gebracht (Tabellen 11 und 12). Die Hydroaminierungen verliefen dabei unter Verwendung von 5 mol % [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>] innerhalb von 24 h quantitativ, wobei der Umsatz des Alkins sehr gut per DC-Kontrolle verfolgt werden konnte. Für die anschließende Reduktion wurde zunächst bei einem Normalwasserstoffdruck von 1 atm gearbeitet (Tabelle 11).

Wie die Ergebnisse der Tabelle 11 widerspiegeln, konnte trotz Variation der Reduktionsbedingungen nach Aufarbeitung der Reaktionsmischungen jeweils nur das entsprechende Keton, nicht jedoch das gewünschte sekundäre Amin isoliert werden. Eine eventuelle Inaktivität des Katalysators wurde durch Verwendung unterschiedlicher Chargen ausgeschlossen. Aufgrund des Feuchtigkeitsausschlusses während der Reduktion fand die eigentliche Hydrolyse zum Großteil erst während der anschließenden Aufarbeitung statt. Da hierdurch keine vollständige Hydrolyse des nichtreduzierten Imins auftrat, kam es zu den relativ geringen Ketonausbeuten, obwohl das Edukt in der Hydroaminierung in allen Fällen (DC-Kontrolle) komplett umgesetzt war.

TABELLE 11. Hydrierungsversuche bei 1 atm.

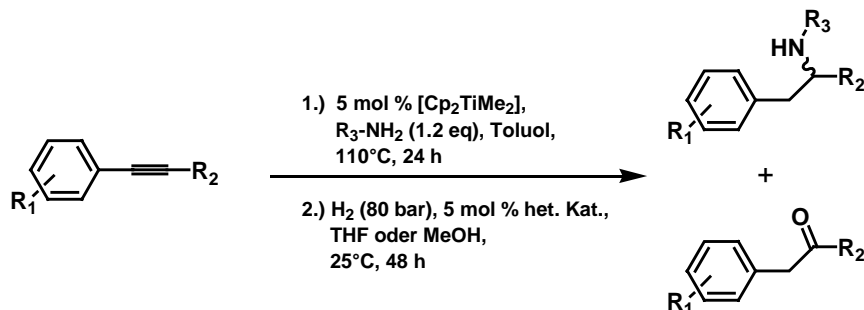
Eintrag	Alkin	Amin	het. Kat.	Keton <sup>[a]</sup>	Amin <sup>[a]</sup>
1			Pd/C in THF	36 %	-
2			Pd/C in THF	43 %	-
3			Pd/C in Isopropanol	38 %	-
4	3		Pt/C in Isopropanol	62 %	-
5	3		Rh/C in Isopropanol	34 %	-

[a] Reaktionsbedingungen: a) Amin (2.4 mmol), Alkin (2.0 mmol),  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  in Toluol (0.22 mL, 0.45 mol/L, 0.10 mmol, 5.0 mol %), 110°C, 24 h; b) Pd/C (213 mg, 5 % Pd, 11 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %), Pt/C (390 mg, 5 % Pt, 20 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %) oder Rh/C (206 mg, 5 % Rh, 10 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %),  $\text{H}_2$  (1 atm), THF oder Isopropanol (10 mL), 25°C, 48 h.

Die ausschließliche Isolierung der Ketone zeigt, dass die während der Hydroaminierung gewonnenen Imine nicht so ohne weiteres zu hydrieren sind. Zwar hydrolysieren diese Imine bei der anschließenden Aufarbeitung verhältnismäßig schnell, lassen sich jedoch viel schwieriger reduzieren. Desweiteren wurde die Hydrierung unter verschärften Reaktionsbedingungen durchgeführt. Dazu wurde der Wasserstoffdruck auf 80 bar erhöht, was die Durchführung der Reduktion in einen geeigneten Autoklaven nötig machte, wobei eine teilweise Hydrolyse des Imins durch das Umfüllen des Hydroaminierungsgemisches in den Autoklaven nicht ausgeschlossen werden konnte. Zum Vergleich wurde das in der Synthesesequenz Hydroaminierung-Hydrierung bereits erfolgreich eingesetzte 1-Phenylpropin **J** (Eintrag 2 in Tabelle 2) unter den hier

verwendeten Bedingungen ebenfalls getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

**TABELLE 12.** Hydrierungsversuche bei 80 bar.



Eintrag	Alkin	Amin	het. Kat.	Keton <sup>[a]</sup>	Amin <sup>[a]</sup>
1			Pd/C in THF	-	67%
2	<b>J</b>		Pt/C in THF	-	34%
3	 <b>10</b>		Pd/C in THF	75 %	-
4	 <b>3</b>		Pd/C in THF	71 %	-
5	 <b>14</b>		Pd/C in THF	69 %	-
6	 <b>13</b>		Pd/C in MeOH	78 %	-
7	 <b>13</b>		Pt/C in THF	50 %	16% <sup>[b]</sup>

[a] Reaktionsbedingungen: a) Amin (2.4 mmol), Alkin (2.0 mmol),  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  in Toluol (0.22 mL, 0.45 mol/L, 0.10 mmol, 5.0 mol %), 110°C, 24 h; b) Pd/C (213 mg, 5 % Pd, 11 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %) oder Pt/C (390 mg, 5 % Pt, 20 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %),  $\text{H}_2$  (80 bar), THF oder MeOH (10 mL), 25°C, 48 h; [b] Das Ergebnis konnte nicht reproduziert werden. Ein zweiter Versuch mit Pt/C erbrachte nur das entsprechende Keton in einer Ausbeute von 63 %.

Die Versuche mit Phenylpropin (Einträge 1 und 2) zeigen wie bei den analogen Hydrierungen bei 1 atm die prinzipielle Reduzierbarkeit des entsprechenden Iminsystems unter den veränderten Reaktionsbedingungen, wobei die Ausbeuten an Amin bei der Verwendung von Palladium statt Platin wesentlich höher waren. Beim

Übergang zu den funktionalisierten Alkinen **3**, **10**, **13** und **14** konnten jedoch bis auf eine Ausnahme jeweils wieder nur die entsprechenden Ketone isoliert werden. Die erfolgreiche Isolierung eines Amins (Eintrag 7) mit Pt/C konnte trotz mehrfacher Durchführung der Reaktion nicht reproduziert werden. In allen anderen Fällen wurde nur das Keton in entsprechend höherer Ausbeute isoliert.

Die Ursachen für die beobachtete mangelnde Reduktionsbereitschaft der hier hergestellten Imine können vielfältiger Natur sein. Neben sterischen Faktoren des Substrates, die eine Annäherung des Imins an die aktive Katalysatoroberfläche erschweren können (im Unterschied zu Phenylpropin besitzen die in der Hydroaminierung eingesetzten Alkine **3**, **10**, **13** und **14** einen anspruchsvolleren Alkylrest an der Dreifachbindung), kann ebenfalls die nichtbenzyliche Position des generierten Imins eine Rolle spielen. Aufgrund der entfallenden Konjugation zum Aromaten liegt das  $\pi^*$ -LUMO-Orbital der C-N-Doppelbindung energetisch höher als bei entsprechenden benzylichen Iminen und ist damit schwieriger mit Elektronen zu füllen. Eine mögliche Tautomerisierung der nichtbenzylichen Imine zu den konjugierten Enaminen würde zu einer elektronenreichen C-C-Doppelbindung führen, deren  $\pi^*$ -LUMO-Orbital ebenfalls energetisch höher liegen würde. Dieser Faktor darf bei den in Tabelle 1 erfolgreich durchgeführten Hydrierungen nicht übersehen werden, da die durch Verwendung von Tolan nach der Hydroaminierung gewonnenen Imine immer eine Konjugation der generierten C-N-Doppelbindung zu einem der beiden aromatischen Systeme aufwiesen.

Neben diesen durch das Substrat verursachten Reaktionshemmungen können weitere Inhibierungen durch Transportphänomene wie Filmdiffusion, Porendiffusion und Ad- und Desorptionsprozesse nicht ausgeschlossen werden. Diese sich mitunter limitierend auf die Reaktionsgeschwindigkeit auswirkenden Faktoren sowie die starke Abhängigkeit von den strukturellen Details des Trägermaterials und der effektiv zur Verfügung stehenden Katalysatoroberfläche führen oftmals zu Schwierigkeiten bei der Durchführung bzw. Reproduzierung von Hydrierungsversuchen. So können sich die Aktivitäten je nach Herstellungsmethode der Katalysatoren sowie eventuellen vorhandenen Oberflächenverunreinigungen drastisch voneinander unterscheiden. Solche Verunreinigungen können auch die Ursache für die Nichtreproduzierbarkeit des Versuches in Eintrag 7 der Tabelle 12 gewesen sein.

### 4.2.3. REDUKTIONSVERSUCHE DURCH TRANSFERHYDRIERUNG

Um solche durch die Heterogenität verursachten Phänomene auszuschließen, sollte im folgenden versucht werden, durch homogene Katalyse zu einem breit einsetzbaren *in-situ*-Reduktionsverfahren zu gelangen. Hierbei bieten sich bereits zwei erwähnte homogene Reduktionsverfahren an. Einmal die direkte Hydrierung über homogen gelöste Metallkatalysatoren oder durch eine ebenfalls metallkatalysierte Transferhydrierung mit geeigneten Wasserstoffdonoren.

Die bei der homogenen Hydrierung eingesetzten Rhodium-<sup>130</sup> bzw. Iridium-Diphosphin-Komplexe<sup>132</sup> benötigen oftmals hohe Wasserstoffdrücke (20-80 bar) um eine ausreichende Reaktionsgeschwindigkeit der Reduktion gewährleisten zu können. Nachteilig bei dieser Variante ist zudem die schwierige Darstellung der Iridiumkomplexe. Aus diesen Gründen wurde einer praktikableren Transferhydrierung der Vorzug gegeben. Da sich zur Reduktion der Imine das bereits erwähnte 5:2-Gemisch aus Ameisensäure und Triethylamin als Wasserstoffquelle bewährt hatte,<sup>134</sup> sollte eine direkte Reduktion in derselben Schlenk-Apparatur möglich sein, in der auch vorher die Hydroaminierung stattgefunden hatte. Desweiteren sind die ebenfalls benötigten chiralen Rutheniumverbindungen sehr stabil und wesentlich leichter herzustellen als die erwähnten Iridiumverbindungen.

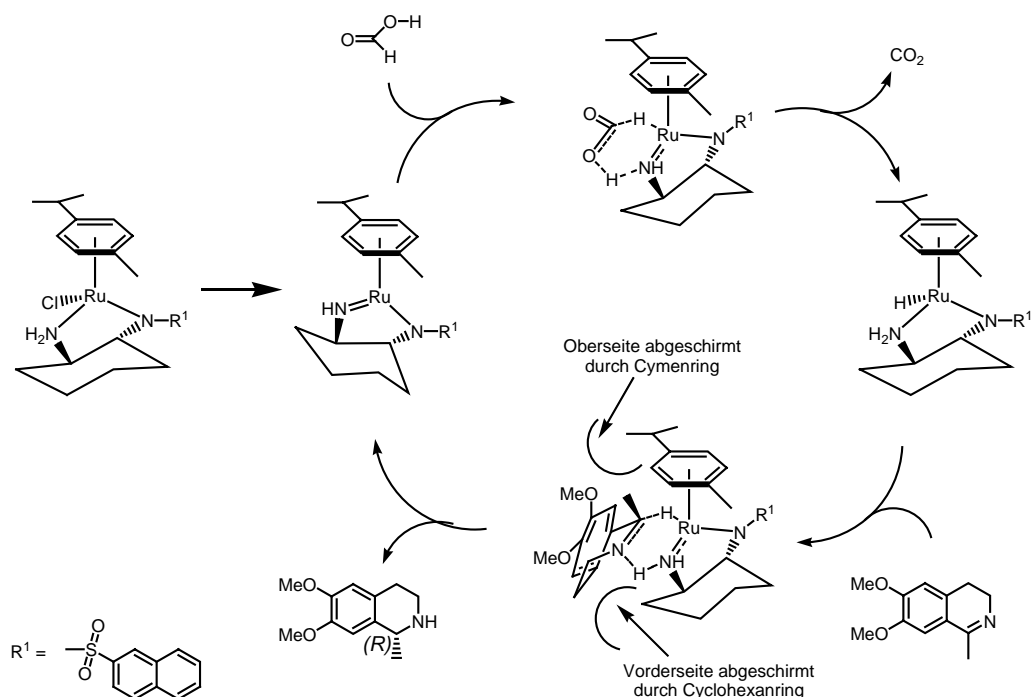
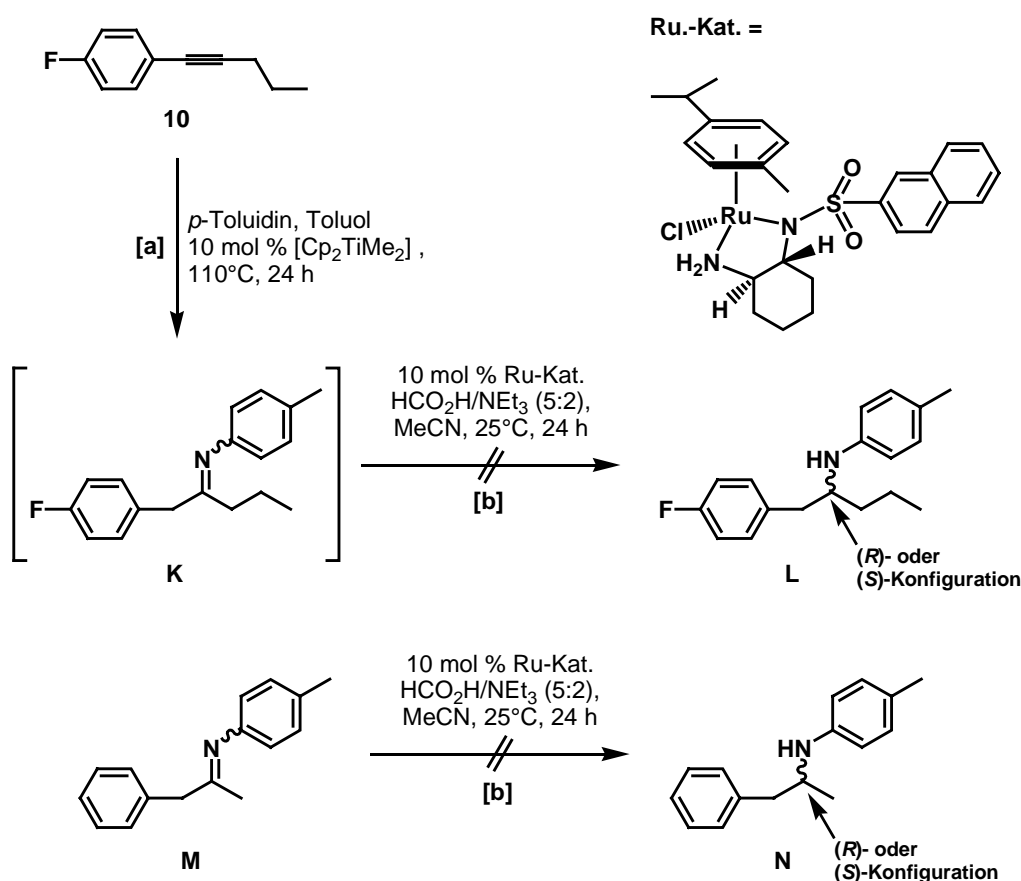


ABBILDUNG 8. Katalysezyklus der Transferhydrierung.



Die irreversible Bildung von CO<sub>2</sub> aus der zugegebenen Ameisensäure sorgt für die hohe negative, freie Enthalpie dieser Reaktion, deren Mechanismus beispielhaft am später eingesetzten Ru-Katalysator sowie einem cyclischen Iminsystem in Abbildung 8 dargestellt ist.

Die Übertragung des hydridischen Wasserstoffes auf Ruthenium erfolgt nach HCl-Eliminierung auf der Seite des nichttosylierten Stickstoffes, so dass das Substrat auch nur an dieser Seite den Hydridwasserstoff übernehmen kann. Durch Abschirmung der Vorderseite durch den Cyclohexanring sowie der Oberseite durch den Cymenring gibt es eine bevorzugte Orientierung des Imins zum Ru-Komplex, was zu einer enantioselektiven Übertragung des Wasserstoffes und somit zu einem chiralen Zentrum im Produkt führt.



[a] Genaue Reaktionsbedingungen: Alkin (2.0 mmol), *p*-Toluidin (2.0 mmol), [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>] (0.22 mL, 0.45 mol/L in Toluol, 0.10 mmol, 5.0 mol %), 110°C, 24 h. – [b] Genaue Reaktionsbedingungen: Imin (2.0 mmol), Ru-Kat. (115 mg, 0.2 mmol, 10 mol %), HCO<sub>2</sub>H/NEt<sub>3</sub> (5:2) (1.04 mL, 7.5 mmol HCO<sub>2</sub>H, 3.0 mmol NEt<sub>3</sub>), MeCN (4 mL), 25°C, 24 h.

**SCHEMA 26.** Versuche zur Transferhydrierung.

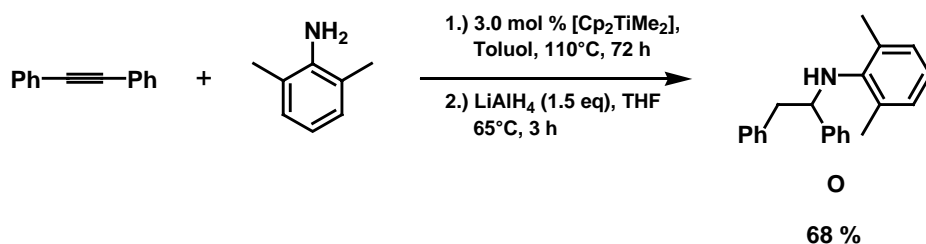
Mittels des in Abbildung 8 gezeigten Ru-Katalysators<sup>155</sup> sollte im weiteren Verlauf versucht werden, dass durch Reaktion von *p*-Toluidin und Alkin **10** gebildete Imin **K** *in-situ* zu reduzieren (Schema 26). Es konnte im Anschluß an die Reaktionsdurchführung allerdings wieder nur das entsprechende Keton isoliert werden. Um eine eventuelle Beeinflussung durch anwesende Titanverbindungen auszuschließen, wurde ebenfalls versucht, das isolierte Imin **M**<sup>156</sup> direkt zu reduzieren. Allerdings gab es auch in diesem Fall keinen Hinweis auf das entsprechende Amin **N** (DC-Vergleich mit Produkt).

#### 4.2.4. REDUKTIONSVERSUCHE VON *N*-2,6-DIMETHYLANILINO-IMINEN

Aufgrund der Schwierigkeiten einer direkten Reduktion der Imine durch Hydrierungen, sollte das Reduktionspotential weiterer Verfahren getestet werden. Dazu wurden im weiteren Verlauf unterschiedliche komplexe Metallhydride zu den generierten Iminen gegeben. Um hierbei eine bessere Vergleichbarkeit der einzelnen Reduktionsverfahren gewährleisten zu können, sollte zunächst mit einem Modellsubstrat gearbeitet werden. Als Aminkomponente wurde hierbei bewusst auf 2,6-Dimethylanilin zurückgegriffen, da die hieraus durch Hydroaminierung gewonnenen Imine wesentlich weniger hydrolyseempfindlich sind. Hierdurch sollte das Auftreten einer unerwünschten Konkurrenzreaktion (Hydrolyse) während des eigentlichen Reduktionsschrittes weitgehend unterdrückt werden. Als Alkinkomponente wurde zunächst wie bei den Transferhydrierungsversuchen repräsentativ das Acetylen **10** ausgewählt (Schema 28). Die höhere Hydrolysestabilität der *N*-2,6-Dimethylanilino-imine beruht im wesentlichen auf einer sterischen Abschirmung der C-N-Doppelbindung durch die beiden *ortho*-ständigen Methylgruppen. Diese Abschirmung erschwert zwar ebenfalls den Angriff des Reduktionsmittels auf die Imingruppe, macht ihn aber nicht unmöglich, was I. Bytschkov im Rahmen seiner Doktorarbeit bereits bei Umsetzungen mit Tolan zeigen konnte.<sup>153</sup> Nach dreistündigem Rühren des generierten Imins mit LiAlH<sub>4</sub> konnte das gewünschte Amin **O** in einer Ausbeute von 68 % isoliert werden (Schema 27). Aufbauend auf diesen Erkenntnissen zeigte sich bei der Umsetzung des Alkins **10** mit 2,6-Dimethylanilin zunächst, dass nach der Hydroaminierung die beiden isomeren Imine *E* und *Z* ca. in einem Verhältnis von 1:1 vorlagen (<sup>1</sup>H-NMR-Rohspektrum, Vergleich der Integrale der Benzylprotonen) (Schema 28).

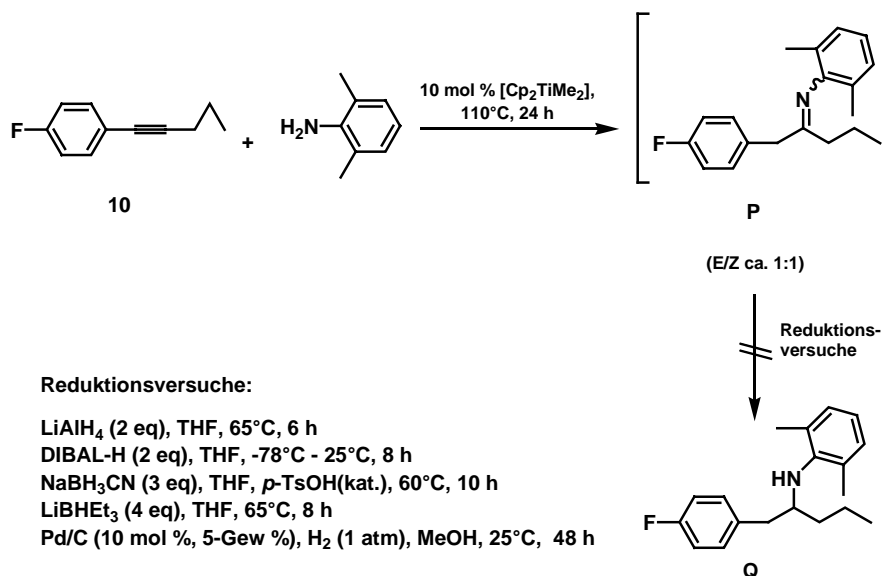
<sup>155</sup> Dr. I. Weidner danke ich für die Überlassung von 500 mg des Ru-Komplexes.

<sup>156</sup> Dipl.-Chem. F. Pohlki danke ich für die Überlassung von 4.0 mmol des Imins **M**.



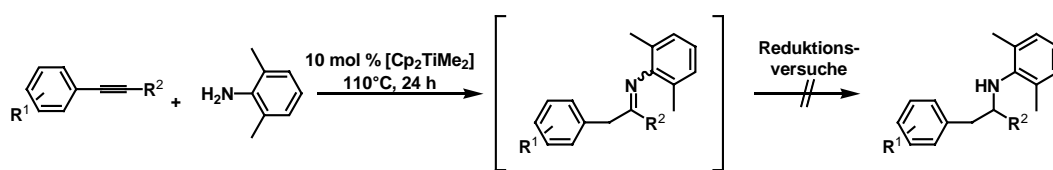
**SCHEMA 27.** Erfolgreiche Reduktion eines N-2,6-Dimethylanilino-imins mit  $\text{LiAlH}_4$ .

Das so gewonnene Isomerengemisch wurde zunächst ebenfalls mit  $\text{LiAlH}_4$  unter den gleichen Bedingungen wie in Schema 27 versetzt. Nach erfolgter Aufarbeitung wurde das entsprechende Keton allerdings als einziges Produkt isoliert. Weitere Versuche mit  $\text{LiBHET}_3$  und  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in Kombination mit *p*-Toluolsulfonsäure brachten ebenfalls keinen Erfolg. Ein Wechsel zu einem elektrophilen Hydridüberträger wie Diisobutylaluminiumhydrid lieferte abermals nicht das gewünschte Amin **Q**.



**SCHEMA 28.** Versuche zur Reduktion des Imins **P**.

Um ausschließen zu können, dass die beobachtete Reaktionshemmung substratspezifisch ist, wurden ebenfalls andere Alkine mit 2,6-Dimethylanilin umgesetzt. Die hieraus gewonnenen Imine wurden wiederum mit unterschiedlichen hydridischen Reduktionsmitteln versetzt.

**TABELLE 13** Weitere Reduktionsversuche anderer *N*-2,6-Dimethylanilino-imine.

Eintrag	Edukt	Umsatz nach 24 h Hydroaminierung <sup>[a]</sup> (laut DC und GC)	Reduktionsbedingungen
1	 <b>13</b>	100 % <sup>[b]</sup>	LiAlH <sub>4</sub> (4 eq), THF, 65°C, 6 h
2	 <b>21</b>	100 % <sup>[b]</sup>	NaBH <sub>3</sub> CN (4 eq), THF, <i>p</i> -TsOH (kat.), 60°C, 10 h
3	 <b>22</b>	100 % <sup>[b]</sup>	NaBH <sub>3</sub> CN (3 eq), THF, <i>p</i> -TsOH (kat.), 60°C, 10 h
4	 <b>5</b>	100 % <sup>[b]</sup>	NaBH <sub>4</sub> (3 eq), THF, <i>p</i> -TsOH (kat.), 60°C, 10 h
5	 <b>2</b>	100 % <sup>[b]</sup>	LiAlH <sub>4</sub> (2 eq), THF, 65°C, 6 h
6	 <b>4</b>	<20 % <sup>[c]</sup>	-

[a] Reaktionsbedingungen: Alkin (2.0 mmol), *p*-Toluidin (2.0 mmol), [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>] (0.22 mL, 0.45 mol/L in Toluol, 0.10 mmol, 5.0 mol %), 110°C, 24 h. – [b] Sowohl im DC als auch GC kein Edukt mehr detektierbar – [c] Eduktumsatz nach Hydrolyse einer Probe des Hydroaminierungsgemisches an SiO<sub>2</sub> und anschließender Minisäule über Verhältnis Alkinpeak/Aminpeak per GC bestimmt.

Bis auf Alkin **4** (Eintrag 6 in Tabelle **13**) erreichten alle Alkine nach 24 h Hydroaminierungszeit einen vollständigen Umsatz mit 2,6-Dimethylanilin. Der geringe Umsatz von weniger als 20 % im Falle des Alkins **4** (über Gaschromatogramm bestimmt) kann unter anderem durch die sterischen und elektronischen Besonderheiten des Substrates bedingt sein. Zum einen kann der voluminöse Cyclohexenylring den Angriff des sterisch anspruchsvollen Titan-Imido-Komplexes erschweren, zum anderen kann die Konjugation zwischen Doppel- und Dreifachbindung die elektronische Situation des Acetylens derart verändern, dass eine regioselektive [2+2]-Cycloaddition erschwert wird. Die langsamer ablaufende Hydroaminierung in Edukten mit Cyclohexenylring konnte jedenfalls im weiteren Verlauf der Arbeit noch einige Male beobachtet werden.

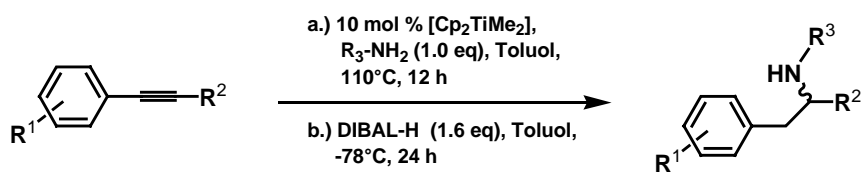
Trotz der ebenfalls glatt verlaufenden Addition von 2,6-Dimethylanilins an andere Alkine konnte auch bei den hierbei gewonnenen Iminen keine erfolgreiche Reduktion durchgeführt werden (Tabelle 13). Nach 6 bis 10 h Reaktionszeit lag jeweils nur ein Gemisch aus dem ursprünglichem Imin und dem durch teilweise Hydrolyse gebildeten Keton vor.

Die beschriebenen Ergebnisse haben gezeigt, dass die bei Umsetzungen von Tolan mit 2,6-Dimethylanilin erfolgreiche Iminreduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  nicht auf die substituierten Arylalkylacetylene übertragen werden konnte. Die mangelnde Reduktionsbereitschaft der dabei gewonnenen Imine kann wiederum mehrere Ursachen haben. Neben der bereits erwähnten sterischen Abschirmung durch die beiden *ortho*-Methylgruppen, kann die nichtbenzyliche Stellung der C-N-Doppelbindung ebenfalls deren Reduktion erschweren (hohes  $\pi^*$ -LUMO). Im Gegensatz dazu befindet sich die Doppelbindung nach einer Hydroaminierung mit Diphenylacetylen immer in einer benzylichen Position zu einem der Aromaten, was aus bereits in Kapitel 4.2.2. erwähnten Gründen die Reduktion entscheidend erleichtern könnte. Über die Gewichtung dieser elektronischen Einflüsse im Vergleich zu den genannten sterischen Faktoren kann allerdings keine quantitative Aussage gemacht werden, da eine Vorhersage der Iminreduktion durch das Vorhandensein der verschiedenen Isomere und deren Gleichgewichtslage untereinander nur sehr schwer möglich ist.

#### 4.2.5. REDUKTIONSVERSUCHE MIT ANDEREN IMINEN

Um zumindest den möglichen Einfluss der sterischen Faktoren drastisch einzuschränken, wurden verschiedene Alkine aus Tabelle 3 mit sterisch weniger gehinderten Aminen wie Anilin, Benzhydrylamin oder *p*-Toluidin zu Reaktion gebracht. Wie im Falle von 2,6-Dimethylanilin konnten die Hydroaminierungen erfolgreich durchgeführt werden (kompletter Umsatz nach 12 h). Bei der anschließenden Reduktion zeigten sich erste Erfolge durch die Verwendung des elektrophilen DIBAL-H. Zwar waren die Ausbeuten (Tabelle 14) noch vergleichsweise gering, dennoch zeigte sich bereits, dass das Verfahren auf nichtbenzyliche Imine mit unterschiedlichen Resten am Stickstoffatom angewendet werden konnte.

TABELLE 14 Reduktionsversuche mit DIBAL-H.



Eintrag	Alkin	Produkt	Ausbeute[%] <sup>[a]</sup>
1			18
2			8
3			22

[a] Reaktionsbedingungen: a) Alkin (2.0 mmol), Amin (2.0 mmol),  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  in Toluol ( $c = 0.44$  mol/L, 0.2 mmol, 10.0 mol %),  $110^\circ\text{C}$ , 12 h; b) DIBAL-H in Toluol ( $c = 1.20$  mol/L, 3.2 mmol), 24 h,  $-78^\circ\text{C}$ . Das Alkin war laut DC-Vergleich nach der Hydroaminierung vollständig umgesetzt. Auf eine Isolierung weiterer Produkte nach der Reduktion wurde verzichtet.

Im Unterschied zu anderen nucleophilen Hydridüberträgern, wie z.B.  $\text{LiAlH}_4$  und  $\text{NaBH}_4$  zeichnet sich das Reagenz DIBAL-H durch eine ausgesprochene Elektrophilie aus, was eine Komplexierung des Imin-Stickstoffs vor dem eigentlichen Reduktionsschritt ermöglicht. Diese Präkoordination aktiviert zum einen das Imin für einen nucleophilen Angriff des Hydrides, gleichzeitig erleichtert sie dem komplexierten DIBAL-H die Abgabe des Hydridions.

Der Einfluss einer solchen elektrophilen Aktivierung des Imins sollte im Folgenden eingehender untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden alternative Reduktionsverfahren untersucht, um die bis dato geringen Ausbeuten bei Reduktionen mit DIBAL-H zu steigern. Ein möglicher Ansatz bestand dabei in der Verwendung nucleophiler Hydridüberträger, wie  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , in Kombination mit einem sauren Additiven, wie *p*-TsoH. Die in der Literatur beschriebene Kombination der beiden erwähnten Reagenzien<sup>71</sup> konnte bereits bei Hydroaminierungsprodukten aus Tolan und

Arylaminen (siehe Eintrag 4 aus Tabelle 1) erfolgreich eingesetzt werden. Deshalb wurden im folgenden verschiedene Alkine mit *tert*-Butylamin, Anilin, *p*-Toluidin, *p*-Anisidin oder Benzhydrylamin zur Reaktion gebracht und anschließend mit NaBH<sub>3</sub>CN und *p*-TsOH reduziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 wiedergegeben.

**TABELLE 15.** Reduktionen mit NaBH<sub>3</sub>CN und *p*-TsOH.

$$\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^1 + \text{H}_2\text{N}-\text{R}^2 \xrightarrow[\text{THF, 25}^\circ\text{C, 6 h}]{\begin{array}{l} \text{1) 10.0 mol \% Cp}_2\text{TiMe}_2 \\ \text{110}^\circ\text{C, 24 h} \\ \text{2) NaBH}_3\text{CN,} \\ \text{10.0 mol \% } p\text{-TsOH} \end{array}} \text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{R}^2$$

Eintrag	Alkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	Eintrag	Alkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	13		32	7	16		16
2	14		29	8	17		51
3	10		22	9	5		31
4	2		31 <sup>[b]</sup>	10	5		32
5	2		40	11	6		8 <sup>[b]</sup>
6	17		41	12	22		39

[a] Reaktionsbedingungen: a) Alkin (2.0 mmol), Amin (2.0 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> in Toluol (*c* = 0.44 mol/L, 0.2 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 12 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (6.0 mmol), *p*-TsOH (0.2 mmol, 10.0 mol %), THF, 25°C, 6 h. – [b] Die Hydroaminierung wurde mit 6.0 mmol Amin durchgeführt.

Wie die Ergebnisse der Tabelle 15 zeigen, lässt sich durch die angegebene Reduktionsmethode in Kombination mit der vorgeschalteten Hydroaminierung bereits eine Vielzahl unterschiedlicher Strukturmuster aufbauen. Sämtliche der beispielhaft eingesetzten Alkine konnten mit einem zufällig ausgewählten Amin zur Reaktion gebracht werden. Im Vergleich mit den Einträgen aus Tabelle 14 waren die Ausbeuten

der Amine **75**, **78** und **79** in Tabelle **15** ungefähr doppelt so hoch, was die Überlegenheit der Reduktion durch eine Kombination aus  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  und der Brønsted-Säure *p*-TsOH unterstreicht. Die bei den DIBAL-H-Reduktionen bereits geäußerte Vermutung der Essentialität eines Elektrophils zur Aktivierung des zu reduzierenden Imins wird durch die gesteigerten Ausbeuten nochmals unterstrichen. Weiterer Beleg hierfür waren fehlgeschlagene Reduktionsversuche in Abwesenheit von *p*-TsOH.

Bei allen durchgeführten Versuchen konnten ausschließlich die Anti-Markovnikov-Produkte isoliert werden. Weder nach den Reduktionen mit DIBAL-H noch mit der Kombination aus  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  oder *p*-TsOH konnten Hinweise auf das eventuelle Regioisomer gesammelt werden.

#### 4.2.6. REDUKTIONEN MIT $\text{NaBH}_3\text{CN}$ UND $\text{ZnCl}_2\cdot\text{Et}_2\text{O}$

Trotz der in Tabelle **15** gezeigten Fortschritte der Methodik einer Reduktion mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  durch Zugabe von *p*-TsOH kann nicht übersehen werden, dass die Ausbeuten mit maximal 51 % noch nicht zufriedenstellend sind. Aus diesem Grund wurde im weiteren Verlauf nach anderen sauren Additiven zur Ausbeutesteigerung gesucht. S. Kim *et al.* schrieben z.B. 1985 erstmals von einem zink-modifizierten Cyanoborhydridreagenz.<sup>148</sup> Hierzu mischten sie bei 25°C  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  und wasserfreies  $\text{ZnCl}_2$  in einem Molverhältnis von 2:1 in einem Lösungsmittel wie Diethylether, THF oder MeOH. Das sich *in situ* bildende Reagenz, welches je nach verwendetem Lösungsmittel entweder weiß ausfiel oder in Lösung blieb, wurde anschließend z.B. für Reduktionen von Enaminen oder reduktive Aminierungen von Aldehyden und Ketonen eingesetzt.

Da A. Heutling im Rahmen seiner Doktorarbeit dieses zink-modifizierte Reagenz bereits erstmals erfolgreich zur Iminreduktion nutzen konnte,<sup>157</sup> wurde versucht, die hier durch die Hydroaminierung hergestellten Imine ebenfalls mit dieser Reagenzkombination zu reduzieren. Statt des hygroskopischen festen  $\text{ZnCl}_2$  wurde für die Reaktionen auf käufliches, in Diethylether gelöstes, wasserfreies  $\text{ZnCl}_2$  zurückgegriffen, um einen Eintrag von Feuchtigkeit in die Reduktion der hydrolyseempfindlichen Imine weitestgehend auszuschließen.

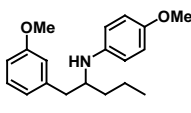
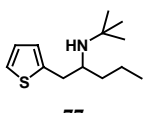
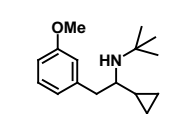
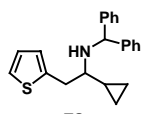
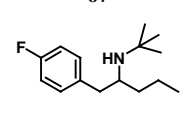
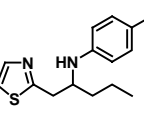
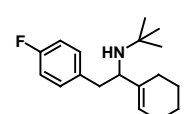
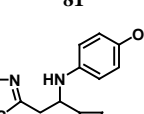
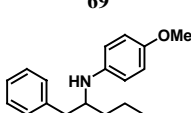
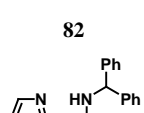
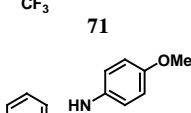
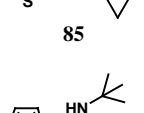
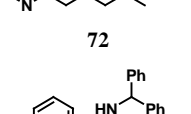
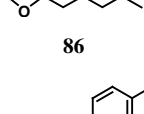
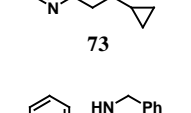
---

<sup>157</sup> a) A. Heutling, Universität Heidelberg, geplante Dissertation **2004**. b) siehe auch Literaturstelle **48h**.



TABELLE 16 Reduktionen mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  und  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .

$$\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^1 + \text{H}_2\text{N}-\text{R}^2 \xrightarrow[\text{2) NaBH}_3\text{CN, ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O, THF, 25}^\circ\text{C, 6 h}]{\text{1) 10.0 mol \% Cp}_2\text{TiMe}_2, 110^\circ\text{C, 12-15 h}} \text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{R}^2$$

Eintrag	Alkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	Eintrag	Alkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	13	 65	83	9	16	 77	64 <sup>[b]</sup>
2	14	 67	55 <sup>[b]</sup>	10	17	 78	75
3	10	 68	55 <sup>[b]</sup>	11	5	 81	69
4	12	 69	52 <sup>[b][c][d]</sup>	12	5	 82	61
5	7	 71	19 <sup>[c]</sup>	13	6	 85	52
6	2	 72	67	14	20	 86	62 <sup>[b]</sup>
7	3	 73	54	15	22	 87	87
8	2	 76	24 <sup>[c]</sup>				

[a] Reaktionsbedingungen: a) Alkin (2.0 mmol), Amin (2.0 mmol),  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  in Toluol ( $c = 0.37 \text{ mol/L}$ , 0.1 mmol, 5.0 mol %),  $110^\circ\text{C}$ , 12-15 h; b)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (4.0 mmol),  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ( $c = 1.0 \text{ mol/L}$ , 2.0 mmol), THF,  $25^\circ\text{C}$ , 6 h. – [b] Die Hydroaminierung wurde mit 6.0 mmol Amin durchgeführt. – [c] Kein kompletter Umsatz bei der Hydroaminierung. Nach 72 h Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung reduziert. – [d] 17 % verunreinigtes Markovnikov-Produkt konnten isoliert werden.

Exemplarisch wurden die verschiedenen primären Amine *tert*-Butylamin, *p*-Anisidin, *p*-Toluidin, Benzhydrylamin und Benzylamin mit unterschiedlichen Alkinen zur Reaktion gebracht. Hierbei war der eigentliche Hydroaminierungsschritt in der Regel nach 12-15

h bei 110°C beendet. Das in THF gelöste NaBH<sub>3</sub>CN sowie die ZnCl<sub>2</sub>-Etherat-Lösung wurden anschließend zu der Hydroaminierungsmischung gegeben und für weitere 6 h bei 25°C gerührt. Die Ausbeuten an den jeweils isolierten Aminen sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Schaut man sich die Ausbeuten der verschiedenen Amine genauer an, so erkennt man sofort, dass die Ausbeuten bei vollständigem Umsatz immer über 50 % liegen, einem Wert, der bei den Reduktionen mit *p*-TsOH als saurem Additiv noch den Maximalwert darstellte. Allein dieser Faktor zeigt die Überlegenheit der zink-modifizierte Methode gegenüber einer Brønsted-Säurezugabe. Die geringere Ausbeute an den Aminen **71** und **76** waren ebenfalls nicht auf eine schlecht laufende Reduktion zurückzuführen, sondern lagen an den langsam ablaufenden Hydroaminierungen in beiden Fällen, bei denen auch nach 72 h Reaktionszeit kein kompletter Umsatz erreicht werden konnte.

Das beobachtete Phänomen einer langsamen Hydroaminierung hatte in beiden Fällen unterschiedliche Ursachen. Zum einen zeigte sich der bereits in Tabelle 1 erwähnte drastische Ausbeuteabfall bei Verwendung eines sterisch weniger gehindertenamins wie Benzylamin (Eintrag 8). Zum anderen führten *ortho*-Substituenten wie die Trifluormethylgruppe im Alkin **7** zu einer Verlangsamung der Hydroaminierung (Eintrag 5). Diese sterische Hinderung wurde mehrfach beobachtet und wird in Kapitel 4.4. eingehender diskutiert.

Die Essentialität des Dimethyltitanocens im Hydroaminierungsschritt wurde in Kontrollexperimenten verifiziert, bei denen unter identischen Bedingungen ohne Zugabe des Titan-Katalysators keine Hydroaminierung festgestellt werden konnte. Selbst die potentiellen Michael-Akzeptoren **2** und **3** zeigten nach 72 h bei 110°C keinerlei Reaktion mit den primären Aminen.

Wie die verschiedenen Einträge in Tabelle 16 zeigen, gibt es zahlreiche unterschiedliche Struktur motive, die durch den aktiven Titankatalysator toleriert werden. Am bemerkenswertesten ist sicherlich die Toleranz gegenüber sauerstofftragenden Ethergruppen (Eintrag 1, 2, 5, 6, 12) und Furansystemen (Eintrag 14, 15). Neben dem Furan können zahlreiche weitere, heteroaromatische Systeme eingesetzt werden wie Pyridin (**72**, **73**, **76**), Thiophen (**77**, **78**) oder Thiazol (**81**, **82**, **85**). Andere Strukturelemente, wie C-C-Doppelbindungen (**69**, **87**) sowie Cyclopropylringe (**67**, **73**, **78**, **82**, **85**) konnten ebenfalls verwendet werden, ohne zu irgendwelchen unerwünschten Nebenprodukten zu führen.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, können einige eingesetzte Amine als Ammoniakäquivalente fungieren. So ist z.B. die Benzhydrylgruppe der Amine **73**, **78** und **85** hydrogenolytisch abspaltbar,<sup>48b,72</sup> während die Amine **65**, **71**, **72** und **82** eine oxidative Abspaltung der 4-Methoxyphenylgruppe ermöglichen sollten.<sup>158</sup>

Aufschlussreich war ebenfalls der Verlauf der Hydroaminierungen der beiden Alkine **12** und **22**, da durch die doppelte Konjugation der Dreifachbindungen (zum einen zum Aromaten und zum anderen zum Cyclohexenylrest) eine geringere Regioselektivität bei der Addition des Amins nicht ausgeschlossen werden konnte. Im Falle der Verbindung **87** wurden zur Ermittlung der korrekten Regioselektivität des Produktes neben dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und <sup>13</sup>C-DEPT noch zweidimensionale Spektren (HSQC und HMBC) aufgenommen (siehe HMBC im Anhang A). Im HMBC sind deutlich die Kreuzpeaks der benzyllischen Protonen 5 zu den Kohlenstoffatomen 2, 1, 6 und 7 zu erkennen, während das Methinproton 6 mit den Kohlenstoffen 1, 5, 13, 7, 8 und 12 koppelt. Da nur das Methinproton 6 mit dem olefinischen Kohlenstoff 8 koppelt, während ausschließlich die Protonen 5 einen Kreuzpeak zu dem Kohlenstoffatom 2 des Furansystems zeigen, konnte es sich bei der Verbindung nur um das Amin **87**, jedoch nicht um sein Regioisomer handeln.

Während bei der Verwendung des Alkins **22** kein regioisomeres Produkt erhalten wurde, konnte die Bildung des Regioisomers bei der Hydroaminierung des Alkins **12** beobachtet werden. Die Selektivität betrug allerdings noch 3:1 zugunsten des gewünschten Anti-Markovnikov-Produktes **69**, wobei durch das Fragmentierungsmuster im Massenspektrum von Verbindung **69** bereits eindeutig die Regiochemie im Produkt ermittelt werden konnte (im Unterschied zum Massenspektrum von Verbindung **87**). Da das <sup>1</sup>H-NMR-Rohspektrum des zu Substanz **69** regioisomeren Produktes allerdings trotz Säulenchromatographie noch stark verunreinigt war, wurde auf eine komplette Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.

#### 4.2.7. WEITERE HYDROAMINIERUNGSVERSUCHE

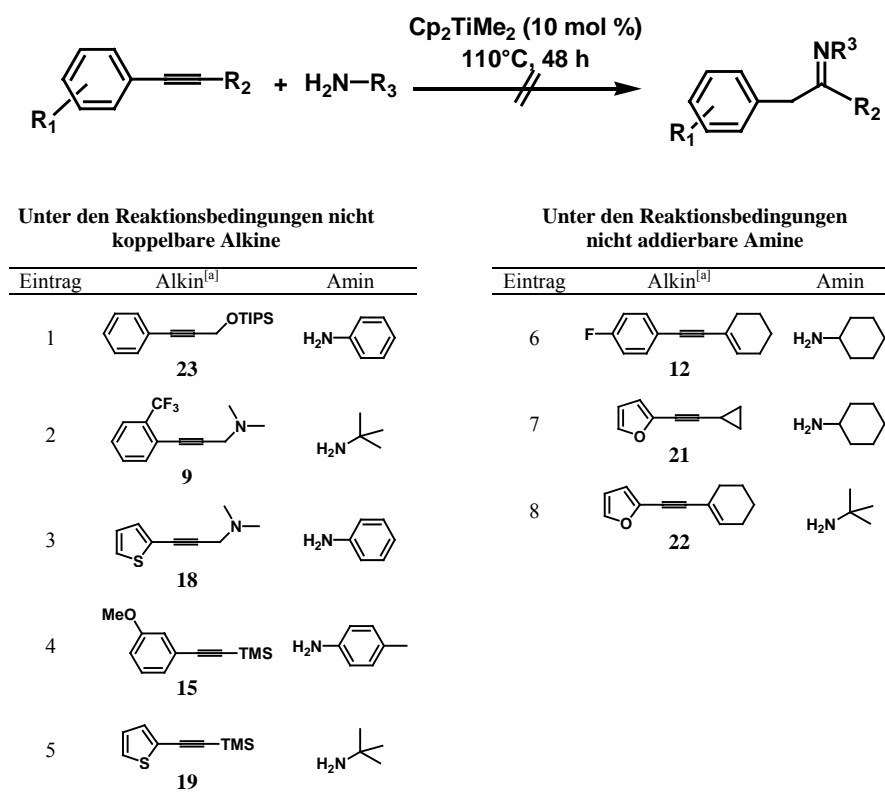
Trotz des hohen Aminierungspotentials gegenüber einer Vielzahl unterschiedlicher Alkine soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass die Hydroaminierung mit Dimethyltitanocen ihre Limitierungen besitzt. Dies zeigt sich deutlich bei den Hydroaminierungsversuchen der in Tabelle **17** zusammengefassten Alkine. So konnten

---

<sup>158</sup> P. Bravo, M. Guidetti, F. Viani, M. Zanda, A. L. Markovsky, A. E. Sorochinsky, I. V. Soloshonok, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12789-12806.

z.B. die Alkine **9**, **15**, **18** und **19** weder mit Alkylaminen wie *tert*-Butylamin (Eintrag 3, 7) noch mit Arylaminen wie Anilin (Eintrag 8) oder *p*-Toluidin (Eintrag 4) zur Reaktion gebracht werden. Auch der TIPS-geschützte Propargylalkohol **23** zeigte nach 48 h Reaktionszeit keinen Umsatz an.

**TABELLE 17.** Weitere Hydroaminierungsversuche.



[a] Reaktionsbedingungen: a) Alkin (2.0 mmol), Amin (2.0 mmol),  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  in Toluol ( $c = 0.37 \text{ mol/L}$ , 0.1 mmol, 5.0 mol %),  $110^\circ\text{C}$ , 48 h. Laut DC bzw. GC (nach Miniaufarbeitung der Hydroaminierungsprobe) kein bzw. sehr geringer Umsatz des Alkins. Eine eventuelle Zersetzung des Alkins unter den Reaktionsbedingungen wurde nicht beachtet. Statt dessen konnten die Acetylene quantitativ zurückgewonnen werden.

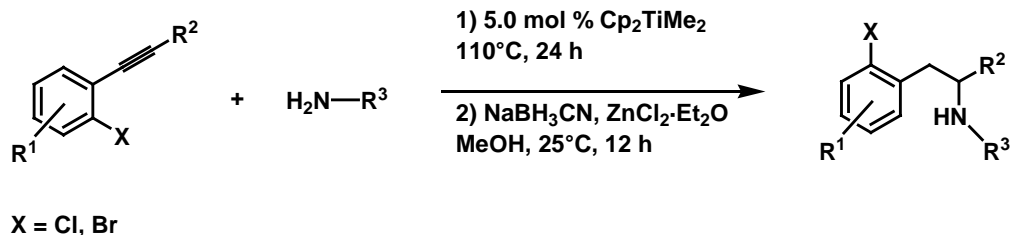
Aber nicht nur Struktur motive des Alkins können eine Hydroaminierungsreaktion unterbinden, sondern auch verschiedene Reste des eingesetzten primärenamins. Es wurde bereits in der Einleitung erwähnt, dass kleine Aminreste zu ungünstigen Gleichgewichtsverschiebungen zwischen dem katalytisch aktiven Titan-Imido-Komplex und seinem Dimer bzw. Bisamido-Komplex führen können. Unter den in Tabelle 17 aufgeführten Bedingungen ist bereits ein sekundäres Alkylamin wie Cyclohexylamin (Eintrag 6, 7) sterisch nicht mehr anspruchsvoll genug, um die erwähnte Gleichgewichtsverschiebung der aktiven Spezies zu verhindern. Hierdurch wird eine Hydroaminierung mit den Alkinen **12** und **21** soweit unterdrückt, dass auch nach 48 h Reaktionszeit kaum ein Umsatz der Alkine festgestellt werden konnte. Das Alkin **12**

konnte allerdings erfolgreich mit dem sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butylamin gekoppelt werden. Eine Addition des *tert*-Butylamins an Alkin **22** schlug hingegen fehl.

#### 4.2.8. SYNTHESE VON PHENETHYLAMIN-DERIVATEN AUS *ORTHO*-HALOGEN-SUBSTITUIERTEN 1-PHENYL-2-ALKYLALKINEN

Nach den Untersuchungen zur Hydroaminierung einfacher heteroaromatischer Alkine wurde im weiteren Verlauf untersucht, ob das entwickelte Eintopfverfahren aus Hydroaminierung und Reduktion auch auf die sterisch anspruchsvolleren *ortho*-Halogen-substituierten Acetylene **26-41** übertragbar ist. Ziel war es hierbei, Phenethylamin-Derivate aufzubauen, deren Folgechemie einen Zugang zu biologisch wichtigen Naturstoffklassen ermöglicht (siehe Kapitel 4.4.). Als Aminkomponenten sollten dabei neben den bereits erfolgreich eingesetzten *tert*-Butylamin, *p*-Anisidin und *p*-Toluidin auch sterisch weniger gehinderte Amine, wie Benzylamine oder primäre Alkylamine zum Einsatz kommen (Tabelle **18**).

Die Hydroaminierungen der Alkine mit Arylaminen sowie *tert*-Butylamin erfolgten dabei wie bisher mit Hilfe des einfachen [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>]-Katalysators. Bei der Verwendung von *tert*-Butylamin wurde aufgrund dessen Flüchtigkeit wieder mit einem Überschuss von drei Äquivalenten gearbeitet. Die Ausbeuten dieses zweistufigen Eintopfverfahrens liegen mit über 70 % (bis auf Eintrag 4) um einiges höher als die entsprechenden Ausbeutewerte aus Tabelle **16**. Dies ist zunächst verwunderlich, wenn man bedenkt, dass die *ortho*-Halogen-substituierten 2-Alkyl-1-arylalkine aus Tabelle **5** aufgrund einer gewissen sterischen Hinderung im eigentlichen Hydroaminierungsschritt langsamer reagieren (Reaktionszeit 24 h) als die entsprechenden Substrate aus Tabelle **3** (Reaktionszeit 12-15 h). Entscheidender für die besseren Ausbeuten in Tabelle **18** ist allerdings der anschließende Reduktionsschritt, bei dem MeOH als Lösungsmittel statt des bisher verwendeten THF benutzt wurde. In der bereits erwähnten Originalliteratur von Kim *et al.* zum zinkmodifizierten Cyanoborhydridreagenz<sup>148</sup> wurde ebenfalls festgestellt, dass je nach verwendetem Lösungsmittel (sowohl THF als auch MeOH wurden untersucht) die Zusammensetzung des weißen Niederschlages in der Reaktionsmischung variierte. Ferner beobachteten die Autoren auch eine Varianz der Ausbeuten je nach eingesetztem Lösungsmittel. Diese Ergebnisse korrelieren mit der hier gemachten Beobachtung einer generellen Ausbeutesteigerung an Amin bei Verwendung von MeOH statt THF.

**TABELLE 18.** Synthese der Phenethylamin-Derivate aus *ortho*-Halogen-substituierten 2-Alkyl-1-phenylalkinen.

Eintrag	Alkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	Eintrag	Alkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	26		74 <sup>[b]</sup>	7	35		94
2	27		83	8	35		71 <sup>[g]</sup>
3	28		58 <sup>[c][d]</sup>	9	37		73
4	29		63 <sup>[g]</sup>	10	38		79
5	29		66 <sup>[c][e]</sup>	11	42		48 <sup>[c][f]</sup>
6	33		73	12	41		91 <sup>[g]</sup>

[a] Reaktionsbedingungen: a) Alkin (4.0 mmol), Amin (4.0 mmol),  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  ( $c = 0.48$  mol/L in Toluol, 0.2 mmol, 5.0 mol %), 110°C, 24 h; b)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (8.0 mmol),  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ( $c = 1.0$  mol/L in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 4.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. Die Ausbeuten beziehen sich auf die reinen, isolierten Produkte. – [b] 10.0 mol %  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  wurden für die Hydroaminierung benutzt. – [c]  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  ( $c = 0.50$  mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %) wurde als Hydroaminierungskatalysator verwendet. – [d] 30 % des Markovnikov-Regioisomers wurden erhalten. – [e] 29 % des Markovnikov-Regioisomers wurden erhalten. – [f] 39 % des Markovnikov-Regioisomers wurden erhalten. – [g] Die Hydroaminierung wurde mit 8.0 mmol Amin durchgeführt.

Für die geplante Addition von Benzylaminen sowie anderen sterisch anspruchslosen Alkylaminen an Acetylene hatte sich der Katalysator [ $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$ ] allerdings bereits als ungeeignet herausgestellt. Um diese Kupplungen dennoch bewerkstelligen zu können,

wurde auf den voluminöseren Katalysator  $[\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2]$  zurückgegriffen.<sup>159</sup> A. Heutling konnte diesen Katalysator erstmals erfolgreich bei Hydroaminierungen mit sterisch wenig gehinderten Alkylaminen sowie Benzylaminen einsetzen.<sup>160</sup> Allerdings führte die Verwendung von sterisch anspruchslosen Aminen führte zu geringen Regioselektivitäten bei Additionsreaktionen an unsymmetrische Alkine.

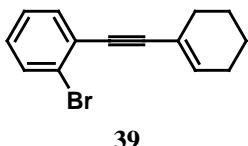
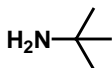
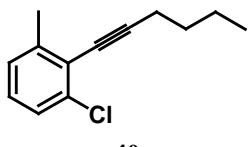
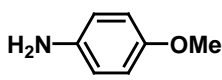
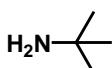
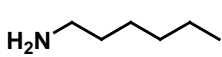
Mit  $[\text{Cp}_2^*\text{TiMe}_2]$  gelang z.B. die Kupplung des Alkins **29** mit *n*-Hexylamin in einer hervorragenden Gesamtausbeute von 96 %. Wie bei vorhergehenden Hydroaminierungen wurde jedoch bei dieser Reaktion zusätzlich das Markovnikov-Produkt gebildet. Die Selektivität war allerdings mit 2.3:1 zugunsten des Anti-Markovnikov-Produktes deutlich besser als bei den bisher publizierten Hydroaminierungen mit  $[\text{Cp}_2^*\text{TiMe}_2]$ . Die saubere Reaktion und die hohe Gesamtausbeute ermöglichten nach säulenchromatographischer Trennung die Isolation des gewünschten Phenethylamin-Derivates **93** in 66 % Ausbeute. Etwas schlechter war die Selektivität bei der Verwendung von *p*-Methoxybenzylamin und Alkin **28** (1.9:1). Beim Einsatz des Benzylether-geschützten Alkins **42** fiel das Verhältnis gar auf 1.2:1 ab, was zum Teil mit einer Präkoordination des Katalysators an den Benzylethersauerstoff mit anschließender Begünstigung der Markovnikov-Addition erklärt werden könnte.

Trotz der teilweise sehr guten Ausbeuten soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass nicht alle *ortho*-Halogen-substituierten Alkine geeignete Substrate für die Titanocen-katalysierte Hydroaminierung darstellen. In Tabelle **19** sind vier durchgeführte Reaktionen aufgelistet, bei denen entweder kein Aminprodukt (Eintrag 1) isoliert werden konnte oder die Hydroaminierung erst gar nicht ablief (Eintrag 2, 3, 4). Im ersten Fall konnte das Alkin **39** zwar nach 48 h nicht komplett umgesetzt werden, dennoch wurde versucht, durch einen anschließenden Reduktionsschritt das gewünschte Amin zu isolieren. Während dieses Reduktionsschrittes zeigte sich allerdings schnell, dass die Hydroaminierung sehr unsauber verlaufen sein musste, da eine Vielzahl von Peaks im GC der aufgearbeiteten Reaktionsmischung festgestellt wurden. Da auch ein GC-MS keinen Hinweis auf das Produkt lieferte, wurde auf eine weitere Reinigung des Produktgemisches verzichtet.

<sup>159</sup> J. E. Bercaw, R. H. Marvich, L. G. Bell, H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1219.

<sup>160</sup> A. Heutling, S. Doye, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1961.

**TABELLE 19.** Weitere Hydroaminierungsversuche mit *ortho*-Halogen-substituierten 2-Alkyl-1-phenylalkinen.

Eintrag	Alkin <sup>[a]</sup>	Amin	Bedingungen
1	 <b>39</b>	 (12.0 mmol)	a) Cp <sub>2</sub> TiMe <sub>2</sub> ( <i>c</i> = 0.48 mol/L in Toluol, 0.2 mmol, 5.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH <sub>3</sub> CN (8.0 mmol), ZnCl <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O ( <i>c</i> = 1.0 mol/L in Et <sub>2</sub> O, 4.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h <sup>[b]</sup>
2	 <b>40</b>		Cp <sub>2</sub> TiMe <sub>2</sub> ( <i>c</i> = 0.48 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 72 h <sup>[c]</sup>
3	<b>40</b>	 (12.0 mmol)	Cp <sub>2</sub> TiMe <sub>2</sub> ( <i>c</i> = 0.48 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 72 h <sup>[c]</sup>
4	<b>40</b>		Cp <sup>*</sup> <sub>2</sub> TiMe <sub>2</sub> ( <i>c</i> = 0.50 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 72 h <sup>[c]</sup>

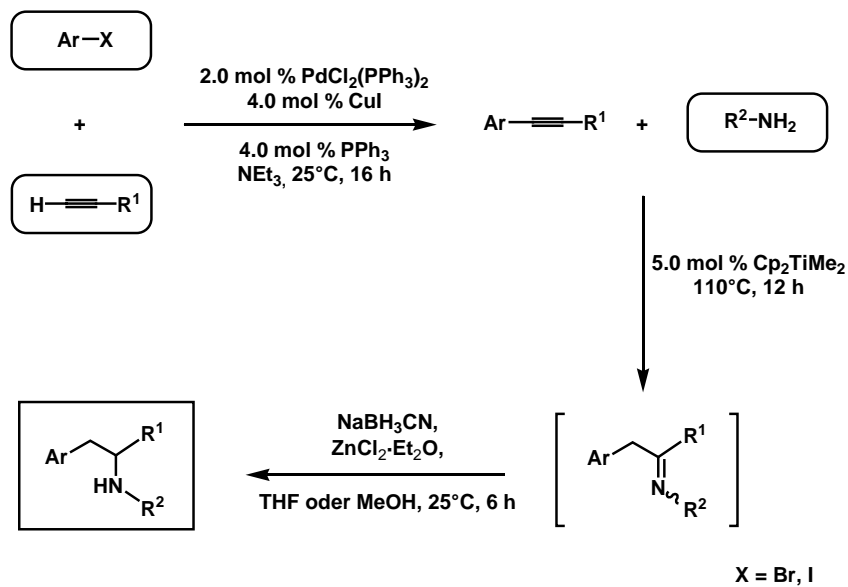
[a] 4.0 mmol Alkin wurden eingesetzt. – [b] Kein kompletter Umsatz nach 48 h Hydroaminierung. Anschließende Reduktion brachte jedoch nur ein nicht trennbares Produktgemisch, ohne Hinweis auf das gewünschte Produkt (GC-MS). – [c] Kein merklicher Umsatz nach 72 h Reaktionszeit detektierbar.

Bei Verwendung des *ortho*-disubstituierten Alkins **40** wurde festgestellt, dass die sterische Hinderung in unmittelbarer Umgebung der Dreifachbindung offensichtlich zu groß ist für eine Addition des Titan-Imido-Komplexes. In keinem der drei in Tabelle 19 aufgeführten Beispiele konnte nach 72 h Reaktionszeit ein merklicher Umsatz festgestellt werden.

Trotz dieser letzten Fehlversuche kann zusammenfassend gesagt werden, dass es gelungen ist, ein breit einsetzbares Eintopfverfahren zur Synthese von 2-Arylethylamin-Derivaten zu entwickeln (Schema 29). Es konnte ferner gezeigt werden, dass allein durch die Verwendung zweier einfacher Titanocen-Katalysatoren zahlreiche, unterschiedlich funktionalisierte Alkine sowohl mit voluminösen als auch sterisch anspruchloseren Aminen in teilweise hervorragenden Ausbeuten umsetzbar sind. Berücksichtigt man die vorgeschaltete katalytische Sonogashira-Kupplung, so sind zum Beispiel rein rechnerisch aus einem Pool von 20 Arylhalogeniden, 20 terminalen Alkinen und 20 primären Aminen 8000 verschiedene 2-Arylethylaminstrukturen herstellbar, was nicht zuletzt die synthetische Flexibilität des Verfahrens unterstreicht. Die einzelnen Synthesebausteine werden dabei in einer Art "Baukastenprinzip" sukzessive miteinander gekoppelt (Schema 29). Zentrale Bedeutung kommt hierbei der intermolekularen Hydroaminierung zu, da sie die regioselektive Addition des primären



Amins an die unsymmetrische Dreifachbindung ermöglicht und somit den Weg zu Phenethylaminstrukturen ebnet, die auf anderen synthetischen Wegen nicht so ohne weiteres zugänglich sind.



**SCHEMA 29.** Dreistufensynthese der 2-Arylethylaminderivate.

### 4.3. CYCLOPROPYL-IMIN-UMLAGERUNG

#### 4.3.1. BEOBACHTETE UMLAGERUNG BEI DER HYDROAMINIERUNG EINES ALKINS

Die Cyclopropyl-Imin-Umlagerung wurde zuerst 1977 von R. V. Stevens beschrieben<sup>161</sup> und später von zahlreichen Arbeitsgruppen erweitert.<sup>162</sup> Da die durch die Umlagerung generierten  $\Delta^2$ -Pyrroline teilweise wertvolle Syntheseintermediate auf dem Weg zu verschiedenen Naturstoffen sind, wurde die Umlagerungssequenz in einige Totalsynthesen eingebettet, wie z.B. die von ( $\pm$ )-Lycorin,<sup>163</sup> (-)-Slaframin<sup>164</sup> oder ( $\pm$ )-Dehydrotubifolin.<sup>165</sup> Eher zufällig wurde diese Umlagerung bei der Hydroaminierung des Alkins **14** mit *tert*-Butylamin beobachtet. Da bei einer Versuchsdurchführung nach 15 h kein kompletter Umsatz des Alkins **14** erzielt werden konnte, wurden weitere 5 mol % des [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>]-Katalysators zur Reaktionsmischung gegeben und für zusätzliche 15 h auf 110°C erhitzt. Nach anschließender Reduktion wurde ein Produkt in 45 % Ausbeute isoliert, bei dem sich durch spektroskopische Analyse herausstellte, dass der ursprüngliche Cyclopropylring nicht mehr vorhanden war. Genauere Untersuchung mit Hilfe der <sup>13</sup>C-DEPT-Spuren sowie des zweidimensionalen HMQC (Ausschnitte aus dem HMQC siehe Anhang B) ergaben, dass es sich um die umgelagerte Pyrrolidinverbindung **190** handelte. Später durchgeführte Wiederholungen der Reaktion (ebenfalls mit späterer Zugabe einer zusätzlichen Katalysatormenge) unter gleichen Versuchsbedingungen ergaben allerdings immer wieder das sekundäre Amin **67** mit intaktem Cyclopropylring (Schema **30**).

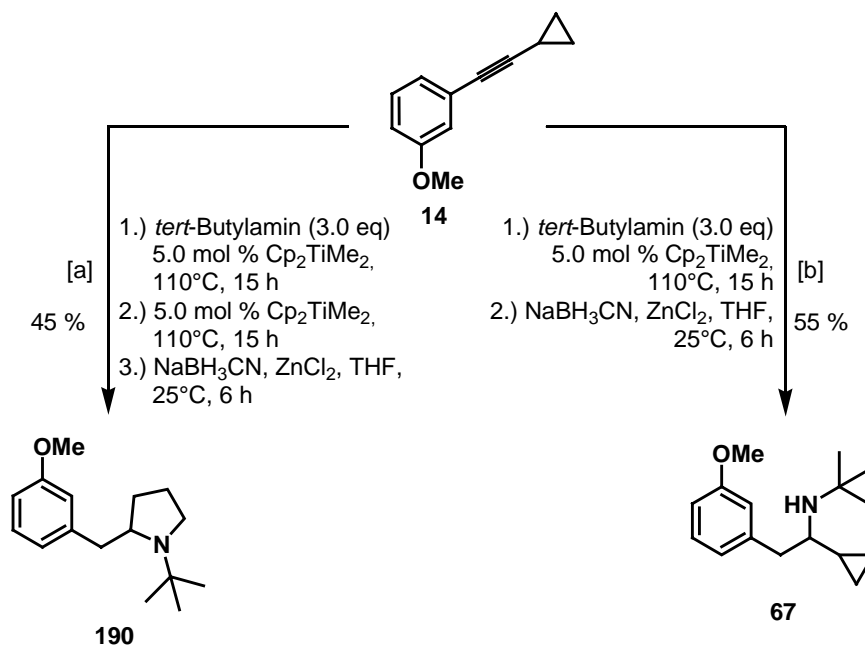
<sup>161</sup> a) R. V. Stevens, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 193. b) R. V. Stevens in *Total Synthesis of Natural Products*, J. ApSimon, Wiley New York, **1977**, Vol. 3, 439.

<sup>162</sup> a) H. W. Pinnick, Y.-H. Chang, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 837. b) H. H. Wassermann, R. P. Dion, *Ibid* **1982**, *23*, 1413. c) H. H. Wassermann, R. P. Dion, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3409. d) H. H. Wassermann, R. P. Dion, J. M. Fukuyama, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3203. e) H. H. Wassermann, R. P. Dion, J. M. Fukuyama, *Heterocycles* **1989**, *28*, 629. f) M. Vaultier, P. H. Lambert, R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 449. g) R. K. Boeckman, Jr., P. F. Jackson, J. P. Sabatucci, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2192. h) R. K. Boeckman, Jr., J. P. Sabatucci, S. W. Goldstein, D. M. Springer, P. F. Jackson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3740. i) R. K. Boeckman, Jr., S. W. Goldstein, M. A. Walters in *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*, W. H. Pearson, Ed., JAI: Greenwich **1990**, Vol. 1, S. 1.

<sup>163</sup> R. B. Boeckman, Jr., S. W. Goldstein, M. A. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8250.

<sup>164</sup> W. H. Pearson, S. C. Bergmeier, J. P. Williams, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3977.

<sup>165</sup> V. R. Rawal, C. Michoud, R. F. Monestel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030.



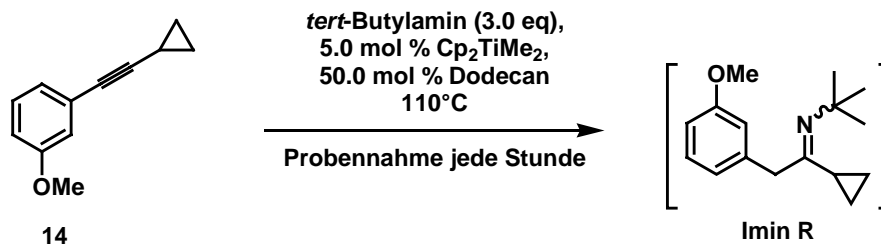
[a] Es wurden 2.0 mmol des Alkins **14** eingesetzt. Das Reaktionsergebnis konnte nicht reproduziert werden. – [b] Es wurden 2.0 mmol des Alkins **14** eingesetzt. Das Reaktionsergebnis wurde bei späteren Durchführungen immer wieder reproduziert.

**SCHEMA 30.** Beobachtete Cyclopropyl-Imin-Umlagerung bei der Hydroaminierungs-Reduktionssequenz.

Die schlechten Ausbeuten beider Versuche haben zwei unterschiedliche Gründe. Zum einen verliefen die Hydroaminierungen recht unsauber, was spätere GC-Untersuchungen der Reaktion belegten (siehe hierzu GC-Analyse im Anhang C). Zum anderen wurden die Reduktionen zur Reproduzierung des Umlagerungsergebnisses jeweils in THF durchgeführt. Bei den Versuchsdurchführungen zu Tabelle **18** hatte sich aber bereits gezeigt, dass bei Durchführung der anschließenden Reduktion unter Verwendung des Lösungsmittels MeOH deutlich bessere Ausbeuten an sekundärem Amin erzielt werden können.

### 4.3.2. KINETISCHE UNTERSUCHUNG DER HYDROAMINIERUNG

Um mehr Erkenntnisse über den Verlauf der Hydroaminierung von Alkin **14** mit *tert*-Butylamin zu bekommen, wurde eine kinetischen Untersuchung der Reaktion durchgeführt. Jede Stunde wurde einer Reaktionsprobe entnommen und der Umsatz des Alkins **14** im Vergleich zu dem hinzugegebenen internen Standard Dodecan per Gaschromatographie ermittelt.



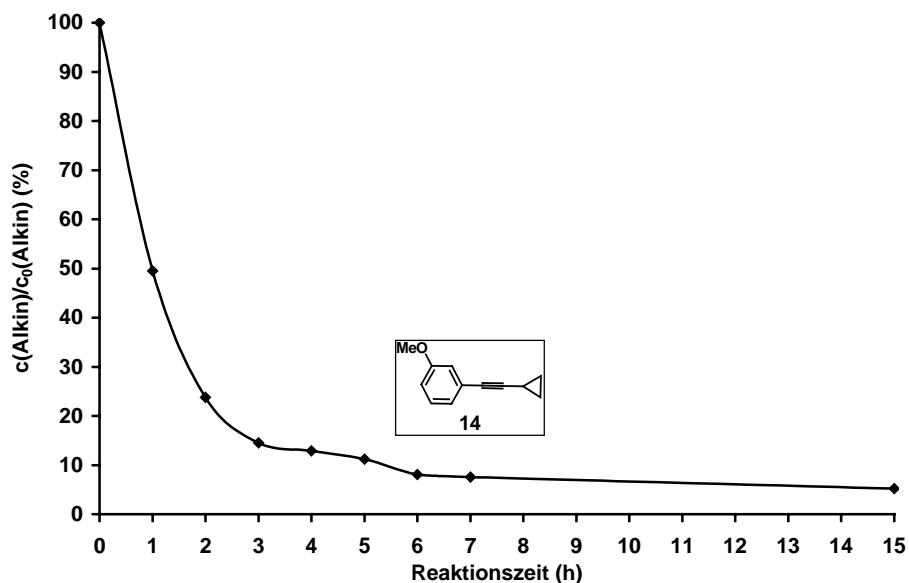
Reaktionsbedingungen: Alkin (2.4 mmol), *tert*-Butylamin (760  $\mu\text{L}$ , 7.2 mmol),  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  (703  $\mu\text{L}$ ,  $c = 0.171 \text{ mol/L}$  in Toluol, 0.12 mmol, 5.0 mol %), Dodecan, (273  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol, 50 mol %),  $110^\circ\text{C}$ . Jede Stunde wurde eine Probe von 80  $\mu\text{L}$  entnommen und an  $\text{SiO}_2$  (100 mg) in Essigester (1 mL) für 30 min hydrolysiert. Nach Filtration und mehrmaligen Waschen mit Essigester (insgesamt 1 mL) wurde eine Probe des Filtrates (2  $\mu\text{L}$ ) in das GC eingespritzt.

**SCHEMA 31.** Bedingungen der kinetischen Untersuchungen der Hydroaminierung des Alkins **14** mit *tert*-Butylamin.

Zur besseren Verdeutlichung ist das nach 7 h Reaktionszeit aufgenommene Gaschromatogramm in Anhang C dargestellt (Abbildung **18**). Vergleicht man dieses Chromatogramm mit der GC-Probe des Alkins **2** in Anhang D, so fällt auf, dass in Abbildung **19** neben den Eduktkomponenten nur noch ein Peak für das entsprechende Imin zu finden ist. Die Reaktion des Alkins **2** mit *p*-Touidin verläuft also selbst nach 11 h noch ohne die Bildung von Nebenprodukten. Das trifft in keinem Fall auf die Umsetzung des Alkins **14** mit dem im Überschuss angebotenen *tert*-Butylamin zu. Die Fülle von Peaks nach nur 7 h Reaktionszeit ist ein deutliches Indiz für eine unsauber verlaufende Hydroaminierung, die nicht allein mit einer konkurrierenden Umlagerung erklärt werden kann.

Bei einer parallel verlaufenden Reaktion ohne Probenentnahme konnte nach der anschließenden Reduktion wiederum nur das Amin **67** in einer Ausbeute von 52 % isoliert werden. Diese geringe Ausbeute sowie das Nichtvorhandensein des Umlagerungsproduktes lassen wie die GC-Probe auf weitere Nebenreaktionen unter den gewählten Bedingungen schließen.

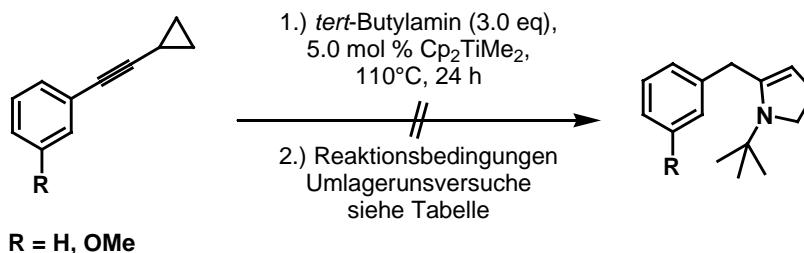
Die in Anhang C ermittelte relative Alkinkonzentration  $c_{\text{Alkin}}/c_{\text{Alkin}}^0$  wurde in Abbildung **9** als graphische Auftragung gegen die Reaktionszeit in Stunden dargestellt. Zunächst fällt auf, dass der Graph auch nach 15 h Reaktionszeit noch kein kompletter Umsatz des Alkins **14** anzeigt. Die Umsetzung verläuft anfangs zwar recht schnell, kommt aber nach 7 h fast zum Stillstand. Dieses Phänomen wurde bei mehreren Hydroaminierungen von *tert*-Butylamin mit verschiedenen Heteroarylacetylenen beobachtet. In manchen Fällen konnte bei Reaktionskontrollen per Dünnschicht auch nach 24 h noch eine Restmenge an Acetylen detektiert werden. Erst eine nachträgliche Zugabe einer gewissen Katalysatormenge brachte dann einen vollständigen Umsatz.



**ABBILDUNG 9.** Zeitlicher Verlauf der relativen Alkinkonzentration des Acetylens **14** bei der Umsetzung mit *tert*-Butylamin.

### 4.3.3. UMLAGERUNGSVERSUCHE MIT ADDITIVEN

Bei zahlreichen Cyclopropyl-Imin-Umlagerungen in der Literatur wurde der Zusatz verschiedener saurer Additive zur Reaktionsmischung für eine erfolgreiche Durchführung dieser Umsetzung beschrieben.<sup>164,165</sup> So konnten z.B. Rawal *et al.* ein Benzyliminocyclopropylsystem entweder durch Zusatz von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  bei hohen Temperaturen ( $120^\circ\text{C}$ ) oder durch eine Kombination aus  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  und  $\text{NaI}$  bei geringeren Temperaturen ( $60^\circ\text{C}$ ) zur Umlagerung bringen. Eine *in-situ*-Anwendung dieser Bedingungen auf die durch vorherige Hydroaminierung gewonnenen Imine (Tabelle **20**) brachte allerdings keinerlei Hinweise auf ein durch Umlagerung gebildetes  $\Delta^2$ -Pyrrolin. Nach 48 h Reaktionszeit des anschließenden Umlagerungsversuches wurde per  $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektrum nachgewiesen, dass die Cyclopropylprotonen bei den typischen Hochfeldverschiebungen zu finden waren. Das Spektrum lieferte allerdings keinen Hinweis auf ein Enaminproton. Eine Reduktion mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (4.0 mmol) in  $\text{MeOH}$  bei Eintrag 1 in Tabelle **20** bzw. mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (4.0 mmol),  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ( $c = 1.0$  mol/L in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.0 mmol) in  $\text{MeOH}$  bei Eintrag 4 lieferte nach 12 h bei  $25^\circ\text{C}$  ausschließlich die nicht umgelagerten 2-Aryl-1-cyclopropyl-ethylaminprodukte.

**TABELLE 20.** Umlagerungsversuche durch Zugabe von sauren Additiven.

Eintrag	R =	Reaktionsbedingungen der Umlagerungsversuche <sup>[a]</sup>
1	H	ZnCl <sub>2</sub> (1 eq), THF, 48 h, 25°C
2	H	NH <sub>4</sub> Cl (cat), MeCN, 48 h, 180°C
3	H	Me <sub>3</sub> SiCl (cat), NaI (cat), DMF, 48 h, 60°C
4	OMe	ZnCl <sub>2</sub> (1 eq), THF, 48 h, 25°C
5	OMe	NH <sub>4</sub> Cl (cat), MeCN, 48 h, 180°C
6	OMe	Me <sub>3</sub> SiCl (cat), NaI (cat), DMF, 48 h, 60°C

[a] Reaktionsbedingungen der vorgeschalteten Hydroaminierung: Alkin (2.0 mmol), *tert*-Butylamin (6.0 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> ( $c = 0.37$  mol/L in Toluol, 0.1 mmol, 5.0 mol %), 110°C, 24 h.

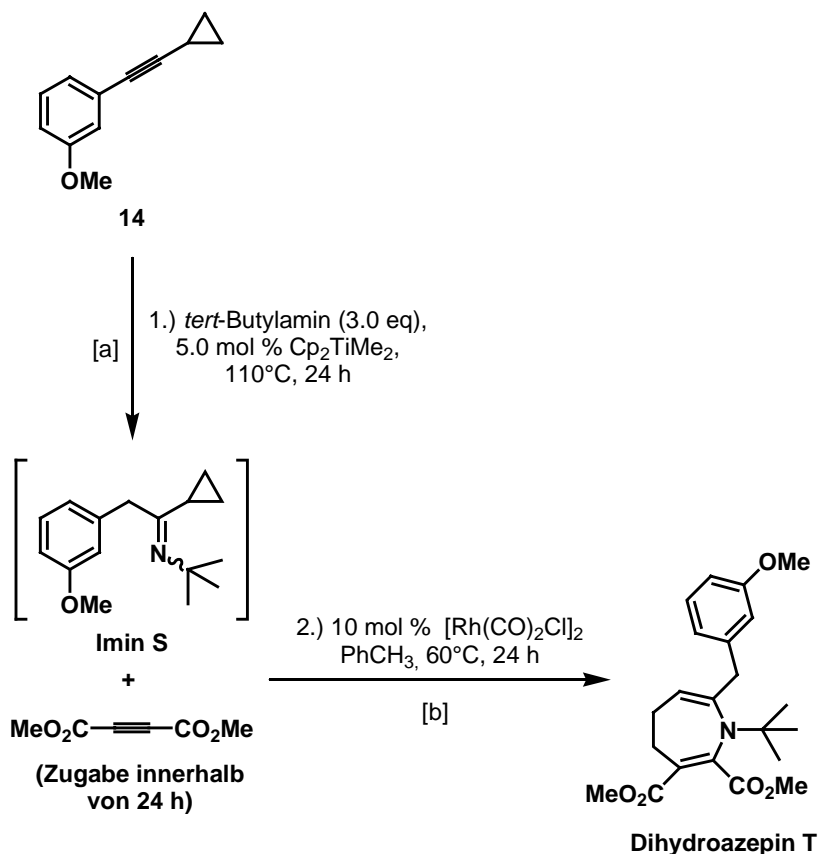
Auch die Verwendung der Lewis-Säure ZnCl<sub>2</sub>, die ebenfalls ursächlich für die beobachtete Umlagerung zum Pyrrol **190** sein konnte, brachte keine entscheidenden Erkenntnisse zu dieser Umlagerungsreaktion (Eintrag 1, 4).

#### 4.3.4. VERSUCH EINER [5+2]-CYCLOADDITION

Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten der Umlagerungsreaktion wurde im weiteren Verlauf nach alternativen Folgereaktionen für die durch die Hydroaminierung gewonnenen Cyclopropyl-Imin-Systeme gesucht.

Ein vielversprechender Ansatz bestand dabei in einer Übergangsmetallkatalysierten [5+2]-Cycloaddition mit geeigneten Alkenen oder Alkinen. P. A. Wender beschrieb z.B. die Nutzung solcher Cyclopropyl-Imin-Einheiten zum Aufbau von Dihydroazepinen.<sup>166</sup> Dabei wurde ein luftempfindlicher dimerer Rhodium-Komplex als katalytisches System eingesetzt. Genau mit diesem System wurde versucht, dass durch Hydroaminierung gewonnene Imin **S** mit Acetylen-carbonsäuredimethylester zur Reaktion zu bringen (Schema **32**).

<sup>166</sup> P. A. Wender, T. M. Pedersen, M. J. C. Scanio, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15154.



[a] Reaktionsbedingungen: Alkin **14** (4.0 mmol), *tert*-Butylamin (12.0 mmol)  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  ( $c = 0.171$  mol/L in Toluol, 0.2 mmol, 5.0 mol %), 110°C, 24 h. – [b] Reaktionsbedingungen: Es wurden  $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$  (0.4 mmol, 10 mol %) und Toluol (5 mL) zum Hydroaminierungsgemisch gegeben, auf 60°C erwärmt und über eine Spritzenpumpe innerhalb von 24 h eine Lösung von Acetylendicarbonsäuredimethylester in Toluol (5 mL,  $c = 1.6$  mol/L, 8.0 mmol) zugegeben.

**SCHEMA 32.** Versuch einer [5+2]-Cycloaddition des Cyclopropylimins **S** mit Acetylendicarbonsäurediethylester.

Nach 24 stündiger Zugabe des Acetylens wurde die Reaktionsmischung säulenchromatographisch gereinigt. Mehrere Mischfraktionen wurden spektroskopisch untersucht, ohne einen Hinweis auf das gewünschte Dihydroazepin **T** zu liefern. Neben dem Imin **S** konnte nur das durch Hydrolyse gebildete Keton sowie der überschüssige Acetylendicarbonsäureester identifiziert werden. Weitere Versuchsdurchführungen, unter anderem auch mit Phenylcyclopropylacetylen, lieferten ebenfalls keine Hinweise auf das gewünschte Cycloadditionsprodukt. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde zunächst auf weitergehende Studien zur Umlagerung bzw. Cycloaddition der gebildeten Cyclopropylimine verzichtet. Statt dessen wurde im weiteren Verlauf nach alternativen Folgereaktionen für die durch die Hydroaminierung gebildeten Produkte gesucht.

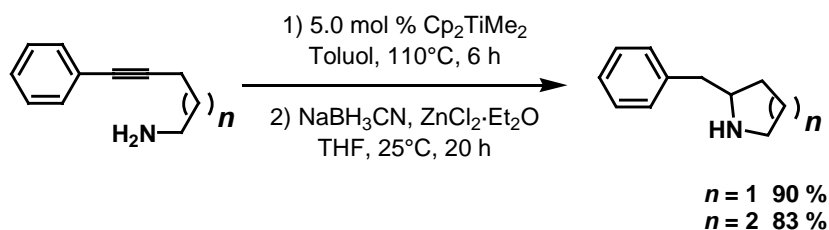
## 4.4. SYNTHESE VON INDOLINDERIVATEN

### 4.4.1. MÖGLICHE SYNTHESEROUTE

Durch das entwickelte Eintopfverfahren aus Hydroaminierung gefolgt von einer direkten Reduktion der gebildeten Imine war es unter anderem gelungen Phenethylamin-Derivate mit einem *ortho*-Halogen-Substituenten im Aromaten aufzubauen (Tabelle 18). Diese Verbindungen wiederum sollten aufgrund der im Molekül verbliebenen Funktionalität die Möglichkeit einer interessanten Folgechemie bieten. Neben möglichen katalytischen intermolekularen C-C-Kupplungsreaktionen ist ebenfalls eine intramolekulare Kupplung des Aromaten zum sekundären Amin denkbar. Diese Ringschlussreaktion könnte z.B. durch Verwendung eines Palladiumkatalysators unter Hinzugabe eines geeigneten Liganden bewerkstelligt werden. Eine solche Aminierungsreaktion wurde besonders intensiv in den Arbeitskreisen von Buchwald und Hartwig untersucht.<sup>167</sup>

Berücksichtigt man die bereits vorher durchgeführte Sonogashira-Kupplung sowie die Sequenz aus Hydroaminierung und Reduktion, so ließen sich bei einer erfolgreichen Ringschlussreaktion aus käuflichen Substanzen in einer einfachen, kurzschrittigen Sequenz unterschiedliche Indolinderivate darstellen (Abbildung 10).

Aber nicht nur der Aufbau von Verbindungen mit Indolingerüst ist denkbar. Verwendet man statt der intermolekularen die intramolekulare Variante der Hydroaminierung, so lassen sich z.B. aus geeigneten 1-Aminoalkyl-2-phenylalkinen zunächst Pyrrolidin- bzw. Piperidinsysteme mit Phenethylaminsubstruktur aufbauen (Beispiel in Schema 33).<sup>60</sup>

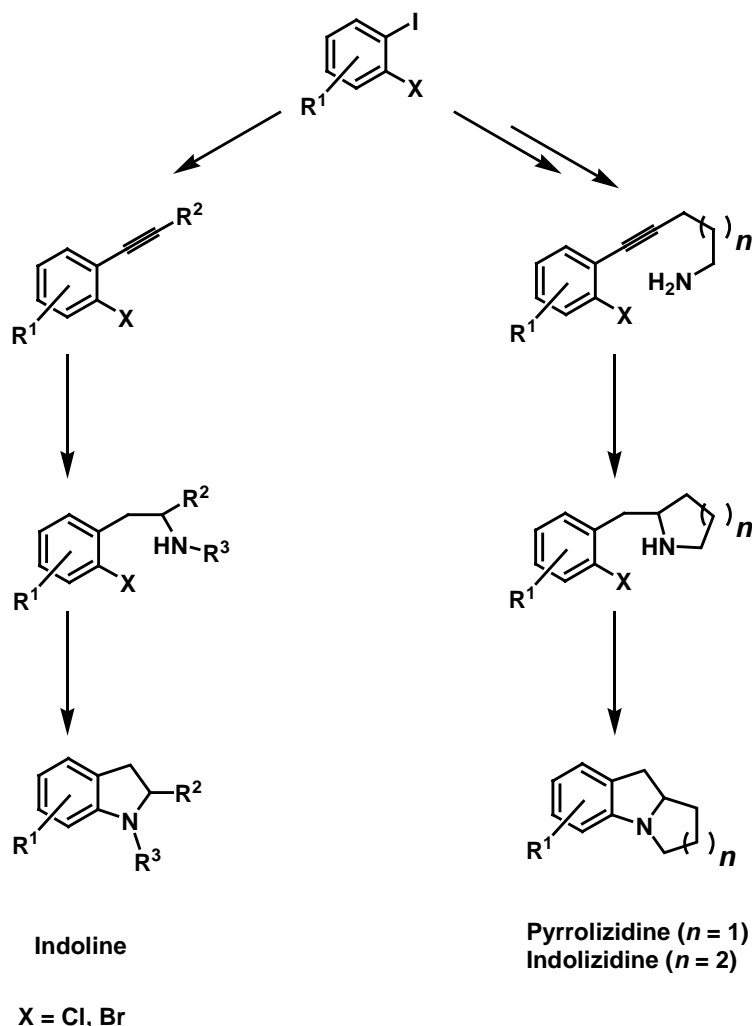


**SCHEMA 33.** Repräsentatives Beispiel einer Synthese von Phenethylaminderivaten ausgehend von 1-Aminoalkyl-2-phenyl-alkinen.

<sup>167</sup> Übersichtsartikel zur Pd-katalysierten Aminierung von Arylhalogeniden: a) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329. b) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. c) M. Beller, T. H. Riermeier, *Transition Metals for Organic Synthesis*, (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Vol. 2, S. 184-194. d) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805. e) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125. f) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131.



Besitzen diese Ringsysteme ebenfalls einen *ortho*-Halogen-Substituenten am Aromaten, so ist durch eine anschließende Ringschlussreaktion ebenfalls der Aufbau von Pyrrolizidin- und Indolizidinderivaten denkbar, welche neben den Indolinen aus biologischer und synthetischer Sicht interessante Struktur motive darstellen.<sup>168</sup>



**ABBILDUNG 10.** Ein flexibler Syntheseweg zu Indolin-, Indolizidin- und Pyrrolizidinderivaten aus 1-Brom- bzw. 1-Chlor-2-Iodbenzolen, terminalen Alkinen und primären Aminen.

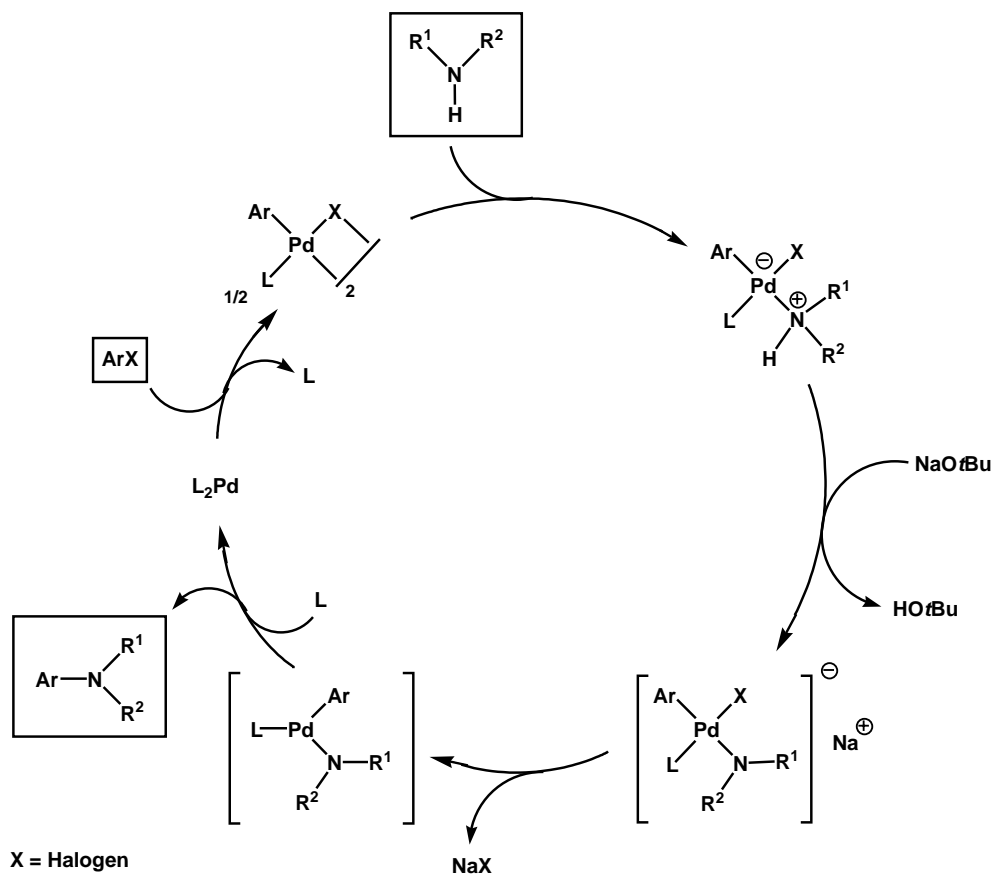
#### 4.4.2. ERSTE RINGSCHLUßVERSUCHE

Die palladium-katalysierte Aminierung von Arylbromiden,<sup>169</sup> -iodiden<sup>170</sup> und triflaten<sup>171</sup> mit primären und sekundären Aminen stellte sich unabhängig voneinander in den

<sup>168</sup> M. Hesse, *Alkaloide*, Verlag Helvetica Chimica Acta Zürich, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.

<sup>169</sup> a) M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927. b) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348. c) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609. d) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215. e) S.

Arbeitskreisen Buchwald und Hartwig als breit einsetzbares synthetisches Werkzeug zur Herstellung von Arylaminen heraus. Dabei konnte die Umsetzung sowohl inter- als auch intramolekular durchgeführt werden. Basierend auf detaillierten Studien der Reaktivität einiger potentieller Intermediate des Katalysezyklus postulierten beide Arbeitskreise einen allgemein akzeptierten Mechanismus für diese Palladium-katalysierte Reaktion (Schema 34).<sup>172</sup>



**SCHEMA 34.** Von Buchwald und Hartwig postulierter Mechanismus der Aminierung von Arylhalogeniden.

Der Katalysezyklus startet mit einer oxidativen Addition des Arylhalogenides an den Pd(0)-Komplex. Nach Koordination des Amins an das Metallzentrum erfolgt die Deprotonierung des Aminstickstoffes durch die hinzugegebene Base. Der entstehende Amidokomplex, der nur bei niedrigen Temperaturen stabil ist, gibt unter den

Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240. f) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.

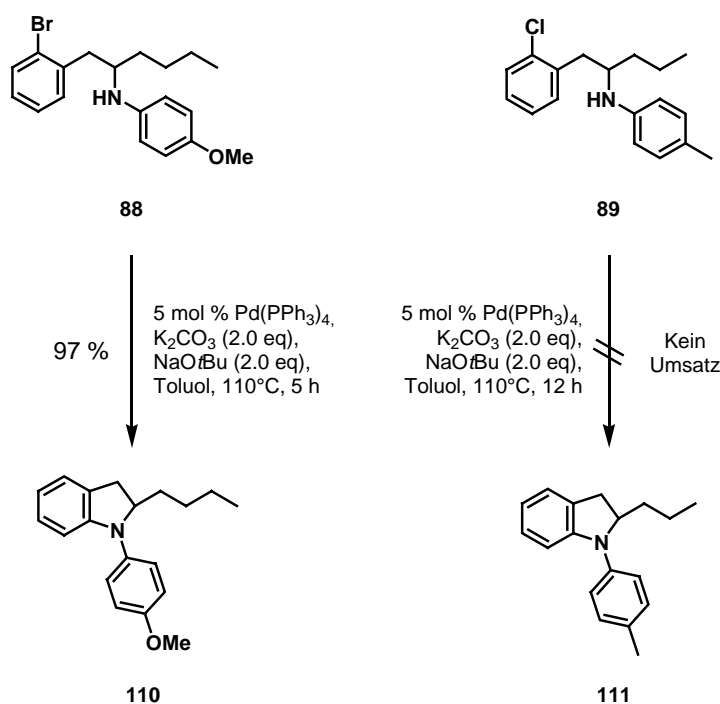
<sup>170</sup> J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1133.

<sup>171</sup> a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264. b) J. Louie, M. S. Driver, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1268.

<sup>172</sup> a) R. A. Wiedenhöfer, H. A. Zhong, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2745. b) J. Louie, F. Paul, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1996**, *15*, 2794.

Reaktionsbedingungen das Halogenid ab, wodurch sich der dreifach koordinierte Palladium-Amido-Komplex bildet. Eine anschließende reduktive Eliminierung des Produktes führt zur Regeneration der katalytisch aktiven Pd(0)-Spezies.

Buchwald *et al.* nutzten die Reaktion ebenfalls zum Aufbau der hier angestrebten Indolingrundgerüste. Dabei erhielten sie die besten Ausbeuten durch Verwendung einer Kombination aus zwei Basen (NaOtBu und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).<sup>173</sup> Aufbauend auf diesen Resultaten wurde versucht, das *ortho*-Brom-substituierte Amin **88** zum entsprechenden Indolin umzusetzen (Schema 35). Nach nur 5 h Reaktionszeit konnte das gewünschte Cyclisierungsprodukt **110** in einer Ausbeute von 97 % isoliert werden. Ein Vergleichsexperiment, bei dem das *ortho*-Chlor-substituierte Amin **89** analog zu Amin **111** umgesetzt werden sollte, zeigte, dass die *ortho*-Chlor-substituierten Verbindungen unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht zu den gewünschten Produkten umgesetzt werden können. Dieses Beispiel unterstrich, dass das vorliegende katalytische System nicht mehr reaktiv genug ist, um in die vergleichsweise reaktionsträgere C-Cl-Bindung zu insertieren.



SCHEMA 35. Erste Ringschlussversuche.

<sup>173</sup> a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456. b) J. P. Wolfe, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525.

Trotz dieser Schwierigkeiten stehen gerade aus der jüngeren Literatur eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden zur Aminierung von Arylchloriden zur Verfügung.<sup>174</sup> Hierbei wurden neben Palladiumkatalysatoren in Kombination mit sterisch anspruchsvollen einzähligen oder zweizähligen Phosphanliganden auch verschiedene Nickelverbindungen eingesetzt.<sup>175</sup> Beide Verfahren besitzen trotz der Breite ihrer Anwendbarkeit einige Nachteile. Die eingesetzten tertiären Phosphane sind oftmals luftempfindlich oder neigen zur P-C-Bindungsspaltung bei erhöhten Temperaturen, so dass oftmals mit einer höheren Menge an Phosphan gearbeitet werden muss.<sup>176</sup> Die Nickelverfahren arbeiten entweder ebenfalls mit luftempfindlichen Verbindungen wie Ni(COD)<sub>2</sub> oder stellen in einer vorgeschalteten *in-situ*-Reaktion die nötige Ni(0)-Spezies erst her, bevor die Edukte zugegeben werden.

Die erstmals von Arduengo *et al.* isolierten N-heterocyclischen Carbene erwiesen sich in ersten Studien als vielseitige, stabile Ligandensysteme, welche in der Lage sind, tertiäre Phosphane bei katalytischen Prozessen nicht nur zu ersetzen, sondern in einigen Fällen noch zu übertreffen.<sup>177,178</sup> So z.B. können die Carbene aufgrund ihrer günstigen HOMO-LUMO Aufspaltung sowohl starke Hin- und Rückbindungen zum Palladium ausbilden (vergleichbar der Situation beim CO). Es entstehen elektronenreiche, stabile Palladium-Komplexe, so dass bereits geringe Stoffmengen des Carbenliganden effektiv eine mögliche Aggregation des Pd(0) verhindern können.

Die Arbeitsgruppe um Nolan nutzte diese positiven Effekte, indem sie in zahlreichen Kupplungsreaktionen wie Stille,<sup>179</sup> Suzuki-Miyaura,<sup>180</sup> Kumada<sup>181</sup> und Hiyama<sup>182</sup> Phosphanliganden durch geeignete Carbene ersetzte. Aber auch für die Aminierung von

---

<sup>174</sup> Beispiele zur Aminierung von Arylchloriden: a) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *120*, 7369. b) T. H. Riermeier, A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **1997**, 4301. c) N. P. Reddy, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4807. d) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722. e) T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Kole, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367. f) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2413. g) X. Bei, T. Uno, J. Norris, H. W. Turner, W. H. Weinburg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *Organometallics* **1999**, *18*, 1840. h) X. Bei, A. S. Guram, H. W. Turner, W. H. Weinburg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1237. i) S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423.

<sup>175</sup> a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054. b) E. Brenner, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5359.

<sup>176</sup> J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke in *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*; University Science, Mill Valley, CA, **1987**.

<sup>177</sup> A. J. Arduengo, III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

<sup>178</sup> a) M. Regitz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 725. b) W. A. Herrmann, C. Kocher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2163. b) A. J. Arduengo, III, R. Kafczyk, *Chem. Zeit.* **1998**, *32*, 6.

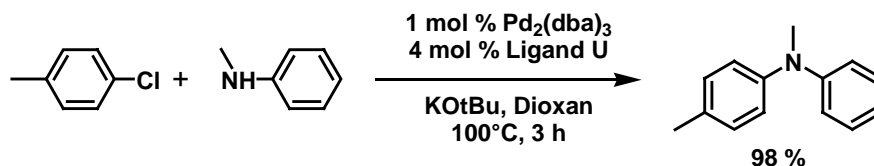
<sup>179</sup> G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 119.

<sup>180</sup> C. Zhang, J. Huang, M. T. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804.

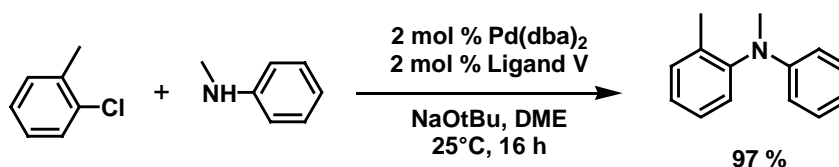
<sup>181</sup> J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889.

<sup>182</sup> H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053.

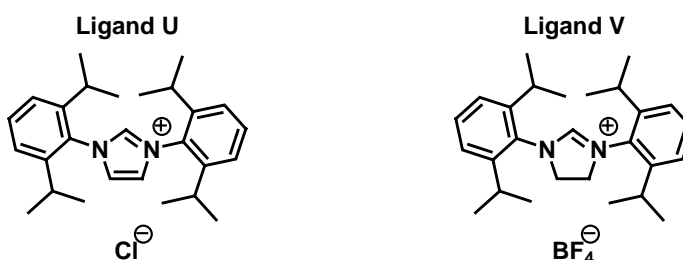
Chlorarylen erwiesen sich Carbene als vielseitige Ligandensysteme,<sup>183</sup> wie zwei beispielhafte Umsetzung in Schema 36 zeigen. Hierbei kann der zentrale Imidazolring sowohl teilweise gesättigt (Ligand V) als auch komplett ungesättigt (Ligand U) vorliegen, wobei je nach Reaktionsbedingungen mit beiden Ligandentypen Ausbeuten über 95 % erzielt werden können.



Literatur: G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7729



Literatur: S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, 10, 1423

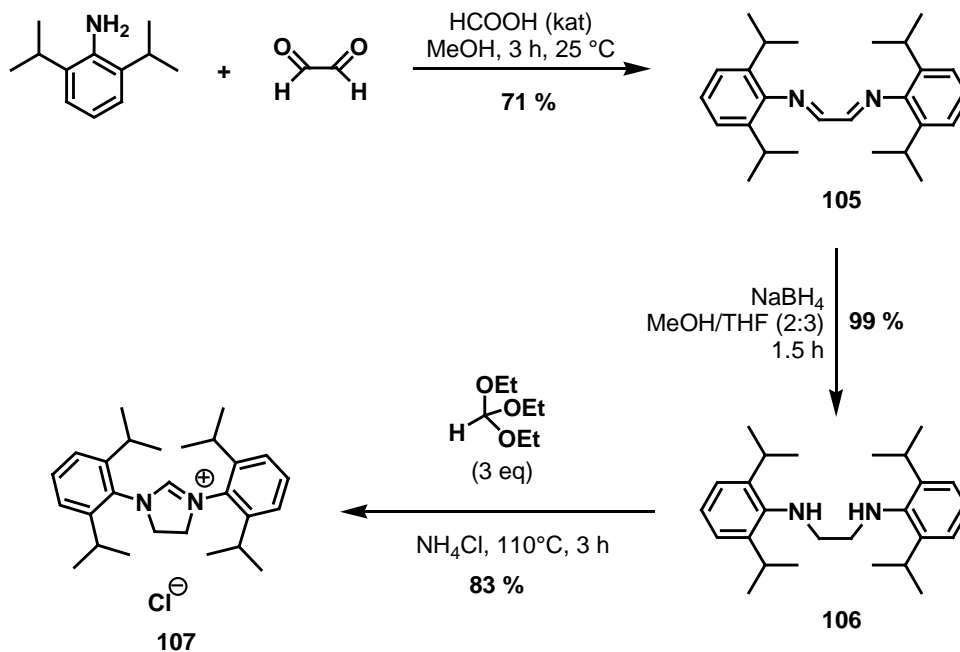


**SCHEMA 36.** Beispiele zur Nutzung von Carbenliganden bei Aminierungsreaktionen an Arylchloriden.

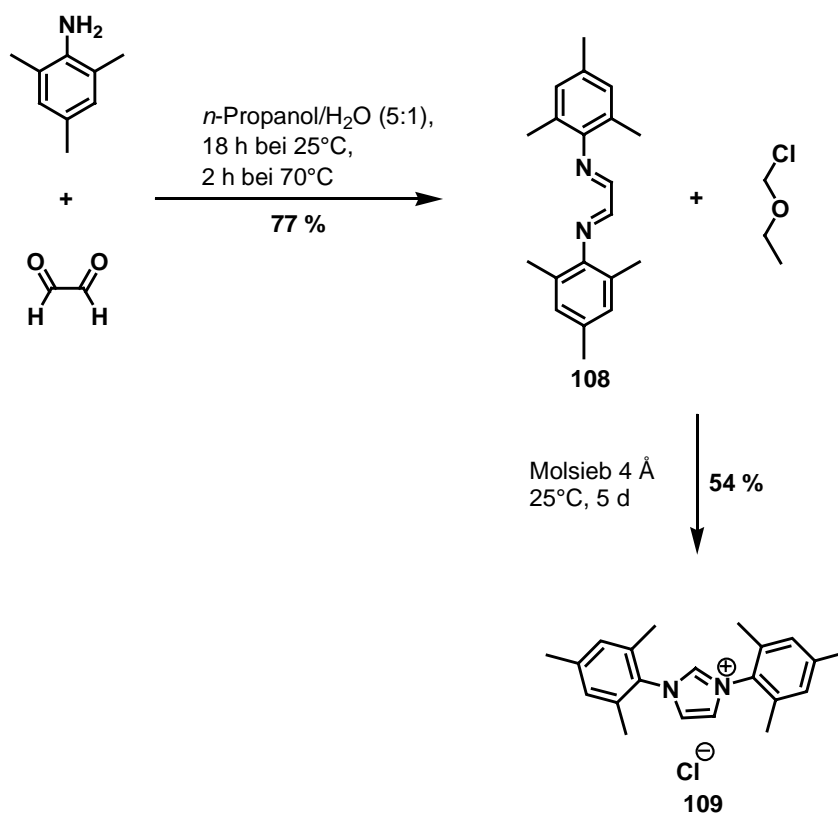
Um für die im vorliegenden Fall nötigen intramolekularen Aminierungen den optimalen Liganden zu finden, wurde zunächst sowohl ein Imidazoliumchlorid als auch ein Dihydroimidazoliumchlorid hergestellt. Beide Systeme wurden in einem anschließenden Vergleichsexperiment auf ihre Eignung als Pd-Liganden für die intramolekulare, katalytische Aminierung an den *ortho*-Chlor-substituierten Phenethylaminderivaten getestet. Neben dem Sättigungsgrad wurde als zweiter Parameter der sterische Anspruch der N-Arylsubstituenten des Carbens variiert. Als

<sup>183</sup> a) J. Huang, G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1307. b) G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7729.

erstes wurde der Ligand **107** nach einer dreistufigen Literaturvorschrift mit einer Gesamtausbeute von 58 % hergestellt (Schema 37).<sup>183b</sup>



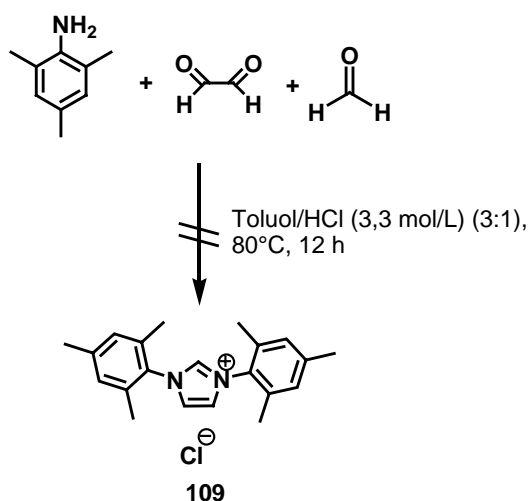
SCHEMA 37. Synthese des Carbenliganden **107**.



SCHEMA 38. Synthese des Carbenliganden **109**.

Zur Synthese des komplett ungesättigten Imidazoliumchlorides **109** wurde von dem sterisch etwas anspruchsloseren Mesitylamin ausgegangen und in einer Umsetzung mit Glyoxal zunächst das Diimin **108** aufgebaut (Schema **38**). Durch anschließendes fünftägiges Rühren mit (Chlormethyl)ethylether konnte der Ligand **109** als hellbrauner Feststoff in einer Gesamtausbeute von 42 % isoliert werden.<sup>184</sup>

Die Arbeitsgruppe von Herrmann nutzte zum Aufbau des Imidazolsystems ein Eintopfverfahren unter Verwendung von Glyoxal, Paraformaldehyd und 2 Äquivalenten des Amins. Als Aminkomponenten wurden unterschiedliche und teilweise auch chirale Alkylamine verwendet.<sup>185</sup> Ein Versuch, diese schnelle Synthesemethode auf die weniger basischen Arylamine zu übertragen, schlug fehl (Schema **39**).

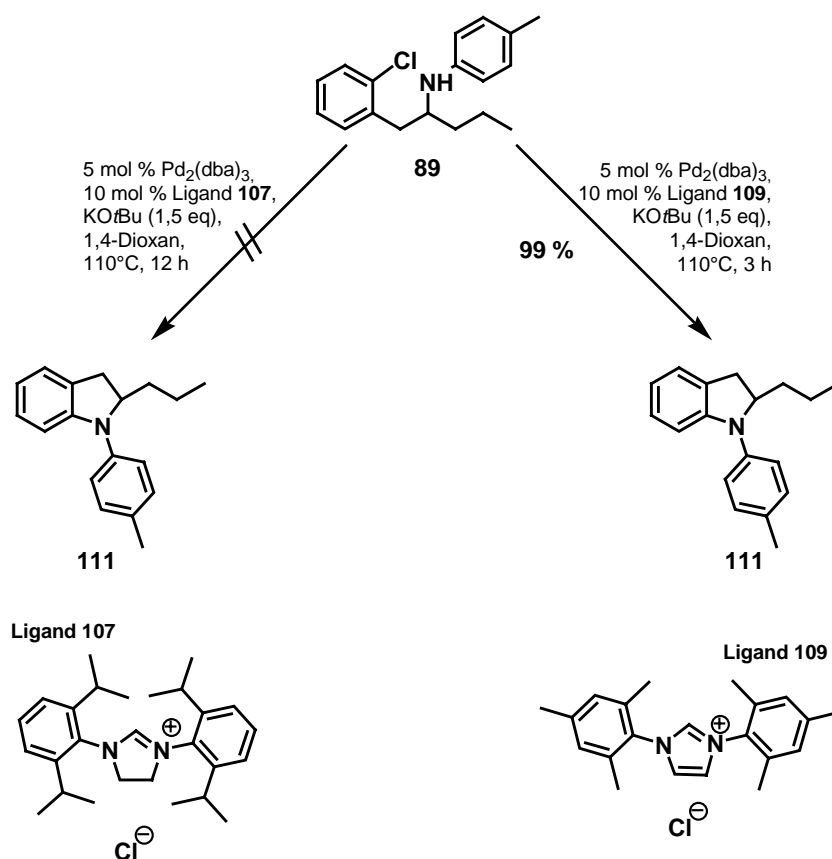


**SCHEMA 39.** Versuch zur Eintopfsynthese des Liganden **109**.

Die beiden hergestellten Carbenliganden **107** und **109** sollten im folgenden auf ihre Eignung zur Katalyse der Cyclisierung der *ortho*-Chlor-substituierten Phenethylaminsysteme aus Tabelle **18** untersucht werden. Hierzu wurde zunächst das Amin **89** analog den von Nolan *et al.* genutzten Bedingungen mit 5 mol % [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] und 10 mol % Carbenligand umgesetzt. Im Falle des Dihydroimidazoliumchlorides **107** konnte auch nach 12 h bei 110°C kein merklicher Umsatz festgestellt werden, während bei der Verwendung des Imidazoliumchlorides **109** das Edukt nach 12 h komplett abreagiert war (Schema **40**). Durch den sauberen Verlauf dieser Cyclisierung konnte das Produkt durch eine einfache Säulenfiltration abgetrennt werden, wobei das gewünschte Indolin **111** fast quantitativ erhalten wurde (Ausbeute 99 %).

<sup>184</sup> Synthesevorschrift: A. J. Arduengo, III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523.

<sup>185</sup> a) W. A. Herrmann, C. Köcher, L. J. Goßen, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1627. b) W. A. Herrmann, L. J. Goßen, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2980.



**SCHEMA 40.** Optimierung der Palladium-katalysierten Cyclisierung.

Aufgrund dieses beeindruckenden Resultates wurde auf eine weitere Variation der Reaktionsbedingungen sowie auf die Testung weiterer Liganden (z.B. **U** und **V** aus Schema **36**) verzichtet. Statt dessen wurden die anderen *ortho*-Chlor-substituierten Amine aus Tabelle **18** unter entsprechenden Bedingungen ebenfalls zu den Indolinen cyclisiert.

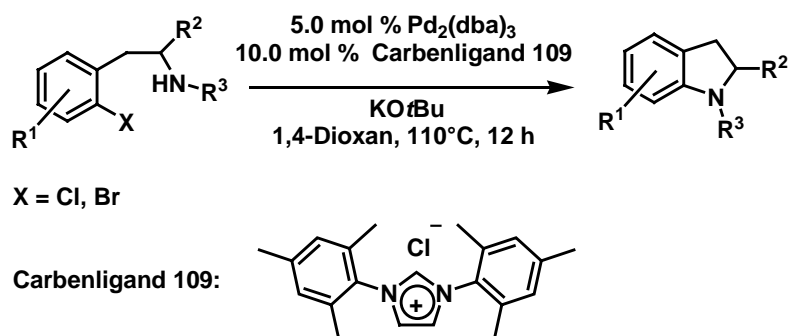
#### 4.4.3. RINGSCHLUSSREAKTIONEN ZU DEN INDOLINEN

Die Ergebnisse der Cyclisierungsreaktionen zu den Indolinen sind in Tabelle **21** zusammengefasst. Die in Schema **35** bereits diskutierte Ringschlussreaktion mit [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] und der Basenkombination NaOtBu und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ist zum Vergleich unter Eintrag 1 in Tabelle **21** nochmals mit aufgeführt. Ein Vergleich der Ausbeute dieser Methode mit den anschließend für die *ortho*-Chlor-Derivate verwendeten Cyclisierungsbedingungen zeigt, dass durch die Verwendung des Carbenliganden **109** die eigentlich reaktionsträgeren Chlorverbindungen in vergleichbar guten Ausbeuten isoliert werden konnten. Auch zeigt sich, dass der aktive Palladium-Carben-Komplex ebenfalls die unterschiedlichen funktionellen Gruppen der einzelnen Substrate toleriert.



Besonders erwähnenswert sind dabei die Indolinstickstoffreste *p*-Methoxyphenyl und *p*-Methoxybenzyl, die durch oxidative Spaltung die Möglichkeit der Freilegung des sekundären Indolinstickstoffes bieten. Ferner lässt sich durch Hydrogenolyse der Benzylether des Indolins **118** entfernen und die freie Hydroxygruppe in unterschiedlicher Weise weitertransformieren.

**TABELLE 21.** Palladium-katalysierte Cyclisierung zu den Indolinderivaten.

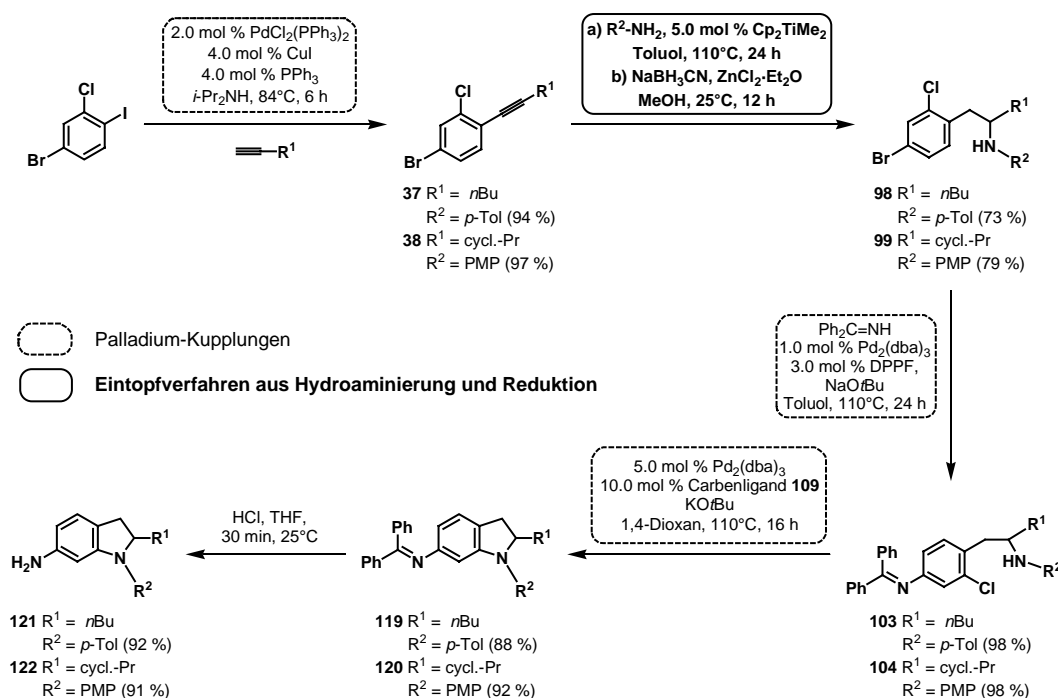


Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute[%] <sup>[a]</sup>	Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute[%] <sup>[a]</sup>
1	<b>88</b>	<b>110</b>	97 <sup>[b]</sup>	7	<b>95</b>	<b>115</b>	95
2	<b>89</b>	<b>111</b>	99	8	<b>96</b>	<b>116</b>	89
3	<b>90</b>	<b>112</b>	98	9	<b>97</b>	<b>117</b>	86
4	<b>92</b>	<b>112</b>	99	10	<b>100</b>	<b>118</b>	92
5	<b>93</b>	<b>114</b>	97				

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.1 mmol, 5.0 mol %), Carbenligand **109** (0.2 mmol, 10.0 mol %), KOtBu (3.0 mmol), 1,4-Dioxan, 110°C, 12 h. – [b] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1 mmol, 5.0 mol %), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 mmol), NaOtBu (4.0 mmol), Toluol, 110°C, 5 h.

#### 4.4.4. HYDROAMINIERUNG IN KOMBINATION MIT DREI SUKZESSIONEN PD-KUPPLUNGEN FÜHRT ZU 6-AMINOINDOLINEN

Die bereits bei der Besprechung der Sonogashira-Kupplungen erwähnte unterschiedliche Reaktivität der Aryl-Halogen-Bindungen (Reaktivitätsreihenfolge: Iod > Brom > Chlor) wurde im folgenden zur Umsetzung des käuflichen 1-Brom-3-chlor-4-jodbenzol genutzt. Dabei gelang es, durch Kombination dreier sukzessiver Palladium-Kupplungen mit dem bewährten Eintopfverfahren aus Hydroaminierung und Reduktion 6-Aminoindoline aufzubauen, welche auf anderen synthetischen Wegen nicht so ohne weiteres aufzubauen sind. Bekannte Synthesewege zu N-unsubstituierten Anilinen beinhalten neben Nitrierungen, Reduktionen und Substitutionen oftmals zusätzlich nötige Schutzgruppentransformationen.<sup>186</sup>



**SCHEMA 41.** Synthese der NH<sub>2</sub>-substituierten Indolinderivate.

Die in Schema 41 komplett aufgeführte Synthese der Verbindungen 121 und 122 ist ferner ein sehr schönes Beispiel dafür, wie durch Zugabe unterschiedlicher Ligandensysteme zum Palladium-Katalysator chemoselektiv jeweils die reaktivste der im Molekül verbleibenden Aryl-Halogen-Bindungen umgesetzt werden kann. Zunächst wurde in einer Sonogashira-Kupplung unter Zugabe von PPh<sub>3</sub> nur die Aryl-Iod-Bindung zur Reaktion gebracht (siehe auch Tabelle 5). Nach regioselektiver Addition des Amins

<sup>186</sup> a) P. Marchini, G. Liso, A. Reho, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3453. b) C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135.

an die Dreifachbindung folgte die *in-situ*-Reduktion der zwischenzeitlich gebildeten Imine (siehe auch Tabelle 18). Anschließend konnten die gewonnenen Phenethylamin-Derivate 98 und 99 aufgrund der beiden im Molekül verbliebenen Aryl-Halogen-Bindungen weitertransformiert werden. Dabei gelang die Palladium-katalysierte Kupplung von Benzophenonimin an das aromatische System durch die chemoselektive Umsetzung der Bromposition. Die hierfür nötige oxidative Addition der aktiven Pd(0)-Spezies in die Aryl-Brom-Bindung wurde durch die Zugabe des zweizähligen Diphenylphosphinoferrocens (DPPF) bewerkstelligt.

Die synthetische Besonderheit des verwendeten Benzophenonimins als Kupplungspartner liegt darin, dass durch eine spätere saure Hydrolyse des Imins das primäre Anilin freigelegt werden kann.<sup>187</sup> Es fungiert somit als eine Art Ammoniak-Äquivalent. Ferner bildet die Benzophenonimineinheit auch eine zwischenzeitliche Schutzgruppe für den Anilinstickstoff, da sie eine mögliche intermolekulare Nebenreaktion einer freien Aminogruppe in Position 6 mit der Aryl-Chlor-Bindung bei der eigentlich geplanten intramolekularen Cyclisierung zum Indolinsystem verhindert. So können die Verbindungen 103 und 104 entsprechend dem Syntheseprotokoll aus Tabelle 20 zu den Indolinen 119 und 120 umgesetzt werden. Die oxidative Addition des Pd(0)-Katalysators in die reaktionsträge Aryl-Chlor-Bindung gelang wiederum mit Hilfe des bereits erfolgreich eingesetzten Carbenliganden 109.

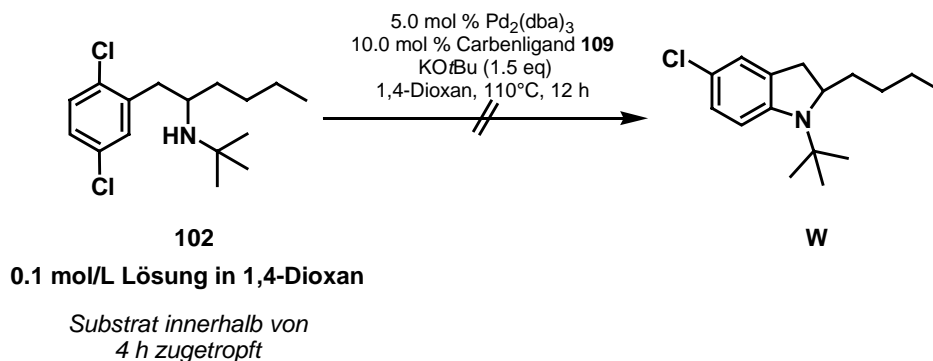
Durch eine abschließende, saure Hydrolyse wurde die Benzophenoneinheit abgespalten, wobei nach einer säulenchromatographischen Reinigung schließlich die entsprechenden 6-Aminoindoline 121 und 122 in Gesamtausbeuten von 54 % bzw. 63 % über 6 Stufen hergestellt werden konnten.

Bei der ebenfalls geplanten Cyclisierung von Amin 102 bestand neben der gewünschten intramolekularen Reaktion mit dem *ortho*-Chlor-Substituenten die Gefahr einer möglichen intermolekularen Nebenreaktion durch oxidative Addition des Pd-Katalysators am zweiten, in *meta*-Position befindlichen Chlorrest. Deshalb wurde das in 1,4-Dioxan gelöste Edukt 102 innerhalb von 4 h zu der auf 110°C erhitzten Katalysatormischung getropft (Schema 42). Dennoch kam es überwiegend zur intermolekularen Reaktion, wodurch sich ein Gemisch verschiedener Oligomere bildete. Eine NMR-Untersuchung verschiedener Fraktionen nach säulenchromatographischen Reinigung des Reaktionsgemisches brachte keinen Hinweis auf ein entsprechendes

---

<sup>187</sup> a) J. P. Wolfe, J. Åhman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6367. b) G. Mann, J. F. Hatwig, M. S. Driver, C. Fernandez-Rivan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 827. c) M. Prashad, B. Hu, Y. Lu, R. Draper, D. Har, O. Repic, T. J. Blacklock, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2612.

Indolin **W**. Aufgrund dieses Resultates wurde an dieser Stelle auf weitere Versuche unter langsamerer Zugabe des Eduktes sowie einer höheren Verdünnung des Substrates verzichtet.



**SCHEMA 42.** Cyclisierungsversuch bei dem mehrfach chlorierten Edukt **102**.

#### 4.4.5. SYNTHESE DER INDOLIZIDIN-UND PYRROLIZIDINDERIVATE

Durch die intramolekulare Variante der Hydroaminierung gelang I. Bytschkov analog zu der bei den Indolinen geschilderten Synthesesequenz der Aufbau der entsprechenden Indolizidin- und Pyrrolizidinderivate.<sup>188</sup> Die Ergebnisse sind vergleichend an dieser Stelle mit aufgeführt.

Ausgangspunkt der Synthese sind die *ortho*-Brom- und *ortho*-Chlor-funktionalisierten Aminoalkyl(phenyl)alkine **123-128**, die in einer flexiblen Weise aus den 1-Brom- und 1-Chlor-2-iodbenzolen nach entsprechenden Literaturvorschriften hergestellt werden können,<sup>26c,60e,153</sup> wobei abermals der Sonogahira-Kupplung als Schlüsselreaktion eine besondere Bedeutung zukommt. Entsprechend dem Syntheseprotokoll für die Hydroaminierungs-Reduktions-Sequenz aus Tabelle **18** wurden die Alkine **123-128** zu den Pyrrolidinen **129-131** und Piperidinen **132-134** umgesetzt.

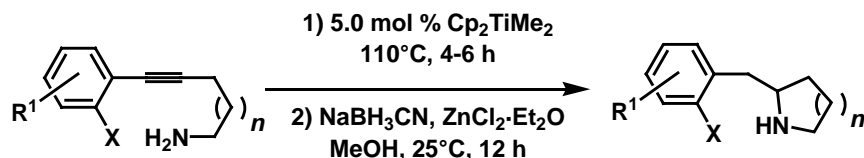
Sowohl die Fünfring- als auch die Sechsringsysteme konnten dabei in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle **22**). Die erfolgreiche Reaktion des Aminoalkins **124** (Eintrag 2) in der Hydroaminierung verblüffte zunächst, da das in den *ortho*-Positionen gleich substituierte Alkin **40** bei intermolekularen Hydroaminierungsversuchen nicht zur Reaktion gebracht werden konnte (Tabelle **22**).

Der entropische Vorteil der intramolekularen Variante dieser Reaktion muss im Falle von Alkin **124** offenbar stärker ins Gewicht fallen als eine sterische Hinderung durch

<sup>188</sup> I. Bytschkov, H. Siebeneicher, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2888.

die *ortho*-Substituenten. Da diese Hinderung jedoch nicht völlig nivelliert wird, zeigt sich an der vergleichsweise schlechteren Ausbeute von Pyrrolidin **130**.

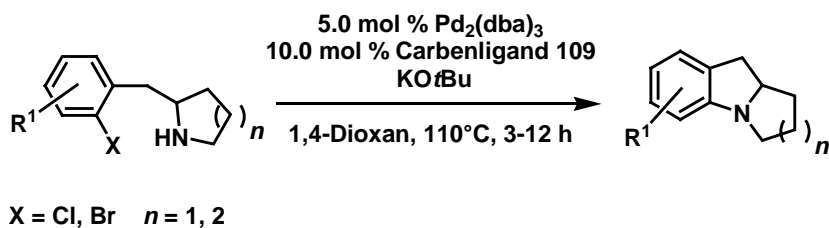
**TABELLE 22.** Synthese der Pyrrolidin- und Piperidinderivate aus *ortho*-Brom- und *ortho*-Chlor-substituierten Aminoalkyl(phenyl)alkinen durch Hydroaminierung und anschließende *in-situ*-Reduktion.



X = Cl, Br    n = 1, 2

Eintrag	Aminoalkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1			88 <sup>[b]</sup>
2			62 <sup>[b]</sup>
3			97 <sup>[b]</sup>
4			67 <sup>[c]</sup>
5			94 <sup>[c]</sup>
6			97 <sup>[c]</sup>

[a] Reaktionsbedingungen: a) Aminoalkin (4.0 mmol),  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  ( $c = 0.48$  mol/L in Toluol, 0.2 mmol, 5.0 mol %), 110°C; b)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (8.0 mmol),  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ( $c = 1.0$  mol/L in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 4.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. – [b] Die Reaktionszeit für die Hydroaminierung betrug 4 h. – [c] Die Reaktionszeit für die Hydroaminierung betrug 6 h.

**TABELLE 23.** Palladium-katalysierte Cyclisierung zu den Indolizidin- und Pyrrolizidinderivaten.

Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1			71 <sup>[b]</sup>
2			99
3			-
4			64 <sup>[b]</sup>
5			97
6			79

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (1.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.05 mmol, 5.0 mol %), Carbenligand **109** (0.1 mmol, 10.0 mol %), KOtBu (1.5 mmol), 1,4-Dioxan, 110°C, 3-12 h. – [b] Reaktionsbedingungen: Amin (1.0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 mmol, 5.0 mol %), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 mmol), NaOtBu (2.0 mmol), Toluol, 110°C, 6 h.

Die Stickstoffheterocyclen **129-134** wurden in anschließenden Pd-katalysierten Cyclisierungsreaktionen zu den entsprechenden Indolizidinen und Pyrrolizidinen umgesetzt. Dabei wurde für die beiden *ortho*-Brom-substituierten Derivate **129** und **132**

ein anderes Syntheseprotokoll (siehe Schema 35) verwendet. Die *ortho*-Chlor-substituierten Azacycloalkane **130**, **131**, **133** und **134** wurden entsprechend den Indolinen cyclisiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

Bis auf Amin **131** ließen sich alle weiteren Substrate problemlos zu den entsprechenden Indolizidin- bzw. Pyrrolizidinderivaten cyclisieren. Für die in Eintrag 3 gezeigte fehlende Reaktivität können zwei Faktoren eine entscheidende Rolle spielen. Zum einen die Präsenz des elektronenreichen, aromatischen Systems und die dadurch bedingte geringere Reaktivität, zum anderen die größere Ringspannung im Substrat im Vergleich zu der korrespondierenden Piperidinverbindung **134**. Die anderen fünfgliedrigen, cyclischen Amine (**129**, **130**) konnten allerdings erfolgreich umgesetzt werden, wobei die Chlorbenzole unter den Reaktionsbedingungen mit Pd-Komplex und Carbenligand **109** bessere Ausbeuten lieferten als die entsprechenden Brombenzole, welche mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und den beiden Basen NaOtBu und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt wurden.

Diese Reaktionsbeispiele haben insgesamt gezeigt, dass die durch die Hydroaminierung erhältlichen sekundären Amine wertvolle Syntheseintermediate auf dem Weg zu unterschiedlichen Strukturmotiven (Indoline, Pyrrolizidine, Indolizidine) sein können. Ferner lässt sich die Hydroaminierung mit verschiedenen anderen katalytischen Verfahren derart verbinden, dass die Hydroaminierungsprodukte schnell weiter funktionalisiert werden können und somit den Weg zu Verbindungen ebnen, die auf anderen synthetischen Routen nicht so leicht zu generieren sind (z.B. Aminoindoline).

## 4.5. EINTOPFVERFAHREN ZUR SYNTHESE VON INDOLEN

### 4.5.1. ETABLIERTE, KATALYTISCHE INDOLSYNTHESEN

Die Synthesen aus Kapitel 4.4. haben gezeigt, dass durch eine Kombination verschiedener Palladium-katalysierter Prozesse mit der Hydroaminierung Indolinsysteme mit unterschiedlichem Substitutionsmuster sowie annelierte Ringe aufgebaut werden können. Das synthetische sowie biologische Interesse an solchen Indolinsystemen wird allerdings durch deren vollständig aromatische Analoga, den Indole, bei weitem übertroffen.<sup>189,190</sup> Da die klassische Indol-Synthese nach Fischer<sup>191</sup> ihre Limitierungen besitzt, erwiesen sich im Laufe der Zeit die Palladium-katalysierten Kupplungen von *ortho*-Halogen-anilinen als exzellente Alternative.<sup>192</sup> Hierbei wurden neben Alkinen (Yamanaka-Sakamoto,<sup>193</sup> Cacchi,<sup>194</sup> Grigg,<sup>195</sup> Larock<sup>196</sup>) auch Alkene (Hegedus,<sup>197</sup> Mori,<sup>198</sup> Heck,<sup>199</sup> Larock,<sup>200</sup> Rawal<sup>201</sup>), Allene (Larock<sup>202</sup>), Ketone (Åkermark,<sup>203</sup> Chen<sup>204</sup>) sowie 1,3-Dicarbonylverbindungen<sup>205</sup> eingesetzt.

<sup>189</sup> Übersichtsartikel zu den Indolen: J. E. Saxton, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 559.

<sup>190</sup> Übersichtsartikel zu den Indolsynthesen: a) R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**. b) G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1045. c) T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2491.

<sup>191</sup> Übersichtsartikel zur Fischer-Indol-Reaktion: a) B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1982**. b) D. L. Hughes, *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, 25, 607. c) G. W. Gribble, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 1.

<sup>192</sup> a) R. Odle, B. Blevins, M. Ratcliff, S. L. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2709. b) A. Kasahara, T. Izumi, S. Muarakami, H. Yanai, M. Takatori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 927. c) R. C. Larock, S. Babu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5291. d) E. Desarbre, J.-Y. Merour, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 43.

<sup>193</sup> a) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **1986**, 24, 31. b) T. Sakamoto, Y. Kondo, S. Iwashita, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1305. c) T. Sakamoto, Y. Kondo, S. Iwashita, T. Nagano, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1305. d) Synthese von 7-substituierten Indolen: Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *Heterocycles* **1996**, 43, 2741.

<sup>194</sup> a) Synthese von 2-substituierten Indolen mit Vinyltriflaten: S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 475, 289. b) weitere Palladium-katalysierte Kupplungen nach Cacchi in folgendem Übersichtsartikel: G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671.

<sup>195</sup> Kaskadenreaktion zum Aufbau polycyclischer Indole: R. Grigg, V. Loganathan, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3399.

<sup>196</sup> a) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6689. b) R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7652.

<sup>197</sup> a) L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2674. b) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5800. c) L. S. Hegedus, G. F. Allen, D. J. Olsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3583. d) R. Odle, B. Blevins, M. Ratcliff, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2709.

<sup>198</sup> a) M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1037. b) M. Mori, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 113.

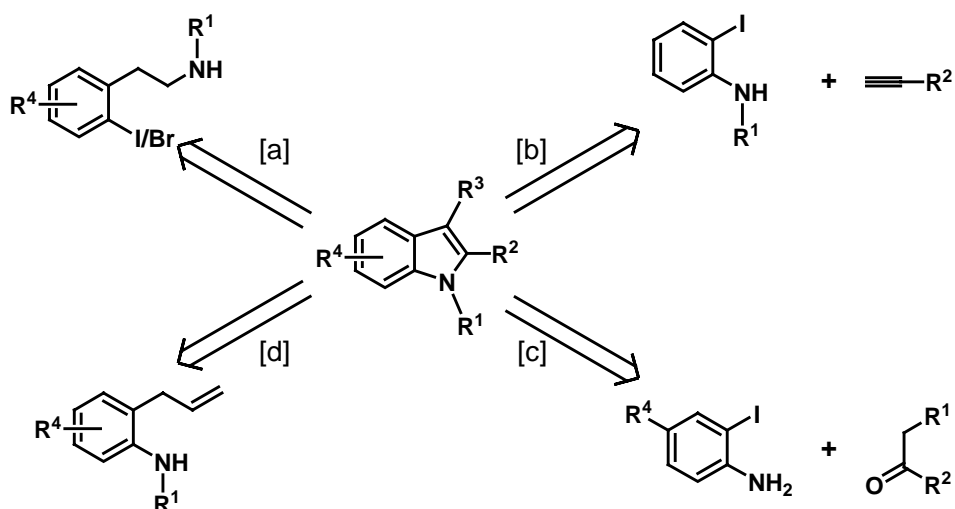
<sup>199</sup> M. O. Terpkö, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5281.

<sup>200</sup> R. C. Larock, C.-L. Liu, H. H. Lau, S. Varapath, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4459.

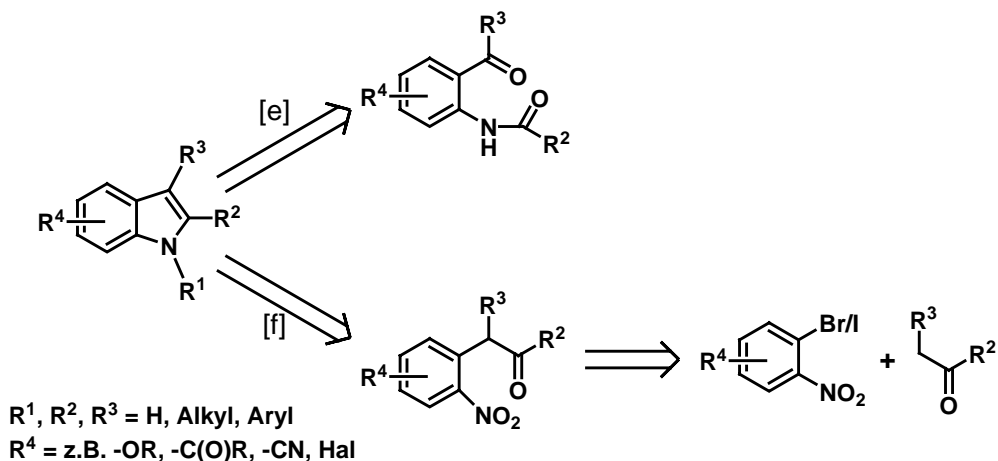
<sup>201</sup> D. D. Hennings, S. Iwasa, V. H. Rawal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6379.



Palladium-katalysierte Cyclisierungen:



TiCl<sub>3</sub>-vermittelte Cyclisierungen:



[a] Indolin-Synthesen nach Buchwald sowie anschließende Oxidation mittels Pd/C. — [b] Synthese von 2,3-substituierten Indolen nach Larock. — [c] Synthese von 2,3,5-substituierten Indolen nach Chen. — [d] Indol-Synthesen nach Hegedus-Mori-Heck. — [e] Indol-Synthesen nach Fürstner. — [f] Indol-Synthesen nach Buchwald-Hartwig.

**SCHEMA 43.** Katalytische Ringschlussreaktionen zu den Indolen.

Einige Beispiele sind in Schema 43 angegeben, wobei über Retrosynthesepfeile die jeweiligen Ausgangsverbindungen sowie deren Substitutionsmuster mit angegeben sind. Die bereits bei den Indolinsynthesen in Kapitel 4.4. besprochenen

<sup>202</sup> R. C. Larock, J. M. Zenner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 482. b) J. M. Zenner, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7312.

<sup>203</sup> a) B. Åkermark, L. Ebersson, E. Jonsson, E. Petterson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1365; b) B. Åkermark, J. D. Oslob, U. Heuschert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1325.

<sup>204</sup> C. Chen, D. Liebermann, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2676.

<sup>205</sup> a) H. Iida, Y. Yuasa, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2938. b) T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanake, *Synthesis* **1990**, 215; c) K. Koerber-Ple, G. Massiot, *Synlett* **1994**, 759.

Ringschlussreaktionen von Buchwald sind in Schema 43 ebenfalls mit aufgeführt, da durch eine anschließende Oxidationsreaktion mit Pd/C das komplett aromatische Indolsystem aufgebaut werden kann.<sup>206</sup>

Ein völlig anderes Verfahren nutzten Fürstner<sup>207</sup> sowie Buchwald<sup>208</sup> und Hartwig.<sup>209</sup> Von den in Schema 43 gezeigten Verbindungen ausgehend wurde durch Reduktion mit TiCl<sub>3</sub> der Ring zu den Indolen geschlossen.<sup>210</sup> Dabei wurde bei beiden Verfahren von einer Substitution der Positionen 4, 5 und 6 mit vielen unterschiedlichen funktionellen Gruppen berichtet. Die dafür nötigen substituierten Vorläufersubstanzen generierten Buchwald und Hartwig durch eine Palladium-katalysierte Arylierung von Keton-Enolaten mit *ortho*-Halogen-nitrobenzolen.

Die Hydroaminierungsreaktion wurde ebenfalls zum Aufbau von Indolringen genutzt. Odom *et al.* gelang die intermolekulare Hydroaminierung von 1,1-disubstituierten Hydrazonen mit Alkinen. Handelte es sich hierbei um Phenylhydrazone, so konnten die Produkte *in-situ* zu den entsprechenden Indolen entsprechend einer Fischer-Indol-Synthese umgelagert werden.<sup>481</sup>

#### 4.5.2. SYNTHESEIDEE ZU DEN INDOLEN

Trotz der unterschiedlichen Methodiken sowie Divergenz der jeweiligen Startmaterialien ist den meisten der geschilderten Syntheseverfahren eines gemeinsam. Die beiden für den Indolring nötigen C-N-Bindungen werden sukzessive aufgebaut, was bedeutet, dass nur geeignet substituierte Aniline oder Nitroarene als Ausgangsverbindungen für die spätere, ringschließende Knüpfung der zweiten Indol-C-N-Bindung eingesetzt werden können. Die in den Anilinen und Nitroarenen vorhandene Aryl-N-Bindung muss bereits in vorgeschalteten Reaktionen aufgebaut werden. Auch das bereits in Kapitel 4.4. vorgestellte Syntheseverfahren zu den Indolinen muss unter

---

<sup>206</sup> Genutzt wurde diese Sequenz unter anderem zur Synthese der marinen Alkaloide Makaluvamin C und Damiron A und B: A. J. Peat, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1028.

<sup>207</sup> a) A. Fürstner, B. Bogdanovic, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2442. b) A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468. Diese Ringschlussreaktion wurde von Fürstner in zahlreichen Totalsynthesen von Indolalkaloiden ausgenutzt, z. B. (+)-Aristolein (A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215), Camalexin (A. Fürstner, A. Ernst, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 773) oder Secofascaplysin (A. Fürstner, A. Ernst, H. Krause, A. Ptock, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7329).

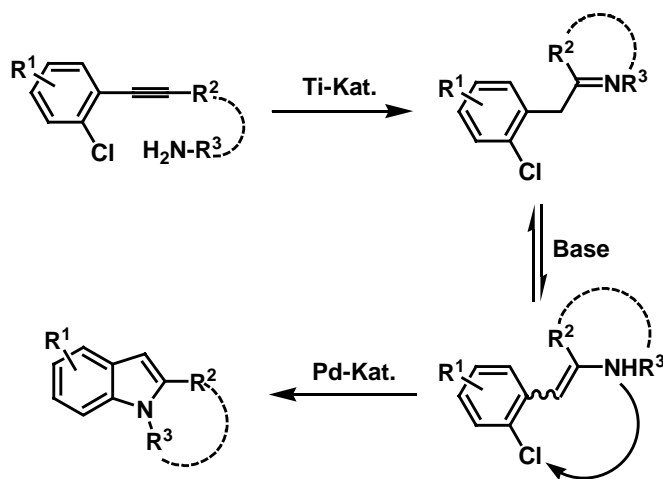
<sup>208</sup> a) J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360. b) J. L. Rutherford, M. P. Rainka, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15168.

<sup>209</sup> M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473.

<sup>210</sup> siehe hierzu auch: a) T. Iwama, V. B. Birman, S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 673. b) S. A. Kozmin, T. Iwama, Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628.

diesen Gesichtspunkten als zweistufig betrachtet werden, da zunächst durch die Kombination aus Hydroaminierung und Reduktion die erste C-N-Bindung geknüpft wird, während die zweite nötige Bindung erst durch die anschließende Ringschlussreaktion aufgebaut wird.

Zwar bestände die Möglichkeit, entsprechend den Indolinsynthesen von Buchwald durch eine anschließende Oxidation mit Pd/C die in Kapitel 4.4. aufgebauten Indoline ebenfalls in die aromatischen Indolen zu überführen, allerdings würde diese Oxidation eine direkte Umkehrung der vorher bereits durchgeführten Iminreduktion bedeuten. Beide Schritte würden sich quasi gegenseitig kompensieren. Deshalb wäre ein direkter Ringschluss der zwischenzeitig generierten Imine wünschenswert. Aufgrund der Instabilität dieser Iminintermediate müsste diese Ringschlussreaktion allerdings direkt *in-situ* nach der eigentlichen Hydroaminierung erfolgen. Eine Möglichkeit für die N-Arylierung von N-substituierten Iminen, die bis dato noch nicht in der Literatur beschrieben war,<sup>211</sup> bestände über die mit den Iminen im Gleichgewicht stehenden Enamine. Unter der Voraussetzung einer schnellen Gleichgewichtseinstellung zwischen Imin und Enamin (z.B. durch Basenkatalyse), könnten die Enamine entsprechend den Bedingungen der Ringschlussreaktionen aus Kapitel 4.4. zu den ungesättigten Indolen cyclisieren (Schema 44). Die Möglichkeit einer solchen Enamincyclisierung wurde im weiteren Verlauf dieses Kapitels untersucht.



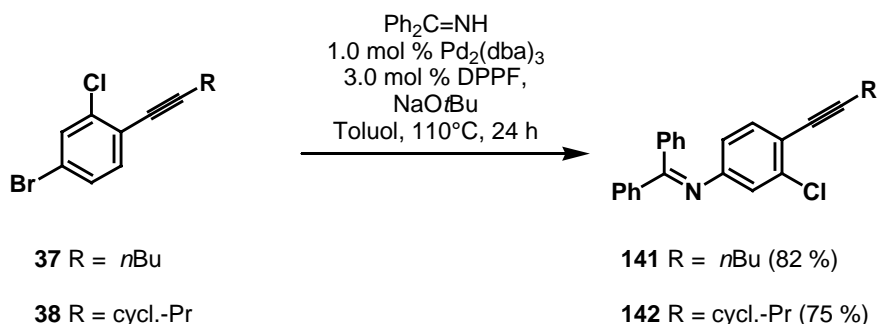
**SCHEMA 44.** Prinzip eines flexiblen und katalytischen Eintopfverfahrens zur Synthese von Indolen.

<sup>211</sup> Pd-katalysierte N-Arylierung von N,N-disubstituierten Hydrazonen: M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046.

Durch ein solches Eintopfverfahren aus Hydroaminierung gefolgt von einer direkten Cyclisierung könnten beide C-N-Bindungen des Indolrings ohne eine zwischenzeitliche Isolierung von Intermediaten aufgebaut werden.

### 4.5.3. INDOLSYNTHESEN ÜBER INTERMOLEKULARE HYDROAMINIERUNGEN

Zur Synthese der entsprechenden Indole wurden repräsentativ einige *ortho*-Chlor-substituierte 1-Aryl-2-alkyl-alkine aus Tabelle 5 herausgegriffen. Wie bei den Hydroxyverbindungen **31** und **36** (Schützung als Benzylether) war für den Einsatz der Alkine **37** und **38** in einer Hydroaminierungs-Ringschluss-Sequenz eine vorhergehende Transformation der Moleküle nötig. Hierzu wurde der Bromsubstituent, der aufgrund seiner höheren Reaktivität die intramolekulare Aminierung der Aryl-Chlor-Position stören würde, zunächst wiederum durch die entsprechende Benzophenonimineinheit ausgetauscht.



**SCHEMA 45.** Synthese der Benzophenoniminaddukte **141** und **142**.

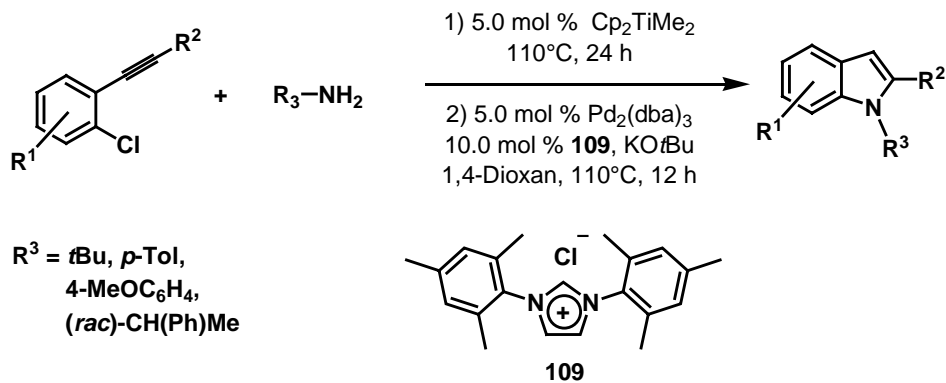
Da für die weitere Synthese mit den Alkinen **141** und **142** eine ausreichende Menge der Substanzen zur Verfügung stand, wurde auf eine Optimierung der Kupplungsbedingungen an dieser Stelle verzichtet.

#### 4.5.3.1. HYDROAMINIERUNG UND RINGSCHLUSS ZU DEN INDOLEN

Nachdem die *ortho*-Chlor-substituierten Alkine hergestellt und vor der eigentlichen Hydroaminierung stellenweise weitertransformiert worden sind, wurden sie zunächst mit unterschiedlichen primären Aminen in der Gegenwart von 5 mol %  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  hydroaminiert. Die Reaktionszeit betrug dabei 24 h bei 110°C. Als Aminkomponenten wurden neben den Arylaminen *p*-Toluidin und *p*-Anisidin auch die Alkylamine *tert*-Butylamin sowie racemisches 1-Phenylethylamin eingesetzt. Beide Alkylamine wurden

dabei im Überschuss verwendet. Ferner war für eine komplette Umsetzung des Alkins **27** mit 1-Phenylethylamin im gleichen Zeitraum die doppelte Katalysatormenge nötig.

**TABELLE 24.** Eintopfverfahren zur Synthese von Indolen aus *ortho*-Chlor-substituierten 1-Phenyl-2-alkylalkinen und primären Aminen.



Eintrag	Alkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	Eintrag	Alkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	<b>27</b>	<b>143</b>	65 <sup>[b]</sup>	6	<b>34</b>	<b>148</b>	65 <sup>[c]</sup>
2	<b>28</b>	<b>144</b>	78	7	<b>43</b>	<b>149</b>	81
3	<b>29</b>	<b>145</b>	77	8	<b>33</b>	<b>150</b>	68
4	<b>30</b>	<b>146</b>	39 <sup>[c]</sup>	9	<b>141</b>	<b>151</b>	75
5	<b>42</b>	<b>147</b>	70 <sup>[c]</sup>	10	<b>142</b>	<b>152</b>	75

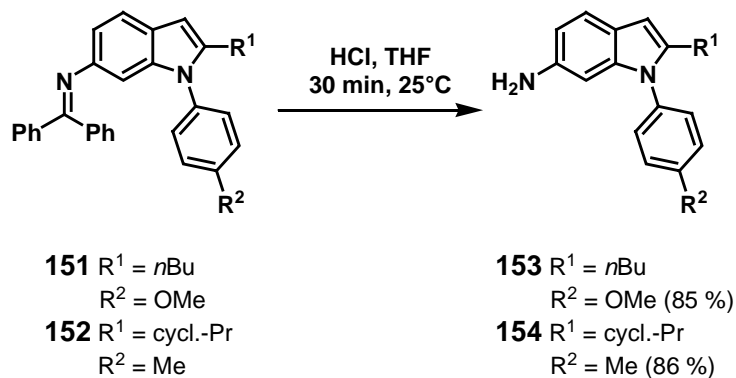
[a] Reaktionsbedingungen: a) Alkin (2.0 mmol), Amin (2.0 mmol),  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  ( $c = 0.48$  mol/L in Toluol, 0.1 mmol, 5.0 mol %), 110°C, 24 h; b)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.1 mmol, 5.0 mol %), 1,3-Bis(2,4,6-trimethyl-phenyl)imidazoliumchlorid (0.2 mmol, 10.0 mol %),  $\text{KO}t\text{Bu}$  (3.0 mmol), 1,4-Dioxan, 110°C, 12 h. — [b] 10.0 mol %  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  und 3.0 mmol Amin wurden verwendet. — [c] 4.0 mmol Amin wurden verwendet.

Nach beendeter Hydroaminierungsreaktion wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 5 mol %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 10 mol % 1,3-Bis(2,4,6-

trimethyl-phenyl)-imidazoliumchlorid **109** und der Base KO $t$ Bu versetzt. Nach Zugabe von 1,4-Dioxan wurde die Mischung nochmals für 12 h auf 110°C erwärmt. Eine anschließende Isolierung lieferte die 1,2-, 1,2,5- und 1,2,6-substituierten Indole **143-152** in guten bis sehr guten Ausbeuten (Tabelle **24**). Lediglich die Umsetzung des Alkins **30** mit *tert*-Butylamin verlief mit mäßiger Ausbeute (39 %). Ausschlaggebend hierfür ist vermutlich die bereits vorher bei Alkin **12** (Eintrag 4 in Tabelle **16**) beobachtete Tatsache, dass die Regioselektivität der [Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>]-katalysierten Hydroaminierung von 1-Phenyl-2-alkenylalkinen deutlich geringer ist als bei den sonst verwendeten 1-Phenyl-2-alkylalkinen.

Besonders interessant ist die während der Hydroaminierung beobachtete Stabilität der C-N-Doppelbindung in den Substraten **141** und **142**. Nach erfolgter Ringschlussreaktion konnten die Indole **151** und **152** bei intaktem Benzophenoniminrest jeweils in Ausbeuten von 75 % isoliert werden. Eine befürchtete Iminmetathese mit dem katalytisch aktiven Titan-Imido-Komplex trat unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht auf. Dieses Beispiel bedeutet, dass selbst gewisse Kohlenstoff-Heteroatom-Doppelbindungen in den Substraten durch Titanocen-Hydroaminierungskatalysatoren toleriert werden können.

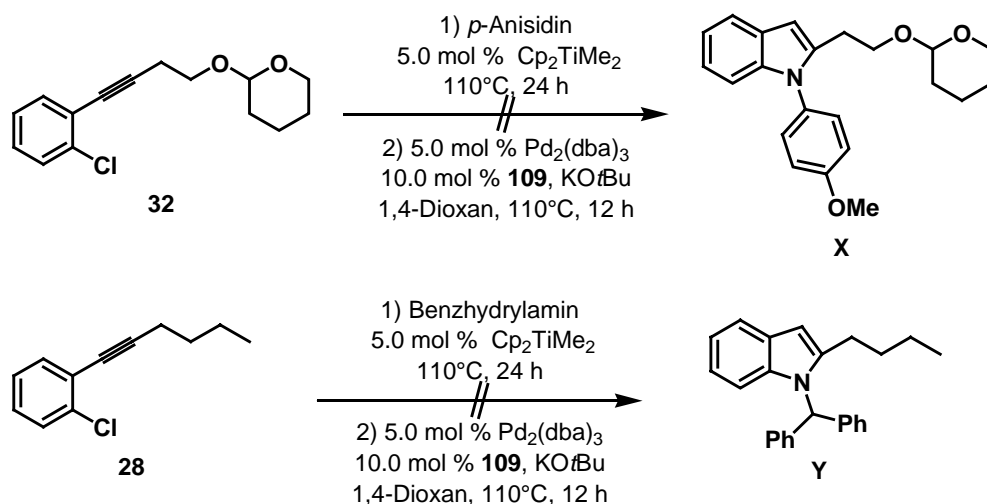
Die in Tabelle **24** gewonnenen Indole bieten zusätzlich die Möglichkeit unterschiedlicher Folgetransformationen. Neben der bereits erwähnten prinzipiellen Abstrahierbarkeit der *p*-Methoxyphenylgruppe der Indole **144**, **149** und **151** sollte sich auch der Substituent am Indol-N-Atom von Verbindung **143** reduktiv entfernen lassen. Ferner könnten die Benzylethergruppen in der Seitenkette der Produkte **147** und **149** durch Freilegung der Hydroxygruppe eine interessante Folgechemie eröffnen (z.B. Cyclisierungen unter Bildung des Carbazol-Grundgerüsts).



**SCHEMA 46.** Saure Abspaltung der Benzophenonimineinheit der Indole **151** und **152**.

Die Diphenylimingruppe (Einträge 9, 10) lässt sich wie bei den Indolinsynthesen leicht unter sauren Bedingungen abspalten.<sup>187</sup> Die entsprechenden 6-Aminoindole **153** und **154** können nach 30 minütiger salzsaurer Behandlung leicht vom Benzophenon abgetrennt werden (Schema 46).

Trotz der mitunter sehr guten Indolausbeuten in Tabelle 25 führten nicht alle Umsetzungen zu den gewünschten Produkten (Schema 47). So zum Beispiel lieferte die Umsetzung des Alkins **32** unter den Bedingungen des Eintopfverfahrens nicht das gewünschte Indol **X**. Massenspektrometrische Untersuchungen einzelner Mischfraktionen nach entsprechender Säulenchromatographie der Reaktionsmischung brachten weder Hinweise auf das gewünschte Produkt, noch auf irgendwelche Reaktionsintermediate mit oder ohne intakte Pyraneinheit. Aufgrund dieses Mangels an Hinweisen kann keine abschließende Aussage darüber getroffen werden, ob die entsprechende Pyraneinheit unter den Hydroaminierungs- und Cyclisierungsbedingungen stabil ist oder nicht.



**SCHEMA 47.** Weitere Versuche zur Indolsynthese.

Die Umsetzung des Alkins **28** mit dem im Vergleich zu Phenethylamin sterisch anspruchsvolleren Benzydrylamin lieferte ebenfalls unter den gezeigten Reaktionsbedingungen nicht das gewünschte Indol **Y**. Ein massenspektrometrischer Hinweis auf das durch Hydrolyse gebildete Keton lässt vermuten, dass die spätere Ringschlussreaktion das größere Hindernis auf dem Weg zum gewünschten Indol dargestellt hat. Eventuell ergeben sich sterische Hinderungen dadurch, dass das Palladium vor der ringschließenden reductiven Eliminierung neben dem Liganden **109** und dem Alkin **28** noch die ebenfalls sterisch anspruchsvolle Benzydrylaminoeinheit in die unmittelbare Koordinationssphäre mit aufnehmen muss. Gerade diese für den

weiteren katalytischen Verlauf essentielle Koordination könnte sich aufgrund der sterischen Überfrachtung als zu schwierig gestalten und somit den Reaktionsfortlauf unterbinden.

#### 4.5.4. INDOLSYNTHESEN ÜBER INTRAMOLEKULARE HYDROAMINIERUNGEN

Neben den bereits geschilderten Ergebnissen gelang I. Bytschkov durch Anwendung der intramolekularen Hydroaminierung und anschließender Pd-katalysierter Cyclisierung der Aufbau von Indolsystemen mit annelierten Fünf- und Sechsringen in den Positionen 1 und 2. Zum Vergleich sind die entsprechenden Ergebnisse hier mit aufgeführt (Tabelle 25).

**TABELLE 25.** Eintopfverfahren zur Synthese von Indolen aus *ortho*-Chlor-substituierten 1-Phenyl-2-(aminoalkyl)alkinen.

1) 5.0 Mol %  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$   
110°C, 4-6 h

2) 5.0 Mol %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$   
10.0 Mol % **109**, KOtBu  
1,4-Dioxan, 110°C, 12 h

$n = 1, 2$

Eintrag	Aminoalkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	Eintrag	Aminoalkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	 <b>155</b>	 <b>159</b>	68 <sup>[c]</sup>	5	 <b>157</b>	 <b>163</b>	– <sup>[e]</sup>
2	 <b>156</b>	 <b>160</b>	53 <sup>[d]</sup>	6	 <b>124</b>	 <b>164</b>	53 <sup>[b]</sup>
3	 <b>128</b>	 <b>161</b>	75 <sup>[c]</sup>	7	 <b>125</b>	 <b>165</b>	– <sup>[e]</sup>
4	 <b>127</b>	 <b>162</b>	77 <sup>[c]</sup>	8	 <b>158</b>	 <b>166</b>	– <sup>[e]</sup>

[a] Reaktionsbedingungen: a) Aminoalkin (1.0 mmol),  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  ( $c = 0.48$  mol/L in Toluol, 0.05 mmol, 5.0 mol %), 110°C; b)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.05 mmol, 5.0 mol %), 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid (0.1 mmol, 10.0 mol %), KOtBu (1.5 mmol), 1,4-Dioxan, 110°C, 12 h. – [b] Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 4 h. – [c] Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 6 h. – [d] Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 48 h. – [e] Nach erfolgreicher Hydroaminierung konnte kein Cyclisierungs-Produkt isoliert werden.



Entsprechend Kapitel 4.4. wurden aus 1-Chlor-2-iod-indolen über Sonogashira-Kupplungen und anschließende Transformationen zunächst die nötigen 1-Phenyl-2-(aminoalkyl)alkine synthetisiert.<sup>26c,60e,153</sup> Die entsprechenden Substrate wurden anschließend unter den bereits in Tabelle 25 erwähnten Bedingungen umgesetzt.<sup>212</sup> Die Hydroaminierungen fast aller Substrate verliefen innerhalb von 4-6 h vollständig (entropischer Vorteil gegenüber der langsameren, intermolekularen Reaktion), während das sterisch gehinderte  $\delta$ -Aminoalkin **156** 48 h Reaktionszeit zum vollständig Umsatz erforderte. Nach dem Pd-katalysierten zweiten Teil des Eintopfverfahrens konnten allerdings nur die Sechsring-Derivate **159-162** mit akzeptablen Ausbeuten (53-77 %) isoliert werden. Von den vier eingesetzten  $\gamma$ -Aminoalkinen **124**, **125**, **157** und **158** konnte ausschließlich die Verbindung **124** zum entsprechenden Indol **164** umgesetzt werden (53 %). Offenbar ist die Cyclisierung zum Fünfring-Fünfring-System wegen der erhöhten Ringspannung erheblich erschwert. Das mit dieser Variante im Gegensatz zur intermolekularen Hydroaminierung auch 4-substituierte Indole (**160**, **164**) zugänglich sind, belegen die Reaktionen der Substrate **156** und **124**.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es mit dem in diesem Kapitel vorgestellten Eintopfverfahren erstmals gelungen ist, eine katalytische Aminierung von Arylchloriden mit tautomerisierbaren Iminen durchzuführen. Diese Cyclisierungsreaktion stellt ferner eine interessante Alternative zu den sonst bei den Iminintermediaten durchgeführten Reduktion dar. Trotz ihrer hohen Hydrolyseempfindlichkeit lassen sich also die Hydroaminierungsprodukte *in-situ* zu verschiedenen, biologisch interessanten Folgeprodukten weitertransformieren.

---

<sup>212</sup> H. Siebeneicher, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem.* **2003**, *26*, 3151; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *26*, 3042.

## 4.6. MECHANISTISCHE UNTERSUCHUNGEN

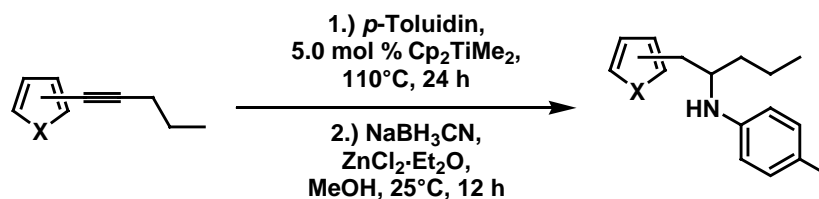
### 4.6.1. UNTERSUCHUNGEN AN REGIOSOMEREN MONOALKINEN

Nachdem die 3- bzw. 4-Heteroarylalkylacetylene hergestellt werden konnten (siehe Kapitel 4.1.), sollte ihre Reaktivität in der Hydroaminierung mit denen der Alkine **2** und **16** verglichen werden. Dazu wurden die Alkine **2**, **16**, **49**, **51**, **52** (sowie zusätzlich das Isoxazolalkin **50**) jeweils mit *p*-Toluidin zur Reaktion gebracht. Nach 24 h Hydroaminierung wurden die gebildeten Imine nach der bewährten Reaktionsvorschrift mit NaBH<sub>3</sub>CN und ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O reduziert. Die jeweiligen Ausbeuten an sekundärem Amin sind vergleichend in Tabelle **26** aufgeführt.

Ein Vergleich der ersten beiden Einträge zeigt, dass sich die beiden regioisomeren Thienylalkine ohne Unterschiede in der Ausbeute hydroaminieren lassen. Gleiches gilt für elektronenarme, aromatische Systeme wie das Pyridin. Auch hier zeigt sich beim Vergleich der drei regioisomeren Alkine **2**, **49** und **52** kein merklicher Unterschied in den Produktausbeuten.

Zu guter letzt wurde ebenfalls das Alkin **50** mit *p*-Toluidin umgesetzt. Diese Reaktion verlief allerdings wesentlich langsamer und benötigte insgesamt 48 h bis zur vollständigen Umsetzung des Alkins. Nach anschließender Reduktion konnte das gewünschte Produkt allerdings nur in einer Ausbeute von 38 % isoliert werden. Da ein nicht trennbares Gemisch weiterer Nebenprodukte auftrat, ist es denkbar, dass die schwache N-O-Einfachbindung des Isoxazols unter den Reaktionsbedingungen nicht ausreichend stabil war und somit den Weg zu Nebenreaktionen geöffnet hat.

Um genauere Aussagen über unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten der einzelnen Thienyl- und Pyridylalkine mit *p*-Toluidin zu bekommen, wurde der Verlauf der fünf Hydroaminierungen gaschromatographisch verfolgt (Einzelheiten hierzu siehe Anhang D). Als interner Standard wurde den Reaktionen Dodecan zugegeben und jede Stunde eine Probe aus der Reaktionsmischung entnommen (beispielhaft ist ein Gaschromatogramm in Anhang D mit aufgeführt). Die Reaktionsdurchführung und Probenentnahme geschah gemäß den in Schema **48** aufgeführten Bedingungen.

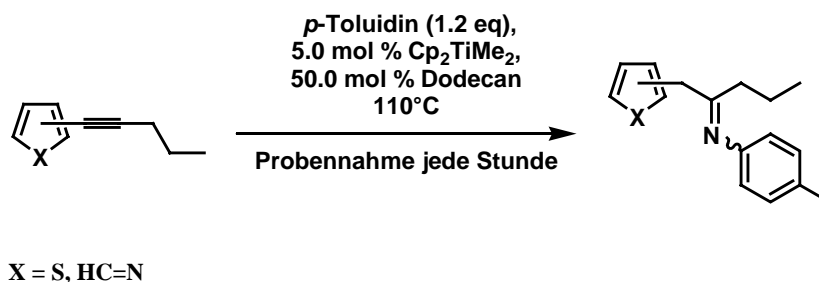
**TABELLE 26.** Hydroaminierungen der regioisomeren Thienyl- bzw. Pyridyl-1-pentine mit *p*-Toluidin.

X = S, HC=N

Eintrag	Alkin	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	16		84
2	51		85
3	2		84
4	49		81
5	52		82
6	50		38 <sup>[b]</sup>

[a] Reaktionsbedingungen: Alkin (4.0 mmol), *p*-Toluidin (4.8 mmol),  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  ( $c = 0.24$  mol/L in Toluol, 0.2 mmol, 5.0 mol %), 110°C, 24 h; b)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (8.0 mmol),  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ( $c = 1.0$  mol/L in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 4.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. - [b] Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 48 h.

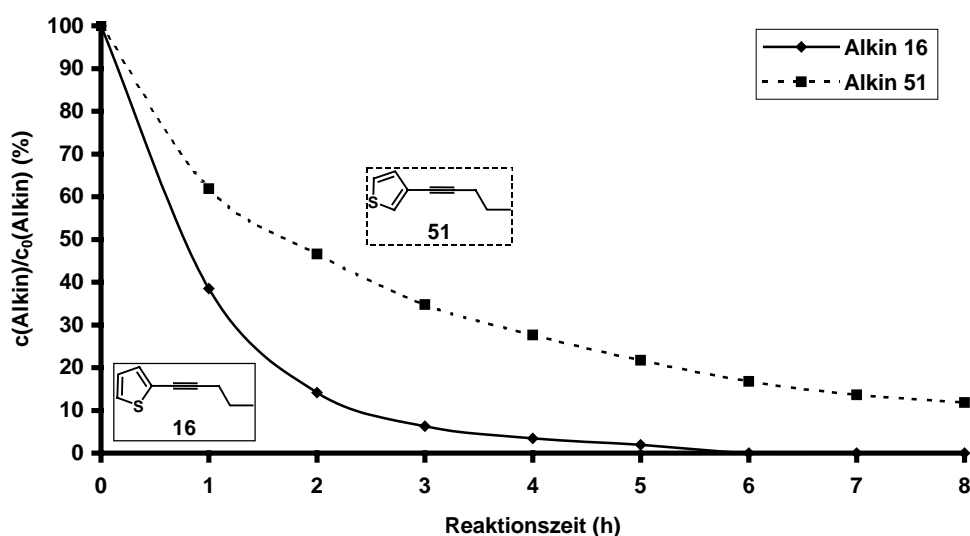
Aus den erhaltenen GC-Werten wurde anschließend der jeweilige Eduktumsatz (%) sowie das Verhältnis  $c_{\text{Alkin}}/c_{\text{Alkin}}^0$  (%) bestimmt (zur Berechnung der einzelnen Werte siehe Anhang D). Die ermittelte relative Alkinkonzentration  $c_{\text{Alkin}}/c_{\text{Alkin}}^0$  wurde anschließend in den Abbildungen 11 und 12 als Auftragung gegen die Reaktionszeit in Stunden dargestellt. Dabei wurden sowohl die Thiophenalkine 16 und 51 sowie die Pyridinalkine 2, 49 und 52 jeweils in einer Grafik zusammengefasst.



Genaue Reaktionsbedingungen: Alkin (2.4 mmol), *p*-Toluidin (309 mg, 2.88 mmol),  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  (703  $\mu\text{L}$ ,  $c = 0.171$  mol/L in Toluol, 0.12 mmol, 5.0 mol %), Dodecan (273  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol, 50 mol %), 110°C.

**SCHEMA 48.** Bedingungen der kinetischen Untersuchungen der Hydroaminierungen der regioisomeren Thienyl- bzw. Pyridyl-1-pentine mit *p*-Toluidin.

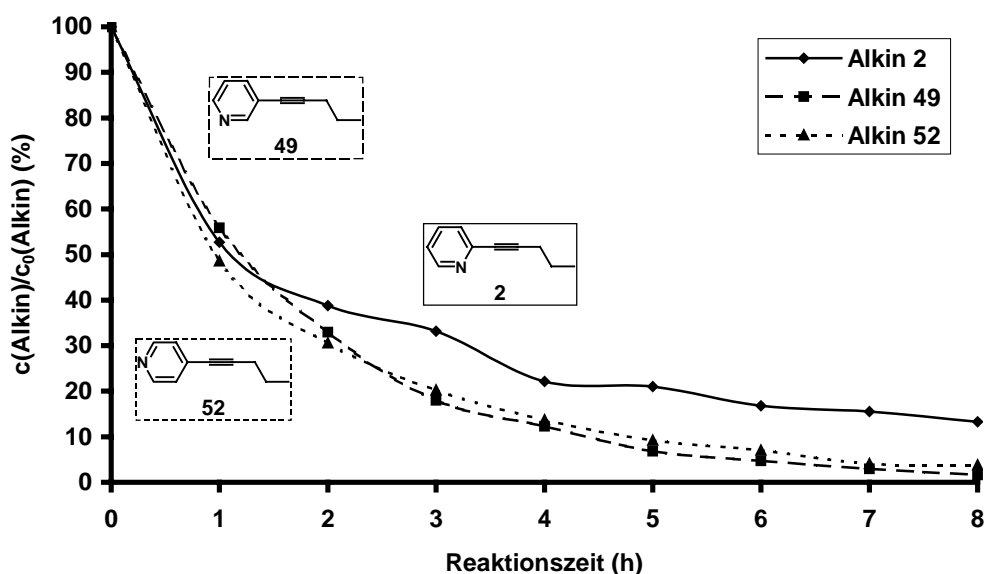
Beim Vergleich der Thiophenderivate spiegelt sich die höhere Reaktivität des in 2-Position substituierten Thiophens **16** in einem schnelleren Abfall der Eduktkonzentration und damit verbundenen höheren Umsatz bei gleicher Reaktionszeit wieder. Diese Unterschiede konnten in einer zweiten Messung reproduziert werden.



**ABBILDUNG 11.** Zeitlicher Verlauf der relativen Alkinkonzentration der Acetylene **16** und **51** bei der Umsetzung mit *p*-Toluidin.

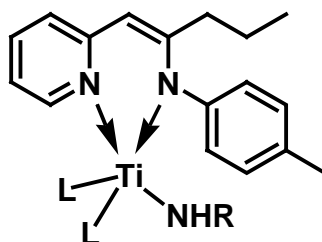
Es kann festgehalten werden, dass die Dreifachbindung des Alkins **16** etwas schneller mit dem Arylamin *p*-Toluidin reagiert als die Dreifachbindung des Alkins **51**. Dieses Ergebnis korreliert mit den späteren Beobachtungen bei der Umsetzung des Bisalkins **55** mit dem gleichen Arylamin. Allerdings kann bei etwas längeren Reaktionszeiten ebenfalls der vollständige Umsatz des Alkins **51** in der Hydroaminierung erreicht werden. Somit konnte das sekundäre Amin **168** in Tabelle **26** in einer vergleichbar guten Ausbeute wie das Hydroaminierungsprodukt von Alkin **16** isoliert werden.

Der Unterschied im zeitlichen Abfall der Eduktkonzentration der Pyridinalkine **2**, **49** und **52** ist weniger ausgeprägt als bei den entsprechenden Thiophenen. Lediglich das Alkin **2** reagiert etwas langsamer mit *p*-Toluidin als die entsprechenden regioisomeren Pyridine, was sich in einer Wiederholung der Messungen bestätigte. Trotzdem kann bei etwas längeren Reaktionszeiten (24 h in Tabelle **26**) ein kompletter Umsatz aller drei Pyridinderivate mit *p*-Toluidin erreicht werden. Dies zeigt sich auch an den nahezu identischen Ausbeuten der Verbindungen **75**, **169** und **170** in Tabelle **26**.



**ABBILDUNG 12.** Zeitlicher Verlauf der relativen Alkinkonzentration der Acetylene **2**, **49** und **52** bei der Umsetzung mit *p*-Toluidin.

Ein möglicher Grund für die etwas langsamere Hydroaminierung des Alkins **2** ist in Abbildung **13** skizziert. Es könnte aufgrund der Nähe des *ortho*-Pyridinstickstoffes zur Dreifachbindung die Bildung eines Chelates zwischen dem Enamin vor der Produktbildung sowie einer aktiven Titan-Spezies erfolgen. Das gebildete Sechsringchelate sollte in jedem Fall stabiler sein als etwaige durch die anderen Pyridine **49** bzw. **52** sich bildende Sieben- oder Achtringchelate. Durch eine solche Produktinhibierung könnte ein gewisser Teil des aktiven Katalysators reversibel aus dem Katalysezyklus entfernt werden, was die beobachtete geringere Reaktionsgeschwindigkeit des Alkins **2** erklären könnte.



**ABBILDUNG 13.** Mögliche Bildung eines Sechsringchelates zwischen dem Hydroaminierungsprodukt von Alkin **2** und einem Titan-Komplex.

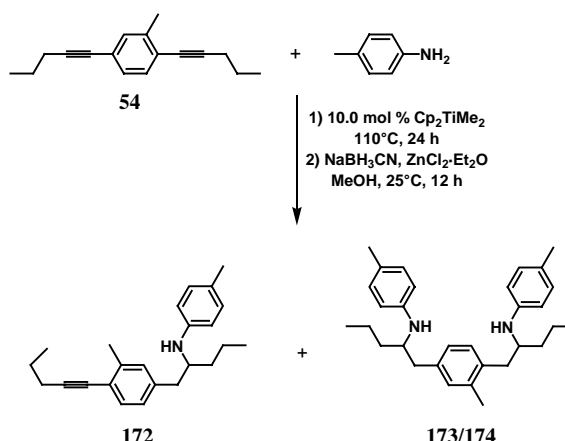
Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es zwar Unterschiede in der Reaktivität zwischen den regioisomeren heteroaromatischen Monoalkinen gibt, dass diese Unterschiede allerdings nicht so ausgeprägt sind, wie man bei Berücksichtigung der elektronischen Unterschiede in den Substratmolekülen vermuten könnte. Ferner kann festgehalten werden, dass sowohl elektronenreiche (Thiophen) als auch elektronenarme heteroaromatische Systeme (Pyridin) bei Umsetzungen mit *p*-Anisidin immer streng regiospezifisch das Anti-Markovnikov-Produkt lieferten, unerheblich davon, in welchem Abstand sich das Heteroatom des Aromaten zur Dreifachbindung befand.

## 4.6.2. UNTERSUCHUNGEN AN UNSYMMETRISCHEN DIALKINEN

### 4.6.2.1. UNTERSUCHUNG DER STERISCHEN EINFLÜSSE

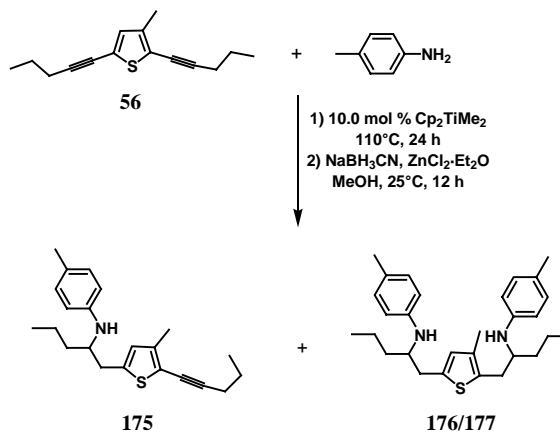
Nach Untersuchung der regioisomeren Monoalkine wurde im weiteren Verlauf die Hydroaminierung der unsymmetrischen Dialkine **54-58** mit *p*-Toluidin untersucht. Hierzu wurden die einzelnen Bisacetylene jeweils in zwei getrennten Versuchen mit 1.1 bzw. mit 2.2 Äquivalenten *p*-Toluidin zur Reaktion gebracht. Jeweils nach 48 h Reaktionszeit wurden die entstandenen Imine mit Hilfe der Standard-Reduktionsvorschrift zu den korrespondierenden Aminen umgesetzt. Bei den durch doppelte Hydroaminierung generierten Diimininen bildete sich durch die Reduktion ein 1:1-Gemisch der diastereomeren Amine (doppelte Nummerierung für die diastereomeren Diamine in den Tabellen **26**, **27**, **29**, **30** und **32** sowie im experimentellen Teil).

Nach der Reduktion wurden die gebildeten Monoamine voneinander (soweit möglich) sowie vom 1:1-Gemisch der diastereomeren Diamine getrennt. Eventuell noch vorhandenes Edukt wurde ebenfalls wieder reisoliert. Die Ausbeuten der einzelnen Amine bei der Umsetzung der Dialkine **54** und **56** sind in Tabellen **27** und **28** wiedergegeben.

TABELLE 27. Hydroaminierung des Dialkins **54**.

Äquivalente <i>p</i> -Toluidin	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]
1.1 <sup>[a][c]</sup>	66	11
2.2 <sup>[b]</sup>	31	57

[a] Reaktionsbedingungen: a) Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (4.40 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (8.0 mmol), ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (*c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 4.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. - [b] Reaktionsbedingungen: a) Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (8.80 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (16.0 mmol), ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (*c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 8.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. - [c] 16 % des Dialkins **54** wurden reisoliert.

TABELLE 28. Hydroaminierung des Dialkins **56**.

Äquivalente <i>p</i> -Toluidin	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]
1.1 <sup>[a][c]</sup>	37	23
2.2 <sup>[b]</sup>	9	72

[a] Reaktionsbedingungen: a) Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (4.40 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (8.0 mmol), ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (*c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 4.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. - [b] Reaktionsbedingungen: a) Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (8.80 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (16.0 mmol), ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (*c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 8.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. - [c] 13 % des Dialkins **56** wurden reisoliert.

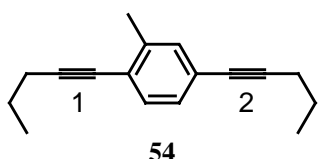
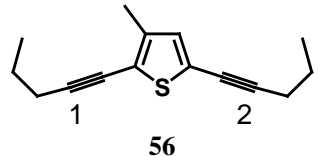
Vergleicht man nun die einzelnen Werte für die Alkine **54** und **56** miteinander, so fällt auf, dass bei Verwendung der doppelten Aminmenge beide Dreifachbindungen zwar prinzipiell hydroaminierbar sind, allerdings als Zweitprodukt auch immer eine gewisse

Menge (31 % für **54** und 9 % für **56**) an Monoamin auftaucht. Eine endgültige Klärung der Struktur der beiden Monoalkine **172** und **175** konnte mit Hilfe zweidimensionaler Messtechniken (HMQC, HMBC) erfolgen (genaueres hierzu siehe im Anhang E). Dabei konnten unter Zuhilfenahme des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums sowie des zweidimensionalen HMQC zunächst die einzelnen Signale in den  $^{13}\text{C}$ -DEPT-Spuren den entsprechenden Kohlenstoffatomen des Moleküls zugeordnet werden. Den endgültigen Aufschluss lieferten dann die entsprechenden HMBC-Spektren, wobei die Anzahl und die Art der Kopplungen der benzyllischen Protonen zu den  $\beta$ - und  $\gamma$ -Kohlenstoffatomen derart intensiv und charakteristisch waren, dass allein hierdurch eine eindeutige Zuordnung der richtigen Position des *p*-Toluyloaminrestes im Produktmolekül möglich ist. Beispielhaft ist dies an einem Ausschnitt des HMBC-Spektrums von Alkin **54** in Anhang E erklärt.

Bei den Hydroaminierungen zeigte sich, dass diejenige Dreifachbindung der Substrate, dessen Angriff nicht durch eine in *ortho*-Position befindliche Methylgruppe gehindert wurde, deutlich bevorzugt wurde. In keinem der durchgeführten Versuche konnte ein Monoalkin isoliert werden, bei dem die sterisch stärker gehinderte Dreifachbindung hydroaminiert wurde. Desweiteren blieb bei beiden Substraten die strenge Anti-Markovnikov-Selektivität der Aminaddition erhalten.

Um die Unterschiede in der Reaktivität zwischen den beiden Dreifachbindungen im Edukt besser quantifizieren zu können, wurden die jeweiligen Gesamtausbeuten bezogen auf die beiden unterschiedlichen Dreifachbindungen berechnet und ins Verhältnis gesetzt (zur genauen Berechnung des Verhältnisses siehe Anhang F) (siehe auch Tabelle 29).

**TABELLE 29.** Reaktivitätsvergleich der beiden Dreifachbindungen der Alkine **54** und **56**.

Eintrag	Edukt	Verhältnis [1]/[2] bei 1.1 eq <i>p</i> -Toluidin	Verhältnis [1]/[2] bei 2.2 eq <i>p</i> -Toluidin
1	 <p style="text-align: center;"><b>54</b></p>	1.0 / 7.0	1.0 / 1.5
2	 <p style="text-align: center;"><b>56</b></p>	1.0 / 2.6	1.0 / 1.1

Ein Vergleich der Verhältnisse zeigt, dass die sterisch weniger gehinderte Dreifachbindung bei beiden Edukten anteilig stärker reagiert, wobei dieser Unterschied



im Dialkin **54** noch deutlicher zutage tritt. Bei höherem Angebot an Amin geht das Verhältnis derart herunter, dass schließlich beide Dreifachbindungen unter den gegebenen Reaktionsbedingungen in gleichem Ausmaß reagieren.

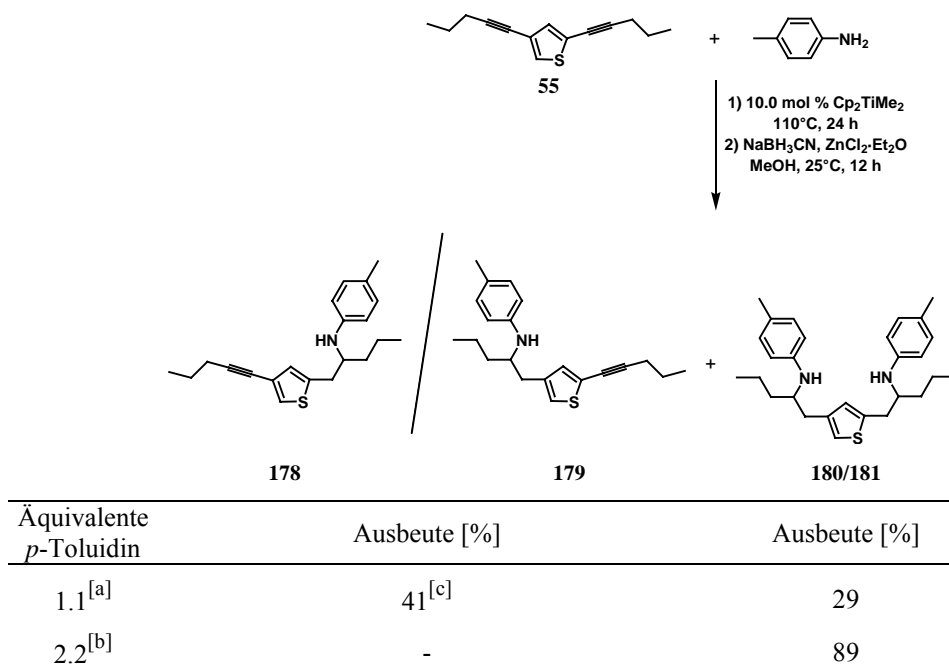
Diese Ergebnisse zeigen, dass die Hydroaminierung doch recht empfindlich auf sterische Einflüsse im Substrat reagiert. Selbst eine einfache Methylgruppe in *ortho*-Position zu einer prinzipiell angreifbaren Dreifachbindung kann eine Annäherung des aktiven Titan-Imido-Komplexes erheblich erschweren. Ein solcher Effekt einer *ortho*-Methylgruppe wurde bereits bei den Versuchen zur Hydroaminierung des Alkins **40** (Tabelle **19**) beobachtet.

#### 4.6.2.2. UNTERSUCHUNG DER ELEKTRONISCHEN EINFLÜSSE

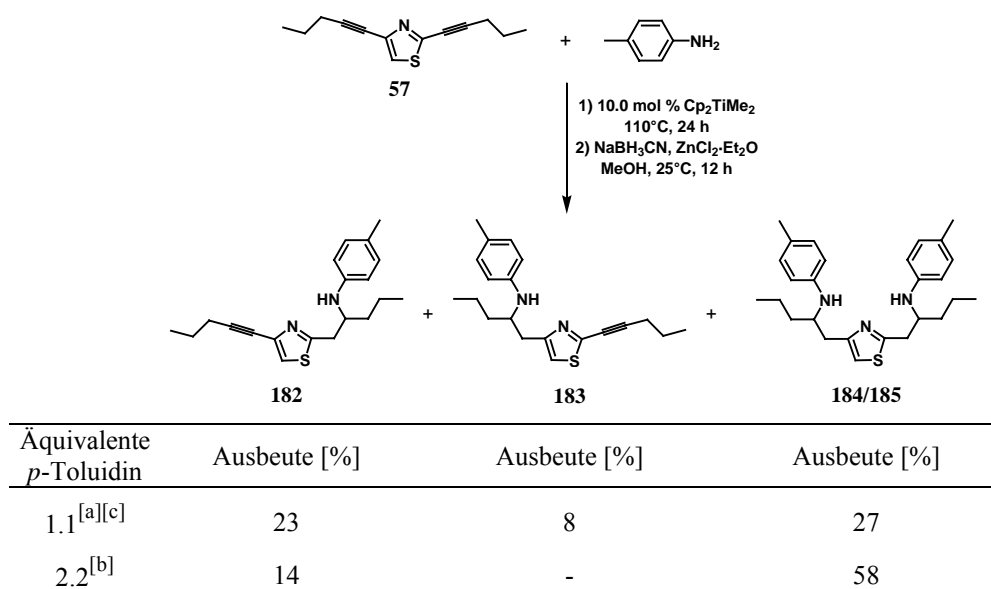
Nach Untersuchung der sterischen Einflüsse sollten die Auswirkungen unterschiedlicher, elektronischer Umgebungen der beiden Dreifachbindungen der Dialkine **55** und **57** auf deren Hydroaminierung mit *p*-Toluidin getestet werden. Entsprechend den Bedingungen in den Tabellen **27** und **28**, wurden die generierten Imine nach 48 h Reaktionszeit zu ihren korrespondierenden Aminen reduziert. Die Ergebnisse sind in den Tabellen **30** und **31** zusammengefasst.

Deutlich zu erkennen ist, dass bei der Umsetzung mit 1.1 Äquivalenten des Arylamins sowohl für Verbindung **55** als auch **57** immer beide regioisomeren Monoamine beobachtet werden konnten. Im Falle der beiden Monoamine **182** und **183** war sogar eine säulenchromatographische Trennung der beiden Produkte möglich. Hingegen musste das Verhältnis der Monoamine **178** und **179** in der nach der Säulenchromatographie anfallenden Mischfraktion über die Integrale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt werden (siehe hierzu auch das HMBC-Spektrum im Anhang E).

Ein Vergleich der beiden ebenfalls im Anhang E mit aufgeführten HMBC-Spektren von **182** und **183** zeigt sehr schön, wie anhand der im zweidimensionalen Spektrum auftretenden Kreuzpeaks der benzyllischen Protonen zu den entsprechenden Kohlenstoff eine eindeutige Zuordnung der Spektren zu den jeweiligen Strukturen erfolgen kann. Um die Unterschiede in der Reaktivität der beiden Dreifachbindungen vergleichen zu können, sind in Tabelle **32** jeweils wieder die Verhältnisse der jeweiligen Gesamtausbeuten bezogen auf die beiden unterschiedlichen Dreifachbindungen dargestellt.

TABELLE 30. Hydroaminierung des Dialkins **55**.

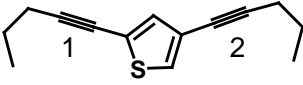
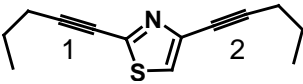
[a] Reaktionsbedingungen: a) Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (4.40 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (8.0 mmol), ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (*c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 4.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. - [b] Reaktionsbedingungen: a) Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (8.80 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (16.0 mmol), ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (*c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 8.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. - [c] Die beiden regioisomeren Monoamine **178** und **179** konnten säulenchromatographisch nicht getrennt werden (Gesamtausbeute 41 %). Der jeweilige Anteil an der Gesamtausbeute wurde über die Integralmethode im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt. (Verhältnis der Integrale der benzyllischen Protonen der Monoamine **178/179** [3.12 (60.94 %)/2.00 (39.04 %)]).

TABELLE 31. Hydroaminierung des Dialkins **57**.

[a] Reaktionsbedingungen: a) Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (4.40 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (8.0 mmol), ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (*c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 4.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. - [b] Reaktionsbedingungen: a) Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (8.80 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (16.0 mmol), ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (*c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 8.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. - [c] 13 % des Dialkins **57** wurden reisoliert.

Ein Vergleich der Verhältnisse zeigt, dass im Unterschied zu Tabelle 29 bevorzugt die mit 1 gekennzeichnete Dreifachbindung mit dem Titan-Imido-Komplex reagiert. Dieser Unterschied ist im Vergleich zu Verbindung 55 beim Thiazolalkin 57 noch ausgeprägter, nähert sich aber für beide Substrate einem 1:1-Verhältnis, wenn ein Überschuss an Arylamin angeboten wird.

**TABELLE 32.** Reaktivitätsvergleich der beiden Dreifachbindungen der Alkine 55 und 57.

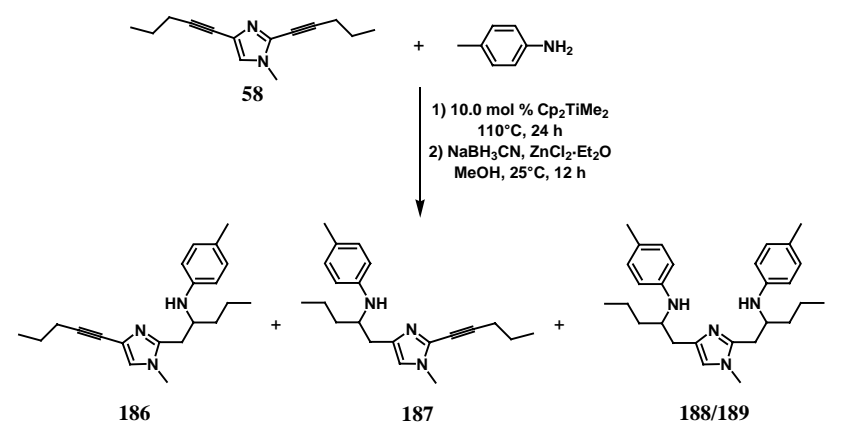
Eintrag	Edukt	Verhältnis [1]/[2] bei 1.1 eq <i>p</i> -Toluidin	Verhältnis [1]/[2] bei 2.2 eq <i>p</i> -Toluidin
1	 55	1.2 / 1.0	1.0 / 1.0
2	 57	1.4 / 1.0	1.2 / 1.0

Die angesprochene Selektivität ist allerdings bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei den Dialkinen aus Tabelle 29. Unter den getesteten Bedingungen scheint der aktive Katalysator weit weniger stark auf elektronische als auf sterische Einflüsse im jeweiligen Substrat zu reagieren.

#### 4.6.2.3. UNTERSUCHUNG DER KOMBINATION STERISCHER UND ELEKTRONISCHER EINFLÜSSE

Um eine endgültige Klärung des vermuteten stärkeren Einflusses sterischer Faktoren gegenüber elektronischen zu bekommen, sollte das Dialkin 58 jeweils mit 1.1 bzw. mit 2.2 Äquivalenten *p*-Toluidin umgesetzt werden. Die Besonderheit des Substrates ist hierbei, dass es eine Methylgruppe in *ortho*-Position zur elektronenärmeren Dreifachbindung besitzt. Die bei der Hydroaminierung dieses Substrates gemachten Beobachtungen sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

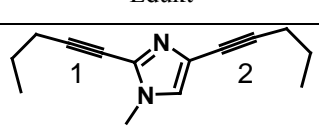
Wie die Ausbeuten in der Tabelle zeigen, wurde die sterisch weniger gehinderte Dreifachbindung in stärkerem Ausmaß hydroaminiert. Zwar gelang bei Umsatz mit 1.1 eq *p*-Toluidin auch die einfache Umsetzung der Dreifachbindung in *ortho*-Position zur Methylgruppe, jedoch blieb das isomere Monoamin 187 mit 31 % Ausbeute das eindeutige Hauptprodukt dieses Versuches. Eine strukturelle Zuordnung der beiden Amine 186 und 187 gelang ebenfalls wieder mit Hilfe des HMBC-Spektrums.

**TABELLE 33.** Hydroaminierung des Dialkins **58**.


Äquivalente <i>p</i> -Toluidin	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]
1.1 <sup>[a]</sup>	17	31	19
2.2 <sup>[b]</sup>	-	31	34

[a] Reaktionsbedingungen: a) Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (4.40 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (8.0 mmol), ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (*c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 4.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h. - [b] Reaktionsbedingungen: a) Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (8.80 mmol), Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %), 110°C, 48 h; b) NaBH<sub>3</sub>CN (16.0 mmol), ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (*c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 8.0 mmol), MeOH, 25°C, 12 h.

**TABELLE 34.** Reaktivitätsvergleich der beiden Dreifachbindungen des Alkins **58**.

Eintrag	Edukt	Verhältnis [1]/[2] bei 1.1 eq <i>p</i> -Toluidin	Verhältnis [1]/[2] bei 2.2 eq <i>p</i> -Toluidin
1	 <b>58</b>	1.0 / 1.3	1.0 / 1.9

Das Verhältnis der Ausbeuten bezogen auf die jeweilige Dreifachbindung verdeutlicht nochmals die Bevorzugung der sterisch weniger gehinderten Dreifachbindung während der Reaktion (Tabelle 34). Diese Bevorzugung ist gemäß den in Tabelle 29 beschriebenen Verhältnissen, aber umgekehrt zu den Verhältnissen aus Tabelle 32. Diese Umkehrung verdeutlicht noch mal, dass bei den hier mit *p*-Toluidin durchgeführten Hydroaminierungen sterische Einflüsse stärker ins Gewicht fallen als elektronische. Der geringe Einfluss elektronischer Faktoren konnte bereits bei den kinetischen Untersuchungen der Monoalkyne in Kapitel 4.6.1. beobachtet werden.

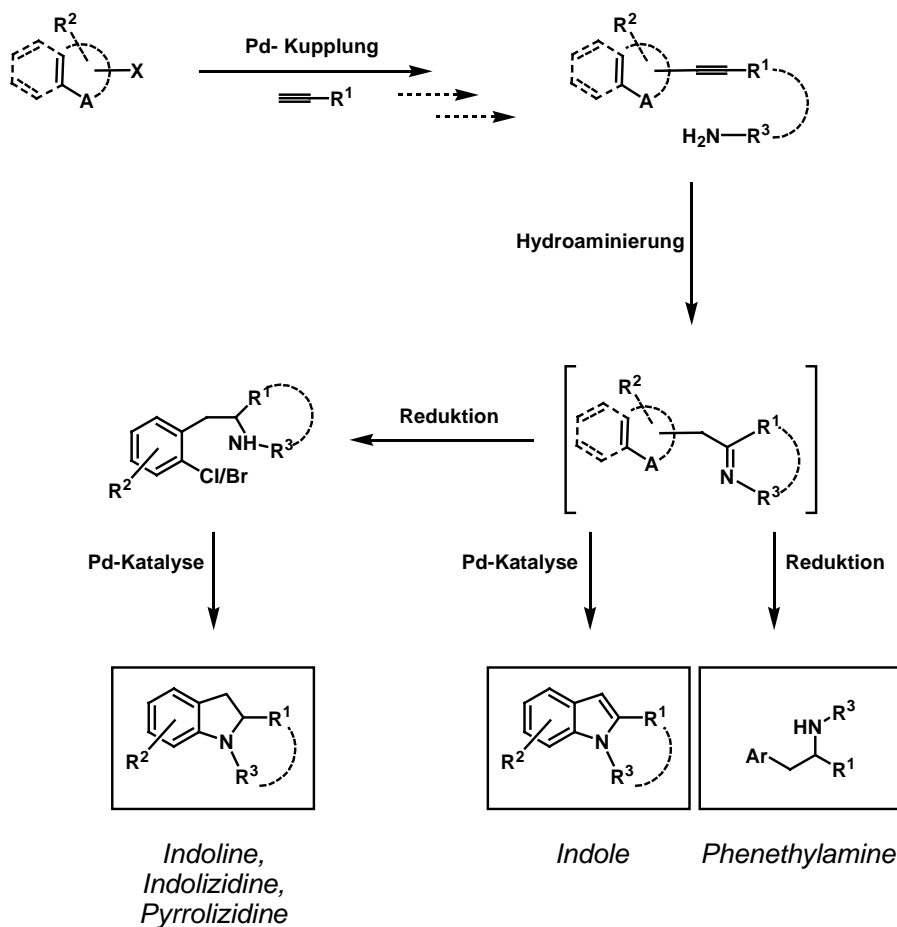
## 5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass allein durch die Verwendung der beiden Präkatalysatoren  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  sowie  $[\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2]$  eine Vielzahl unterschiedlichst substituierter Arylalkylalkine sowohl mit Aryl- als auch mit Alkylaminen zur Reaktion gebracht werden können. Bei der Verwendung dieser wohlfeilen und einfach darstellbaren Titankatalysatoren wurden neben verschiedenen funktionellen Gruppen in der Alkylseitenkette sämtliche der eingesetzten heteroaromatischen Reste in den entsprechenden Ausgangsalinen toleriert. Am bemerkenswertesten hierbei ist sicherlich die Toleranz gegenüber Furansystemen trotz der hohen Oxophilie der eingesetzten Titanverbindungen.

Durch die strenge Regioselektivität der Hydroaminierungsreaktion bei Verwendung von  $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$  und  $[\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2]$  (fast ausschließliche Bildung des Anti-Markovnikov-Produktes) gelang in einem einfachen Prozess der Aufbau verschiedenster 2-Heteroarylethylamine. In Kombination mit einer vorgeschalteten katalytischen Sonogashira-Kupplung gelang somit die sukzessive, atomökonomische Verknüpfung dreier käuflicher Synthesebausteine, nämlich Arylhalogenid, terminales Alkin und primäres Amin. Die synthetische Schwierigkeit, ein geeignetes Reduktionsverfahren für die intermediär gebildeten, hydrolyseempfindlichen Imine zu finden, wurde durch eine Kombination von  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  und der Lewis-Säure  $\text{ZnCl}_2$  gemeistert. Dabei konnte durch einen Wechsel des Lösungsmittels von THF zu MeOH die Produktausbeute entscheidend verbessert werden.<sup>157</sup>

Aber nicht nur der Aufbau von Phenethylamin-Derivaten mit einer Vielzahl unterschiedlicher Substitutionsmuster sowie heteroaromatischer Systeme konnte durch die Hydroaminierung bewerkstelligt werden. Durch Verwendung von *ortho*-Halogen-substituierten 1-Aryl-2-alkyl-alkinen wurden Phenethylamingerüste aufgebaut, die eine nachträgliche Palladium-katalysierte Cyclisierung zu den entsprechenden Indolinen erlaubten. Der besondere Pluspunkt des verwendeten Ringschlussverfahrens war dabei, dass selbst die bei Kupplungen eigentlich zu reaktionsträgen *ortho*-Arylchloride eingesetzt werden konnten. Unter Zugabe des Liganden 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazoliumchlorid **109** gelang der Aufbau der gewünschten Indoline in hervorragenden Ausbeuten. Eine geschickte Kombination mit weiteren Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen erlaubte ebenfalls den Aufbau von 6-Aminoindolen, deren Synthese auf anderen Wegen nicht so leicht zu bewerkstelligen ist. Parallel hierzu konnte I. Bytschkov im Rahmen der gemeinsamen Forschungsarbeit zeigen, dass durch

die intramolekulare Variante der Hydroaminierung der Aufbau von Indolizidinen und Pyrrolizidinen möglich war.<sup>188</sup>



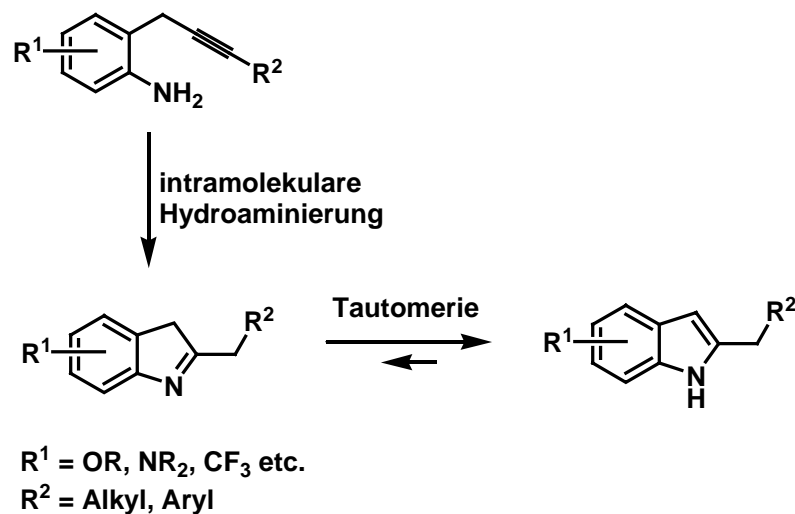
$R^1, R^2$  = Alkylkette mit oder ohne Heteroatome  
 $R^3$  = Alkyl, Aryl  
 Ar = (Hetero)aryl  
 A = Heteroatom  
 X = Halogen, Triflat

**SCHEMA 49.** Aufbau biologisch interessanter Struktur motive über die Hydroaminierung als zentrale Schlüsselreaktion.

Die bei der Hydroaminierung gewonnenen instabilen Imine konnten aber nicht nur durch eine Reduktion in stabile Phenethylamine überführt werden. Vielmehr war es ebenfalls möglich, durch eine direkte Cyclisierung stabile Indolverbindungen aufzubauen. Die Isolierung der entsprechenden Verbindungen gelang hierbei zumeist in sehr guten Ausbeuten. Die Besonderheit dieses direkten Eintopfverfahrens aus Hydroaminierung und Ringschluss bestand darin, dass ohne eine zwischenzeitliche Isolierung irgendwelcher Intermediate der komplette Aufbau des Indolfünfringes gelang.

Über die Hydroaminierung ist aber nicht nur die Synthese N-substituierter Indole denkbar. Durch Verwendung von *ortho*-Aminobenzyl-alkinen als Substrate für eine

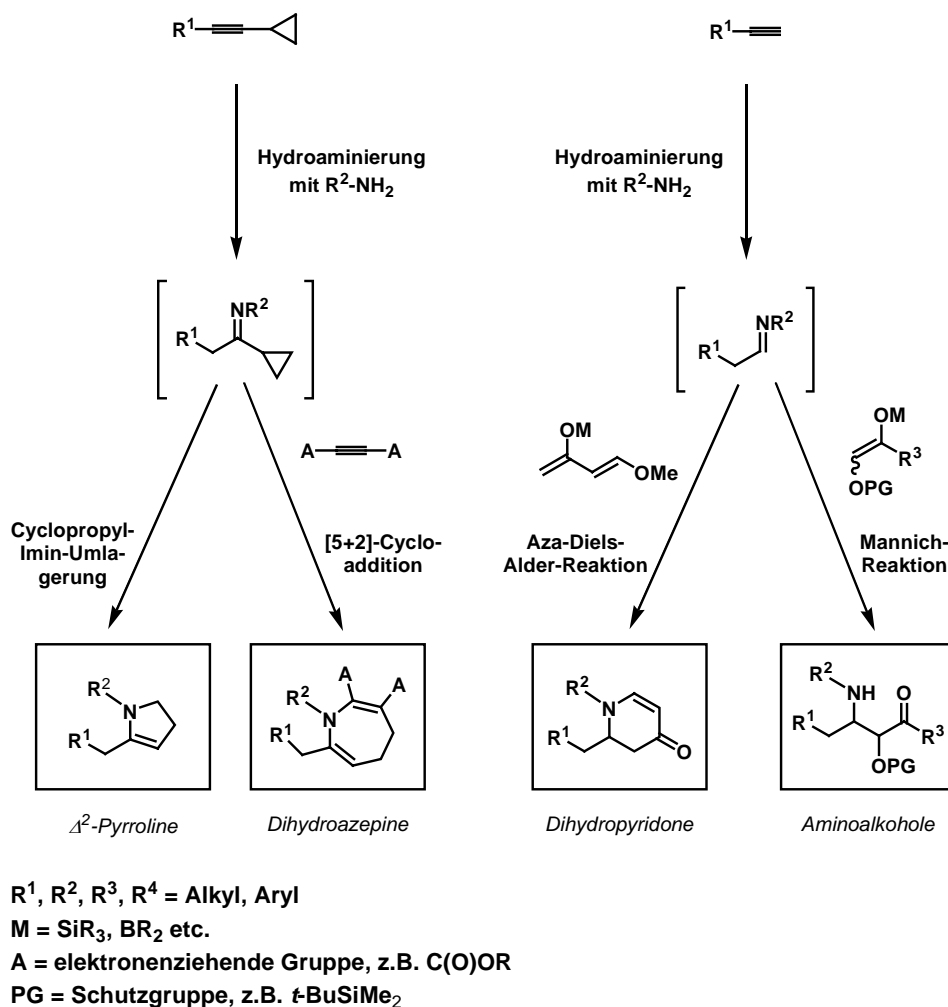
intramolekulare Hydroaminierung könnten z.B. nach anschließender Tautomerisierung der Iminintermediate einfach substituierte Indole aufgebaut werden.



**SCHEMA 50.** Denkbare Synthese von N-unsubstituierten Indolen über die Hydroaminierung.

Neben den verschiedenen Indolsynthesen könnte die Hydroaminierung auch als Bindeglied zu zahlreichen anderen Folgetransformationen fungieren. So ist z.B. durch eine gezielte Metallkatalyse die bereits einmalig beobachtete Cyclopropyl-Imin-Umlagerung denkbar. Ferner könnte für die bisher nicht geglückte [5+2]-Cycloaddition solcher Cyclopropyl-Imin-Verbindungen mit aktivierten Alkinen in weitergehenden Studien (Verwendung anderer, sterisch anspruchsloserer Ausgangsimine und eventuelle Variation des Metallkatalysators) ein Weg zur Synthese von Dihydroazepinen aus den intermediär gebildeten Iminen geöffnet werden.

Aufgrund der Homologie zu den entsprechenden Ketoverbindungen könnten die Iminintermediate allerdings auch in zahlreichen weiteren Folgereaktionen eingesetzt werden. So ist analog zu der Aldol-Reaktion bei Aldehyden und Ketonen auch eine Umsetzung mit nucleophilen Enolverbindungen denkbar. Durch geschickte Auswahl des entsprechenden Enols könnten z.B. biologisch interessante Aminoalkohole aufgebaut werden. Eine weitere interessante Syntheseoption stünde durch Zugabe geeigneter Diene offen. Wenn mit den entsprechenden Dienen eine Aza-Diels-Alder-Reaktion möglich ist, könnten unter anderem Dihydropyridone aufgebaut werden. Allein diese Beispiele zeigen, dass neben den in dieser Arbeit präsentierten Synthesen der Aufbau weiterer, stickstoffhaltiger Verbindungen über die Hydroaminierung als synthetischem Schlüsselschritt denkbar ist.



**SCHEMA 51.** Weitere mögliche Folgereaktionen für die durch die Hydroaminierung gewonnenen Iminintermediate.

Für einen gezielten Einsatz der Hydroaminierung in solchen Synthesen ist ein eingehenderes mechanistisches Verständnis der Aminaddition unerlässlich. Daher wurden im zweiten Teil der Arbeit mechanistische Untersuchungen der Hydroaminierung über die Abhängigkeit des Verlaufes dieser Reaktion vom entsprechenden Alkin durchgeführt. Bei der Addition von *p*-Toluidin an die regioisomeren Thienyl- bzw. Pyridyl-1-pentine wurden vergleichbare Reaktionsgeschwindigkeiten für die Umsetzung aller Acetylene festgestellt. Hierbei war der Abstand des jeweiligen Heteroatoms von der entsprechenden Dreifachbindung völlig unerheblich für den Verlauf der Reaktion. Ferner waren keine großen Geschwindigkeitsveränderungen beim Wechsel vom elektronenreichen System Thiophen zum elektronenärmeren Pyridin festzustellen.

Bei Umsetzungen des entsprechenden *p*-Toluidins mit unsymmetrischen Dialkinen konnte der relativ geringe Einfluss elektronischer Unterschiede innerhalb der Dreifachbindungen für den Ausgang der entsprechenden Aminaddition bestätigt



werden. Im Gegensatz hierzu zeigte sich allerdings, dass die entsprechende Hydroaminierung um einiges sensibler auf eventuelle sterische Einflüsse innerhalb des Alkins reagierte. Selbst die verwendete sterisch relativ anspruchslose Methylgruppe konnte, wenn sie sich in *ortho*-Position zur entsprechenden Dreifachbindung befand, die Hydroaminierung dieses Alkins derart stören, dass der katalytisch aktive Titan-Imido-Komplex bevorzugt die andere Dreifachbindung des Moleküls attackierte. Bei den untersuchten Systemen konnte somit festgestellt werden, dass sterische Faktoren innerhalb des Alkins wesentlich stärker ins Gewicht fielen als entsprechende elektronische Unterschiede innerhalb des Acetylens. Inwieweit sich diese Einflüsse des Alkins durch einen Wechsel zu stärker basischen Alkylaminen verschieben, ist durch zukünftige Studien zu belegen.

## 6. EXPERIMENTELLER TEIL

### 6.1. ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

Alle Versuche wurden unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit in unter Vakuum ausgeheizten Duran Glasgeräten durchgeführt. Als Inertgas wurde Argon verwendet, das ohne weitere Reinigung und Trocknung direkt aus kommerziell erhältlichen Gasflaschen entnommen wurde. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach üblichen Vorschriften getrocknet, gereinigt und absolutiert und unter Ar-Atmosphäre aufbewahrt. Alle anderen Chemikalien wurden, wenn nicht anders angegeben, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorherige Reinigung verwendet. Die synthetisierten Verbindungen wurden durch  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR, MS und Elementaranalysen charakterisiert. Die mit \* gekennzeichneten Verbindungen wurden im Rahmen des gemeinsamen Forschungsprojektes von I. Bytschkov hergestellt.<sup>213</sup> Zur Vollständigkeit sind die spektroskopischen Daten der Verbindungen im folgenden experimentellen Teil mit aufgeführt.

**$^1\text{H-NMR-Spektren}$**  wurden mit den Geräten WP 200 (200MHz), AM 400 (400MHz), Avance 400 (400MHz) und Avance 500 (500MHz) der Firma Bruker gemessen. Alle Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in *ppm* angegeben. Bei der Angabe der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplet, dt = Dublett von Triplets, td = Triplet von Dubletts, q = Quartett, qd = Quartett von Dupletts, quin = Quintett, sex = Sextett, sep = Septett, m = Multiplet, br = breites Signal. Hinter den  $\delta$ -Werten sind in Klammern der Reihenfolge nach die Multiplizitäten, die Kopplungskonstanten (in [Hz]), die Anzahl der zum Signal gehörenden Protonen (Integration) sowie die Zuordnung des jeweiligen Signals [H-Nr.] angegeben. Die Zuordnung der Signale ergab sich eindeutig aus den Spektren oder erfolgte mit Hilfe der Inkrementenmethode des Programms ChemDraw.

**$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$**  (in der Regel DEPT-Spektren, aber auch HMQC, HSQC und HMBC (jeweils bei den Verbindungen angegeben)) wurden mit den Geräten AM 400 (100MHz), AVS 400 (100MHz, Avance) und AVS 500 (125MHz, Avance) der Firma Bruker gemessen. Alle Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt. In den Fällen, in denen kein Tetramethylsilan als interner Standard hinzugefügt wurde, wurden die Spektren auf den Lösungsmittelpeak von  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77.0$  ppm) kalibriert. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in *ppm* angegeben. Bei der Angabe der Signalmultiplizitäten (in Klammern hinter dem  $\delta$ -Wert) wurden folgende Abkürzungen verwendet: Singulett = (C), Dublett = (CH), Triplet = ( $\text{CH}_2$ ), Quartett = ( $\text{CH}_3$ ). Die Zuordnung der Signale [C-Nr.] ergab sich eindeutig aus den Spektren oder erfolgte mit Hilfe der Inkrementenmethode des Programms ChemDraw.

**IR-Spektren** wurden mit einem Vektor 22 Spektrometer der Firma Bruker mit Hilfe einer Attenuated Total Reflexion (ATR) Methode gemessen. Die Wellenzahlen  $\nu$  der charakteristischen Banden tragen die Einheit [ $\text{cm}^{-1}$ ].

**Massenspektren (MS)** wurden mit dem Massenspektrometer MAT 312 der Firma Finigan bei einem Ionisierungspotential von 70 eV und der jeweils angegebenen

---

<sup>213</sup> -Zu den Indolizidin- und Pyrrolizidinsynthesen siehe auch Literaturstelle 188.

-Zu den Indolsynthesen siehe auch Literaturstelle 211.

Meßtemperatur aufgenommen. Die relativen Intensitäten sind bezogen auf das Basissignal in [%] angegeben.

**MS-Hochauflösungen (HRMS)** wurden nach der Peak-Matching Methode mit dem VG-Autospec oder mit Hilfe der Elektronenspray-Ionisation (ESI) mit dem Micromass LCT bei einem Potential von 5-10 keV gemessen. Die ESI-Spektren wurden im Lösungsmittelgemisch CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O gemessen.

**Elementaranalysen** wurden mit dem varioEL der Firma elementar Analysensysteme GmbH gemessen.

**Gaschromatogramme (GC)** wurden mit einem Hewlett Packard HP 6890 Series Gaschromatographen gemessen

**Analytische Dünnschichtchromatographie** wurde mit DC-Alufolien Kieselgel 60F<sub>254</sub> der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) und mit Cer(IV)-Sulfat/Phosphormolybdänsäure-Reagenz.<sup>214</sup>

**Präparative Säulenchromatographie** wurde nach dem Prinzip der Flashchromatographie<sup>215</sup> mit Kieselgel der Firma Baker (Korngröße 0.03-0.06 ppm) bei schwachem Überdruck (ca. 0.5 bar) durchgeführt. Die verwendeten Laufmittel werden jeweils angegeben.

**Lösungsmittel** wurden vor Gebrauch destilliert und ggf. nach den üblichen Verfahren absolutiert<sup>216</sup>

Die handelsüblichen **Chemikalien** wurden im Regelfall nicht weiter gereinigt. Metallorganische Verbindungen wurden nach den üblichen Verfahren unter Feuchtigkeits- und Luftausschluß gehandhabt.<sup>217</sup>

## 6.2. SONOGASHIRA-KUPPLUNGEN (4.1.)

### 2-Iodfuran<sup>96</sup>

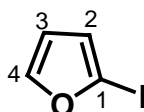
Alkylhalogenid 1

C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>IO

Mol.Masse: 193.9705

Ex.Masse: 193.9229

C (24.77). H (1.56). I (65.42). O (8.25)



Zu einer Lösung von Furan (5.1 g, 5.46 mL, 75 mmol) in einem Gemisch aus Et<sub>2</sub>O (60 mL) und THF (20 mL) wurde bei 0°C zügig *n*-BuLi-Lösung (31.0 mL, 1.6 mol/L in Hexan, 50 mmol) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 30 min auf 50°C erwärmt und dann auf -40°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde die Mischung zügig mit einer Lösung von I<sub>2</sub> (12.7 g, 50 mmol) in THF (50 mL) versetzt. Anschließend wurde 2 h bei -40°C gerührt. Nach Zugabe von MeOH (1.0 mL) wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt, dreimal mit 10 %iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung

<sup>214</sup> Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie, E. Merck, Darmstadt 1970.

<sup>215</sup> a) J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, VCH, Weinheim, 1996.

b) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923.

<sup>216</sup> D. F. Shriver, *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, McGraw, New York, 1969.

<sup>217</sup> J. A. Riddick, W. B. Bunger, T. K. Sakano, *Organic Solvents*, 4<sup>th</sup> Edition, J. Wiley & Sons, New York 1986.

(jeweils 100 mL) extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer bei einem minimalen Druck von 50 mbar eingengt. Abschließend wurde der Rückstand bei Raumtemperatur in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Kühlfalle gezogen. Man erhielt **1** (6.1 g, 31.4 mmol, 63 %) als farbloses, dünnflüssiges Öl, das sofort weiter verwendet wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.32$  (dd,  $J = 3.3, 2.0$  Hz, 1 H) [H-3], 6.54 (dd,  $J = 3.4, 0.9$  Hz, 1 H) [H-2], 7.53 (dd,  $J = 2.0, 0.9$  Hz, 1 H) [H-4] ppm, zwischen 4.00 ppm und 0.80 ppm waren einige zusätzliche Signale von enthaltenen Verunreinigungen erkennbar. Weitere Daten zur Charakterisierung konnten aufgrund der extrem hohen Empfindlichkeit von 2-Iodfuran **1** nicht erhalten werden.

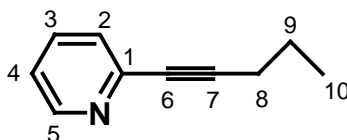
**Sonogashira-Kupplung, Allgemeine Vorschrift A:**  $\text{CuI}$  (77 mg, 0.4 mmol, 4.0 mol %),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (141 mg, 0.2 mmol, 2.0 mol %) und  $\text{PPh}_3$  (105 mg, 0.4 mmol, 4.0 mol %) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben in  $\text{NET}_3$  (30 mL) suspendiert. Nach Zugabe des Arylhalogenids (10.0 mmol) wurde das Gemisch für 30 min bei  $25^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend mit (10.0 mmol) des Alkins versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 16 h bei  $25^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde durch eine Kugelrohrdestillation und anschließende Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

**Sonogashira-Kupplung, Allgemeine Vorschrift B:** 2-Bromthiazol (10.0 mmol) sowie das jeweilige Alkin (10.0 mmol) wurden unter Argonatmosphäre zu einer Suspension aus  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (100 mg, 0.5 mmol, 5.0 mol %),  $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$  (193 mg, 0.5 mmol, 5.0 mol %),  $\text{PPh}_3$  (262 mg, 1.0 mmol, 10.0 mol %) in Diisopropylamin (20 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 12 h bei  $45^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde durch eine Kugelrohrdestillation and anschließende Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

### 2-Pent-1-inyl-pyridin

#### Alkin 2

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$   
Mol.Masse: 145.2010  
Ex.Masse: 145.0891  
C (82.72). H (7.64). N (9.65)



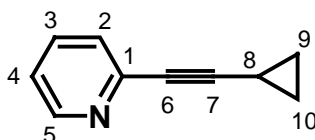
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 2-Brompyridin und 1-Pentin 2-Pent-1-ynyl-pyridin (Alkin **2**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) wurde die Verbindung **2** (1.45 g, 9.98 mmol, 100 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.02$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H) [H-10], 1.62 (sex,  $J = 7.3$  Hz, 2 H) [H-9], 2.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H) [H-8], 7.13 (ddd,  $J = 7.8, 4.9, 1.1$  Hz, 1 H) [H-4], 7.33 (dt,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1 H) [H-2], 7.57 (td,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1 H) [H-3], 8.50 (ddd,  $J = 4.9, 1.9, 1.0$  Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.5$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-10], 21.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-8], 21.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 80.3 (C) [C-6], 90.9 (C) [C-7], 122.1 (CH) [C-4], 126.6 (CH) [C-2], 135.9 (CH) [C-3], 143.8 (C) [C-1], 149.6 (CH) [C-5] ppm. IR:  $\nu = 3051, 2963, 2933, 2872, 2222, 1581, 1561,$

1462, 1427, 1380, 1339, 1268, 1227, 1148, 1091, 1043, 991, 881, 777, 739, 709  $\text{cm}^{-1}$ .  
 MS (25°C):  $m/z$  (%) = 145 (43) [ $M^+$ ], 130 (61), 117 (100), 103 (9), 89 (22), 78 (7).  
 HRMS: ber. ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$ ) 145.0891; gef. 145.0888.

### 2-Cyclopropylethynyl-pyridin

#### Alkin 3

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$   
 Mol.Masse: 143.1852  
 Ex.Masse: 143.0735  
 C (83.88). H (6.34). N (9.78)

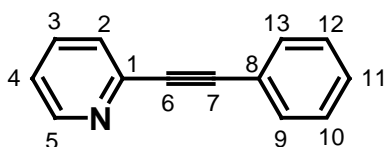


Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 2-Brompyridin und Cyclopropylacetylen (70%ige Lösung in Toluol) 2-Cyclopropylethynyl-pyridin (Alkin **3**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) wurde die Verbindung **3** (1.42 g, 9.89 mmol, 99 %) als farblose Nadeln erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.81-0.85 (m, 4 H) [H-9/10], 1.37-1.45 (m, 1 H) [H-8], 7.10 (ddd,  $J$  = 7.7, 5.0, 1.3 Hz, 1 H) [H-4], 7.28 (dt,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1 H) [H-2], 7.53 (td,  $J$  = 7.8, 1.9 Hz, 1 H) [H-3], 8.45 (d br,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.0 (CH) [C-8], 8.7 (CH<sub>2</sub>) [C-9/10], 75.4 (C) [C-6], 94.3 (C) [C-7], 122.1 (CH) [C-4], 126.7 (CH) [C-2], 136.0 (CH) [C-3], 143.7 (C) [C-1], 149.6 (CH) [C-5] ppm. IR:  $\nu$  = 3046, 3007, 2220, 1578, 1559, 1464, 1427, 1358, 1283, 1269, 1235, 1180, 1150, 1059, 1036, 990, 959, 837, 820, 779, 746, 700  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 143 (100) [ $M^+$ ], 130 (10), 117 (67), 115 (20), 89 (12), 78 (11). HRMS: ber. ( $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$ ) 143.0735; gef. 143.0737.

### 2-Phenylethynyl-pyridin

#### Alkin 4

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$   
 Mol.Masse: 179.2173  
 Ex.Masse: 179.0735  
 C (87.12). H (5.06). N (7.82)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 2-Brompyridin und Phenylacetylen 2-Phenylethynyl-pyridin (Alkin **4**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) wurde die Verbindung **4** (1.73 g, 9.65 mmol, 97 %) als farblose Kristalle erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.23 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1 H) [H-4], 7.35-7.37 (m, 3 H) [H-10/11/12], 7.52 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H) [H-2], 7.59-7.62 (m, 2 H) [H-9/13], 7.67 (td,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1 H) [H-3], 8.62 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 88.6 (C) [C-6], 89.5 (C) [C-7], 122.3 (C) [C-8], 122.8 (CH) [C-4], 127.2 (CH) [C-2], 128.5 (CH) [C-10/12], 129.1 (CH) [C-11], 132.1 (CH) [C-9/13], 136.3 (CH) [C-3], 143.4 (C) [C-1], 150.0 (CH) [C-5] ppm. IR:  $\nu$  = 3050, 2216, 1953, 1578, 1560, 1491, 1460, 1425, 1281, 1233, 1153, 987, 772, 752, 684  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 179 (100) [ $M^+$ ], 151 (9), 126 (6), 90 (4), 76 (7).

### 2-Pent-1-ynyl-thiazol

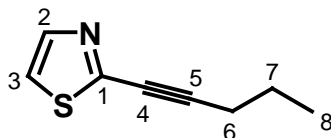
#### Alkin 5

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NS}$

Mol.Masse: 151.2288

Ex.Masse: 151.0456

C (63.54). H (6.00). N (9.26). S (21.20)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus 2-Bromthiazol und 1-Pentyn 2-Pent-1-ynyl-thiazol (Alkin **5**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) wurde die Verbindung **5** (0.82 g, 5.43 mmol, 54 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.03 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H) [H-8], 1.64 (sex,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H) [H-7], 2.41 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H) [H-6], 7.24 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H) [H-3], 7.73 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H) [H-2] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.5 ( $\text{CH}_3$ ) [C-8], 21.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-6], 21.5 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 74.1 (C) [C-4], 96.2 (C) [C-5], 119.7 (CH) [C-3], 142.9 (CH) [C-2], 149.4 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3115, 3082, 2963, 2934, 2872, 2229, 1479, 1463, 1411, 1338, 1321, 1275, 1244, 1215, 1130, 1046, 950, 929, 870, 777, 756, 721, 688  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 151 (100) [ $M^+$ ], 136 (54), 122 (55), 109 (11), 78 (9). HRMS: ber. ( $\text{C}_8\text{H}_9\text{NS}$ ) 151.0456; gef. 151.0453.  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NS}$  (151.2): ber. C 63.54, H 6.00, N 9.26; gef. C 63.82, H 5.92, N 9.31.

### 2-Cyclopropylethynyl-thiazol

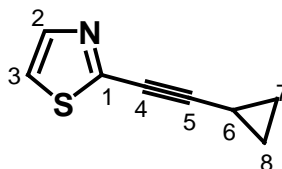
#### Alkin 6

 $\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}$ 

Mol.Masse: 149.2129

Ex.Masse: 149.0299

C (64.39). H (4.73). N (9.39). S (21.49)



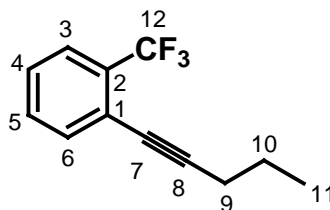
Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus 2-Bromthiazol und Cyclopropylacetylen (70%ige Lösung in Toluol) 2-Cyclopropylethynyl-thiazol (Alkin **6**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) wurde die Verbindung **6** (0.94 g, 6.32 mmol, 63 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88-0.96 (m, 4 H) [H-7/8], 1.46-1.54 (m, 1 H) [H-6], 7.25 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1 H) [H-3], 7.73 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1 H) [H-2] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.1 (CH) [C-6], 8.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7/8], 69.0 (C) [C-4], 99.3 (C) [C-5], 119.6 (CH) [C-3], 142.8 (CH) [C-2], 149.3 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3114, 3082, 3010, 2222, 1480, 1451, 1420, 1380, 1345, 1317, 1244, 1225, 1180, 1138, 1084, 1053, 1030, 936, 873, 813, 777, 721, 688  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 149 (100) [ $M^+$ ], 136 (38), 122 (44), 109 (10), 104 (34), 78 (10), 77 (10), 76 (15), 69 (10). HRMS: ber. ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}$ ) 149.0299; gef. 149.0299.

**1-Pent-1-ynyl-2-trifluormethyl-benzol****Alkin 7**C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>

Mol.Masse: 212.2109

Ex.Masse: 212.0813

C (67.92). H (5.22). F (26.86)



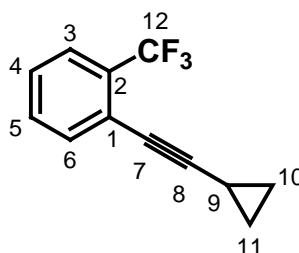
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 1-Iod-2-trifluormethyl-benzol und 1-Pentin 1-Pent-1-ynyl-2-trifluormethyl-benzol (Alkin **7**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) wurde die Verbindung **7** (1.12 g, 5.29 mmol, 53 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz) [H-11], 1.65 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2 H) [H-10], 2.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H) [H-9], 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H) [H-4], 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H) [H-5], 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H) [H-6], 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.4 (CH<sub>3</sub>) [C-11], 21.6 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 21.9 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 76.9 (C) [C-7], 96.6 (C) [C-8], 123.7 (CF<sub>3</sub>, q, *J* = 273 Hz) [C-12], 125.7 (CH, q, *J* = 5 Hz) [C-3], 127.1 (CH) [C-4], 127.6 (C, q, *J* = 5 Hz) [C-1], 131.2 (CH) [C-6], 131.6 (C, q, *J* = 30 Hz) [C-2], 133.9 (CH) [C-5] ppm. IR: ν = 2966, 2036, 2874, 2238, 1604, 1573, 1450, 1315, 1167, 1131, 1110, 1062, 1033, 762 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 212 (100) [*M*<sup>+</sup>], 193 (13) [*M*<sup>+</sup>-F], 183 (98), 164 (46), 145 (16), 143 (78), 115 (15), 69 (4), 67 (10). HRMS: ber. (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>) 212.0813; gef. 212.0814.

**1-Cyclopropylethynyl-2-trifluormethyl-benzol****Alkin 8**C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>

Mol.Masse: 210.1951

Ex.Masse: 210.0656

C (68.57). H (4.32). F (27.12)



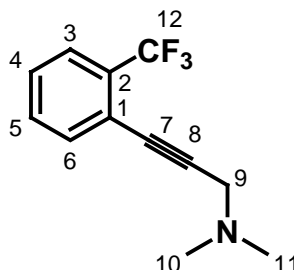
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 1-Iod-2-trifluormethyl-benzol und Cyclopropylacetylen (70%ige Lösung in Toluol) 1-Cyclopropylethynyl-2-trifluormethyl-benzol (Alkin **8**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) wurde die Verbindung **8** (1.14 g, 5.42 mmol, 54 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.82-0.93 (m, 4 H) [H-10/11], 1.43-1.51 (m, 1 H) [H-9], 7.32 (tbr, *J* = 7.4 Hz, 1 H) [H-4], 7.42 (td, *J* = 7.5, 0.5 Hz, 1 H) [H-5], 7.50 (dbr, *J* = 7.8 Hz, 1 H) [H-6], 7.60 (dbr, *J* = 7.8 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.7 (CH) [C-9], 9.1 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 72.1 (C) [C-7], 100.2 (C) [C-8], 122.7 (C, q, *J* = 2 Hz) [C-1], 124.0 (CF<sub>3</sub>, q, *J* = 273 Hz) [C-12], 126.2 (CH, q, *J* = 5 Hz) [C-3], 127.4 (CH) [C-4], 131.6 (CH, q, *J* = 1 Hz) [C-6], 131.9 (C, q, *J* = 30 Hz) [C-2], 134.1 (CH) [C-5] ppm. IR: ν = 3015, 2235, 1604, 1572, 1450, 1314, 1166, 1129, 1112, 1056, 1031, 954, 839, 762 cm<sup>-1</sup>.

**Dimethyl-[3-(2-trifluormethyl-phenyl)-prop-2-ynyl]-amin****Alkin 9**C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N

Mol.Masse: 227.2256

Ex.Masse: 227.0922

C (63.43). H (5.32). F (25.08). N (6.16)



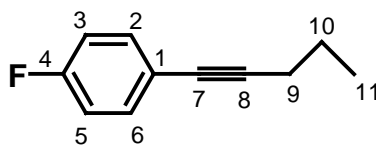
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 1-Iod-2-trifluormethyl-benzol und 1-(*N,N*)-Dimethylamino-2-propin Dimethyl-[3-(2-trifluormethyl-phenyl)-prop-2-ynyl]-amin (**Alkin 9**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) wurde die Verbindung **9** (1.20 g, 5.28 mmol, 53 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.39 (s, 6 H) [H-10/11], 3.55 (s, 2 H) [H-9], 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) [H-4], 7.47 (td, *J* = 7.7, 0.6 Hz, 1 H) [H-5], 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) [H-3], 7.64 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1 H) [H-6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 44.3 (CH<sub>3</sub>) [C-10/11], 48.8 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 60.7 (C) [C-7], 81.7 (C) [C-8], 121.8 (C, q, *J* = 2 Hz) [C-1], 123.9 (CF<sub>3</sub>, q, *J* = 273 Hz) [C-12], 126.0 (CH, q, *J* = 5 Hz) [C-3], 128.1 (CH) [C-5], 131.6 (CH, q, *J* = 1 Hz) [C-4], 131.8 (C, q, *J* = 30 Hz) [C-2], 134.5 (CH) [C-6] ppm. IR: ν = 2974, 2942, 2825, 2776, 2233, 1738, 1604, 1573, 1450, 1317, 1168, 1130, 1060, 1033, 952, 764 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 227 (80) [*M*<sup>+</sup>], 226 (100), 183 (62), 164 (16), 151 (5), 133 (19), 115 (7), 82 (69).

**1-Fluor-4-pent-ynylbenzol****Alkin 10**C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F

Mol.Masse: 162.2034

Ex.Masse: 162.0845

C (81.45). H (6.84). F (11.71)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 1-Fluor-4-iod-benzol und 1-Pentin 1-Fluor-4-pent-ynylbenzol (**Alkin 10**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **10** (0.99 g, 6.10 mmol, 61 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) [H-11], 1.61 (sex, *J* = 7.4 Hz, 2 H) [H-10], 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-9], 6.93-7.00 (m, 2 H) [H-3/5], 7.33-7.39 (m, 2 H) [H-2/6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-11], 21.3 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 22.2 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 79.6 (C) [C-7], 89.8 (C) [C-8], 115.3 (CH, d, *J* = 22 Hz) [C-3/5], 120.1 (C, d, *J* = 4 Hz) [C-1], 133.3 (CH, d, *J* = 8 Hz) [C-2/6], 162.0 (CF, d, *J* = 248 Hz) [C-4] ppm. IR: ν = 2964, 2934, 2873, 2239, 1890, 1602, 1505, 1463, 1431, 1339, 1229, 1220, 1155, 1092, 1014, 833, 814 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 162 (65) [*M*<sup>+</sup>], 147 (39), 133 (100), 120 (11), 107 (6). HRMS: ber. (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F) 162.0845; gef. 162.0842.

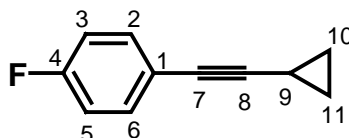


**1-Cyclopropylethynyl-4-Fluorbenzol****Alkin 11**C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F

Mol.Masse: 160.1876

Ex.Masse: 160.0688

C (82.48). H (5.66). F (11.86)



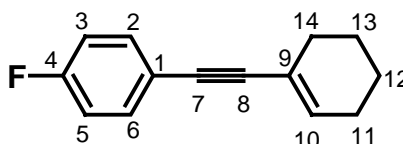
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 1-Fluor-4-iod-benzol und Cyclopropylacetylen (70%ige Lösung in Toluol) 1-Cyclopropylethynyl-4-fluorbenzol (Alkin **11**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **11** (1.09 g, 6.80 mmol, 68 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.78-0.80 (m, 2 H), 0.83-0.86 (m, 2 H) [H-10/11], 1.39-1.46 (m, 1 H) [H-9], 6.92-6.98 (m, 2 H) [H-3/5], 7.31-7.36 (m, 2 H) [H-2/6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.0 (CH) [C-10/11], 8.5 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 74.7 (C) [C-7], 92.9 (C) [C-8], 115.3 (CH, d, *J* = 22 Hz) [C-3/5], 119.9 (C, d, *J* = 4 Hz) [C-1], 133.3 (CH, d, *J* = 8 Hz) [C-2/6], 162.0 (CF, d, *J* = 248 Hz) [C-4] ppm. IR: ν = 3013, 2236, 1601, 1505, 1220, 1155, 1092, 1029, 955, 832, 805, 774, 622, 531 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 160 (96) [*M*<sup>+</sup>], 159 (100), 133 (38), 120 (5), 106 (4), 81 (3).

**1-Cyclohex-1-enylethynyl-4-Fluor-benzol****Alkin 12**C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F

Mol.Masse: 200.2514

Ex.Masse: 200.1001

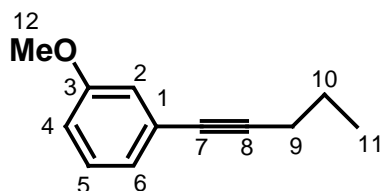
C (83.97). H (6.54). F (9.49)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 1-Fluor-4-iod-benzol und 1-Ethynylcyclohexen 1-Cyclohex-1-enylethynyl-4-fluor-benzol (Alkin **12**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) wurde die Verbindung **12** (1.34 g, 6.69 mmol, 67 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.57-1.69 (m, 4 H) [H-12/13], 2.09-2.15 (m, 2 H), 2.17-2.22 (m, 2 H) [H-11/14], 6.18 (m, 1 H) [H-10], 6.94-6.99 (m, 2 H) [H-3/5], 7.35-7.40 (m, 2 H) [H-2/6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.4 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 22.3 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 25.7 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 29.2 (CH<sub>2</sub>) [C-14], 85.7 (C) [C-8], 90.9 (C) [C-7], 115.4 (CH, d, *J* = 22 Hz) [C-3/5], 119.8 (C) [C-1], 120.6 (C) [C-9], 133.2 (CH, d, *J* = 8 Hz) [C-2/6], 135.2 (CH) [C-10], 162.2 (CF, d, *J* = 248 Hz) [C-4] ppm. IR: ν = 2929, 2859, 2203, 1599, 1504, 1435, 1228, 1155, 832 cm<sup>-1</sup>, MS (25°C): *m/z* (%) = 200 (100) [*M*<sup>+</sup>], 185 (46), 172 (67), 159 (31), 146 (22), 133 (39), 109 (16), 99 (8), 80 (13). HRMS: ber. (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F) 200.1001; gef. 200.1002.

**1-Methoxy-3-pent-1-ynylbenzol****Alkin 13**

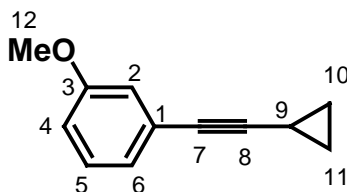
$C_{12}H_{14}O$   
 Mol.Masse: 174.2390  
 Ex.Masse: 174.1045  
 C (82.72). H (8.10). O (9.18)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 3-Iod-anisol und 1-Pentin 1-Methoxy-3-pent-1-ynylbenzol (Alkin **13**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **13** (1.48 g, 8.49 mmol, 85 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.05 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H) [H-11], 1.62 (sex,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H) [H-10], 2.38 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H) [H-9], 3.78 (s, 3 H) [H-12], 6.82 (ddd,  $J$  = 8.3, 2.6, 0.9 Hz, 1 H) [H-4], 6.93 (dd,  $J$  = 2.6, 1.5 Hz, 1 H) [H-2], 6.99 (dt,  $J$  = 7.6, 1.1 Hz, 1 H) [H-6], 7.18 (t br,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-11], 21.4 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 22.2 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 55.2 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 80.6 (C) [C-7], 90.1 (C) [C-8], 114.1 (CH) [C-4], 116.4 (CH) [C-2], 124.1 (CH) [C-6], 125.1 (C) [C-1], 129.2 (CH) [C-5], 159.3 (C) [C-3] ppm. IR:  $\nu$  = 2962, 2934, 2904, 2872, 2835, 2229, 1599, 1576, 1481, 1464, 1427, 1316, 1287, 1268, 1205, 1175, 1164, 1044, 983, 872, 835, 777, 687  $cm^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 174 (100) [ $M^+$ ], 159 (19), 145 (85), 128 (10), 115 (21), 102 (17), 91 (7), 77 (5). HRMS: ber. ( $C_{12}H_{14}O$ ) 174.1045; gef. 174.1043.

**1-Cyclopropylethynyl-3-methoxybenzol****Alkin 14**

$C_{12}H_{12}O$   
 Mol.Masse: 172.2231  
 Ex.Masse: 172.0888  
 C (83.69). H (7.02). O (9.29)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 3-Iod-anisol und Cyclopropylacetylen (70%ige Lösung in Toluol) 1-Cyclopropylethynyl-3-methoxybenzol (Alkin **14**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **14** (0.93 g, 5.41 mmol, 54 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.77-0.89 (m, 4 H) [H-10/11], 1.39-1.48 (m, 1 H) [H-9], 3.77 (s, 3 H) [H-12], 6.81 (ddd,  $J$  = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1 H) [H-4], 6.90 (dd,  $J$  = 2.6, 1.4 Hz, 1 H) [H-2], 6.97 (dt,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1 H) [H-6], 7.16 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.1 (CH) [C-9], 8.5 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 55.1 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 75.7 (C) [C-7], 93.2 (C) [C-8], 114.1 (CH) [C-4], 116.3 (CH) [C-2], 124.1 (CH) [C-6], 124.9 (C) [C-1], 129.1 (CH) [C-5], 159.2 (C) [C-3] ppm. IR:  $\nu$  = 3009, 2957, 2834, 2226, 1596, 1573, 1481, 1464, 1426, 1314, 1284, 1269, 1209, 1163, 1040, 970, 879, 853, 810, 777, 686  $cm^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 172 (100) [ $M^+$ ], 157 (12), 141 (15), 128 (27), 115 (12), 102 (6), 89 (3), 82 (6), 77

(5). HRMS: ber. (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O) 172.0888; gef. 172.0883. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O (172.2): ber. C 83.69, H 7.02; gef. C 83.21, H 6.70.

### (3-Methoxy-phenylethynyl)-trimethylsilan

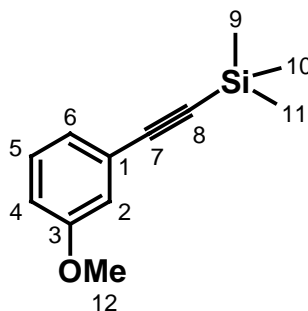
#### Alkin 15

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>OSi

Mol.Masse: 204.3403

Ex.Masse: 204.0970

C (70.53). H (7.89). O (7.83). Si (13.74)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 3-Iod-anisol und Trimethylsilylacetylen (3-Methoxy-phenylethynyl)-trimethylsilan (Alkin **15**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **15** (1.63 g, 7.98 mmol, 80 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.25 (s, 9 H) [H-9/10/11], 3.79 (s, 3 H) [H-12], 6.87 (ddd, *J* = 8.4, 2.8, 1.1 Hz, 1 H) [H-4], 6.99 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1 H) [H-2], 7.06 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1 H) [H-6], 7.20 (td, *J* = 8.3, 0.2 Hz, 1 H) [H-5] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.3 (CH<sub>3</sub>) [C-9/10/11], 55.6 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 94.3 (C) [C-8], 105.3 (C) [C-7], 115.7 (CH) [C-4], 116.9 (CH) [C-2], 124.4 (C) [C-1], 124.9 (CH) [C-6], 129.6 (CH) [C-5], 159.5 (C) [C-3] ppm. IR: ν = 3003, 2958, 2900, 2835, 2155, 1596, 1574, 1479, 1285, 1249, 1152, 1042, 838, 758 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 204 (35) [*M*<sup>+</sup>] 189 (100), 162 (5), 146 (9), 133 (11), 95 (5).

### 2-Pent-1-ynyl-thiophen

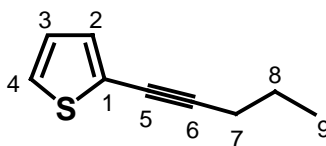
#### Alkin 16

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>S

Mol.Masse: 150.2407

Ex.Masse: 150.0503

C (71.95). H (6.71). S (21.34)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 2-Iodthiophen und 1-Pentin 2-Pent-1-ynyl-thiophen (Alkin **16**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **16** (1.27 g, 8.42 mmol, 84 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) [H-9], 1.62 (sex, *J* = 7.1 Hz, 2 H) [H-8], 2.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H) [H-7], 6.92 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1 H) [H-3], 7.11 (br d, *J* = 3.6 Hz, 1 H) [H-4], 7.15 (dd, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 1 H) [H-2] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 21.6 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 22.0 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 73.8 (C) [C-5], 94.3 (C) [C-6], 124.2 (C) [C-1], 125.8 (CH) [C-4], 126.7 (CH) [C-3], 130.8 (CH) [C-2] ppm. IR: ν = 3106, 2963, 2933, 2872, 2833, 2224, 2156, 1599, 1519, 1493, 1454, 1427, 1380, 1338, 1277, 1238, 1190, 1046, 848, 829, 773, 697 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 150 (79) [*M*<sup>+</sup>], 135 (19), 121 (100), 108 (9), 91 (14), 77 (17). HRMS: ber. (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>S) 150.0503; gef. 150.0506.

## 2-Cyclopropylethynyl-thiophen

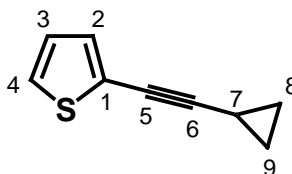
## Alkin 17

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>S

Mol.Masse: 148.2248

Ex.Masse: 148.0347

C (72.93). H (5.44). S (21.63)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 2-Iodthiophen und Cyclopropylacetylen (70%ige Lösung in Toluol) 2-Cyclopropylethynyl-thiophen (Alkin **17**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **17** (1.48 g, 9.98 mmol, 100 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.78-0.90 (m, 4 H) [H-8/9], 1.42-1.50 (m, 1 H) [H-7], 6.91 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1 H) [H-3], 7.09 (dd, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 1 H) [H-4], 7.14 (dd, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 1 H) [H-2] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.3 (CH) [C-7], 8.7 (CH<sub>2</sub>) [C-8/9], 68.8 (C) [C-5], 97.4 (C) [C-6], 124.1 (C) [C-1], 125.9 (CH) [C-4], 126.7 (CH) [C-3], 131.1 (CH) [C-2] ppm. IR: ν = 3092, 3012, 2222, 1798, 1520, 1428, 1366, 1339, 1243, 1205, 1174, 1088, 1053, 1040, 1028, 931, 850, 828, 810, 697 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 148 (100) [*M*<sup>+</sup>], 147 (97), 121 (13), 120 (12), 115 (35), 77 (7). HRMS: ber. (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>S) 148.0347; gef. 148.0344.

## Dimethyl-(3-thiophen-2-yl-prop-2-ynyl)-amin

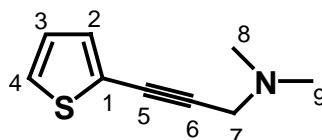
## Alkin 18

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NS

Mol.Masse: 165.2553

Ex.Masse: 165.0612

C (65.41). H (6.71). N (8.48). S (19.40)



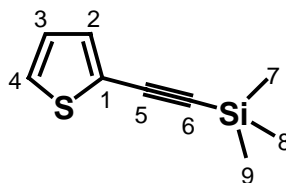
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 2-Iodthiophen und 1-(*N,N*)-Dimethylamino-2-propin Dimethyl-(3-thiophen-2-yl-prop-2-ynyl)-amin (Alkin **18**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) wurde die Verbindung **18** (0.58 g, 3.51 mmol, 35 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.33 (s, 6 H) [H-8/9], 3.46 (s, 2 H) [H-7], 6.92 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1 H) [H-3], 7.15 (dd, *J* = 3.6, 1.0 Hz, 1 H) [H-4], 7.18 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1 H) [H-2] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 44.2 (CH<sub>3</sub>) [C-8/9], 48.7 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 78.4 (C) [C-5], 88.5 (C) [C-6], 123.1 (C) [C-1], 126.6 (CH) [C-4], 126.8 (CH) [C-3], 131.4 (CH) [C-2] ppm. IR: ν = 2972, 2940, 2859, 2821, 2773, 2227, 1517, 1467, 1453, 1426, 1360, 1323, 1259, 1184, 1156, 1027, 948, 900, 835, 696 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 165 (80) [*M*<sup>+</sup>], 164 (88), 143 (24), 132 (52), 130 (33), 121 (100), 117 (44), 103 (12), 89 (10), 77 (20).

**Trimethyl-thiophen-2-ylethinyl-silan****Alkin 19**C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>SSi

Mol.Masse: 180.3421

Ex.Masse: 180.0429

C (59.94). H (6.71). S (17.78). Si (15.57)



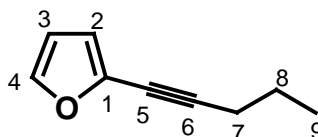
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 2-Iodthiophen und Trimethylsilylacetylen Trimethyl-thiophen-2-ylethinyl-silan (**Alkin 19**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **19** (1.80 g, 9.98 mmol, 100 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.06 (s, 9 H) [H-7/8/9], 6.75 (dd, *J* = 5.2, 3.8 Hz, 1 H) [H-3], 7.02-7.05 (m, 2 H) [H-2/4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = (-0.2) (CH<sub>3</sub>) [C-7/8/9], 97.5 (C) [C-6], 98.7 (C) [C-5], 123.2 (C) [C-1], 126.8 (CH) [C-4], 127.2 (CH) [C-3], 132.6 (CH) [C-2] ppm. IR: ν = 3107, 2959, 2899, 2146, 1514, 1420, 1249, 1164, 1140, 1076, 840, 758, 732, 698 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 180 (33) [*M*<sup>+</sup>], 165 (100), 149 (2), 135 (4), 111 (2), 83 (4), 75 (2).

**2-Pent-1-ynyl-furan****Alkin 20**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O

Mol.Masse: 134.1751

Ex.Masse: 134.0732

C (80.56). H (7.51). O (11.92)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 2-Iodfuran **2** und 1-Pentin 2-Pent-1-ynyl-furan (**Alkin 20**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **20** (0.60 g, 4.46 mmol, 45 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) [H-9], 1.60 (sex, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-8], 2.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-7], 6.32 (dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 1 H) [H-3], 6.44 (d br, *J* = 3.4 Hz, 1 H) [H-2], 7.30 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 21.4 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 21.8 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 71.0 (C) [C-5], 94.6 (C) [C-6], 110.6 (CH) [C-3], 113.6 (CH) [C-2], 137.6 (C) [C-1], 142.6 (CH) [C-4] ppm. IR: ν = 2964, 2934, 2873, 2238, 1573, 1487, 1461, 1428, 1376, 1339, 1326, 1277, 1250, 1209, 1154, 1076, 1015, 984, 966, 901, 885, 809, 774, 735, 654, 592 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 134 (100) [*M*<sup>+</sup>], 119 (6), 105 (91), 91 (31), 77 (68). HRMS: ber. (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O) 134.0732; gef. 134.0735.

## 2-Cyclopropylethynyl-furan

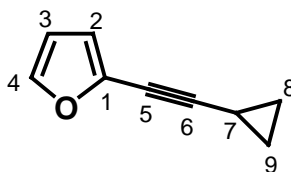
## Alkin 21

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O

Mol.Masse: 132.1592

Ex.Masse: 132.0575

C (81.79). H (6.10). O (12.11)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 2-Iodfuran **2** und Cyclopropylacetylen (70%ige Lösung in Toluol) 2-Cyclopropylethynyl-furan (Alkin **21**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **21** (0.58 g, 4.39 mmol, 44 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.81-0.91 (m, 4 H) [H-8/9], 1.43-1.50 (m, 1 H) [H-7], 6.33 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1 H) [H-3], 6.45 (ddt, *J* = 3.4, 0.8, 0.4 Hz, 1 H) [H-2], 7.31 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.4 (CH) [C-7], 9.1 (CH<sub>2</sub>) [C-8/9], 66.3 (C) [C-5], 98.1 (C) [C-6], 111.0 (CH) [C-3], 114.3 (CH) [C-2], 137.9 (C) [C-1], 143.0 (CH) [C-4] ppm. IR: ν = 3118, 3012, 2233, 1574, 1489, 1255, 1211, 1181, 1154, 1013, 962, 906, 810, 736 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 132 (100) [*M*<sup>+</sup>], 128 (4), 115 (3), 103 (26), 78 (11).

## 2-Cyclohex-1-enylethynyl-furan

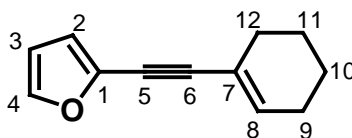
## Alkin 22

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O

Mol.Masse: 172.2231

Ex.Masse: 172.0888

C (83.69). H (7.02). O (9.29)



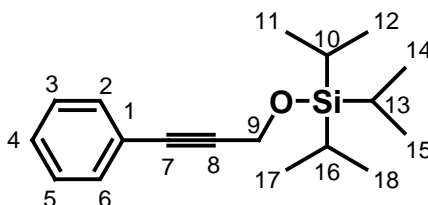
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 2-Iodfuran **2** und 1-Etynylcyclohexen 2-Cyclohex-1-enylethynyl-furan (Alkin **22**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) wurde die Verbindung **22** (1.39 g, 8.09 mmol, 81 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.55-1.70 (m, 4 H) [H-10/11], 2.10-2.16 (m, 2 H), 2.17-2.23 (m, 2 H) [H-9/12], 6.21-6.26 (m, 1 H) [H-8], 6.37 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1 H) [H-3], 6.52 (dd, *J* = 3.4, 0.8 Hz, 1 H) [H-2], 7.36 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.4 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 22.2 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 25.7 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 28.7 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 76.7 (C) [C-5], 95.0 (C) [C-6], 110.9 (CH) [C-3], 114.3 (CH) [C-2], 119.9 (C) [C-7], 136.2 (CH) [C-8], 137.5 (C) [C-1], 143.1 (CH) [C-4] ppm. IR: ν = 2930, 2859, 2203, 1570, 1485, 1435, 1348, 1279, 1259, 1211, 1157, 1075, 1011, 965, 918, 885, 841, 800, 735 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 172 (100) [*M*<sup>+</sup>], 157 (6), 144 (20), 128 (19), 115 (22), 105 (3), 103 (3), 89 (5). HRMS: ber. (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O) 172.0888; gef. 172.0888.

**Triisopropyl-(4-phenyl-3-prop-inyloxy)-silan****Alkin 23**C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>OSi

Mol.Masse: 288.4998

Ex.Masse: 288.1909

C (74.94). H (9.78). O (5.55). Si (9.74)

**Darstellung von Triisopropyl-prop-2-inyloxy-silan:**

Unter Argonatmosphäre wurde Propargylalkohol (0.87 mL, 15.0 mmol) zusammen mit Imidazol (2.55 g, 37.5 mmol) in Dichlormethan (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von Triisopropylsilylchlorid (3.21 mL, 15.0 mmol) wurde die Reaktionsmischung für 24 h bei 25°C gerührt und anschließend mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Säulenchromatographie (PE) wurde Triisopropyl-prop-2-inyloxy-silan (2.08 g, 9.79 mmol, 65%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung direkt in der anschließenden Sonogashira-Kupplung eingesetzt.

**Darstellung von Triisopropyl-(4-phenyl-3-prop-inyloxy)-silan:**

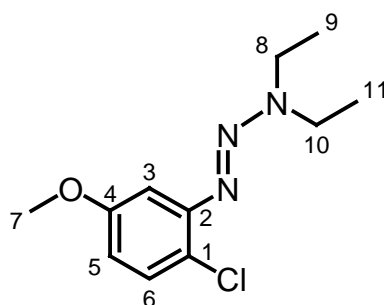
Die allgemeine Vorschrift A wurde verwendet, um aus 2-Iodbenzol und Triisopropyl-prop-2-inyloxy-silan Triisopropyl-(4-phenyl-3-prop-inyloxy)-silan (Alkin **23**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **23** (2.20 g, 7.63 mmol, 76 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.10-1.23 (m, 21 H) [H-10/11/12/13/14/15/16/17/18], 4.62 (s, 2 H) [H-9], 7.30-7.32 (m, 3 H) [H-3/4/5], 7.42-7.44 (m, 2 H) [H-2/6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.4 (CH) [C-10/13/16], 18.3 (CH<sub>3</sub>) [C-11/12/14/15/17/18], 52.8 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 84.9 (C) [C-7], 88.4 (C) [C-8], 123.4 (C) [C-1], 128.5 (CH) [C-4], 128.6 (CH) [C-3/5], 131.9 (CH) [C-2/6] ppm. IR: ν = 3309, 2943, 2865, 2242, 1965, 1886, 1715, 1463, 1368, 1090, 1068, 882, 755 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): m/z (%) = 289 (4) [M<sup>+</sup>], 246 (14), 245 (63), 215 (70), 203 (100), 173 (23), 159 (21), 145 (29), 115 (34), 95 (18).

**3,3-Diethyl-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-triazen****Triazen 24**C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O

Mol.Masse: 241.7172

Ex.Masse: 241.0982

C (54.66). H (6.67). Cl (14.67). N(17.38). O (6.62)



2-Chlor-5-methoxy-phenyl-ammoniumchlorid (5.00 g, 25.77 mmol) wurde in halbkonzentrierter HCl (13.0 mL) gelöst. Unter Eiskühlung wurde langsam eine Lösung

von  $\text{NaNO}_2$  (1.96 g, 28.34 mmol) in Wasser (6.5 mL) zugegeben und weitere 30 min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Die entstandene, tiefrote Diazoniumsalzmischung wurde in eine eiskalte Lösung aus  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.34 g, 38.66 mmol) und  $\text{HNEt}_2$  (4.0 mL, 38.66 mmol) in Wasser (52 mL) gegeben und für weitere 5 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert (3x), mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wurde der Rückstand durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) gereinigt, um das Triazen **24** (5.68 g, 23.50 mmol, 91 %) als oranges Öl zu erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.29$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 6 H) [H-9/11], 3.78 (s, 3 H) [H-7], 3.78 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4 H) [H-8/10], 6.61 (dd,  $J = 8.8, 3.0$  Hz, 1 H) [H-5], 6.97 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H) [H-3], 7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H) [H-6] ppm.

### 1-Chlor-2-jod-4-methoxybenzol

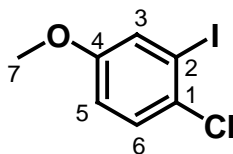
#### Arylhalogenid **25**

$\text{C}_7\text{H}_6\text{ClIO}$

Mol.Masse: 268.4794

Ex.Masse: 267.9152

C (31.32). H (2.25). Cl (13.21). I (47.27). O (5.96)



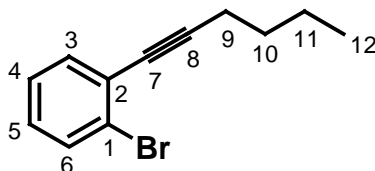
$\text{NaI}$  (2.03 g, 13.65 mmol) und Amberlyst 15 (9.93 g, 0.8 g/mmol, 12.41 mmol) wurden in trockenem Acetonitril (40 mL) suspendiert und auf  $75^\circ\text{C}$  erwärmt. Das Triazen **24** (3.00 g, 12.41 mmol) wurde ebenfalls in trockenem Acetonitril (5 mL) gelöst und innerhalb von 5 min zu der  $75^\circ\text{C}$  warmen Suspension getropft. Nach weiteren 5 min Rühren bei  $75^\circ\text{C}$  wurde die Reaktionsmischung filtriert und der Rückstand mit siedendem Dichlormethan (5x mit 20 mL) sowie siedendem MeOH (2x mit 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand durch eine Säulenfiltration an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) gereinigt, um 1-Chlor-2-jod-4-methoxybenzol (3.07 g, 11.43 mmol, 92 %) als rotes Öl zu erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.75$  (s, 3 H) [H-7], 6.81 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1 H) [H-5], 7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H) [H-5], 7.35 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H) [H-3] ppm.

**Sonogashira-Kupplung der 1,2-Aryldihalogenide, Allgemeine Vorschrift C:**  $\text{CuI}$  (77 mg, 0.4 mmol, 4.0 mol %),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (141 mg, 0.2 mmol, 2.0 mol %) und  $\text{PPh}_3$  (105 mg, 0.4 mmol, 4.0 mol %) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben in  $\text{HN}(i\text{Pr})_2$  (30 mL) suspendiert. Nach Zugabe des Arylhalogenids (10.0 mmol) wurde das Gemisch für 30 min bei  $25^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend mit (10.0 mmol) des Alkins versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 6 h bei  $84^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).



**1-Brom-2-hex-1-ynyl-benzol****Alkin 26**

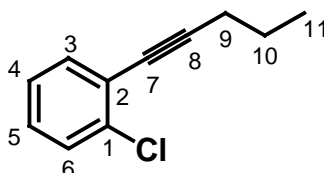
C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Br  
 Mol.Masse: 237.1356  
 Ex.Masse: 236.0201  
 C (60.78). H (5.53). Br (33.70)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Brom-2-iodbenzol und 1-Hexin 1-Brom-2-hex-1-ynyl-benzol (Alkin **26**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **26** (1.85 g, 7.80 mmol, 78 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-12], 1.48-1.67 (m, 4 H) [H-10/11], 2.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-9], 7.10 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H) [H-5], 7.21 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H) [H-4], 7.42 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) [H-3], 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H) [H-6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.6 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 19.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 22.0 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 30.6 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 79.3 (C) [C-7], 95.6 (C) [C-8], 125.4 (C) [C-2], 126.1 (C) [C-1], 126.8 (CH) [C-4], 128.6 (CH) [C-5], 132.2 (CH) [C-6], 133.3 (CH) [C-3] ppm. IR: ν = 3061, 2957, 2931, 2871, 2234, 1588, 1558, 1468, 1433, 1026, 749 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 238 (74) [*M*<sup>+</sup>(<sup>81</sup>Br)], 236, (77) [*M*<sup>+</sup>(<sup>79</sup>Br)], 223 (36), 221 (39), 195 (50), 193 (51), 182 (26), 180 (23), 142 (100), 128 (71), 115 (65), 91 (24). HRMS: ber. (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Br) 236.0201; gef. 236.0195.

**1-Chlor-2-pent-1-ynyl-benzol****Alkin 27**

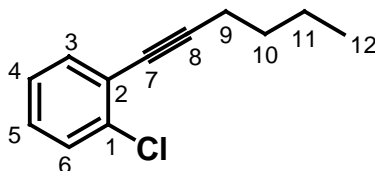
C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl  
 Mol.Masse: 178.6580  
 Ex.Masse: 178.0549  
 C (73.95). H (6.21). Cl (19.84)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Chlor-2-iodbenzol und 1-Pentin 1-Chlor-2-pent-1-ynyl-benzol (Alkin **27**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **27** (1.76 g, 9.85 mmol, 99 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-11], 1.66 (sep, *J* = 7.2 Hz, 2 H) [H-10], 2.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-9], 7.14-7.20 (m, 2 H) [H-4/5], 7.34-7.38 (m, 1 H) [H-6], 7.40-7.45 (m, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-11], 21.8 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 22.1 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 77.7 (C) [C-7], 96.0 (C) [C-8], 126.3 (CH) [C-4], 128.4 (CH) [C-6], 129.1 (CH) [C-5], 133.3 (CH) [C-3], 135.7 (C) [C-2], 140.2 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3069, 2963, 2933, 2233, 1473, 1065, 1033, 749 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 180 (77) [*M*<sup>+</sup>(<sup>37</sup>Cl)], 178 (97) [*M*<sup>+</sup>(<sup>35</sup>Cl)], 163 (52), 149 (100) [*M*<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 143 (79) [*M*<sup>+</sup>-Cl], 136 (60), 128 (80), 115 (57), 111 (23), 101 (18), 87 (17), 75 (30). HRMS: ber. (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl) 178.0549; gef. 178.0555.

**1-Chlor-2-hex-1-ynyl-benzol****Alkin 28**

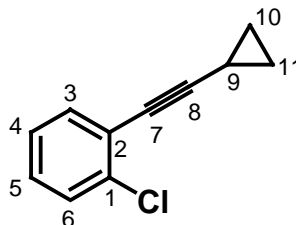
C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl  
 Mol.Masse: 192.6846  
 Ex.Masse: 192.0706  
 C (74.80). H (6.80). Cl (18.40)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Chlor-2-iodbenzol und 1-Hexin 1-Chlor-2-hex-1-ynyl-benzol (Alkin **28**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **28** (1.89 g, 9.82 mmol, 98 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-12], 1.47-1.66 (m, 4 H) [H-10/11], 2.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-9], 7.15-7.20 (m, 2 H) [H-4/5], 7.35-7.37 (m, 1 H) [H-6], 7.43-7.44 (m, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.6 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 21.9 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 30.7 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 77.5 (C) [C-7], 96.1 (C) [C-8], 123.9 (C) [C-2], 126.3 (CH) [C-4], 128.4 (CH) [C-6], 129.1 (CH) [C-5], 133.3 (CH) [C-3], 135.7 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3068, 2958, 2931, 2872, 2234, 1591, 1562, 1473, 1428, 1065, 1033, 750 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 192 (58) [*M*<sup>+</sup>], 177 (65), 163 (35), 149 (100), 142 (53), 129 (67), 115 (56), 91 (16), 77 (14). HRMS: ber. (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl) 192.0697; gef. 192.0706.

**1-Chlor-2-cyclopropylethynyl-benzol****Alkin 29**

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl  
 Mol.Masse: 176.6422  
 Ex.Masse: 176.0393  
 C (74.79). H (5.14). Cl (20.07)



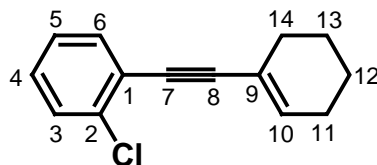
Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Chlor-2-iodbenzol und Cyclopropylacetylen (70%ige Lösung in Toluol) 1-Chlor-2-cyclopropylethynyl-benzol (Alkin **29**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **29** (1.75 g, 9.91 mmol, 99 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.83-0.93 (m, 4 H) [H-10/11], 1.47-1.55 (m, 1 H) [H-9], 7.12-7.19 (m, 2 H) [H-4/5], 7.77-7.36 (m, 1 H) [H-6], 7.38-7.41 (m, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.4 (CH) [C-9], 8.9 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 72.6 (C) [C-7], 99.2 (C) [C-8], 123.7 (C) [C-2], 126.2 (CH) [C-4], 128.3 (CH) [C-6], 129.0 (CH) [C-5], 133.2 (CH) [C-3], 135.7 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3013, 2230, 1474, 1436, 1055, 749 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 176 (92) [*M*<sup>+</sup>], 141 (100) [*M*<sup>+</sup>-Cl], 139 (67), 115 (67), 87 (22), 79 (19). HRMS: ber. (C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl) 176.0393; gef. 176.0383. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl (176.6): ber. C 74.79, H 5.14; gef. C 74.50, H 5.09.

**1-Chlor-2-cyclohex-1-enylethynyl-benzol****Alkin 30**C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl

Mol.Masse: 216.7060

Ex.Masse: 216.0706

C (77.59). H (6.05). Cl (16.36)



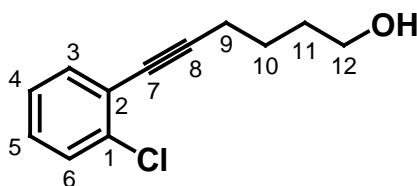
Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Chlor-2-iodbenzol und 1-Etynylcyclohexen 1-Chlor-2-cyclohex-1-enylethynyl-benzol (**Alkin 30**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **30** (2.15 g, 9.92 mmol, 99 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.59-1.71 (m, 4 H) [H-12/13], 2.13-2.18 (m, 2 H) [H-14], 2.23-2.27 (m, 2 H) [H-11], 6.28 (quin, *J* = 2.0 Hz, 1 H) [H-10], 7.15-7.21 (m, 2 H) [H-4/5], 7.35-7.38 (m, 1 H) [H-3], 7.42-7.45 (m, 1 H) [H-6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.4 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 22.2 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 25.8 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 29.0 (CH<sub>2</sub>) [C-14], 83.6 (C) [C-8], 96.5 (C) [C-7], 120.6 (C) [C-1], 123.6 (C) [C-9], 126.3 (CH) [C-5], 128.6 (CH) [C-3], 129.1 (CH) [C-4], 133.0 (CH) [C-6], 135.6 (C) [C-2], 136.0 (CH) [C-10] ppm. IR: ν = 3026, 2928, 2858, 2204, 1627, 1587, 1472, 1435, 1054, 749 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 218 (89) [*M*<sup>+</sup>(Cl<sup>37</sup>)], 216 (100) [*M*<sup>+</sup>(Cl<sup>35</sup>)], 201 (38), 188 (44), 181 (81), 179 (69), 175 (35) 165 (81), 153 (81), 139 (31), 127 (35), 113 (18), 103 (14), 89 (28), 80 (33). HRMS: ber. (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl) 216.0706; gef. 216.0705. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl (216.7): ber. C 77.59, H 6.05, N 0.00. gef. C 78.05, H 6.06, N 0.60.

**6-(2-Chlor-phenyl)-hex-5-in-1-ol****Alkin 31**C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO

Mol.Masse: 208.6840

Ex.Masse: 208.0655

C (69.07). H (6.28). Cl (16.99). O (7.67)



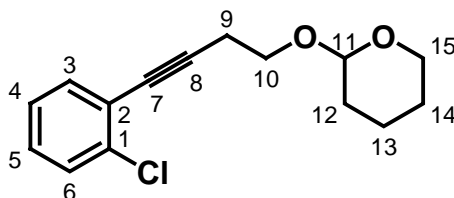
Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Chlor-2-iodbenzol und 5-Hexinol 6-(2-Chlor-phenyl)-hex-5-in-1-ol (**Alkin 31**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) wurde die Verbindung **31** (2.08 g, 9.97 mmol, 99 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.67-1.82 (m, 4 H) [H-10/11], 2.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H) [H-9], 3.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H) [H-12], 7.14-7.21 (m, 2 H) [H-4/5], 7.35-7.37 (m, 1 H) [H-6], 7.41-7.43 (m, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 24.8 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 31.7 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 62.3 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 77.8 (C) [C-7], 95.6 (C) [C-8], 123.6 (C) [C-2], 126.3 (CH) [C-4], 128.5 (CH) [C-6], 129.0 (CH) [C-5], 133.2 (CH) [C-3], 135.6 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3307, 2937, 2935, 2233, 1561, 1473, 1429, 1062, 1032, 750 cm<sup>-1</sup>. MS (60°C): *m/z* (%) = 210 (27) [*M*<sup>+</sup>(<sup>37</sup>Cl)], 208 (26) [*M*<sup>+</sup>(<sup>35</sup>Cl)], 190 (10), 173 (72), 164 (78), 149 (80), 141 (47), 129 (100), 114 (59), 99 (17), 91 (15), 75 (21). HRMS: ber. (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>OCl) 208.0655; gef. 208.0653.

**2-[4-(2-Chlorphenyl)-but-3-inyloxy]-tetrahydropyran****Alkin 32**C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub>

Mol.Masse: 264.7473

Ex.Masse: 264.0917

C (68.05). H (6.47). Cl (13.39). O (12.09)



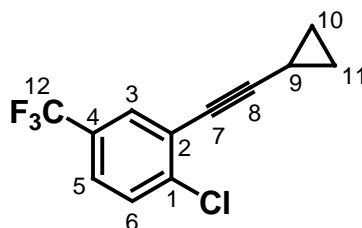
Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Chlor-2-iodbenzol und 2-But-3-inyloxy-tetrahydro-pyran 2-[4-(2-Chlorphenyl)-but-3-inyloxy]-tetrahydropyran (**Alkin 32**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) wurde die Verbindung **32** (2.59 g, 9.78 mmol, 98 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.51-1.77 (m, 5 H), 1.82-1.89 (m, 1 H) [H-12/13/14], 2.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-9], 3.50-3.56 (m, 1 H) [H-15], 3.68 (dt, *J* = 16.8, 7.0 Hz, 1 H) [H-15'], 3.90-3.96 (m, 2 H) [H-10], 4.72 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H) [H-11], 7.15-7.22 (m, 2 H) [H-4/5], 7.36 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1 H) [H-6], 7.43 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 21.1 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 25.4 (CH<sub>2</sub>) [C-14], 30.6 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 62.1 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 65.6 (CH<sub>2</sub>) [C-15], 78.3 (C) [C-7], 92.7 (C) [C-8], 98.8 (CH) [C-11], 123.5 (C) [C-2], 126.3 (CH) [C-4], 128.7 (CH) [C-6], 129.1 (CH) [C-5], 133.3 (CH) [C-3], 135.7 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 2940, 2871, 2234, 1591, 1473, 1437, 1121, 1065, 1031, 751 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 266 (22) [*M*<sup>+</sup>(<sup>37</sup>Cl)], 264 (28) [*M*<sup>+</sup>(<sup>35</sup>Cl)], 262 (28), 229 (32), 208 (36), 193 (28), 180 (30), 161 (100), 151 (33), 149 (36), 138 (34), 136 (40), 128 (99), 115 (43), 101 (49), 85 (99), 78 (32). HRMS: ber.(C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub>) 264.0917; gef. 264.0913.

**1-Chlor-2-cyclopropylethinyl-4-trifluormethyl-benzol****Alkin 33**C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>

Mol.Masse: 244.6401

Ex.Masse: 244.0267

C (58.91). H (3.30). Cl (14.49). F (23.30)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Chlor-2-iod-4-trifluormethylbenzol und Cyclopropylacetylen (70%ige Lösung in Toluol) 1-Chlor-2-cyclopropylethinyl-4-trifluormethyl-benzol (**Alkin 33**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **33** (2.37 g, 9.69 mmol, 97 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.86-0.97 (m, 4 H) [H-10/11], 1.48-1.55 (m, 1 H) [H-9], 7.40 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1 H) [H-5], 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H) [H-6], 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.3 (CH) [C-9], 9.0 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 71.6 (C) [C-7], 101.3 (C) [C-8], 123.4 (CF<sub>3</sub>, q, *J* = 272 Hz) [C-12], 124.7 (C) [C-2], 124.8 (CH, q, *J* = 3 Hz) [C-5], 129.1 (C, q, *J* = 33 Hz) [C-4], 129.6 (CH) [C-6], 130.1 (CH, q, *J* = 4 Hz) [C-3], 139.4 (C, q, *J* = 1 Hz) [C-1] ppm. IR: ν = 3098, 3016, 2235, 1607, 1327, 1126, 1078, 825 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>. MS (25°C):  $m/z$  (%) = 244 (100) [ $M^+$ ], 209 (93) [ $M^+ - Cl$ ], 175 (57) [ $M^+ - CF_3$ ], 139 (50), 99 (13), 87 (12), 74 (11). HRMS: ber. (C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>) 244.0267; gef. 244.0268.

### 1-Chlor-2-pent-1-ynyl-4-methoxy-benzol

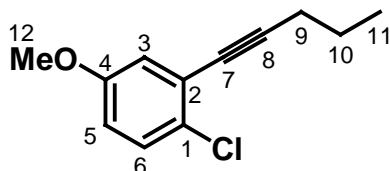
#### Alkin 34

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO

Mol.Masse: 208.6840

Ex.Masse: 208.0655

C (69.07). H (6.28). Cl (16.99). O (7.67)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um aus 1-Chlor-2-iod-4-methoxybenzol (Arylhalogenid **25**) und 1-Pentin 1-Chlor-2-pent-1-ynyl-4-methoxy-benzol (Alkin **34**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **34** (1.94 g, 9.30 mmol, 93 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.07 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H) [H-11], 1.66 (sex,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H) [H-10], 2.45 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H) [H-9], 3.77 (s, 3 H) [H-12], 6.75 (dd,  $J$  = 8.9, 3.1 Hz, 1 H) [H-5], 6.95 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1 H) [H-3], 7.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H) [H-6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-11], 21.5 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 22.1 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 55.5 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 77.8 (C) [C-7], 95.8 (C) [C-8], 115.3 (CH) [C-5], 117.7 (CH) [C-3], 124.3 (C) [C-2], 127.4 (C) [C-1], 129.7 (CH) [C-6], 157.8 (C) [C-4] ppm. IR:  $\nu$  2962, 2935, 2872, 2835, 2232, 1592, 1567, 1467, 1290, 1209, 1172, 1026, 852, 804 = cm<sup>-1</sup>. MS (25°C):  $m/z$  (%) = 208 (100) [ $M^+$ ], 179 (62), 158 (56), 141 (13), 128 (14), 115 (17), 91 (3), 77 (4). HRMS: ber. (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO) 208.0655; gef. 208.0657. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO (208.7): ber. C 69.07, H 6.28, N 0.00; gef. C 69.33, H 6.11, N 0.15.

### 1-Chlor-2-hex-1-ynyl-4-methoxy-benzol

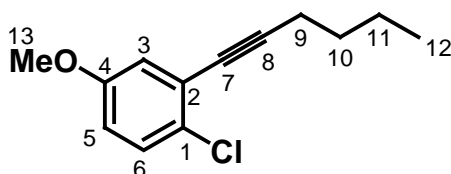
#### Alkin 35

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClO

Mol.Masse: 222.7106

Ex.Masse: 222.0811

C (70.11). H (6.79). Cl (15.92). O (7.18)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Chlor-2-iod-4-methoxybenzol (Arylhalogenid **25**) und 1-Hexin 1-Chlor-2-hex-1-ynyl-4-methoxy-benzol (Alkin **35**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **35** (2.11 g, 9.47 mmol, 95 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.95 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H) [H-12], 1.46-1.56 (m, 2 H) [H-11], 1.58-1.65 (m, 2 H) [H-10], 2.46 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H) [H-9], 3.76 (s, 3 H) [H-13], 6.75 (dd,  $J$  = 8.9, 3.1 Hz, 1 H) [H-5], 6.95 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H) [H-3], 7.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H) [H-6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.6 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 19.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 21.9 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 30.6 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 55.5 (CH<sub>3</sub>) [C-13], 77.6 (C) [C-7], 95.9 (C) [C-8], 115.3 (CH) [C-5], 117.6 (CH) [C-3], 124.3 (C) [C-2], 127.3 (C) [C-1], 129.7 (CH) [C-6], 157.7 (C) [C-4] ppm. IR:  $\nu$  = 2957, 2933, 2872, 2232, 1593, 1567, 1468, 1398, 1290, 1209, 1172, 1028, 804 cm<sup>-1</sup>. MS (60°C):  $m/z$  (%) = 223 (100), 207 (47), 194 (18),

187 (42), 179 (99), 172 (92), 166 (20), 158 (50), 145 (29), 128 (25), 115 (41), 101 (19). HRMS: ber. (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>OCl) 222.0811; gef. 222.0811. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>OCl (222.7): ber. C 70.11, H 6.79; gef. C 70.17, H 6.62.

### 6-(2-Chlor-5-methoxy-phenyl)-hex-5-in-1-ol

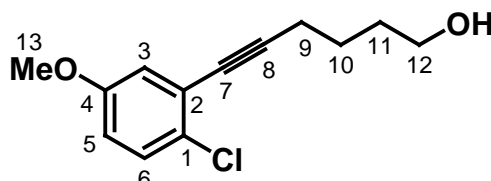
#### Alkin 36

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>

Mol.Masse: 238.7100

Ex.Masse: 238.0761

C (65.41). H (6.33). Cl (14.85). O (13.40)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Chlor-2-iod-4-methoxybenzol (Arylhalogenid **25**) und 5-Hexinol 6-(2-Chlor-5-methoxy-phenyl)-hex-5-in-1-ol (Alkin **36**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) wurde die Verbindung **36** (2.38 g, 9.99 mmol, 100 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.68-1.82 (m, 4 H) [H-10/11], 2.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H) [H-9], 3.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H) [H-12], 3.77 (s, 3 H) [H-13], 6.76 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1 H) [H-5], 6.95 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H) [H-3], 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H) [H-6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 24.8 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 31.8 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 55.5 (CH<sub>3</sub>) [C-13], 62.4 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 78.0 (C) [C-7], 95.4 (C) [C-8], 115.4 (CH) [C-5], 117.7 (CH) [C-3], 124.1 (C) [C-2], 127.3 (C) [C-1], 129.7 (CH) [C-6], 157.8 (C) [C-4] ppm. IR: ν = 3326, 3003, 2937, 2864, 2231, 1592, 1567, 1469, 1398, 1290, 1209, 1172, 1057, 1025, 806 cm<sup>-1</sup>. MS (70°C): *m/z* (%) = 240 (18) [*M*<sup>+</sup>(<sup>37</sup>Cl)], 238 (92) [*M*<sup>+</sup>(<sup>35</sup>Cl)], 203 (92), 194 (32), 192 (69), 181 (62), 179 (51), 166 (21), 159 (100), 155 (38), 149 (38), 147 (39), 144 (29), 136 (49), 129 (31), 127 (28), 115 (51), 91 (10), 77 (7). HRMS: ber. (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>) 238.0761; gef. 238.0762.

### 4-Brom-2-chlor-1-hex-1-ynyl-benzol

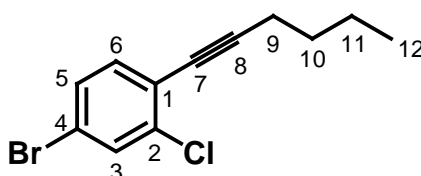
#### Alkin 37

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrCl

Mol.Masse: 271.5807

Ex.Masse: 269.9811

C (53.07). H (4.45). Br (29.42). Cl (13.05)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Brom-3-chlor-4-iodbenzol und 1-Hexin 4-Brom-2-chlor-1-hex-1-ynyl-benzol (Alkin **37**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **37** (2.55 g, 9.39 mmol, 94 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-12], 1.45-1.55 (m, 2 H) [H-11], 1.58-1.65 (m, 2 H) [H-10], 2.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-9], 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H) [H-6], 7.30 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1 H) [H-5], 7.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.6 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 21.9 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 30.5 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 76.7 (C) [C-7], 97.4 (C) [C-8], 121.3 (C) [C-1], 123.0 (C) [C-4], 129.6 (CH) [C-5], 131.8 (CH) [C-3], 134.0 (CH) [C-6], 136.6 (C) [C-2] ppm. IR: ν = 2957, 2951, 2234, 1579, 1542, 1420,

1082, 1065, 816  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 272 (100) [ $M^+$ ( $^{81}\text{Br}$ )], 270 (99) [ $M^+$ ( $^{79}\text{Br}$ )], 257 (99), 255 (83), 229 (99), 227 (93), 216 (63), 214 (43), 193 (20), 191 (19), 176 (99), 162 (88), 156 (92), 150 (60), 141 (58), 131 (68), 87 (21), 75 (23). HRMS: ber. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrCl}$ ) 269.9811; gef. 269.9812.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrCl}$  (271.6): ber. C 53.07, H 4.45; gef. C 52.70, H 4.45.

#### 4-Brom-2-chlor-1-cyclopropylethinyl-benzol

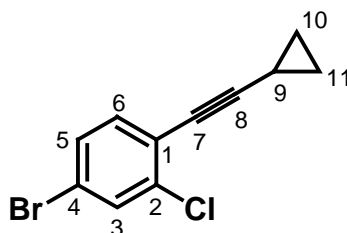
##### Alkin 38

 $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrCl}$ 

Mol.Masse: 255.5382

Ex.Masse: 253.9498

C (51.70). H (3.16). Br (31.27). Cl (13.87)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Brom-3-chlor-4-iodbenzol und Cyclopropylacetylen (70%ige Lösung in Toluol) 4-Brom-2-chlor-1-cyclopropylethinylbenzol (Alkin **38**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **38** (2.48 g, 9.70 mmol, 97 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.83-0.94 (m, 4 H) [H-10/11], 1.45-1.52 (m, 1 H) [H-9], 7.24 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H) [H-6], 7.29 (dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 1 H) [H-5], 7.51 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.4 (CH) [C-9], 8.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/11], 71.8 (C) [C-7], 100.5 (C) [C-8], 121.2 (C) [C-1], 122.8 (C) [C-4], 129.6 (CH) [C-6], 131.8 (CH) [C-5], 134.0 (CH) [C-3], 136.6 (C) [C-2] ppm. IR:  $\nu$  = 3091, 3011, 2236, 1578, 1540, 1471, 1082, 1054, 1028, 814  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 256 (100) [ $M^+$ ( $^{81}\text{Br}$ )], 254 (93) [ $M^+$ ( $^{79}\text{Br}$ )], 221 (69), 219 (72), 175 (79), 139 (86), 118 (76). HRMS: ber. ( $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrCl}$ ) 253.9498; gef. 253.9499.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrCl}$  (255.5): ber. C 51.70, H 3.16; gef. C 51.57, H 3.18.

#### 1-Brom-2-cyclohex-1-enylethinyl-benzol

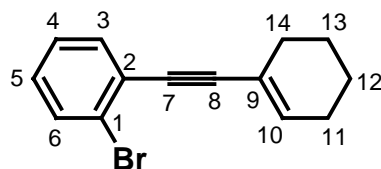
##### Alkin 39

 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Br}$ 

Mol.Masse: 261.1570

Ex.Masse: 260.0201

C (64.39). H (5.02). Br (30.60)



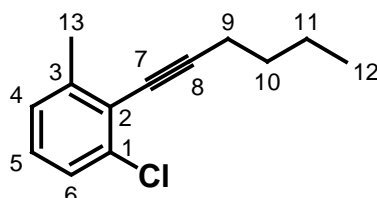
Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1-Brom-2-iodbenzol 1-Ethinylcyclohexen 1-Brom-2-cyclohex-1-enylethinylbenzol (Alkin **39**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **39** (2.19 g, 8.39 mmol, 84 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.59-1.71 (m, 4 H) [H-12/13], 2.12-2.18 (m, 2 H), 2.24-2.28 (m, 2 H) [H-11/14], 6.28 (sep,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H) [H-10], 7.11 (td,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1 H) [H-5], 7.22 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1 H) [H-4], 7.44 (dd,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, 1 H) [H-3], 7.56 (dd,  $J$  = 8.0, 1.1 Hz, 1 H) [H-6] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.5 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 22.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-13], 25.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-12], 29.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-14], 85.5 (C) [C-8], 95.9 (C) [C-

7], 120.6 (C) [C-1], 125.4 (C) [C-2], 125.8 (C) [C-9], 126.9 (CH) [C-4], 128.8 (CH) [C-5], 132.3 (CH) [C-6], 133.0 (CH) [C-3], 136.0 (CH) [C-10] ppm. IR:  $\nu = 3067, 3025, 2927, 2827, 2202, 1628, 1583, 1556, 1468, 1432, 1025, 918, 841, 748 \text{ cm}^{-1}$ .

### 1-Chlor-2-hex-1-ynyl-3-methylbenzol

#### Alkin 40

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}$   
 Mol.Masse: 206.7112  
 Ex.Masse: 206.0862  
 C (75.53). H (7.31). Cl (17.15)

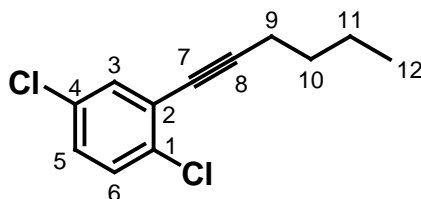


Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 3-Chlor-2-iodtoluol und 1-Hexin 1-Chlor-2-hex-1-ynyl-3-methylbenzol (Alkin **40**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **40** (2.05 g, 9.91 mmol, 99 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.96$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H) [H-12], 1.48-1.67 (m, 4 H) [H-10/11], 2.42 (s, 3 H) [H-13], 2.52 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H) [H-9], 7.05-7.07 (m, 2 H) [H-4/6], 7.19-7.21 (m, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.6$  (CH<sub>3</sub>) [C-12], 19.4 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 21.4 (CH<sub>3</sub>) [C-13], 21.9 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 30.8 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 76.4 (C) [C-7], 100.4 (C) [C-8], 123.7 (C) [C-2], 126.3 (CH) [C-6], 127.3 (CH) [C-4], 127.6 (CH) [C-5], 135.8 (C) [C-1], 142.1 (C) [C-6] ppm. IR:  $\nu = 3060, 2958, 2930, 2859, 2230, 1458, 1449, 770 \text{ cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 206 (100) [ $M^+$ ], 191 (81), 177 (40), 171 (37), 163 (90), 156 (52), 150 (34), 143 (63), 128 (94), 115 (62), 91 (16), 77 (25).

### 1,4-Dichlor-2-hex-1-ynylbenzol

#### Alkin 41

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2$   
 Mol.Masse: 227.1297  
 Ex.Masse: 226.0316  
 C (63.46). H (5.33). Cl (31.22)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus 1,4-Dichlor-2-iodbenzol und 1-Hexin 1,4-Dichlor-2-hex-1-ynylbenzol (Alkin **41**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) wurde die Verbindung **41** (2.06 g, 9.07 mmol, 91 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.95$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H) [H-12], 1.46-1.55 (m, 2 H) [H-11], 1.58-1.65 (m, 2 H) [H-10], 2.47 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H) [H-9], 7.15 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1 H) [H-5], 7.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H) [H-6], 7.40 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.6$  (CH<sub>3</sub>) [C-12], 19.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 21.9 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 30.5 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 76.6 (C) [C-7], 97.6 (C) [C-8], 125.4 (C) [C-2], 128.6 (CH) [C-6], 130.1 (CH) [C-5], 132.1 (CH) [C-3], 132.8 (C) [C-4], 134.1 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3067, 2958, 2932, 2872, 2230, 1583, 1468, 1456, 1094, 809 \text{ cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 226 (100) [ $M^+$ ], 211 (86), 191 (61), 183 (89), 156 (72), 75 (25).



**Schützung der Hydroxygruppen von Verbindung 31 und 36 als Benzylether, Allgemeine Vorschrift D:** Natriumhydrid (288 mg,  $c = 60\%$  in Öl, 7.8 mmol) und THF (5.0 mL) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalsrundkolben vorgelegt. Das in THF (5.0 mL) gelöste Alkin (6.0 mmol) wurde langsam zugegeben und für 30 min bei 25°C gerührt. Anschließend wurde Benzylbromid (927  $\mu\text{L}$ , 7.2 mmol) und eine katalytische Menge KI hinzugegeben und für weitere 12 h bei 25°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit *tert*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

### 1-(6-Benzoyloxy-hex-1-ynyl)-2-chlor-benzol

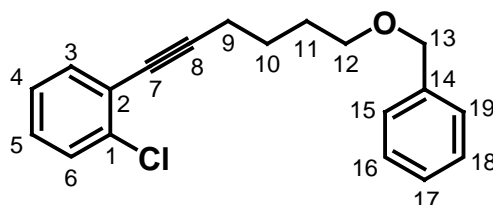
#### Alkin 42

 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClO}$ 

Mol.Masse: 298.8066

Ex.Masse: 298.1124

C (76.37). H (6.41). Cl (11.86). O (5.35)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um aus Verbindung **31** das Benzylethergeschützte Alkin **42** zu synthetisieren. Nach Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 20:1) wurde das Alkin **42** (1.60 g, 5.35 mmol, 89 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.70\text{--}1.87$  (m, 4 H) [H-10/11], 2.49 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H) [H-9], 3.53 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2 H) [H-12], 4.51 (s, 2 H) [H-13], 7.12-7.19 (m, 2 H) [H-4/5], 7.23-7.36 (m, 6 H) [H-3/15/16/17/18/19], 7.40-7.42 (m, 1 H) [H-6] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4$  ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 25.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 28.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 69.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-12], 72.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-13], 77.8 (C) [C-7], 95.7 (C) [C-8], 123.8 (C) [C-1], 126.3 (CH) [C-5], 127.5 (CH) [C-17], 127.6 (CH) [C-15/19], 128.3 (CH) [C-16/18], 128.5 (CH) [C-4], 129.1 (CH) [C-3], 133.2 (CH) [C-6], 135.7 (C) [C-14], 138.6 (C) [C-2] ppm. IR:  $\nu = 3063, 3030, 2936, 2859, 2234, 1495, 1473, 1453, 1429, 1104, 1065, 751, 734, 696$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (70°C):  $m/z$  (%) = 298 (11) [ $M^+$ ], 207 (21), 191 (11), 163 (4), 149 (27), 139 (17), 125 (60), 115 (18), 105 (19), 91 (100), 77 (8). HRMS: ber. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{OCl}$ ) 298.1124; gef. 298.1126.

### 2-(6-Benzoyloxy-hex-1-ynyl)-1-chlor-4-methoxy-benzol

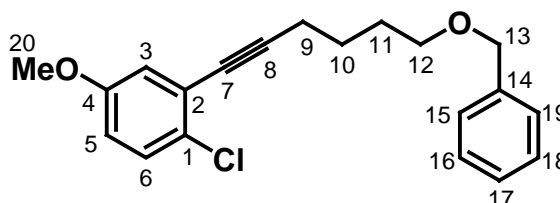
#### Alkin 43

 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$ 

Mol.Masse: 328.8325

Ex.Masse: 328.1230

C (73.05). H (6.44). Cl (10.78). O (9.73)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um aus Verbindung **36** das Benzylethergeschützte Alkin **43** zu synthetisieren. Nach Reinigung des Rohproduktes durch

Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 20:1) wurde das Alkin **43** (1.86 g, 5.66 mmol, 94 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.70-1.86 (m, 4 H) [H-10/11], 2.49 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H) [H-9], 3.54 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H) [H-12], 3.75 (s, 3 H) [H-20], 4.51 (s, 2 H) [H-13], 6.75 (dd,  $J$  = 8.9, 3.1 Hz, 1 H) [H-5], 6.94 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H) [H-3], 7.23 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H) [H-6], 7.24-7.34 (m, 5 H) [H-15/16/17/18/19] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 25.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 28.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 55.5 ( $\text{CH}_3$ ) [C-20], 69.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-12], 72.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-13], 77.9 (C) [C-7], 95.5 (C) [C-8], 115.4 (CH) [C-5], 117.7 (CH) [C-3], 124.3 (C) [C-2], 127.4 (C) [C-1], 127.5 (CH) [C-17], 127.6 (CH) [C-15/19], 128.3 (CH) [C-16/18], 129.7 (CH) [C-6], 138.6 (C) [C-14], 157.8 (C) [C-4] ppm. IR:  $\nu$  = 3029, 2936, 2858, 2231, 1592, 1567, 1469, 1455, 1410, 1290, 1209, 1105, 1026, 806, 734, 697  $\text{cm}^{-1}$ . MS (°C):  $m/z$  (%) = 330 (21) [ $M^+$ ( $^{37}\text{Cl}$ )], 328 (42), 293 (42), 271 (14), 269 (17), 239 (43), 237 (44), 222 (50), 201 (23), 193 (44), 184 (43), 179 (45), 169 (42), 156 (54), 147 (43), 128 (25), 115 (25), 91 (100), 77 (13). HRMS: ber. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$ ) 328.1230; gef. 328.1230.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$ (328.83): ber. C 73.05, H 6.44, N 0.00; gef. C 73.03, H 6.17, N 0.55.

**Syntheses der Monotriflate, Allgemeine Vorschrift E:** Die Hydroxy- bzw Ketoverbindung (20.0 mmol) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) gelöst, mit trockenem  $\text{NEt}_3$  (5.56 mL, 40.0 mmol) versetzt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde über einen Tropftrichter langsam TriFluormethansulfonsäureanhydrid (5.05 mL, 30.0 mmol) zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde 15 min bei der angegebenen Temperatur gerührt und weitere 15 min bei  $25^\circ\text{C}$ . Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

**Syntheses der Bistriflate, Allgemeine Vorschrift F:** Die Diketoverbindung (20.0 mmol) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) gelöst, mit trockenem  $\text{NEt}_3$  (11.10 mL, 80.0 mmol) versetzt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde über einen Tropftrichter langsam TriFluormethansulfonsäureanhydrid (10.09 mL, 60.0 mmol) zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde 15 min bei der angegebenen Temperatur gerührt und weitere 15 min bei  $25^\circ\text{C}$ . Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

### 3-Pyridyl-triflat<sup>124i</sup>

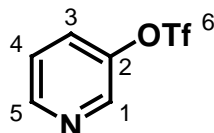
#### Triflat 44

$\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$

Mol.Masse: 227.1611

Ex.Masse: 226.9864

C (31.72). H (1.77). F (25.09). N(6.17). O (21.13). S (14.12)



Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um aus 3-Hydroxy-pyridin 3-Pyridyl-triflat (Triflat **44**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) wurde die Verbindung **44** (2.87 g, 12.63 mmol, 63 %) als rotes Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.42 (ddd, *J* = 8.5, 4.6, 0.5 Hz, 1 H) [H-4], 7.64 (ddd, *J* = 8.5, 2.9, 1.4 Hz, 1 H), [H-3], 8.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H) [H-1], 8.64 (dd, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 1 H) [H-5] ppm.

### 3-Phenyl-isoxazol-5-triflat<sup>125</sup>

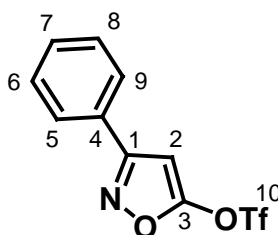
#### Triflat 45

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S

Mol.Masse: 293.2191

Ex.Masse: 292.9970

C (40.96). H (2.06). F (19.44). N(4.78). O (21.83). S (10.94)



Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um aus 3-Phenyl-isoxazol 3-Phenyl-isoxazol-5-triflat (Triflat **45**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **45** (5.74 g, 19.58 mmol, 98 %) als farblose Kristalle erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.36 (s, 1 H) [H-2], 7.44-7.51 (m, 3 H) [H-6/7/8], 7.73-7.78 (m, 2 H) [H-5/9] ppm.

### Thiazol-2,4-bistriflat<sup>125</sup>

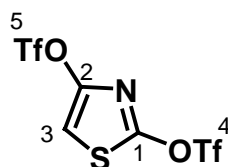
#### Triflat 46

C<sub>5</sub>HF<sub>6</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>3</sub>

Mol.Masse: 381.2500

Ex.Masse: 308.8870

C (15.71). H (0.26). F (29.90). N(3.67). O (25.18). S (25.23)



Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um aus 2,4-Thiazolidindion Thiazol-2,4-bistriflat (Triflat **46**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **46** (5.72 g, 15.00 mmol, 75 %) als gelbes Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.03 (s, 1 H) [H-3] ppm.

### 1-Methylimidazol-2,4-bistriflat

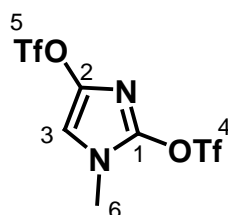
#### Triflat 47

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

Mol.Masse: 378.2262

Ex.Masse: 377.9415

C (19.05). H (1.07). F (30.14). N(7.41). O (25.38). S (16.96)



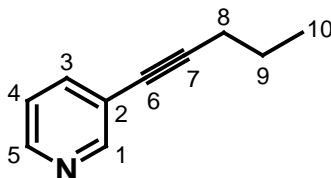
Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um aus 1-Methyl-hydantoin 1-Methylimidazol-2,4-bis(triflat) (Triflat **47**) zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) wurde die Verbindung **47** (6.58 g, 17.40 mmol, 87 %) als farbloses Öl erhalten. (**VORSICHT!!**: Das Bistriflat neigt bei längerem Stehen bei Raumtemperatur trotz eventueller Lagerung unter Schutzgas zur stark exothermen, spontanen Autopolymerisation. Daher wurde hier auf eine weitergehende Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.67 (s, 3 H) [H-6], 6.73 (s, 1 H) [H-3] ppm.

**Sonogashira-Kupplungen mit Monotriflaten, Allgemeine Vorschrift G:** CuI (77 mg, 0.4 mmol, 4.0 mol %), (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (141 mg, 0.2 mmol, 2.0 mol %) und PPh<sub>3</sub> (105 mg, 0.4 mmol, 4.0 mol %) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben in HN(*i*Pr)<sub>2</sub> (30 mL) suspendiert. Nach Zugabe des Aryltriflates (10.0 mmol) wurde das Gemisch für 30 min bei 25°C gerührt und anschließend mit 1-Pentin (0.99 mL, 10.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 12 h bei 84°C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

### 3-Pent-1-inyl-pyridin

#### Alkin **49**

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N  
Mol.Masse: 145.2010  
Ex.Masse: 145.0891  
C (82.72). H (7.64). N(9.65)



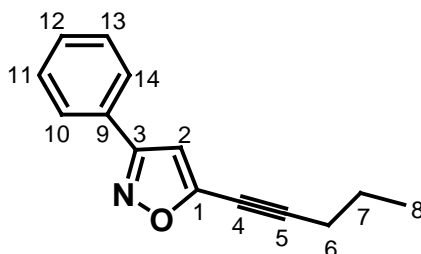
Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um aus Triflat **44** das Alkin **49** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) wurde die Verbindung **49** (1.21 g, 8.33 mmol, 83 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) [H-10], 1.62 (sex, *J* = 7.3 Hz, 7.3) [H-9], 2.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-8], 7.19 (ddd, *J* = 7.9, 4.9, 0.8 Hz, 1 H) [H-4], 7.65 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1 H) [H-3], 8.45 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1 H) [H-5], 8.61 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H) [H-1] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-10], 21.3 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 22.0 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 77.4 (C) [C-6], 93.9 (C) [C-7], 121.2 (C) [C-2], 122.8 (CH) [C-4], 138.4 (CH) [C-3], 147.8 (CH) [C-5], 152.2 (CH) [C-1] ppm. IR: ν = 3029, 2963, 2933, 2873, 2238, 1558, 1475, 1406, 1381, 1214, 1186, 1023, 803, 704 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 145 (58) [*M*<sup>+</sup>], 130 (52), 116 (100), 103 (19), 89 (24), 78 (13). HRMS: ber. (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N) 145.0891; gef. 145.0885.

**5-Pent-1-ynyl-3-phenyl-isoxazol****Alkin 50**C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO

Mol.Masse: 211.2591

Ex.Masse: 211.0997

C (79.59). H (6.20). N(6.63). O (7.57)



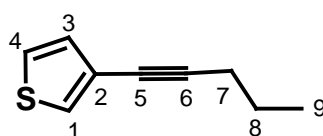
Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um aus Triflat **45** das Alkin **50** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **50** (1.70 g, 8.05 mmol, 81 %) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) [H-8], 1.67 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2 H) [H-7], 2.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-6], 6.63 (s, 1 H) [H-2], 7.42-7.44 (m, 3 H) [H-11/12/13], 7.77-7.80 (m, 2 H) [H-10/14] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.4 (CH<sub>3</sub>) [C-8], 21.4 (CH<sub>2</sub>) [C-6], 21.4 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 67.8 (C) [C-4], 100.9 (C) [C-5], 104.8 (CH) [C-2], 126.7 (CH) [C-10/14], 128.6 (C) [C-9], 128.9 (CH) [C-11/13], 130.1 (CH) [C-12], 154.4 (C) [C-3], 162.4 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3125, 2965, 2935, 2873, 2235, 1592, 1575, 1464, 1396, 926, 764, 688 cm<sup>-1</sup>. MS (70°C): *m/z* (%) = 211 (100) [*M*<sup>+</sup>], 196 (7), 182 (33), 168 (23), 154 (50), 141 (8), 117 (7), 104 (95). HRMS: ber. (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO) 211.0997; gef. 211.0997. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO (211.3): ber. C 79.59, H 6.20, N 6.63; gef. C 79.80, H 6.28, N 6.35.

**3-Pent-1-ynyl-thiophen****Alkin 51**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>S

Mol.Masse: 150.2407

Ex.Masse: 150.0503

C (71.95). H (6.71). S (21.34)



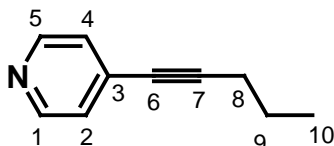
CuI (190 mg, 1.0 mmol, 10.0 mol %) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (578 mg, 0.5 mmol, 5.0 mol %) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub> (35 mL/10 mL) suspendiert. Nach Zugabe von 3-Bromthiophen (0.94 mL, 10.0 mmol) wurde das Gemisch für 30 min bei 25°C gerührt und anschließend mit 1-Pentin (1.98 mL, 20.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 5 Tage bei 59°C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel (PE) gereinigt, um das Alkin **51** (1.01 g, 6.72 mmol, 67 %) als farbloses Öl zu erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-9], 1.62 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2 H) [H-8], 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-7], 7.07 (dd, *J* = 4.9, 1.1 Hz, 1 H) [H-4], 7.22 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1 H) [H-3], 7.34 (dd, *J* = 3.0, 1.0 Hz, 1 H) [H-1] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 21.3 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 22.2 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 75.7 (C) [C-5], 89.7 (C) [C-6], 123.0 (C) [C-2], 124.9 (CH) [C-4], 127.4 (CH) [C-3], 130.0 (CH) [C-1] ppm. IR: ν = 3107, 2961, 2932,

2871, 2835, 2241, 1456, 1356, 1275, 1179, 1078, 857, 776  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 150 (52) [ $M^+$ ], 135 (50), 121 (100), 115 (19), 108 (18), 97 (16), 90 (22), 77 (37), 69 (19). HRMS: ber. ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{S}$ ) 150.0503; gef. 150.0504.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{S}$  (150.2): ber. C 71.95, H 6.71, N 0.00; gef. C 71.48, H 6.34, N 0.00.

#### 4-Pent-1-inyl-pyridin

##### Alkin 52

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$   
Mol.Masse: 145.2010  
Ex.Masse: 145.0891  
C (82.72). H (7.64). N(9.65)

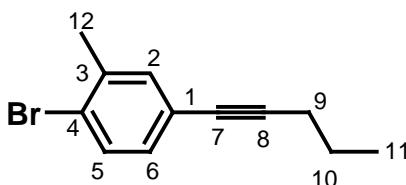


$\text{CuI}$  (190 mg, 1.0 mmol, 10.0 mol %) und  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (351 mg, 0.5 mmol, 5.0 mol %) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NEt}_3$  (25 mL/10 mL) suspendiert. Nach Zugabe von 4-Brom-pyridiniumhydrochlorid (1.94 g, 10.0 mmol) wurde das Gemisch für 30 min bei 25°C gerührt und anschließend mit 1-Pentin (1.27 mL, 12.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 12 h bei 63°C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 5:1), um das Alkin **52** (1.43 g, 9.85 mmol, 99 %) als farbloses Öl zu erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.05 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H) [H-10], 1.64 (sex,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H) [H-9], 2.41 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H) [H-8], 7.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H) [H-2/4], 8.52 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H) [H-1/5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-10], 21.4 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 21.8 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 78.5 (C) [C-6], 95.7 (C) [C-7], 125.7 (CH) [C-2/4], 132.3 (C) [C-3], 150.0 (CH) [C-1/5] ppm. IR:  $\nu$  = 3037, 2963, 2934, 2872, 2242, 2218, 1592, 1537, 1406, 1213, 990, 819, 693  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 145 (100) [ $M^+$ ], 130 (39), 116 (31), 103 (29), 89 (31), 77 (19). HRMS: ber. ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$ ) 145.0891; gef. 145.0893.

#### 1-Brom-2-methyl-4-pent-1-ynyl-benzol

##### Alkin 53

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Br}$   
Mol.Masse: 237.1356  
Ex.Masse: 236.0201  
C (60.78). H (5.53). Br (33.70)



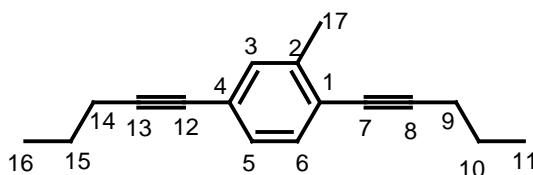
$\text{CuI}$  (286 mg, 1.50 mmol, 10.0 mol %),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (526 mg, 0.75 mmol, 5.0 mol %) und  $\text{PPh}_3$  (393 mg, 1.5 mmol, 10.0 mol %) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NEt}_3$  (50 mL/20 mL) suspendiert. Nach Zugabe von 2,5-Dibromtoluol (2.07 mL, 15.0 mmol) wurde das Gemisch für 30 min bei 25°C gerührt und anschließend mit 1-Pentin (3.70 mL, 37.5 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 12 h bei 63°C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer

eingengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel (PE) gereinigt, wobei das Alkin **53** (3.13 g, 13.21 mmol, 88 %) als farbloses Öl erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.09$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H) [H-11], 1.67 (sex,  $J = 7.3$  Hz, 2 H) [H-10], 2.39 (s, 3 H) [H-12], 2.41 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H) [H-9], 7.11 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1 H) [H-6], 7.31 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H) [H-2], 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H) [H-5] ppm.

### 2-Methyl-1,4-di-pent-1-ynyl-benzol

#### Bisalkin 54

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}$   
Mol.Masse: 224.3407  
Ex.Masse: 224.1565  
C (91.01). H (8.99)



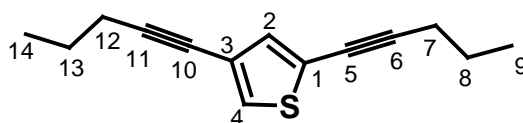
$\text{CuI}$  (286 mg, 1.50 mmol, 10.0 mol %),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (526 mg, 0.75 mmol, 5.0 mol %) und  $\text{PPh}_3$  (393 mg, 1.5 mmol, 10.0 mol %) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben in  $\text{HN}(i\text{Pr})_2$  (60 mL) suspendiert. Nach Zugabe von 2,5-Dibromtoluol (2.07 mL, 15.0 mmol) wurde das Gemisch für 30 min bei  $25^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend mit 1-Pentin (3.25 mL, 33.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 12 h bei  $80^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel (PE) gereinigt, um das Bisalkin **54** (2.42 g, 10.79 mmol, 72 %) als farbloses Öl zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.04$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H) [H-11/16], 1.61 (sex,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 1.64 (sex,  $J = 7.3$  Hz, 2 H) [H-10/15], 2.36 (s, 3 H) [H-17], 2.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H) [H-9/14], 7.13 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1 H) [H-5], 7.22 (br s, 1 H) [H-3], 7.26 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H) [H-6] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.5$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-11/16], 20.5 ( $\text{CH}_3$ ) [C-17], 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/15], 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9/14], 79.5 (C) [C-7], 80.7 (C) [C-12], 91.2 (C) [C-13], 95.5 (C) [C-8], 123.0 (C) [C-2], 123.2 (C) [C-1], 128.6 (CH) [C-5], 131.6 (CH) [C-6], 132.3 (CH) [C-3], 139.7 (C) [C-2] ppm. IR:  $\nu = 3031, 2962, 2933, 2871, 2233, 1494, 1462, 1338, 884, 828$   $\text{cm}^{-1}$ . MS ( $25^\circ\text{C}$ ):  $m/z$  (%) = 224 (100) [ $\text{M}^+$ ], 209 (16), 195 (59), 179 (32), 165 (71), 152 (19), 141 (18), 115 (14). HRMS: ber. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}$ ) 224.1565; gef. 224.1566.

### 2,4-Di-pent-1-ynyl-thiophen

#### Bisalkin 55

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{S}$   
Mol.Masse: 216.3418  
Ex.Masse: 216.0973  
C (77.72). H (7.45). S (14.82)



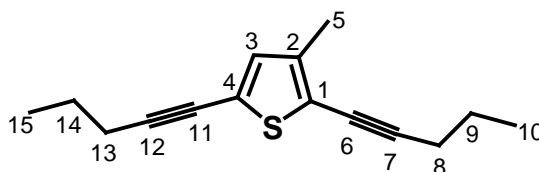
$\text{CuI}$  (286 mg, 1.50 mmol, 10.0 mol %),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (1.05 g, 1.50 mmol, 10.0 mol %) und  $\text{PPh}_3$  (787 mg, 3.00 mmol, 20.0 mol %) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NEt}_3$  (50 mL/20 mL) suspendiert. Nach Zugabe von 2,4-

Dibromthiophen (3.63 g, 15.0 mmol) wurde das Gemisch für 30 min bei 25°C gerührt und anschließend mit 1-Pentin (3.70 mL, 37.5 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 7 Tage bei 63°C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel (PE) gereinigt, wobei das Alkin **55** (2.58 g, 11.93 mmol, 80 %) als farbloses Öl erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-9/14], 1.60 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.61 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2 H) [H-8/13], 2.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H) [H-7/12], 7.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H) [H-4], 7.14 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H) [H-2] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-9/14], 21.3 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>) [C-7/12], 22.0 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>) [C-8/13], 73.3 (C) [C-5], 75.3 (C) [C-10], 89.6 (C) [C-11], 94.7 (C) [C-6], 122.7 (C) [C-3], 123.9 (C) [C-1], 127.7 (CH) [C-4], 133.4 (CH) [C-2] ppm. IR: ν = 3102, 2962, 2932, 2871, 2228, 1681, 1533, 1456, 1428, 1338, 1176, 838, 746 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 216 (61) [M<sup>+</sup>], 201 (7), 187 (100), 172 (11), 158 (24), 115 (13). HRMS: ber. (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>S) 216.0973; gef. 216.0973. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>S (216.3): ber. C 77.72, H 7.45, N 0.00; gef. C 77.24, H 7.30, N 0.01.

### 3-Methyl-2,5-di-pent-1-ynyl-thiophen

#### Bisalkin 56

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>S  
 Mol.Masse: 230.3684  
 Ex.Masse: 230.1129  
 C (78.21). H (7.88). S (13.92)



CuI (286 mg, 1.50 mmol, 10.0 mol %), (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (526 mg, 0.75 mmol, 5.0 mol %) und PPh<sub>3</sub> (393 mg, 1.5 mmol, 10.0 mol %) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben in HN(*i*Pr)<sub>2</sub> (60 mL) suspendiert. Nach Zugabe von 2,5-Dibrom-3-methylthiophen (3.84 g, 15.0 mmol) wurde das Gemisch für 30 min bei 25°C gerührt und anschließend mit 1-Pentin (3.40 mL, 34.5 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 12 h bei 84°C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel (PE) gereinigt, um das Bisalkin **56** (3.05 g, 13.24 mmol, 88 %) als farbloses Öl zu erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H) [H-10/15], 1.59 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.63 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2 H) [H-9/14], 2.20 (s, 3 H) [H-5], 2.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-8/13], 6.79 (s, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-10/15], 14.7 (CH<sub>3</sub>) [C-5], 21.7 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>) [C-8/13], 22.0 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9/14], 73.3 (C) [C-6], 73.9 (C) [C-11], 94.4 (C) [C-12], 96.7 (C) [C-7], 119.7 (C) [C-1], 122.5 (C) [C-4], 132.7 (CH) [C-3], 140.8 (C) [C-2] ppm. IR: ν = 2962, 2932, 2871, 2833, 2223, 1456, 1379, 1337, 1192, 836 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 230 (90) [M<sup>+</sup>], 215 (15), 201 (100), 185 (17), 171 (32), 159 (13), 141 (12), 128 (12), 115 (10). HRMS: ber. (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>S) 230.1129; gef. 230.1130. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>S (230.4): ber. C 78.21, H 7.88, N 0.00; gef. C 77.74, H 7.57, N 0.50.



**Sonogashira-Kupplung, Synthese aus den Bistriflats, Allgemeine Vorschrift H:** CuI (171 mg, 0.90 mmol, 6.0 mol %),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (421 mg, 0.60 mmol, 4.0 mol %) und  $\text{PPh}_3$  (315 mg, 1.2 mmol, 8.0 mol %) wurden unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben in  $\text{HN}(i\text{Pr})_2$  (60 mL) suspendiert. Nach Zugabe des Bistriflates (15.0 mmol) wurde das Gemisch für 30 min bei 25°C gerührt und anschließend mit 1-Pentin (3.25 mL, 33.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 12 h bei 84°C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde die Mischung dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

### 2,4-Di-pent-1-inyl-thiazol

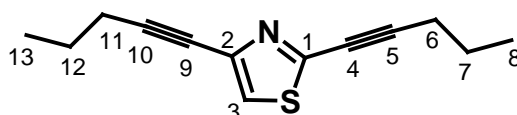
#### Bisalkin 57

 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NS}$ 

Mol.Masse: 217.3299

Ex.Masse: 217.0925

C (71.84). H (6.96). N(6.44). S (14.75)



Die allgemeine Vorschrift **H** wurde verwendet, um aus dem Bistriflat **46** das Bisalkin **57** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) wurde die Verbindung **57** (1.90 g, 8.74 mmol, 58 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.03 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.04 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H) [H-8/13], 1.64 (sep,  $J$  = 7.4 Hz, 4 H) [H-7/12], 2.38 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 2.42 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H) [H-6/11], 7.23 (s, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ) [C-8/13], 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-6/11], 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7/12], 73.9 (C) [C-4], 74.4 (C) [C-9], 90.5 (C) [C-10], 96.4 (C) [C-5], 121.5 (CH) [C-3], 138.3 (C) [C-2], 148.5 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3104, 2962, 2931, 2870, 1532, 1483, 1449, 1347, 1279, 1206, 1158, 1091, 1040, 1020, 954, 901, 875, 832, 767, 738  $\text{cm}^{-1}$ . MS (100°C):  $m/z$  (%) = 217 (100) [ $M^+$ ], 202 (14), 189 (90), 160 (7), 123 (12), 109 (6), 95 (54), 91 (11), 79 (9). HRMS: ber. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NS}$ ) 217.0925; gef. 217.0925.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NS}$  (217.3): ber. C 71.84, H 6.96, N 6.44; gef. C 71.40, H 6.65, N 6.46.

### N-Methyl-2,4-di-pent-1-ynyl-imidazol

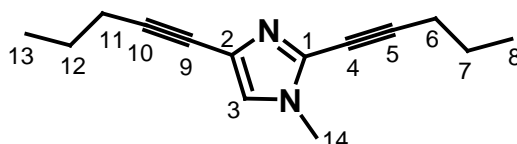
#### Bisalkin 58

 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$ 

Mol.Masse: 214.3061

Ex.Masse: 214.1470

C (78.46). H (8.47). N(13.07)



Die allgemeine Vorschrift **H** wurde verwendet, um aus dem Bistriflat **47** das Bisalkin **58** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1) wurde das Bisalkin **58** (1.78 g, 8.31 mmol, 55 %) und das Monoalkin **59** (1.02 g, 3.44 mmol, 23 %) als farbloses Öl erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.01 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H), 1.04 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H) [H-8/13], 1.60 (sex,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 1.64 (sex,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H) [H-7/12], 2.34 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 2.41 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H) [H-6/11], 3.64 (s, 3 H) [H-14], 6.91 (s, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =

13.4 (CH<sub>3</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-8/13], 21.2 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>) [C-6/11], 21.6 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>) [C-7/12], 33.3 (CH<sub>3</sub>) [C-14], 69.8 (C) [C-4], 73.7 (C) [C-9], 89.5 (C) [C-10], 94.2 (C) [C-5], 123.1 (C) [C-2], 124.4 (CH) [C-3], 132.4 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3124, 2962, 2933, 2871, 2238, 1610, 1534, 1426, 1327, 1170, 800, 712 \text{ cm}^{-1}$ . MS (70°C):  $m/z$  (%) = 214 (83) [ $M^+$ ], 199 (31), 185 (100), 170 (17), 154 (17), 129 (42), 114 (39), 92 (43), 82 (22). HRMS: ber. (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>) 214.1470; gef. 214.1469.

### N-Methyl-2-pent-1-ynyl-imidazol-4-triflat

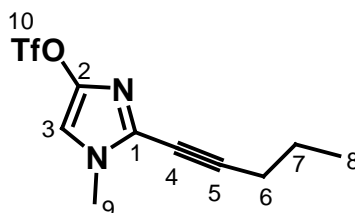
#### Monoalkin 59

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Mol.Masse: 296.2661

Ex.Masse: 296.0442

C (40.54). H (3.74). F (19.24). N(9.46). O (16.20). S (10.82)



Charakterisierung des Nebenproduktes **59**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.05$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H) [H-8], 1.65 (sex,  $J = 7.3$  Hz, 2 H) [H-7], 2.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H) [H-6], 3.70 (s, 3 H) [H-9], 6.77 (s, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.5$  (CH<sub>3</sub>) [C-8], 21.2 (CH<sub>2</sub>) [C-6], 21.5 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 34.0 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 69.0 (C) [C-4], 95.9 (C) [C-5], 108.6 (CH) [C-3], 118.6 (CF<sub>3</sub>, q,  $J = 321$  Hz) [C-10], 128.7 (C) [C-2], 143.1 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3152, 2967, 2938, 2876, 2240, 1543, 1422, 1320, 1205, 1134, 1012, 864 \text{ cm}^{-1}$ . MS (70°C):  $m/z$  (%) = 296 (100) [ $M^+$ ], 267 (5), 163 (52), 135 (18), 69 (7). HRMS: ber.(C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S) 296.0442; gef. 296.0444.

### 6.3. SYNTHESE DER PHENETHYLAMIN-DERIVATE (4.2.)

**Hydroaminierung, Allgemeine Vorschrift A:** Das Amin (2.40 mmol), das Alkin (2.00 mmol) und eine Lösung von  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  (0.222 mL, 0.45 mol/L in Toluol, 0.10 mmol, 5.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 24 h auf 110°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Alkins (DC-Kontrolle) wurde die Mischung auf 25°C abgekühlt, das vorhandene Toluol im Vakuum entfernt und der Rückstand in trockenem THF, MeOH oder Isopropanol (5.0 mL) (siehe jeweils bei den Verbindungen) aufgenommen. Das so erhaltene Rohgemisch wurde direkt zur vorhydrierten Suspension gespritzt (allgemeine Vorschriften **B** und **C**).

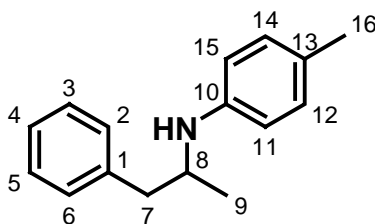
**Reduktion (bei 1 atm), Allgemeine Vorschrift B:** Pd/C (213 mg, 5 % Pd, 11 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %), Pt/C (390 mg, 5 % Pt, 20 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %) bzw. Rh/C (206 mg, 5 % Rh, 10 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %) (siehe jeweils bei den Verbindungen) wurde in trockenem THF, MeOH oder Isopropanol (5.0 mL) (siehe jeweils bei den Verbindungen) für eine halbe Stunde in einem Zweihalskolben bei 1 atm  $\text{H}_2$  vorhydriert. Anschließend wurde das Iminrohgemisch (siehe hierzu allgemeine Vorschrift **A**) zugegeben und für 48 h bei 25°C und 1 atm  $\text{H}_2$  gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch über eine mit Kieselgur gefüllte Glasfritte abgenutscht, mehrmals mit Dichlormethan nachgewaschen und die vereinigten, organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde anschließend durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

**Reduktion (bei 80 bar), Allgemeine Vorschrift C:** Pd/C (213 mg, 5 % Pd, 11 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %) bzw. Pt/C (390 mg, 5 % Pt, 20 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %) (siehe jeweils bei den Verbindungen) wurde in trockenem THF, MeOH oder Isopropanol (5.0 mL) (siehe jeweils bei den Verbindungen) für eine halbe Stunde in einem Autoklaven bei 80 bar vorhydriert. Anschließend wurde der Autoklav geöffnet, das Iminrohgemisch (siehe hierzu allgemeine Vorschrift **A**) zugegeben und für 48 h bei 25°C und 80 bar  $\text{H}_2$  im Autoklaven gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch über eine mit Kieselgur gefüllte Glasfritte abgenutscht, mehrmals mit Dichlormethan nachgewaschen und die vereinigten, organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde anschließend durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

#### (1-Methyl-2-phenyl-ethyl)-*p*-toluyl-amin

Amin 60

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}$   
Mol.Masse: 225.3288  
Ex.Masse: 225.1517  
C (85.28). H (8.50). N(6.22)



1.) Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um Phenylpropin mit *p*-Toluidin zu (1-Methyl-2-phenyl-ethyl)-*p*-toluyl-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem THF aufgenommen und nach der allgemeinen

Vorschrift **C** mit Pd/C in THF hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte (1-Methyl-2-phenyl-ethyl)-*p*-toluyl-amin (Amin **60**) (302 mg, 1.34 mmol, 67 %) als farbloses Öl.

2.) Die allgemeinen Vorschrift **A** wurde verwendet, um Phenylpropin mit *p*-Toluidin zu (1-Methyl-2-phenyl-ethyl)-*p*-toluyl-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem THF aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **C** mit Pt/C in THF hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte (1-Methyl-2-phenyl-ethyl)-*p*-toluyl-amin (Amin **60**) (153 mg, 0.68 mmol, 34 %) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H) [H-9], 2.12 (s, 3 H) [H-16], 2.49 (dd, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 1 H) [H-7], 2.86 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1 H) [H-7'], 3.57 (sex, *J* = 6.9 Hz, 1 H) [H-8], 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-11/15], 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) [H-12/14], 7.15-7.29 (m, 5 H) [H-2/3/4/5/6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.8 (CH<sub>3</sub>) [C-16], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 42.0 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 49.5 (CH) [C-8], 113.1 (CH) [C-11/15], 124.3 (C) [C-13], 126.1 (CH) [C-4], 128.3 (CH) [C-2/6], 129.4 (CH) [C-3/5], 129.7 (CH) [C-12/14], 139.7 (C) [C-1], 145.5 (C) [C-10] ppm. IR: ν = 3400, 3024, 2964, 2920, 2866, 1617, 1517, 1452, 1250, 1150, 805, 743, 699 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 225 (13) [M<sup>+</sup>], 134 (100), 118 (4), 91 (11).

### 1-Cyclopropyl-2-pyridin-2-yl-ethanon

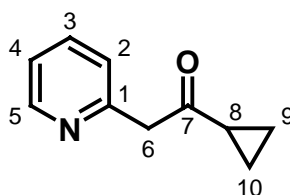
#### Keton **61**

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N

Mol.Masse: 161.2004

Ex.Masse: 161.0841

C (74,51). H (6,88). N(8,69). O (9,93)



1.) Die allgemeinen Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **3** mit *p*-Toluidin zu (1-Cyclopropyl-2-pyridin-2-yl-ethyl)-*p*-toluyl-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem Isopropanol aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **B** mit Pd/C in Isopropanol hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte 1-Cyclopropyl-2-pyridin-2-yl-ethanon (Keton **61**) (123 mg, 0.76 mmol, 38 %) als farblose Flüssigkeit.

2.) Die allgemeinen Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **3** mit *p*-Toluidin zu (1-Cyclopropyl-2-pyridin-2-yl-ethyl)-*p*-toluyl-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem Isopropanol aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **B** mit Pt/C in Isopropanol hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte 1-Cyclopropyl-2-pyridin-2-yl-ethanon (Keton **61**) (199 mg, 1.23 mmol, 62 %) als farblose Flüssigkeit.

3.) Die allgemeinen Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **3** mit *p*-Toluidin zu (1-Cyclopropyl-2-pyridin-2-yl-ethyl)-*p*-toluyl-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem Isopropanol aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **B** mit Rh/C in Isopropanol hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte 1-Cyclopropyl-2-pyridin-2-yl-ethanon (Keton **61**) (111 mg, 0.69 mmol, 34 %) als farblose Flüssigkeit.

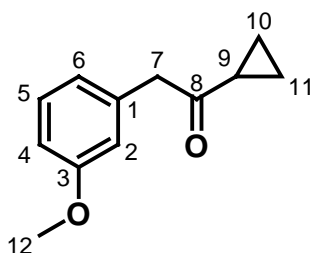
4.) Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **3** mit *p*-Toluidin zu (1-Cyclopropyl-2-pyridin-2-yl-ethyl)-*p*-toluyl-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem THF aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **C** mit Pt/C in THF hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte 1-Cyclopropyl-2-pyridin-2-yl-ethanon (Keton **61**) (229 mg, 1.42 mmol, 71 %) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.86-0.91 (m, 2 H), 1.06-1.10 (m, 2 H) [H-9/10], 2.04-2.10 (m, 1 H) [H-8], 4.06 (s, 2 H) [H-6], 7.19 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.6, 1.2 Hz, 1 H) [H-4], 7.24 (dt,  $J$  = 7.8, 1.1 Hz, 1 H) [H-2], 7.67 (td,  $J$  = 7.6, 1.9 Hz, 1 H) [H-3], 8.57 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.9, 1.0 Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9/10], 20.8 (CH) [C-8], 53.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-6], 122.2 (CH) [C-4], 124.5 (CH) [C-2], 136.9 (CH) [C-3], 149.9 (CH) [C-5], 155.3 (C) [C-1], 207.6 (C) [C-7] ppm. IR:  $\nu$  = 3009, 1695, 1590, 1435, 1380, 1069, 900, 751  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 161 (5) [ $M^+$ ], 133 (20), 118 (3), 93 (100), 79 (3), 69 (40).

### 1-Cyclopropyl-2-(3-methoxy-phenyl)-ethanon

#### Keton **62**

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$   
Mol.Masse: 190.2384  
Ex.Masse: 190.0994  
C (75.76). H (7.42). O (16.82)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **14** mit *p*-Toluidin zu [1-Cyclopropyl-2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-*p*-toluyl-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem THF aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **C** mit Pd/C in THF hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte 1-Cyclopropyl-2-(3-methoxy-phenyl)-ethanon (Keton **62**) (263 mg, 1.38 mmol, 69 %) als gelbliche Flüssigkeit.

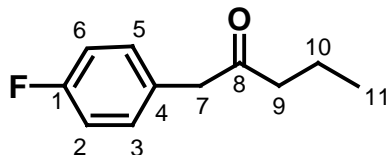
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.82-0.87 (m, 2 H), 1.02-1.05 (m, 2 H) [H-10/11], 1.94-2.00 (m, 1 H) [H-9], 3.80 (s, 3 H) [H-7/12], 6.77-6.78 (m, 1 H) [H-2], 6.80-6.83 (m, 2 H) [H-4/6], 7.24 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/11], 20.0 (CH) [C-9], 50.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 55.1 ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 112.4 (CH) [C-4], 115.1 (CH) [C-2], 121.8 (CH) [C-6], 129.6 (CH) [C-5], 135.8 (C) [C-1], 159.8 (C) [C-3], 208.3 (C) [C-8] ppm.

**1-(4-Fluor-phenyl)-pentan-2-on****Keton 63**C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F

Mol.Masse: 180.2187

Ex.Masse: 180.0950

C (73.31). H (7.27). F (10.54). O (8.88)



1.) Die allgemeinen Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **10** mit Benzhydrylamin zu Benzhydryl-[1-(4-Fluor-benzyl)-butyl]-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem THF aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **B** mit Pd/C in THF hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte 1-(4-Fluor-phenyl)-pentan-2-on (Keton **63**) (129 mg, 0.72 mmol, 36 %) als farblose Flüssigkeit.

2.) Die allgemeinen Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **10** mit 4-Methoxy-anilin zu [1-(4-Fluor-benzyl)-butyl]-(4-methoxy-phenyl)-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem THF aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **C** mit Pd/C in THF hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte 1-(4-Fluor-phenyl)-pentan-2-on (Keton **63**) (269 mg, 1.49 mmol, 75 %) als farblose Flüssigkeit.

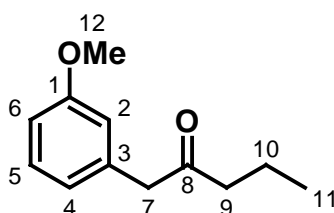
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) [H-11], 1.59 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2 H) [H-10], 2.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H) [H-9], 3.65 (s, 2 H) [H-7], 6.98-7.04 (m, 2 H) [H-2/6], 7.14-7.18 (m, 2 H) [H-3/5] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.9 (CH<sub>3</sub>) [C-11], 17.5 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 44.3 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 49.4 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 115.7 (CH) [C-2/6], 130.3 (C) [C-4], 131.3 (CH) [C-3/5], 163.5 (C) [C-1], 208.4 (C) [C-8] ppm. IR: ν = 2962, 2933, 2876, 1714, 1509, 1223, 1158, 833 cm<sup>-1</sup>.

**1-(3-Methoxy-phenyl)-pentan-2-on****Keton 64**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

Mol.Masse: 192.2542

Ex.Masse: 192.1150

C (74.97). H (8.39). O (16.64)



1.) Die allgemeinen Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **13** mit Benzhydrylamin zu Benzhydryl-[1-(3-methoxy-benzyl)-butyl]-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem THF aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **B** mit Pd/C in THF hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte 1-(3-Methoxy-phenyl)-pentan-2-on (Keton **64**) (167 mg, 0.87 mmol, 43 %) als farblose Flüssigkeit.

2.) Die allgemeinen Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **13** mit 4-Methoxy-anilin zu [1-(3-Methoxy-benzyl)-butyl]-(4-methoxy-phenyl)-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem MeOH aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **C** mit Pd/C in MeOH hydriert. Eine

anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte 1-(3-Methoxyphenyl)-pentan-2-on (Keton **64**) (299 mg, 1.56 mmol, 78 %) als gelbliche Flüssigkeit.

3.) Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **13** mit 4-Methoxy-anilin zu [1-(3-Methoxy-benzyl)-butyl]-(4-methoxy-phenyl)-imin umzusetzen. Nach Entfernung des Toluols wurde das Imin in trockenem THF aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift **C** mit Pt/C in THF hydriert. Eine anschließende Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte neben 1-(3-Methoxyphenyl)-pentan-2-on (Keton **64**) (193 mg, 1.00 mmol, 50 %) auch das Reduktionsprodukt [1-(3-Methoxy-benzyl)-butyl]-(4-methoxy-phenyl)-amin (Amin **65**) (95 mg, 0.32 mmol, 16 %) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.85 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H) [H-11], 1.56 (sex,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H) [H-10], 2.41 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H) [H-9], 3.62 (s, 2 H) [H-7], 3.78 (s, 3 H) [H-12], 6.68-6.81 (m, 3 H) [H-2/4/6], 7.22 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H) [H-5] ppm.

### [1-(3-Methoxy-benzyl)-butyl]-(4-methoxy-phenyl)-amin

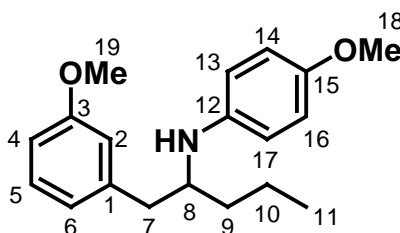
#### Amin **65**

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

Mol.Masse: 299.4073

Ex.Masse: 299.1885

C (76.22). H (8.42). N(4.68). O (10.69)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H) [H-11], 1.30-1.52 (m, 4 H) [H-9/10], 2.74 (dd,  $J$  = 13.6, 6.5 Hz, 1 H) [H-7], 2.81 (dd,  $J$  = 13.6, 4.8 Hz, 1 H) [H-7'], 3.52-3.58 (m, 1 H) [H-8], 3.74 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H) [H-18/19], 6.55-6.59 (m, 2 H) [H-13/17], 6.69-6.70 (m, 1 H) [H-4], 6.74-6.80 (m, 4 H) [H-2/6/14/16], 7.19 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ) [C-11], 19.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 36.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 40.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 54.3 (CH) [C-8], 55.1 ( $\text{CH}_3$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ) [C-18/19], 111.3 (CH) [C-4], 114.6 (CH) [C-13/17], 115.0 (CH) [C-14/16], 115.4 (CH) [C-2], 122.0 (CH) [C-6], 129.1 (CH) [C-5], 140.3 (C) [C-12], 141.9 (C) [C-1], 151.8 (C) [C-15], 159.5 (C) [C-3] ppm. IR:  $\nu$  = 3391, 2932, 2832, 1600, 1583, 1509, 1235, 1039, 817, 736  $\text{cm}^{-1}$ . MS (80°C):  $m/z$  (%) = 299 (33) [ $M^+$ ], 178 (100), 149 (16), 122 (14), 91 (6). HRMS: ber. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ) 299.1885; gef. 299.1887.  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  (299.4): ber. C 76.22, H 8.42, N 4.68; gef. C 76.54, H 8.22, N 4.62.

**Hydroaminierung, Reduktion mit DIBAL-H, Allgemeine Vorschrift D:** Das Amin (2.00 mmol), das Alkin (2.00 mmol) und eine Lösung von  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  (0.444 mL, 0.45 mol/L in Toluol, 0.20 mmol, 10.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 12 h auf 110°C erwärmt. Nach erfolgreicher Hydroaminierung (DC-Kontrolle) wurde zu der auf -78°C Reaktionsmischung eine Lösung von Diisopropylaluminiumhydrid in Toluol (2.67 mL, 1.20 mol/L in Toluol, 3.20 mmol) gespritzt und für weitere 24 h bei -78°C gerührt. Nach versetzen mit etwas MeOH wurden bei 25°C 2.0 M KOH (10.0 mL) sowie Dichlormethan (5.0 mL) zugegeben und für weitere 30 min bei 25°C gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde über eine mit Kieselgur gefüllte Glasfritte abgenutscht, wobei fünfmal mit Dichlormethan

nachgewaschen wurde. Die zwei Phasen des Filtrates wurden im Schütteltrichter getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

#### Hydroaminierung, Reduktion mit NaBH<sub>3</sub>CN und PTSA, Allgemeine Vorschrift E:

Das Amin (2.00 mmol), das Alkin (2.00 mmol) und eine Lösung von Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (0.444 mL, 0.45 mol/L in Toluol, 0.20 mmol, 10.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 12 h auf 110°C erwärmt. Nach erfolgreicher Hydroaminierung (DC-Kontrolle) wurde das vorhandene Toluol im Vakuum entfernt und der Rückstand in THF (10.0 mL) aufgenommen. Zu der resultierenden Lösung wurden NaCNBH<sub>3</sub> (377 mg, 6.00 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (PTSA) (38 mg, 0.20 mmol, 10.0 mol %) gegeben. Die Mischung wurde dann bei Raumtemperatur unter DC-Kontrolle bis zur Beendigung der Reaktion (ca. 6 h) gerührt. Anschließend wurde 2.0 M HCl (10.0 mL) zugegeben und es wurde dreimal mit EtOAc (jeweils 5.0 mL) extrahiert. Nachdem die wässrige Phase mit 2.0 M KOH auf pH 12 gebracht war, wurde noch zweimal mit EtOAc (jeweils 5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

#### Hydroaminierung, Reduktion mit NaBH<sub>3</sub>CN und ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O, Allgemeine Vorschrift F:

Das Amin (2.00 mmol), das Alkin (2.00 mmol) und eine Lösung von Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (0.27 mL, 0.37 mol/L in Toluol, 0.1 mmol, 5.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 12-15 h auf 110°C erwärmt. Nach erfolgreicher Hydroaminierung (DC-Kontrolle) wurde die abgekühlte Reaktionsmischung mit THF (6.0 mL), NaBH<sub>3</sub>CN (251 mg, 4.0 mmol) und ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (2.0 mL, 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 2.0 mmol) in THF (4.0 mL) versetzt. Die Mischung wurde dann bei 25°C für 6 h gerührt. Anschließend wurde 2.0 M HCl (10.0 mL) zugegeben und es wurde dreimal mit EtOAc (jeweils 5.0 mL) extrahiert. Nachdem die wässrige Phase mit 2.0 M KOH auf pH 12 gebracht war, wurde noch zweimal mit EtOAc (jeweils 5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

#### [1-(3-Methoxy-benzyl)-butyl]-(4-methoxy-phenyl)-amin

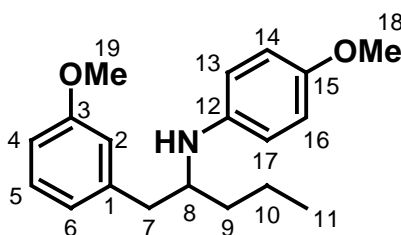
Amin 65

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>

Mol.Masse: 299.4073

Ex.Masse: 299.1885

C (76.22). H (8.42). N(4.68). O (10.69)





1.) Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **13** und 4-Methoxyanilin zum Amin **65** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte **65** (191 mg, 0.64 mmol, 32 %) als hellgelbes Öl.

2.) Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **13** und 4-Methoxyanilin zum Amin **65** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte **65** (497 mg, 1.66 mmol, 83 %) als hellgelbes Öl.

(Zu den spektroskopischen Daten siehe weiter vorne bei den Hydrierungen)

**[1-Cyclopropyl-2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-(4-methoxy-phenyl)-amin**

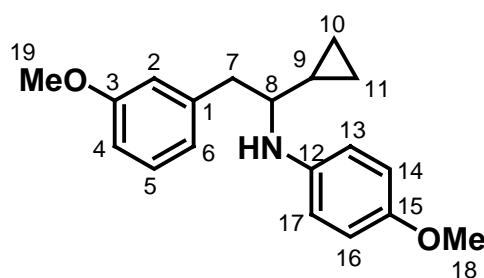
**Amin 66**

$C_{19}H_{23}NO_2$

Mol.Masse: 297.3914

Ex.Masse: 297.1729

C (76.73). H (7.80X). N (4.71). O (10.76)



Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **14** und 4-Methoxyanilin zum Amin **66** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte **66** (172 mg, 0.58 mmol, 29 %) als hellgelbes Öl.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.08-0.19 (m, 1 H), 0.20-0.32 (m, 1 H), 0.36-0.58 (m, 2 H) [H-10/11], 0.68-0.88 (m, 1 H) [H-9], 2.91 (s br, 3 H) [H-7/8], 3.75 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H) [H-18/19], 6.42-7.00 (m, 7 H) [H-2/4/6/13/14/16/17], 7.19 (dd,  $J$  = 8.8, 7.4 Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.2 ( $CH_2$ ), 3.6 ( $CH_2$ ) [C-10/11], 15.8 (CH) [C-9], 40.6 ( $CH_2$ ) [C-7], 55.1 ( $CH_3$ ), 55.7 ( $CH_3$ ) [C-18/19], 59.8 (CH) [C-8], 111.4 (CH) [C-4], 114.9 (CH) [C-2/13/17], 115.5 (CH) [C-14/16], 122.2 (CH) [C-6], 129.0 (CH) [C-5], 140.1 (C) [C-12], 141.9 (C) [C-1], 151.9 (C) [C-15], 159.4 (C) [C-3] ppm. IR:  $\nu$  = 3396, 2998, 2934, 2832, 1600, 1583, 1509, 1487, 1463, 1453, 1438, 1291, 1232, 1151, 1111, 1091, 1037, 925, 874, 817, 782, 750, 733, 697  $cm^{-1}$ . MS (80°C):  $m/z$  (%) = 298 (9) [ $M^+$  + H], 242 (13), 176 (100), 122 (8), 91 (3), 69 (8).

***tert*-Butyl-[1-cyclopropyl-2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amin**

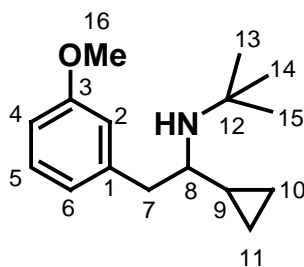
**Amin 67**

$C_{16}H_{25}NO$

Mol.Masse: 247.3758

Ex.Masse: 247.1936

C (77.68). H (10.19). N (5.66). O (6.47)



Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **14** und *tert*-Butylamin zum Amin **67** umzusetzen. Die Hydroaminierung erfolgte mit 6.0 mmol Amin. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1) lieferte **67** (271 mg, 1.10

mmol, 55 %) als farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.07-0.14$  (m, 2 H), 0.31-0.43 (m, 2 H) [H-10/11], 0.67-0.76 (m, 1 H) [H-9], 1.04 (s, 9 H) [H-13/14/15], 2.14-2.19 (m, 1 H) [H-8], 2.73 (dd,  $J = 13.2, 7.0$  Hz, 1 H) [H-7], 2.80 (dd,  $J = 13.2, 5.8$  Hz, 1 H) [H-7'], 3.77 (s, 3 H) [H-16], 6.71-6.79 (m, 3 H) [H-2/4/6], 7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.3$  ( $\text{CH}_2$ ), 4.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/11], 18.1 (CH) [C-9], 30.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-13/14/15], 44.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 50.4 (C) [C-12], 55.1 ( $\text{CH}_3$ ) [C-16], 58.0 (CH) [C-8], 111.1 (CH) [C-4], 115.5 (CH) [C-2], 122.1 (CH) [C-6], 128.9 (CH) [C-5], 144.5 (C) [C-1], 151.4 (C) [C-3] ppm. IR:  $\nu = 3076, 2998, 2957, 2866, 1601, 1584, 1487, 1454, 1362, 1258, 1152, 1045, 775, 696$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 232 (15) [ $M^+ - \text{CH}_3$ ], 192 (39), 166 (29), 136 (38), 126 (99), 121 (38), 110 (31), 91 (26), 70 (100). HRMS: ber. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$ ) 247.1936; gef. 247.1914.

***tert*-Butyl-[1-(4-fluor-benzyl)-butyl]-amin**

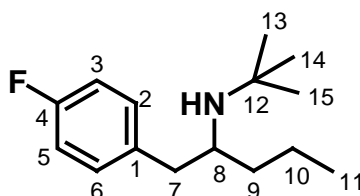
**Amin 68**

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{FN}$

Mol.Masse: 237.3562

Ex.Masse: 237.1893

C (75.90). H (10.19). F (8.00). N (5.90)



Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **10** und *tert*-Butylamin zum Amin **68** umzusetzen. Die Hydroaminierung erfolgte mit 6.0 mmol Amin. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte **68** (263 mg, 1.11 mmol, 55 %) als farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 6.7$  Hz, 3 H) [H-11], 1.00 (s, 9 H) [H-13/14/15], 1.27-1.45 (m, 4 H) [H-9/10], 2.57 (dd,  $J = 13.5, 6.5$  Hz, 1 H) [H-7], 2.64 (dd,  $J = 13.5, 6.6$  Hz, 1 H) [H-7'], 2.75 (m, 1 H) [H-8], 6.96 (m, 2 H) [H-3/5], 7.14 (m, 2 H) [H-2/6] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.3$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-11], 19.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 30.0 ( $\text{CH}_3$ ) [C-13/14/15], 39.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 43.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 50.8 (C) [C-12], 53.5 (CH) [C-8], 114.8 (CH, d,  $J = 21$  Hz) [C-3/5], 130.7 (CH, d,  $J = 8$  Hz) [C-2/6], 135.9 (C, d,  $J = 3$  Hz) [C-1], 161.4 (CF, d,  $J = 242$  Hz) [C-4] ppm. IR:  $\nu = 3039, 2957, 2930, 2870, 1601, 1508, 1361, 1221, 818$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 236 (1) [ $M^+ - 1$ ], 222 (23), 194 (11), 128 (72), 109 (44), 72 (100). HRMS: ber. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FN}$ ) 236.1815; gef. 236.1800.

***tert*-Butyl-[1-cyclohex-1-enyl-2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-amin**

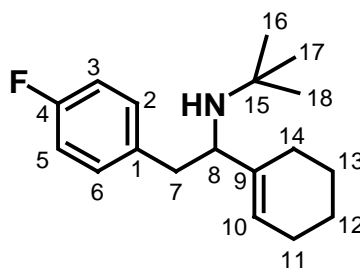
**Amin 69**

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FN}$

Mol.Masse: 275.4041

Ex.Masse: 275.2049

C (78.50). H (9.52). F (6.90). N (5.09)



Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **12** und *tert*-Butylamin zum Amin **69** umzusetzen. Die Hydroaminierung erfolgte mit 6.0 mmol Amin. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte **69** (286 mg, 1.04 mmol, 52 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.97 (s, 9 H) [H-16/17/18], 1.47-1.63 (m, 4 H) [H-12/13], 1.91-2.00 (m, 4 H) [H-11/14], 2.58 (dd, *J* = 13.3, 8.2 Hz, 1 H) [H-7], 2.69 (dd, *J* = 13.3, 6.4 Hz, 1 H) [H-7'], 3.30-3.34 (m, 1 H) [H-8], 5.48 (m, 1 H) [H-10], 6.93-6.98 (m, 2 H) [H-3/5], 7.10-7.14 (m, 2 H) [H-2/6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.8 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 22.8 (CH<sub>2</sub>) [C-14], 24.2 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 25.2 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 29.6 (CH<sub>3</sub>) [C-16/17/18], 42.3 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 51.0 (C) [C-15], 61.5 (CH) [C-8], 114.8 (CH, *d*, *J* = 21 Hz) [C-3/5], 122.9 (CH) [C-10], 130.5 (CH, *d*, *J* = 8 Hz) [C-2/6], 135.5 (C, *d*, *J* = 3 Hz) [C-1], 140.9 (C) [C-9], 161.4 (CF, *d*, *J* = 244 Hz) [C-4] ppm. IR: ν = 3040, 2925, 2856, 2414, 1601, 1508, 1447, 1361, 1221, 1157, 822 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 275 (2) [*M*<sup>+</sup>], 260 (3) [*M*<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 180 (7), 166 (83), 138 (19), 110 (100), 93 (30), 81 (18), 77 (14). HRMS: ber. (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FN) 275.2049; gef. 275.2048.

[1-(4-Fluor-benzyl)-butyl]-(4-methoxy-phenyl)-amin

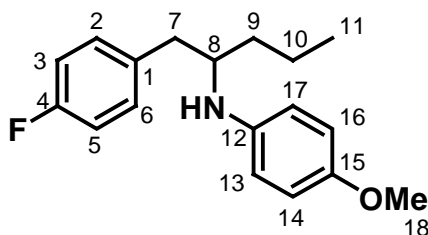
Amin **70**

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FNO

Mol.Masse: 287.3718

Ex.Masse: 287.1685

C (75.23). H (7.72). N (4.87). O (5.57)



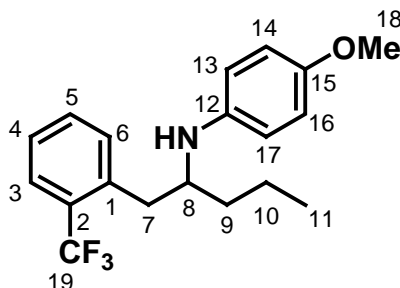
Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **10** und 4-Methoxy-anilin zum Amin **70** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte **70** (126 mg, 0.44 mmol, 22 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) [H-11], 1.24-1.52 (m, 4 H) [H-9/10], 2.76 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H) [H-7], 3.47-3.54 (m, 1 H) [H-8], 3.78 (s, 3 H) [H-18], 6.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H) [H-13/17], 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H) [H-14/16], 6.92-6.99 (m, 2 H) [H-3/5], 7.08-7.12 (m, 2 H) [H-2/6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-11], 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 36.3 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 39.2 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 54.4 (CH) [C-8], 55.8 (CH<sub>3</sub>) [C-18], 114.5 (CH) [C-13/17], 114.9 (CH, *d*, *J* = 21 Hz) [C-3/5], 115.0 (CH) [C-14/16], 130.8 (CH, *d*, *J* = 8 Hz) [C-2/6], 134.3 (C, *d*, *J* = 3 Hz) [C-1], 141.7 (C) [C-12], 151.8 (C) [C-15], 161.4 (CF, *d*, *J* = 243 Hz) [C-4] ppm. IR: ν = 3391, 2956, 2931, 2871, 1687, 1602, 1507, 1464, 1391, 1366, 1294, 1235, 1220, 1177, 1157, 1108, 1038, 816, 761 cm<sup>-1</sup>. MS (70°C): *m/z* (%) = 287 (12) [*M*<sup>+</sup>], 244 (2), 230 (4), 222 (5), 178 (100), 149 (6), 109 (7).

**(4-Methoxy-phenyl)-[1-(2-trifluormethyl-benzyl)-butyl]-amin****Amin 71**C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO

Mol.Masse: 337.3793

Ex.Masse: 337.1653

C (67.64). H (6.57). F (16.89). N (4.15). O (4.74)



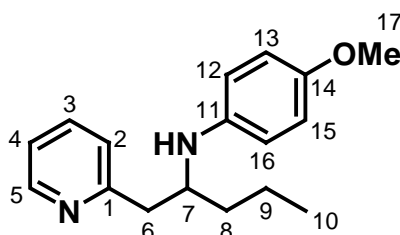
Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **7** und 4-Methoxy-anilin zum Amin **71** umzusetzen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 72 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1) lieferte **71** (130 mg, 0.39 mmol, 19 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) [H-11], 1.34-1.50 (m, 4 H) [H-9/10], 2.94 (s br, 1 H) [H-7], 2.96 (s br, 1 H) [H-7'], 3.62 (quin, *J* = 6.4 Hz, 1 H) [H-8], 3.71 (s, 3 H) [H-18], 6.44-6.48 (m, 2 H) [H-13/17], 6.69-6.73 (m, 2 H) [H-14/16], 7.24-7.28 (m, 1 H) [H-5], 7.38-7.43 (m, 2 H) [H-4/6], 7.60-7.66 (m, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-11], 19.2 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 37.6 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 38.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 55.2 (CH) [C-8], 55.8 (CH<sub>3</sub>) [C-18], 114.4 (CH) [C-13/17], 114.9 (CH) [C-14/16], 124.7 (CF<sub>3</sub>, q, *J* = 274 Hz) [C-19], 126.0 (CH, q, *J* = 6 Hz) [C-3], 126.1 (CH) [C-4], 128.9 (C, q, *J* = 29 Hz) [C-2], 131.5 (CH) [C-5], 131.5 (CH, q, *J* = 1 Hz) [C-6], 138.3 (C, q, *J* = 2 Hz) [C-1], 142.0 (C) [C-12], 151.8 (C) [C-15] ppm. IR: ν = 3389, 2957, 2933, 1607, 1509, 1455, 1311, 1237, 1113, 1035, 816, 765. MS (100°C): *m/z* (%) = 337 (18) [*M*<sup>+</sup>], 294 (4), 178 (100), 159 (13), 134 (12), 109 (7), 92 (3). HRMS: ber. (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO) 337.1653; gef. 337.1657.

**(4-Methoxy-phenyl)-(1-pyridin-2-ylmethyl-butyl)-amin****Amin 72**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O

Mol.Masse: 270.3694

Ex.Masse: 270.1732

C (75.52). H (8.20). N (10.36). O (5.92)



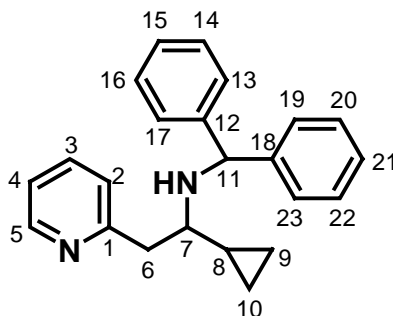
Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **2** und 4-Methoxy-anilin zum Amin **72** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte **72** (362 mg, 1.34 mmol, 67 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) [H-10], 1.37-1.52 (m, 4 H) [H-8/9], 2.93 (dd, *J* = 13.4, 5.8 Hz, 1 H) [H-6], 2.98 (dd, *J* = 13.4, 6.2 Hz, 1 H) [H-6'], 3.68-3.71 (m, 1 H) [H-7], 3.72 (s, 3 H) [H-17], 6.55-6.59 (m, 2 H) [H-12/16], 6.72-6.76 (m, 2 H) [H-13/15], 7.07-7.13 (m, 2 H) [H-2/4], 7.54 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1 H) [H-3], 8.54 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1 H) [H-5] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.1 (CH<sub>3</sub>) [C-10], 19.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 37.0 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 42.9 (CH<sub>2</sub>) [C-6], 54.4 (CH) [C-7], 55.8 (CH<sub>3</sub>) [C-17], 114.6 (CH) [C-10/12], 114.9 (CH) [C-13/15], 121.1 (CH) [C-4], 123.8 (CH) [C-2], 136.1

(CH) [C-3], 142.1 (C) [C-11], 149.2 (CH) [C-5], 151.7 (C) [C-14], 159.7 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3351, 2954, 2930, 1617, 1568, 1509, 1466, 1434, 1234, 1038, 817, 749$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (60°C):  $m/z$  (%) = 270 (67) [ $M^+$ ], 227 (54), 178 (100), 134 (20), 93 (63). HRMS: ber. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ ) 270.1732; gef. 270.1736.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  (270.4): ber. C 75.52, H 8.20, N 10.36; gef. C 75.89, H 8.15, N 10.31.

### Benzhydryl-(1-cyclopropyl-2-pyridin-2-yl-ethyl)-amin

#### Amin 73

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2$   
Mol.Masse: 328.4501  
Ex.Masse: 328.1939  
C (84.11). H (7.37). N (8.53)

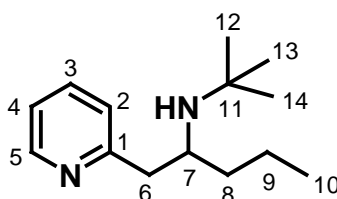


Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **3** und Benzhydrylamin zum Amin **73** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte **73** (354 mg, 1.08 mmol, 54 %) als farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.14$ -(-0.08) (m, 1 H), 0.12-0.18 (m, 1 H), 0.29-0.36 (m, 1 H), 0.50-0.57 (m, 1 H) [H-9/10], 0.74-0.83 (m, 1 H) [H-8], 2.14-2.20 (mbr, 1 H) [H-7], 2.97 (dd,  $J = 13.3, 8.0$  Hz, 1 H) [H-6], 3.10 (dd,  $J = 13.3, 4.8$  Hz, 1 H) [H-6'], 5.18 (s, 1 H) [H-11], 7.08-7.33 (m, 12 H) [H-2/4/13/14/15/16/17/19/20/21/22/23], 7.56 (td,  $J = 7.6, 1.9$  Hz, 1 H) [H-3], 8.53 (ddd,  $J = 4.9, 1.8, 0.9$  Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.6$  ( $\text{CH}_2$ ), 5.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9/10], 16.6 (CH) [C-8], 44.5 ( $\text{CH}_2$ ) [C-6], 60.4 (CH) [C-11], 63.7 (CH) [C-7], 121.0 (CH) [C-4], 124.1 (CH) [C-2], 126.5 (CH), 126.7 (CH) [C-15/21], 127.3 (CH), 127.3 (CH) [C-13/17/19/23], 128.2 (CH), 128.3 (CH) [C-14/16/20/22], 135.9 (CH) [C-3], 143.9 (C), 144.9 (C) [C-12/18], 149.0 (CH) [C-5], 160.2 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3306, 3061, 3024, 3001, 2919, 1737, 1589, 1568, 1492, 1474, 1452, 1434, 1101, 1076, 1049, 1026, 744, 697$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (80°C):  $m/z$  (%) = 329 (17) [ $M^+ + 1$ ], 301 (11), 236 (43), 207 (28), 182 (93), 167 (100), 152 (40), 117 (28), 104 (24), 93 (33), 77 (17). HRMS: ber. ( $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2$ ) 328.1939; gef. 328.1936.

### tert-Butyl-(1-pyridin-2-ylmethyl-butyl)-amin

#### Amin 74

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2$   
Mol.Masse: 220.3538  
Ex.Masse: 220.1939  
C (76.31). H (10.98). N (12.71)



Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **2** und *tert*-Butylamin zum Amin **74** umzusetzen. Die Hydroaminierung erfolgte mit 6.0 mmol Amin. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:3) lieferte **74** (136 mg, 0.62

mmol, 31 %) als hellgelbes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.84 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H) [H-10], 0.98 (s, 9 H) [H-12/13/14], 1.27-1.49 (m, 4 H) [H-8/9], 2.78 (dd,  $J$  = 13.5, 7.6 Hz, 1 H) [H-6], 2.87 (dd,  $J$  = 13.5, 5.5 Hz, 1 H) [H-6'], 2.97-3.05 (m, 1 H) [H-7], 7.07 (ddd,  $J$  = 7.5, 5.0, 1.1 Hz, 1 H) [H-4], 7.12 (br d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H) [H-2], 7.54 (td,  $J$  = 7.6, 1.9 Hz, 1 H) [H-3], 8.47 (ddd,  $J$  = 4.0, 1.7, 0.9 Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-10], 19.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 29.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-12/13/14], 39.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-8], 44.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-6], 52.1 (C) [C-11], 53.1 (CH) [C-7], 121.3 (CH) [C-4], 124.1 (CH) [C-2], 136.2 (CH) [C-3], 148.9 (CH) [C-5], 159.9 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 2957, 2930, 2870, 1589, 1568, 1473, 1434, 1387, 1361, 1227, 1206, 1148, 1133, 1107, 1050, 1034, 1012, 994, 748, 681, 636, 611, 568, 542  $\text{cm}^{-1}$ . MS (70°C):  $m/z$  (%) = 222 (20) [ $M^+$  + 2 H], 220 (6) [ $M^+$ ], 206 (17), 178 (100), 163 (67), 148 (20), 128 (61), 121 (43), 112 (10), 94 (17), 93 (16).

**(1-Pyridin-2-ylmethyl-butyl)-*p*-toluyl-amin**

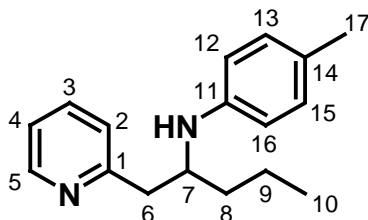
**Amin 75**

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$

Mol.Masse: 254.3700

Ex.Masse: 254.1783

C (80.27). H (8.72). N (11.01)



1.) Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um Alkin **2** und *p*-Toluidin zum Amin **75** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte **75** (111 mg, 0.44 mmol, 22 %) als hellgelbes Öl.

2.) Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **2** und *p*-Toluidin zum Amin **75** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte **75** (203 mg, 0.80 mmol, 40 %) als hellgelbes Öl.

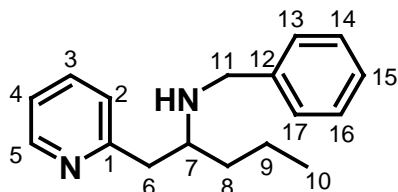
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H) [H-10], 1.35-1.53 (m, 4 H) [H-8/9], 2.21 (s, 3 H) [H-17], 2.94 (dd,  $J$  = 13.3, 5.7 Hz, 1 H) [H-6], 2.99 (dd,  $J$  = 13.3, 6.0 Hz, 1 H) [H-6'], 3.75 (quin,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H) [H-7], 6.52 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H) [H-12/16], 6.94 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H) [H-13/15], 7.07-7.10 (m, 1 H) [H-4], 7.12 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H) [H-2], 7.54 (td,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz, 1 H) [H-3], 8.54 (dd,  $J$  = 4.8, 0.8 Hz, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ) [C-10], 19.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 20.3 ( $\text{CH}_3$ ) [C-17], 36.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-C-8], 42.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-6], 53.6 (CH) [C-7], 113.3 (CH) [C-12/16], 121.1 (CH) [C-4], 123.8 (CH) [C-2], 125.9 (C) [C-14], 129.7 (CH) [C-13/15], 136.1 (CH) [C-3], 145.5 (C) [C-11], 149.2 (CH) [C-5], 159.6 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3352, 3011, 2955, 2927, 2869, 1616, 1589, 1517, 1473, 1301, 1257, 1147, 806, 748  $\text{cm}^{-1}$ . MS (70°C):  $m/z$  (%) = 254 (22) [ $M^+$ ], 211 (43), 162 (100), 134 (11), 118 (15), 107 (15), 93 (48), 79 (6). HRMS: ber. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$ ) 254.1782; gef. 254.1778.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$  (254.4): ber. C 80.27, H 8.72, N 11.01; gef. C 79.95, H 8.45, N 10.55.

**Benzyl-(1-pyridin-2-ylmethyl-butyl)-amin****Amin 76**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>

Mol.Masse: 254.3700

Ex.Masse: 254.1783

C (80.27). H (8.72). N (11.01)



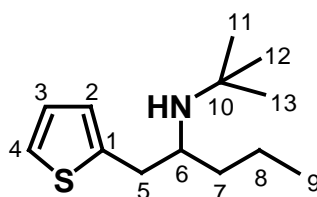
Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **2** und Benzylamin zum Amin **76** umzusetzen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 72 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:3) lieferte **76** (124 mg, 0.49 mmol, 24 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) [H-10], 1.28-1.45 (m, 4 H) [H-8/9], 2.81 (dd, *J* = 13.6, 7.4 Hz) [H-6], 2.84 (dd, *J* = 13.6, 5.5 Hz, 1 H) [H-6′], 2.93-2.99 (m, 1 H) [H-7], 3.65 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H) [H-11], 3.71 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H) [H-11′], 7.03-7.21 (m, 7 H) [H-2/4/13/14/15/16/17], 7.50 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1 H) [H-3], 8.47 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1 H) [H-5] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.3 (CH<sub>3</sub>) [C-10], 19.0 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 36.6 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 43.0 (CH<sub>2</sub>) [C-6], 51.2 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 57.4 (CH) [C-7], 121.1 (CH) [C-4], 123.9 (CH) [C-2], 126.7 (CH) [C-15], 128.0 (CH) [C-13/17], 128.2 (CH) [C-14/16], 136.1 (CH) [C-3], 140.9 (C) [C-12], 149.2 (CH) [C-5], 160.3 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3306, 3061, 3026, 2955, 2928, 2870, 1589, 1568, 1472, 1453, 1433, 1376, 1345, 1136, 746, 697 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 254 (1) [*M*<sup>+</sup>], 211 (41), 162 (65), 149 (45), 132 (15), 120 (36), 106 (40), 91 (100), 65 (27). HRMS: ber. (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>) 254.1783; gef. 254.1783.

**tert-Butyl-(1-thiophen-2-ylmethyl-butyl)-amin****Amin 77**C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NS

Mol.Masse: 225.3934

Ex.Masse: 225.1551

C (69.27). H (10.29). N (6.21). S (14.23)



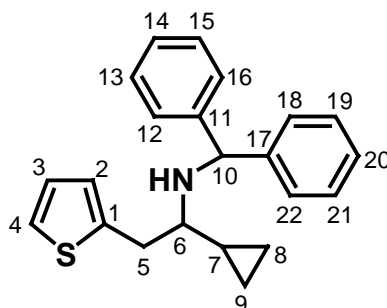
Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **16** und *tert*-Butylamin zum Amin **77** umzusetzen. Die Hydroaminierung erfolgte mit 6.0 mmol Amin. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte **77** (288 mg, 1.28 mmol, 64 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H) [H-9], 1.04 (s, 9 H) [H-11/12/13], 1.26-1.40 (m, 4 H) [H-7/8], 2.76-2.81 (m, 1 H) [H-5], 2.84-2.90 (m, 2 H) [H-5′/6], 6.82 (dd, *J* = 3.4, 1.2 Hz, 1 H) [H-2], 6.94 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1 H) [H-3], 7.15 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.2 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 19.5 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 30.0 (CH<sub>3</sub>) [C-11/12/13], 38.0 (CH<sub>2</sub>) [C-5], 38.9 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 50.9 (C) [C-10], 53.3 (CH) [C-6], 123.5 (CH) [C-4], 125.5 (CH) [C-2], 126.4 (CH) [C-3], 142.3 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3069, 2956, 2929, 2820, 1438, 1361, 689 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 210 (2) [*M*<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 128 (63), 97 (24), 72 (100). HRMS: ber. (C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NS) 210.1316; gef. 210.1316.

**Benzhydryl-(1-cyclopropyl-2-thiophen-2-yl-ethyl)-amin****Amin 78**C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NS

Mol.Masse: 333.4897

Ex.Masse: 333.1551

C (79.23). H (6.95). N (4.20). S (9.61)



1.) Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um Alkin **17** und Benzhydrylamin zum Amin **78** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte **78** (122 mg, 0.37 mmol, 18 %) als hellgelbes Öl.

2.) Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **17** und Benzhydrylamin zum Amin **78** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte **78** (273 mg, 0.82 mmol, 41 %) als hellgelbes Öl.

3.) Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **17** und Benzhydrylamin zum Amin **78** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte **78** (498 mg, 1.49 mmol, 75 %) als farbloses Öl.

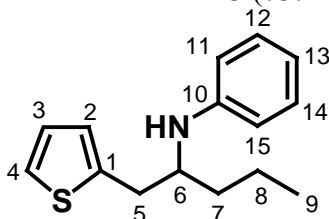
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.04-0.00 (m, 1 H), 0.11-0.17 (m, 1 H), 0.36-0.43 (m, 1 H), 0.51-0.57 (m, 1 H) [H-8/9], 0.70-0.79 (m, 1 H) [H-7], 1.93-1.98 (m, 1 H) [H-6], 2.99 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1 H) [H-5], 3.13 (ddd, *J* = 14.6, 4.2, 0.4 Hz, 1 H) [H-5'], 5.18 (s, 1 H) [H-10], 6.83 (dd, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1 H) [H-2], 6.94 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1 H) [H-3], 7.14-7.29 (m, 9 H), 7.33-7.35 (m, 2 H) [H-4/12/13/14/15/16/18/19/20/21/22] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.7 (CH<sub>2</sub>), 5.0 (CH<sub>2</sub>) [C-8/9], 16.0 (CH) [C-7], 35.8 (CH<sub>2</sub>) [C-5], 60.7 (CH) [C-10], 63.7 (CH) [C-6], 123.8 (CH) [C-4], 126.0 (CH) [C-2], 126.6 (CH) [C-3], 126.7 (CH), 126.8 (CH) [C-14/20], 127.3 (CH), 127.4 (CH) [C-12/16/18/22], 128.3 (CH), 128.4 (CH) [C-13/15/19/21], 141.4 (C), 143.8 (C) [C-11/17], 144.6 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3062, 3024, 3000, 2914, 1598, 1492, 1452, 1130, 1020, 744, 693 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 236 (56), 167 (100), 152 (29), 97 (24). HRMS: ber. (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NS) 333.1551; gef. 333.1504.

**Phenyl-(1-thiophen-2-ylmethyl-butyl)-amin****Amin 79**C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NS

Mol.Masse: 245.3831

Ex.Masse: 245.1238

C (73.42). H (7.80). N (5.71). S (13.07)





1.) Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um Alkin **16** und Anilin zum Amin **79** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte **79** (41 mg, 0.17 mmol, 8 %) als hellgelbes Öl.

2.) Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **16** und Anilin zum Amin **79** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte **79** (79 mg, 0.32 mmol, 16 %) als hellgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.90 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H) [H-9], 1.33-1.58 (m, 4 H) [H-7/8], 3.01 (dd,  $J$  = 14.7, 4.5 Hz, 1 H) [H-5], 3.07 (dd,  $J$  = 14.7, 5.8 Hz, 1 H) [H-5'], 3.60-3.68 (m, 1 H) [H-6], 6.61 (br d,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H) [H-11/15], 6.69 (br t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H) [H-13], 6.79 (dd,  $J$  = 3.4, 0.9 Hz, 1 H) [H-2], 6.93 (dd,  $J$  = 5.1, 3.4 Hz, 1 H) [H-3], 7.12-7.20 (m, 3 H) [H-4/12/14] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 19.4 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 34.0 (CH<sub>2</sub>) [C-5], 36.3 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 53.2 (CH) [C-6], 113.3 (CH) [C-11/15], 117.2 (CH) [C-13], 123.9 (CH) [C-4], 125.9 (CH) [C-2], 126.7 (CH) [C-3], 129.3 (CH) [C-12/14], 140.3 (C) [C-10], 147.2 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3400, 3051, 2956, 2930, 2870, 1712, 1601, 1504, 1464, 1432, 1318, 1261, 1179, 1152, 1074, 1036, 991, 866, 850, 825, 747, 691  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 245 (4) [ $M^+$ ], 198 (2), 148 (100), 118 (5), 106 (12), 97 (5), 77 (5).

### (1-Cyclopropyl-2-thiophen-2-yl-ethyl-*p*-toluyl-amin

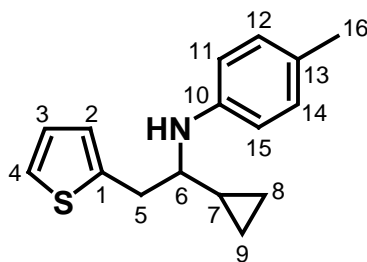
**Amin 80**

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NS}$

Mol.Masse: 257.3938

Ex.Masse: 257.1238

C (74.66). H (7.44). N (5.44). S (12.46)



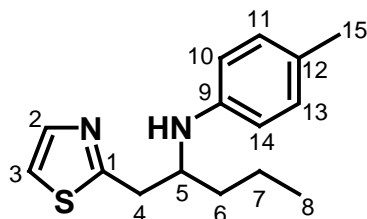
Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **17** und *p*-Toluidin zum Amin **80** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte **80** (262 mg, 1.02 mmol, 51 %) als hellgelbes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.19-0.25 (m, 1 H), 0.27-0.33 (m, 1 H), 0.42-0.54 (m, 2 H) [H-8/9], 0.81-0.90 (m, 1 H) [H-7], 2.23 (s, 3 H) [H-16], 2.98-3.03 (m, 1 H) [H-6], 3.09 (dd,  $J$  = 11.6, 3.8 Hz, 1 H) [H-5], 3.18 (dd,  $J$  = 11.6, 4.5 Hz, 1 H) [H-5'], 6.52 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H) [H-11/15], 6.82 (br d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H) [H-2], 6.92 (dd,  $J$  = 4.1, 2.7 Hz, 1 H) [H-3], 6.97 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H) [H-12/14], 7.12 (dd,  $J$  = 4.0, 0.9 Hz, 1 H) [H-4] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.1 (CH<sub>2</sub>), 3.5 (CH<sub>2</sub>) [C-8/9], 15.8 (CH) [C-7], 20.4 (CH<sub>3</sub>) [C-16], 34.7 (CH<sub>2</sub>) [C-5], 58.3 (CH) [C-6], 113.6 (CH) [C-11/14], 123.9 (CH) [C-4], 126.1 (CH) [C-2], 126.5 (C) [C-13], 126.6 (CH) [C-3], 129.8 (CH) [C-12/14], 140.4 (C) [C-10], 145.2 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3403, 3001, 2918, 2861, 1616, 1516, 1484, 1458, 1432, 1317, 1299, 1248, 1215, 1182, 1141, 1077, 1043, 1018, 914, 848, 805, 691, 509  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 257 (4) [ $M^+$ ], 202 (8), 160 (100), 145 (7), 144 (8), 130 (7), 118 (5), 97 (7), 91 (9).

**(1-Thiazol-2-ylmethyl-butyl)-*p*-toluyl-amin****Amin 81**C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S

Mol.Masse: 260.3977

Ex.Masse: 260.1347

C (69.19). H (7.74). N (10.76). S (12.31)



1.) Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **5** und *p*-Toluidin zum Amin **81** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte **81** (161 mg, 0.62 mmol, 31 %) als hellgelbes Öl.

2.) Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **5** und *p*-Toluidin zum Amin **81** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte **81** (360 mg, 1.38 mmol, 69 %) als hellgelbes Öl.

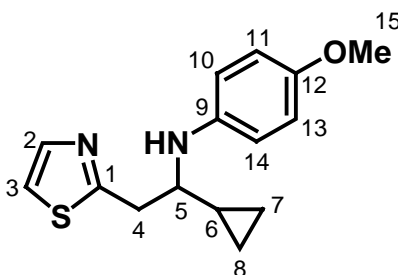
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) [H-8], 1.37-1.56 (m, 4 H) [H-6/7], 2.22 (s, 3 H) [H-15], 3.19 (dd, *J* = 14.7, 5.6 Hz, 1 H) [H-4], 3.23 (dd, *J* = 14.7, 5.5 Hz, 1 H) [H-4'], 3.76 (m, 1 H) [H-5], 6.56 (m, 2 H) [H-10/14], 6.98 (m, 2 H) [H-11/13], 7.17 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H) [H-3], 7.70 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H) [H-2] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-8], 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-15], 36.8 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>) [C-4/6], 53.3 (CH) [C-5], 113.5 (CH) [C-10/14], 118.5 (CH) [C-3], 126.5 (C) [C-12], 129.8 (CH) [C-11/13], 142.2 (CH) [C-2], 144.9 (C) [C-9], 167.5 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3298, 3020, 2953, 2928, 2858, 1616, 1520, 1496, 1130, 1051, 973, 814, 718 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 260 (24) [*M*<sup>+</sup>], 217 (10), 162 (100), 120 (10), 91 (11). HRMS: ber. (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S) 260.1347; gef. 260.1346. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S (260.4): ber. C 69.19, H 7.73, N 10.76; gef. C 69.11, H 7.62, N 10.56.

**(1-Cyclopropyl-2-thiazol-2-yl-ethyl)-(4-methoxy-phenyl)-amin****Amin 82**C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS

Mol.Masse: 274.3812

Ex.Masse: 274.1140

C (65.66). H (6.61). N (10.21). O (5.83). S (11.69)



Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **6** und 4-Methoxy-anilin zum Amin **82** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1) lieferte **82** (335 mg, 1.22 mmol, 61 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.14-0.18 (m, 1 H), 0.26-0.33 (m, 1 H), 0.42-0.51 (m, 2 H) [H-7/8], 0.85-0.92 (m, 1 H) [H-6], 3.12 (dt, *J* = 8.0, 5.6 Hz, 1 H) [H-5], 3.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H) [H-4], 3.74 (s, 3 H) [H-15], 6.61-6.66 (m, 2 H) [H-10/14], 6.73-6.77 (m, 2 H) [H-11/13], 7.21 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H) [H-3], 7.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H) [H-2] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.1 (CH<sub>2</sub>), 3.3 (CH<sub>2</sub>) [C-7/8], 16.1 (CH) [C-6], 38.2 (CH<sub>2</sub>) [C-4], 55.7 (CH<sub>3</sub>) [C-15], 58.9 (CH) [C-5], 114.8 (CH) [C-3], 114.8 (CH) [C-10/14], 116.4 (CH) [C-11/13], 141.5 (C) [C-9], 142.5 (CH) [C-2], 157.3 (C) [C-12], 167.5 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3350, 2999, 2933, 1508, 1233, 819 cm<sup>-1</sup>. MS (90°C):  $m/z$  (%) = 274 (34) [ $M^+$ ], 175 (100), 145 (10), 123 (22), 108 (21), 99 (8). HRMS: ber. (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS) 274.1140; gef. 274.1137.

**(4-Methoxy-phenyl)-(1-thiazol-2-ylmethyl-butyl)-amin**

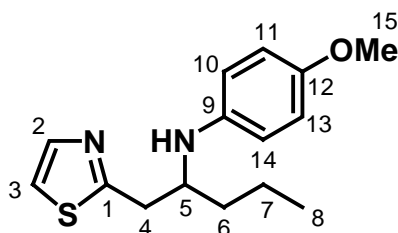
**Amin 83**

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS

Mol.Masse: 276.3971

Ex.Masse: 276.1296

C (65.18). H (7.29). N (10.14). O (5.79). S (11.60)



Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **5** und 4-Methoxy-anilin zum Amin **83** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1) lieferte **83** (177 mg, 0.64 mmol, 32 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.88 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H) [H-8], 1.36-1.54 (m, 4 H) [H-6/7], 3.16 (dd,  $J$  = 14.7, 5.8 Hz, 1 H) [H-4], 3.21 (dd,  $J$  = 14.7, 5.7 Hz, 1 H) [H-4'], 3.69 (quin,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H) [H-5], 3.72 (s, 3 H) [H-15], 6.59 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H) [H-10/14], 6.76 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H) [H-11/13], 7.17 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H) [H-3], 7.69 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H) [H-2] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-8], 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 36.7 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>) [C-4/6], 54.0 (CH) [C-5], 55.7 (CH<sub>3</sub>) [C-15], 114.8 (CH) [C-10/14], 114.9 (CH) [C-11/13], 118.6 (CH) [C-3], 141.4 (C) [C-9], 142.2 (CH) [C-2], 152.0 (C) [C-12], 167.5 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3351, 2955, 2930, 2870, 2831, 1618, 1509, 1463, 1439, 1313, 1294, 1235, 1177, 1146, 1037, 818, 722, 597, 524 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C):  $m/z$  (%) = 276 (4) [ $M^+$ ], 178 (29), 150 (14), 136 (20), 123 (79), 108 (100), 80 (20).

**tert-Butyl-(1-cyclopropyl-2-thiazol-2-yl-ethyl)-amin**

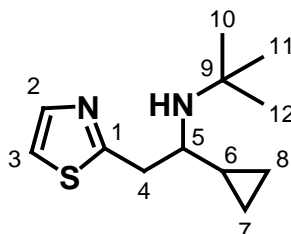
**Amin 84**

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S

Mol.Masse: 224.3656

Ex.Masse: 224.1347

C (64,24). H (8,98). N(12,49). S (14,29)



Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **6** und *tert*-Butylamin zum Amin **84** umzusetzen. Die Hydroaminierung erfolgte mit 6.0 mmol Amin. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:3) lieferte **84** (37 mg, 0.16 mmol, 8 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = (-0.02)-0.04 (m, 1 H), 0.15-0.21 (m, 1 H), 0.40-0.52 (m, 2 H) [H-7/8], 0.90-0.98 (m, 1 H) [H-6], 1.17 (s, 9 H) [H-10/11/12], 2.48-2.54 (m, 1 H) [H-5], 3.26 (dd,  $J$  = 14.9, 6.6 Hz, 1 H) [H-4], 3.37 (dd,

$J = 14.9, 5.5$  Hz, 1 H) [H-4'], 7.14 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H) [H-3], 7.63 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H) [H-2] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.9$  ( $\text{CH}_2$ ), 5.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7/8], 16.9 (CH) [C-6], 28.9 ( $\text{CH}_3$ ) [C-10/11/12], 39.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-4], 52.8 (C) [C-9], 57.9 (CH) [C-5], 118.6 (CH) [C-3], 141.9 (CH) [C-2], 167.7 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3192, 3078, 2960, 2867, 1667, 1498, 1362, 1228, 1207, 1105, 1019, 718\text{cm}^{-1}$ .

### Benzhydryl-(1-cyclopropyl-2-thiazol-2-yl-ethyl)-amin

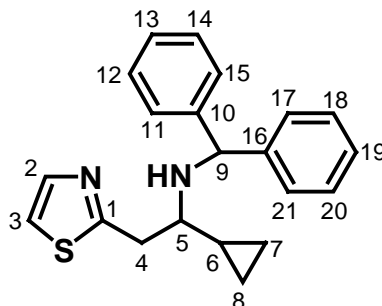
#### Amin 85

 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$ 

Mol.Masse: 334.4778

Ex.Masse: 334.1504

C (75.41). H (6.63). N (8.38). S (9.59)



Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **6** und Benzhydrylamin zum Amin **85** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte **85** (347 mg, 1.04 mmol, 52 %) als farbloses Öl.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.07$ -0.00 (m, 1 H), 0.12-0.18 (m, 1 H), 0.36-0.43 (m, 1 H), 0.52-0.59 (m, 1 H) [H-7/8], 0.74-0.83 (m, 1 H) [H-6], 2.12-2.17 (m, 1 H) [H-5], 3.20 (dd,  $J = 14.6, 7.2$  Hz, 1 H) [H-4], 3.31 (dd,  $J = 14.6, 4.5$  Hz, 1 H) [H-4'], 5.20 (s, 1 H) [H-9], 7.13-7.38 (m, 11 H) [H-3/11/12/13/14/15/17/18/19/20/21], 7.71 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H) [H-2] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.8$  ( $\text{CH}_2$ ), 5.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7/8], 16.1 (CH) [C-6], 39.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-4], 60.1 (CH) [C-9], 63.9 (CH) [C-5], 118.6 (CH) [C-3], 126.7 (CH), 126.9 (CH) [C-13/19], 127.3 (CH), 127.4 (CH) [C-11/15/17/21], 128.0 (CH), 128.3 (CH) [C-12/14/18/20], 142.0 (CH) [C-2], 143.7 (C), 144.5 (C) [C-10/16], 168.1 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3309, 3024, 2847, 1598, 1493, 1452, 1427, 1125, 1050, 1024, 920, 744, 697\text{cm}^{-1}$ . MS (90°C):  $m/z$  (%) = 335 (1) [ $M^+ + 1$ ], 236 (50), 210 (14), 182 (64), 167 (100), 152 (44), 103 (20). HRMS: ber. ( $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$ ) 334.1504; gef. 334.1482.

### tert-Butyl-(1-furan-2-ylmethyl-butyl)-amin

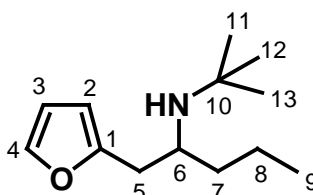
#### Amin 86

 $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$ 

Mol.Masse: 209.3278

Ex.Masse: 209.1780

C (74.59). H (11.07). N (6.69). O (7.64)



Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **20** und *tert*-Butylamin zum Amin **86** umzusetzen. Die Hydroaminierung erfolgte mit 6.0 mmol Amin. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte **86** (260 mg, 1.24 mmol, 62 %) als farbloses Öl.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.84$ -0.88 (m, 3 H) [H-9], 0.99 (s, 9 H) [H-11/12/13], 1.22-1.39 (m, 4 H) [H-7/8], 2.59 (dd,  $J = 14.7, 6.4$  Hz, 1

H) [H-5], 2.68 (dd,  $J = 14.8, 6.4$  Hz, 1 H) [H-5'], 2.80-2.85 (m, 1 H) [H-6], 6.00 (dd,  $J = 3.1, 0.8$  Hz, 1 H) [H-2], 6.24 (dd,  $J = 3.1, 1.8$  Hz, 1 H) [H-3], 7.28 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1 H) [H-4] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.3$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-9], 19.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-8], 29.9 ( $\text{CH}_3$ ) [C-11/12/13], 36.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 39.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-5], 51.0 (C) [C-10], 51.2 (CH) [C-6], 106.7 (CH) [C-2], 110.1 (CH) [C-3], 141.0 (CH) [C-4], 154.2 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3113, 2957, 2931, 2871, 1464, 1387, 1362, 1229, 1146, 1009, 925, 797, 724$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 209 (1) [ $M^+$ ], 194 (11), 152 (11), 128 (70), 110 (27), 96 (12), 81 (43), 72 (100). HRMS: ber. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$ ) 209.1780; gef. 209.1751.

(1-Cyclohex-1-enyl-2-furan-2-yl-ethyl)-*p*-toluyl-amin

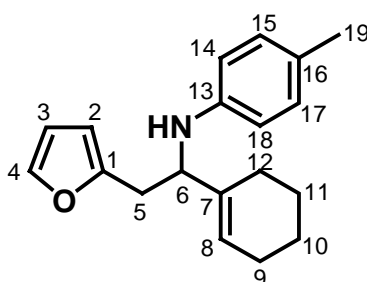
Amin **87**

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$

Mol.Masse: 281.3920

Ex.Masse: 281.1780

C (81.10). H (8.24). N (4.98). O (5.69)



1.) Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um Alkin **22** und *p*-Toluidin zum Amin **87** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte **87** (219 mg, 0.78 mmol, 39 %) als farbloses Öl.

2.) Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um Alkin **22** und *p*-Toluidin zum Amin **87** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte **87** (219 mg, 0.78 mmol, 39 %) als farbloses Öl.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.51$ -1.65 (m, 4 H) [H-10/11], 1.94-2.00 (m, 4 H) [H-9/12], 2.20 (s, 3 H) [H-19], 2.89 (dd,  $J = 15.1, 7.7$  Hz, 1 H) [H-5], 2.94 (dd,  $J = 15.1, 5.7$  Hz, 1 H) [H-5'], 3.89-3.92 (m, 1 H) [H-6], 5.66-5.71 (m, 1 H) [H-8], 6.07 (dd,  $J = 3.1, 0.8$  Hz, 1 H) [H-2], 6.28 (dd,  $J = 3.1, 1.9$  Hz, 1 H) [H-3], 6.48-6.54 (m, 2 H) [H-14/18], 6.93-6.96 (m, 2 H) [H-15/17], 7.31 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1 H) [H-4] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.3$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-19], 22.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-12], 22.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 24.5 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 25.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 37.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-5], 59.2 (CH) [C-6], 106.8 (CH) [C-2], 110.2 (CH) [C-3], 113.5 (CH) [C-14/18], 123.2 (CH) [C-8], 126.2 (C) [C-16], 129.5 (CH) [C-15/17], 137.7 (C) [C-7], 141.4 (CH) [C-4], 145.5 (C) [C-13], 153.0 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3408, 3016, 2922, 2856, 2835, 1616, 1518, 1485, 1447, 1436, 804, 726$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 281 (4) [ $M^+$ ], 200 (100), 186 (11), 139 (16), 137 (16), 91 (12). HRMS: ber. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ ) 281.1780; gef. 281.1776. [HSQC und HMBC ebenfalls gemessen]

**Hydroaminierung der *ortho*-Halogen-substituierten 2-Alkyl-1-phenylalkinen, Reduktion mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  und  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , Allgemeine Vorschrift G:** Das Amin (4.00 mmol), das Alkin (4.00 mmol) und eine Lösung von  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  (0.41 mL,  $c = 0.48$  mol/L in Toluol, 0.2 mmol, 5.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 24 h auf 110°C erwärmt. Nach erfolgreicher Hydroaminierung (DC-Kontrolle) wurde die abgekühlte Reaktionsmischung mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (503 mg, 8.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (4.0 mL,  $c = 1.0$  mol/L in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 4.0 mmol) versetzt und für weitere 12 h

bei 25°C gerührt. Anschließend wurden 2.0 M HCl (10.0 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) zugegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) extrahiert und dann mit 2.0 M KOH auf pH 12 gebracht. Diese Phase wurde nochmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 2.0 M KOH, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

**[1-(2-Brom-benzyl)-pentyl]-(4-methoxy-phenyl)-amin**

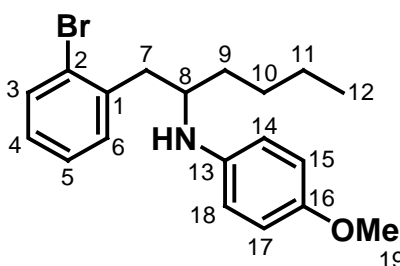
**Amin 88**

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrNO

Mol.Masse: 362.3040

Ex.Masse: 361.1041

C (62.99). H (6.68). Br (22.05). N(3.87). O (4.42)



Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **26** und 4-Methoxy-anilin zum Amin **88** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das Amin **88** (1.07 g, 2.95 mmol, 74 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) [H-12], 1.24-1.57 (m, 6 H) [H-9/10/11], 2.88 (dd, *J* = 13.8, 6.4 Hz, 1 H) [H-7], 2.97 (dd, *J* = 13.7, 7.1 Hz, 1 H) [H-7'], 3.63-3.67 (m, 1 H) [H-8], 3.72 (s, 3 H) [H-19], 6.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H) [H-14/18], 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H) [H-15/17], 7.01-7.05 (m, 1 H) [H-4], 7.16-7.21 (m, 2 H) [H-5/6], 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.1 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 22.8 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 28.2 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 34.6 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 41.6 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 54.4 (CH) [C-8], 55.8 (CH<sub>3</sub>) [C-19], 114.5 (CH) [C-14/18], 114.9 (CH) [C-15/17], 124.9 (C) [C-2], 127.2 (CH) [C-5], 127.8 (CH) [C-4], 131.5 (CH) [C-6], 132.8 (CH) [C-3], 138.9 (C) [C-13], 142.0 (C) [C-1], 151.8 (C) [C-16] ppm. MS (70°C): *m/z* (%) = 363 (22) [*M*<sup>+</sup>(<sup>81</sup>Br)], 361 (23) [*M*<sup>+</sup>(<sup>79</sup>Br)], 306 (8), 304 (7), 272 (32), 192 (100), 175 (20), 171 (14), 169 (14), 149 (23), 136 (17), 134 (18), 85 (50). HRMS: ber. (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NOBr) 361.1041; gef. 361.1042.

**[1-(2-Chlor-benzyl)-butyl]-*p*-toluyl-amin**

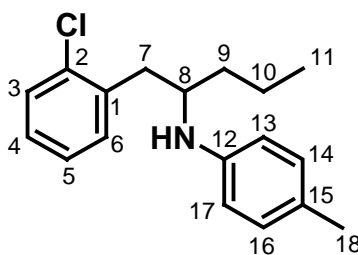
**Amin 89**

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN

Mol.Masse: 287.8270

Ex.Masse: 287.1441

C (75.11). H (7.70). Cl (12.32). N (4.87)



Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **27** und *p*-Toluidin zum Amin **89** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte

das Amin **89** (955 mg, 3.32 mmol, 83 %) als farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H) [H-11], 1.33-1.57 (m, 4 H) [H-9/10], 2.21 (s, 3 H) [H-18], 2.86 (dd,  $J = 13.7, 6.6$  Hz, 1 H) [H-9], 3.00 (dd,  $J = 13.7, 6.7$  Hz, 1 H) [H-9'], 3.70 (m, 1 H) [H-8], 6.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H) [H-13/17], 6.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H) [H-14/16], 7.09-7.16 (m, 2 H) [H-4/6], 7.19-7.23 (m, 1 H) [H-5], 7.32-7.34 (m, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-11], 19.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 20.3 ( $\text{CH}_3$ ) [C-18], 37.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 38.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 53.3 (CH) [C-8], 113.1 (CH) [C-13/17], 126.0 (C) [C-15], 126.6 (CH) [C-5], 127.5 (CH) [C-4], 129.5 (CH) [C-3], 129.7 (CH) [C-14/16], 131.5 (CH) [C-6], 134.3 (C) [C-2], 137.1 (C) [C-1], 145.4 (C) [C-12] ppm. IR:  $\nu = 3407, 3016, 2956, 2929, 2869, 1617, 1517, 1474, 1442, 1036, 805, 748$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (70°C):  $m/z$  (%) = 287 (30) [ $M^+$ ], 244 (30) [ $M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 209 (19), 162 (100), 132 (19), 125 (19), 120 (24), 106 (13), 91 (24). HRMS: ber. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NCl}$ ) 287.1441; gef. 287.1441.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NCl}$  (287.8): ber. C 75.11, H 7.70, N 4.87; gef. C 75.00, H 7.71, N 5.02.

### [1-(2-Chlor-benzyl)-pentyl]-(4-methoxy-benzyl)-amin

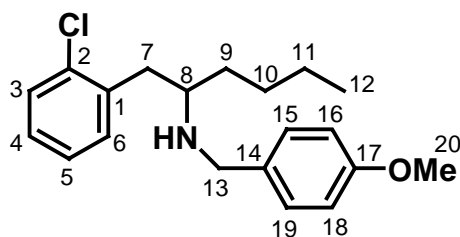
#### Amin **90**

 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}$ 

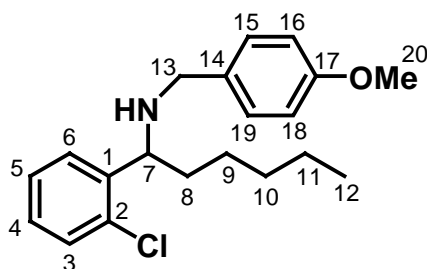
Mol.Masse: 331.8795

Ex.Masse: 331.1703

C (72.38). H (7.90). Cl (10.68). N (4.22). O (4.82)



Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **28** und 4-Methoxybenzylamin zum Amin **90** umzusetzen. Für die Hydroaminierung wurde  $\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2$  ( $c = 0.50$  mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %) als Katalysator verwendet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das Amin **90** (770 mg, 2.32 mmol, 58 %) und das Markovnikov-Regioisomer (Amin **91**) (396 mg, 1.19 mmol, 30 %) als farblose Öle.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H) [H-12], 1.23-1.47 (m, 6 H) [H-9/10/11], 2.78-2.91 (m, 3 H) [H-7/8], 3.66 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1 H) [H-13], 3.72 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1 H) [H-13'], 3.77 (s, 3 H) [H-20], 6.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H) [H-16/18], 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H) [H-15/19], 7.12-7.21 (m, 3 H) [H-4/5/6], 7.33 (dd,  $J = 7.0, 2.1$  Hz, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 22.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 27.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 33.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 39.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 50.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-13], 55.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-20], 56.7 (CH) [C-8], 113.7 (CH) [C-16/18], 126.5 (CH) [C-5], 127.5 (CH) [C-4], 129.1 (CH) [C-15/19], 129.5 (CH) [C-3], 131.6 (CH) [C-6], 133.0 (C) [C-14], 134.3 (C) [C-2], 137.7 (C) [C-1], 158.4 (C) [C-17] ppm. IR:  $\nu = 3338, 2953, 2928, 2857, 2834, 1611, 1585, 1510, 1464, 1243, 1172, 1035, 822, 748$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (100°C):  $m/z$  (%) = 274 (1)[ $M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ], 206 (43), 162 (5), 121 (100), 106 (4), 91 (6). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NOCl} + \text{H}$ ) 332.1781; gef. 332.1796.  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NOCl}$  (331.9): ber. C 72.38, H 7.90, N 4.22; gef. C 72.39, H 7.79, N 4.16.

**[1-(2-Chlor-phenyl)-hexyl]-(4-methoxy-benzyl)-amin****Amin 91**

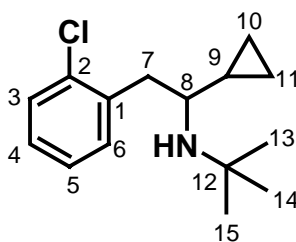
Charakterisierung des Markovnikov-Regioisomers:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.84 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H) [H-12], 1.22-1.36 (m, 6 H) [H-9/10/11], 1.65 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H) [H-8], 3.47 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1 H) [H-13], 3.54 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1 H) [H-13'], 3.79 (s, 3 H) [H-20], 4.20 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H) [H-7], 6.84 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H) [H-16/18], 7.17 (td,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1 H) [H-4], 7.19 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H) [H-15/19], 7.28 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1 H) [H-5], 7.34 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1 H) [H-6], 7.54 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.0 ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 22.5 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 25.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 31.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 37.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-8], 51.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-13], 55.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-20], 58.3 (CH) [C-7], 113.7 (CH) [C-16/18], 127.0 (CH) [C-5], 127.7 (CH) [C-4], 128.1 (CH) [C-3], 129.3 (CH) [C-15/19], 129.5 (CH) [C-6], 132.8 (C) [C-14], 133.9 (C) [C-2], 141.8 (C) [C-1], 158.6 (C) [C-17] ppm. IR:  $\nu$  = 3338, 2953, 2929, 2856, 1611, 1585, 1510, 1463, 1440, 1244, 1173, 1034, 821, 752  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NOCl}+\text{H}$ ) 332.1781; gef. 332.1780.  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NOCl}$  (331.9): ber. C 72.38, H 7.90, N 4.22; gef. C 72.71, H 7.58, N 4.89.

***tert*-Butyl-[2-(2-chlor-phenyl)-1-cyclopropyl-ethyl]-amin****Amin 92** $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}$ 

Mol.Masse: 251.7949

Ex.Masse: 251.1441

C (71.55). H (8.81). Cl (14.08). N (5.56)



Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **29** und *tert*-Butylamin zum Amin **92** umzusetzen. Die Hydroaminierung erfolgte mit 8.0 mmol Amin. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte das Amin **92** (635 mg, 2.52 mmol, 63 %) als farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = (-0.15)-(-0.09) (m, 1 H), 0.06-0.12 (m, 1 H), 0.25-0.31 (m, 1 H), 0.34-0.41 (m, 1 H) [H-10/11], 0.71-0.81 (m, 1 H) [H-9], 1.05 (s, 9 H) [H-13/14/15], 2.35 (q,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H) [H-8], 2.89 (dd,  $J$  = 13.0, 7.8 Hz, 1 H) [H-7], 3.04 (dd,  $J$  = 13.2, 6.2 Hz, 1 H) [H-7'], 7.10-7.17 (m, 2 H) [H-4/5], 7.24-7.27 (m, 1 H) [H-6], 7.30-7.32 (m, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.6 ( $\text{CH}_2$ ), 4.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/11], 18.4 (CH) [C-9], 30.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-13/14/15], 43.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 50.3 (C) [C-12], 56.2 (CH) [C-8], 126.2 (CH) [C-5], 127.3 (CH) [C-4], 129.2 (CH) [C-3], 132.3 (CH) [C-6], 134.2 (C) [C-2], 137.9 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3074, 2963, 1474, 1441, 1388, 1361, 1051, 747  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 237 (14) [ $M^++\text{H}-\text{CH}_3$ ], 154 (15), 126 (84), 91 (11), 77 (4), 70 (100).



HRMS: ber. (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NCl) 237.1284; gef. 237.1236. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NCl (251.8): ber. C 71.55, H 8.81, N 5.56; gef. C 71.10, H 8.79, N 5.35.

**[2-(2-Chlor-phenyl)-1-cyclopropyl-ethyl]-hexyl-amin**

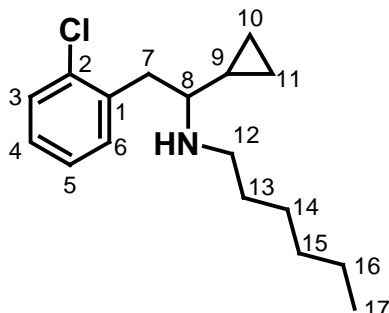
**Amin 93**

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NCl

Mol.Masse: 279.8480

Ex.Masse: 279.1754

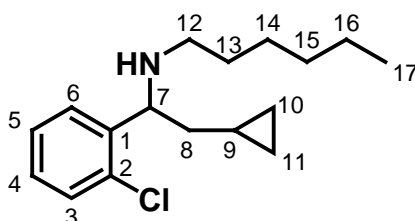
C (72.96). H (9.36). Cl (12.67). N (5.01)



Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **29** und 1-Hexylamin zum Amin **93** umzusetzen. Für die Hydroaminierung wurde Cp<sup>\*</sup><sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (*c* = 0.50 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %) als Katalysator verwendet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:1 → 1:1) lieferte das Amin **93** (738 mg, 2.64 mmol, 66 %) und das Markovnikov-Regioisomer (Amin **94**) (323 mg, 1.15 mmol, 29 %) als hellgelbe Öle. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = (-0.15)-(-0.10) (m, 1 H), 0.13-0.19 (m, 1 H), 0.30-0.36 (m, 1 H), 0.46-0.53 (m, 1 H) [H-10/11], 0.73-0.81 (m, 1 H) [H-9], 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H) [H-17], 1.24-1.45 (m, 8 H) [H-13/14/15/16], 2.05 (td, *J* = 9.1, 6.7 Hz, 1 H) [H-8], 2.53-2.60 (m, 1 H) [H-12], 2.73-2.80 (m, 1 H) [H-12'], 2.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H) [H-7], 7.12-7.19 (m, 2 H) [H-4/6], 7.25-7.27 (m, 1 H) [H-5], 7.33-7.34 (m, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.4 (CH<sub>2</sub>), 4.0 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-17], 16.3 (CH) [C-9], 22.6 (CH<sub>2</sub>) [C-16], 26.9 (CH<sub>2</sub>) [C-15], 30.2 (CH<sub>2</sub>) [C-14], 31.7 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 40.0 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 47.8 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 63.1 (CH) [C-8], 126.4 (CH) [C-5], 127.5 (CH) [C-4], 129.4 (CH) [C-3], 131.9 (CH) [C-6], 134.2 (C) [C-2], 137.5 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3668, 3074, 3000, 2924, 2854, 1571, 1473, 1442, 1121, 1051, 1019, 747, 681 cm<sup>-1</sup>. MS (25 °C): *m/z* (%) = 279 (3) [M<sup>+</sup>], 238 (7), 208 (6), 154 (100), 125 (32), 91 (16), 70 (32). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NCl+H) 280.1832; gef. 280.1824. C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NCl (279.9): ber. C 72.96, H 9.36, N 5.01; gef. C 72.60, H 9.00, N 4.69.

**[1-(2-Chlor-phenyl)-2-cyclopropyl-ethyl]-hexyl-amin**

**Amin 94**



Charakterisierung des Markovnikov-Regioisomers: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = (-0.04)-0.11 (m, 2 H), 0.33-0.47 (m, 2 H) [H-10/11], 0.62-0.69 (m, 1 H) [H-9], 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H) [H-17], 1.25-1.29 (m, 6 H) [H-14/15/16], 1.41-1.51 (m, 2 H) [H-13], 1.59-1.66 (m, 2 H) [H-8], 2.36-2.49 (m, 2 H) [H-12], 4.27 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H) [H-7], 7.14 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H) [H-4], 7.24 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1 H) [H-5], 7.31 (dd, *J* = 7.9, 1.1

Hz, 1 H) [H-6], 7.48 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.9$  ( $\text{CH}_2$ ), 4.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/11], 8.1 (CH) [C-9], 14.0 ( $\text{CH}_3$ ) [C-17], 22.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-16], 27.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-14], 30.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-15], 31.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-13], 42.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-12], 47.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-8], 59.6 (CH) [C-7], 126.8 (CH) [C-5], 127.5 (CH) [C-4], 128.1 (CH) [C-3], 129.4 (CH) [C-6], 133.7 (C) [C-2], 141.9 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3312, 3074, 3000, 2955, 2924, 2854, 1571, 1461, 1440, 1132, 1033, 1016, 752$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (60°C):  $m/z$  (%) = 223 (100) [ $M^+$ -( $\text{H}_3\text{C}$ -cyPropyl)], 140 (17), 127 (5). HRMS: ber. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ClN}$ -( $\text{H}_3\text{C}$ -cyPropyl)) 223.1127; gef. 223.1113.

**[2-(2-Chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-cyclopropyl-ethyl)-(4-methoxy-phenyl)-amin**

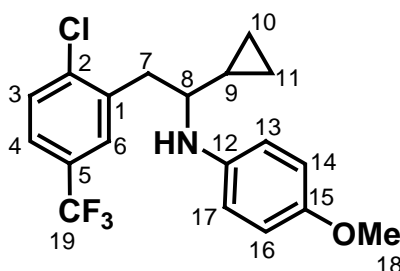
**Amin 95**

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}$

Mol.Masse: 369.8085

Ex.Masse: 369.1107

C (61.71). H (5.18). Cl (9.59). F (15.41). N (3.79). O (4.33)



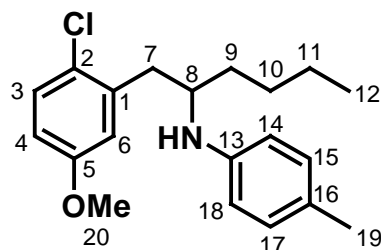
Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **33** und 4-Methoxy-anilin zum Amin **95** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das Amin **95** (1.08 g, 2.92 mmol, 73 %) als farbloses Öl.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = (-0.04)$ -0.02 (m, 1 H), 0.21-0.27 (m, 1 H), 0.35-0.48 (m, 2 H) [H-10/11], 0.78-0.87 (m, 1 H) [H-9], 2.97 (dd,  $J = 12.9, 7.0$  Hz, 1 H) [H-7], 3.01-3.07 (m, 1 H) [H-8], 3.25 (dd,  $J = 12.7, 5.6$  Hz, 1 H) [H-7'], 3.72 (s, 3 H) [H-18], 6.56 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H) [H-13/17], 6.74 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H) [H-14/16], 7.37 (dd,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 1 H) [H-4], 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H) [H-3], 7.50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H) [H-6] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.7$  ( $\text{CH}_2$ ), 4.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/11], 16.4 (CH) [C-9], 36.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 55.7 ( $\text{CH}_3$ ) [C-18], 58.5 (CH) [C-8], 114.9 (CH) [C-13/17], 115.0 (CH) [C-14/16], 123.8 ( $\text{CF}_3$ , q,  $J = 272$  Hz) [C-19], 124.3 (CH, q,  $J = 4$  Hz) [C-4], 128.9 (CH, q,  $J = 4$  Hz) [C-6], 128.9 (C, q,  $J = 33$  Hz) [C-5], 129.8 (CH) [C-3], 138.0 (C) [C-12], 138.0 (C) [C-2], 141.6 (C) [C-1], 152.2 (C) [C-15] ppm. IR:  $\nu = 3401, 3081, 3000, 2932, 2832, 1611, 1582, 1509, 1328, 1275, 1232, 1167, 1122, 818$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (70°C):  $m/z$  (%) = 369 (59) [ $M^+$ ], 328 (4), 193 (13), 176 (100), 158 (60), 143 (82), 115 (12), 81 (15), 77 (9). HRMS: ber. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOCIF}_3$ ) 369.1107; gef. 369.1107.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOCIF}_3$  (369.8): ber. C 61.71, H 5.18, N 3.79; gef. C 61.66, H 5.29, N 4.09.

**[1-(2-Chlor-5-methoxy-benzyl)-pentyl]-*p*-toluyl-amin****Amin 96**C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClNO

Mol.Masse: 331.8795

Ex.Masse: 331.1703

C (72.38). H (7.90). Cl (10.68). N (4.22). O (4.82)



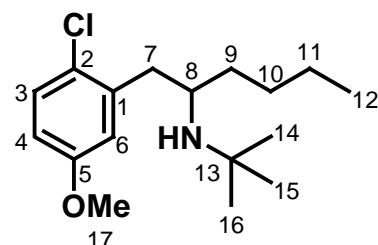
Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **35** und *p*-Toluidin zum Amin **96** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das Amin **96** (1.25 g, 3.77 mmol, 94 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) [H-12], 1.26-1.60 (m, 6 H) [H-9/10/11], 2.21 (s, 3 H) [H-19], 2.82 (dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1 H) [H-7], 2.96 (dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1 H) [H-7'], 3.66-3.69 (m, 1 H) [H-8], 3.71 (s, 3 H) [H-20], 6.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-14/18], 6.66 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1 H) [H-4], 6.73 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H) [H-6], 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) [H-15/17], 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-19], 22.7 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 28.2 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 34.5 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 39.0 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 53.5 (CH) [C-8], 55.4 (CH<sub>3</sub>) [C-20], 113.0 (CH) [C-4], 113.2 (CH) [C-14/18], 117.1 (CH) [C-6], 125.8 (C) [C-2], 126.0 (C) [C-16], 129.7 (CH) [C-15/17], 130.0 (CH) [C-3], 138.0 (C) [C-1], 145.4 (C) [C-13], 158.1 (C) [C-5] ppm. IR: ν = 3401, 2954, 2930, 2858, 1617, 1518, 1476, 1298, 1240, 1063, 1026, 803 cm<sup>-1</sup>. MS (70°C): *m/z* (%) = 333 (7) [*M*<sup>+</sup>(<sup>37</sup>Cl)], 331 (6) [*M*<sup>+</sup>(<sup>35</sup>Cl)], 274 (5), 223 (47), 207 (14), 176 (100), 172 (17), 155 (10), 134 (27), 120 (32), 86 (10). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NOCl+H) 332.1781; gef. 332.1765. C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NOCl (331.9): ber. C 72.38, H 7.90, N 4.22; gef. C 72.49, H 7.74, N 4.14.

***tert*-Butyl-[1-(2-chlor-5-methoxy-benzyl)-pentyl]-amin****Amin 97**C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>ClNO

Mol.Masse: 297.8633

Ex.Masse: 297.1859

C (68.55). H (9.47). Cl (11.90). N (4.70). O (5.37)



Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **35** und *tert*-Butylamin zum Amin **97** umzusetzen. Die Hydroaminierung erfolgte mit 8.0 mmol Amin. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte das Amin **97** (843 mg, 2.83 mmol, 71 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) [H-12], 0.95 (s, 9 H) [H-14/15/16], 1.29-1.39 (m, 6 H) [H-9/10/11], 2.60 (dd, *J* = 13.2, 7.7 Hz, 1 H) [H-7], 2.85 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1 H) [H-7'], 2.89-2.94 (m, 1 H) [H-8], 3.78 (s, 3 H) [H-17], 6.69 (dd, *J* = 8.7, 3.1 Hz, 1 H) [H-4], 6.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H) [H-6], 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.1 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 22.9 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 28.4 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 29.9 (CH<sub>3</sub>) [C-14/15/16], 37.6 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 41.6 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 50.7 (C) [C-13], 51.8 (CH) [C-8], 55.4 (CH<sub>3</sub>) [C-17], 112.8 (CH) [C-4], 117.5 (CH) [C-6], 125.7 (C) [C-2], 130.0 (CH) [C-3], 139.1 (C) [C-1], 157.9 (C) [C-5] ppm. IR:  $\nu$  = 2955, 2932, 2859, 1597, 1574, 1476, 1465, 1387, 1361, 1240, 1161, 1027, 800 cm<sup>-1</sup>. MS (60°C):  $m/z$  (%) = 297 (1) [M<sup>+</sup>], 282 (16), 241 (21), 184 (32), 155 (22), 142 (61), 86 (100). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NOCl+H) 298.1938; gef. 298.1936. C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NOCl (297.9): ber. C 68.55, H 9.47, N 4.70; gef. C 68.58, H 9.34, N 4.50.

**[1-(4-Brom-2-chlor-benzyl)-pentyl]-*p*-toluyl-amin**

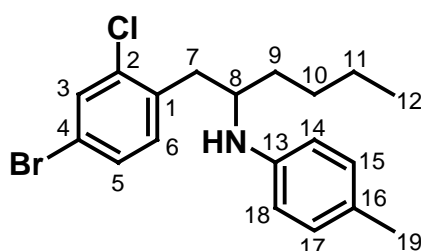
**Amin 98**

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BrClN

Mol.Masse: 380.7496

Ex.Masse: 379.0702

C (59.94). H (6.09). Br (20.99). Cl (9.31). N (3.68)



Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **37** und *p*-Toluidin zum Amin **98** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) lieferte das Amin **98** (1.11 g, 2.92 mmol, 73 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.85 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H) [H-12], 1.25-1.58 (m, 6 H) [H-9/10/11], 2.21 (s, 3 H) [H-19], 2.82 (dd,  $J$  = 13.7, 6.2 Hz, 1 H) [H-7], 2.92 (dd,  $J$  = 13.8, 6.8 Hz, 1 H) [H-7'], 3.64 (m, 1 H) [H-8], 6.48 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H) [H-14/18], 6.94 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H) [H-15/17], 7.06 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H) [H-6], 7.26 (dd,  $J$  = 8.2, 2.0 Hz, 1 H) [H-5], 7.49 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-19], 22.7 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 28.2 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 34.5 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 38.4 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 53.4 (CH) [C-8], 113.2 (CH) [C-14/18], 120.1 (C) [C-4], 126.2 (C) [C-16], 129.8 (CH) [C-5/15/17], 131.9 (CH) [C-6], 132.6 (CH) [C-3], 135.2 (C) [C-2], 136.2 (C) [C-1], 145.2 (C) [C-13] ppm. MS (60°C):  $m/z$  (%) = 381 (24) [M<sup>+</sup>(<sup>81</sup>Br)], 379 (19) [M<sup>+</sup>(<sup>79</sup>Br)], 324 (10), 322 (8), 269 (29), 226 (40), 205 (13), 203 (10), 176 (100), 120 (32), 91 (28), 77 (9). HRMS: ber. (C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NBrCl) 379.0702; gef. 379.0703. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NBrCl (380.8): ber. C 59.94, H 6.09, N 3.68; gef. C 59.97, H 5.72, N 3.66.

**[2-(4-Brom-2-chlor-phenyl)-1-cyclopropyl-ethyl]-(4-methoxy-phenyl)-amin**

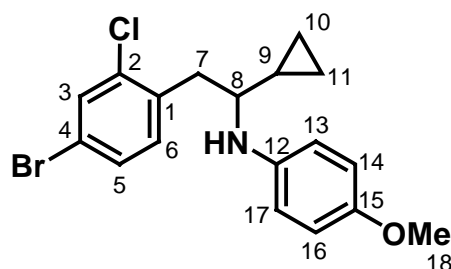
**Amin 99**

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrClNO

Mol.Masse: 380.7066

Ex.Masse: 379.0339

C (56.79). H (5.03). Br (20.99). Cl (9.31). N (3.68). O (4.20)



Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **38** und 4-Methoxy-anilin zum Amin **99** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das Amin **99** (1.20 g, 3.15 mmol, 79 %) als hellgelbes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02-0.06 (m, 1 H), 0.20-0.26 (m, 1 H), 0.36-0.46 (m, 2 H) [H-10/11], 0.79-0.87 (m, 1 H) [H-9], 2.90 (dd,  $J$  = 13.1, 6.6 Hz, 1 H) [H-7], 3.01 (dd,  $J$  = 13.7, 6.7 Hz, 1 H) [H-8], 3.12 (dd,  $J$  = 13.1, 5.9 Hz, 1 H) [H-7'], 3.73 (s, 3 H) [H-18], 6.55 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2 H) [H-13/17], 6.74 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2 H) [H-14/16], 7.11 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H) [H-6], 7.26 (dd,  $J$  = 8.2, 2.0 Hz, 1 H) [H-5], 7.50 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.6 ( $\text{CH}_2$ ), 4.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/11], 16.3 (CH) [C-9], 38.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 55.7 ( $\text{CH}_3$ ) [C-18], 58.5 (CH) [C-8], 114.8 (CH) [C-13/14/16/17], 120.1 (C) [C-4], 129.6 (CH) [C-5], 131.8 (CH) [C-6], 133.0 (CH) [C-3], 135.2 (C) [C-2], 136.0 (C) [C-12], 141.7 (C) [C-1], 152.0 (C) [C-15] ppm. IR:  $\nu$  = 3394, 2998, 2930, 2830, 1583, 1508, 1469, 1231, 1036, 815  $\text{cm}^{-1}$ . MS (100°C):  $m/z$  (%) = 382 (11) [ $M^+$ ( $^{81}\text{Br}$ )], 379 (17) [ $M^+$ ( $^{79}\text{Br}$ )], 205 (10), 203 (12), 176 (100), 160 (23), 146 (10), 144 (10), 134 (17), 130 (10), 86 (13). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOBrCl}+\text{H}$ ) 380.0417; gef. 380.0431.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOBrCl}$  (380.7): ber. C 56.79, H 5.03, N 3.68; gef. C 57.23, H 4.71, N 3.59.

### [5-Benzyloxy-1-(2-chlor-benzyl)-pentyl]-(4-methoxy-benzyl)-amin

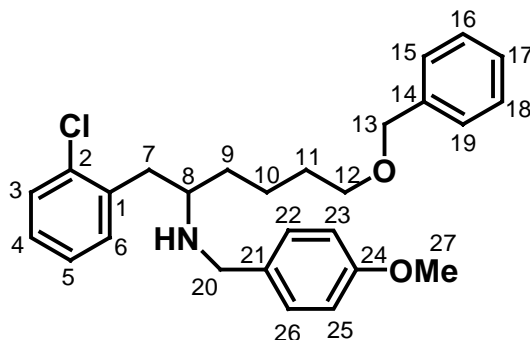
#### Amin **100**

 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2$ 

Mol.Masse: 438.2122

Ex.Masse: 438.0015

C (74.04). H (7.36). Cl (8.09). N (3.20). O (7.31)

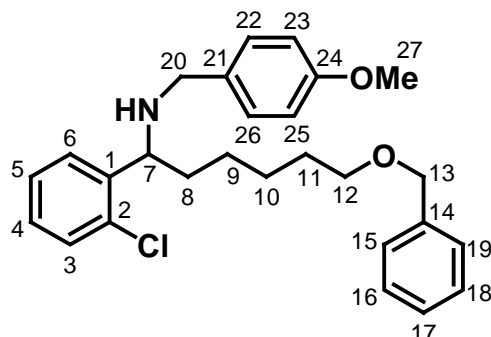


Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **42** und 4-Methoxy-benzylamin zum Amin **100** umzusetzen. Für die Hydroaminierung wurde  $\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2$  ( $c$  = 0.50 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %) als Katalysator verwendet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte das Amin **100** (845 mg, 1.93 mmol, 48 %) und das Markovnikov-Regioisomer (Amin **101**) (682 mg, 1.56 mmol, 39 %) als farblose Öle.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.38-1.60 (m, 6 H) [H-9/10/11], 2.77-2.91 (m, 3 H) [H-7/8], 3.44 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H) [H-12], 3.66 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1 H) [H-20], 3.71 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 1 H) [H-20'], 3.77 (s, 3 H) [H-27], 4.48 (s, 2 H) [H-13], 6.79 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H) [H-23/25], 7.11 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H) [H-22/26], 7.13-7.20 (m, 3 H) [H-4/5/6], 7.24-7.34 (m, 6 H) [H-3/15/16/17/18/19] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 29.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 33.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 39.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 50.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-20], 55.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-27], 56.6 (CH) [C-8], 70.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-12], 72.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-13], 113.7 (CH) [C-23/25], 126.5 (CH) [C-5], 127.4 (CH) [C-4], 127.5 (CH) [C-17], 127.6 (CH) [C-15/19], 128.3 (CH) [C-16/18], 129.1 (CH) [C-22/26], 129.5 (CH) [C-3], 131.6 (CH) [C-6], 132.9 (C) [C-21], 134.3 (C) [C-2], 137.6 (C) [C-14], 138.6 (C) [C-1], 158.5 (C) [C-24] ppm. IR:  $\nu$  = 3338, 3062, 3029, 2932, 2855, 1611, 1585, 1530, 1454, 1441, 1244, 1101, 1034, 802, 748, 734, 696  $\text{cm}^{-1}$ . MS (140°C):  $m/z$  (%) = 346 (1) [ $M^+$ - $\text{C}_7\text{H}_7$ ], 312 (19), 238 (2), 136 (2), 121 (100), 91 (7). HRMS (ESI,

CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>Cl+H) 438.2200; gef. 438.2205. C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>Cl (438.0): ber. C 74.04, H 7.36, N 3.20; gef. C 74.12, H 7.37, N 3.59.

**[6-Benzyloxy-1-(2-chlor-phenyl)-hexyl]-(4-methoxy-benzyl)-amin**

**Amin 101**



Charakterisierung des Markovnikov-Regioisomers: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.22-1.40 (m, 4 H) [H-8/11], 1.53-1.69 (m, 4 H) [H-9/10], 3.41 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H) [H-12], 3.46 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H) [H-20], 3.53 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H) [H-20'], 3.78 (s, 3 H) [H-27], 4.19 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H) [H-7], 4.46 (s, 2 H) [H-13], 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H) [H-23/25], 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H) [H-22/26], 7.14-7.19 (m, 1 H) [H-4], 7.24-7.35 (m, 7 H) [H-5/6/15/16/17/18/19], 7.52 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.9 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 26.1 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 29.6 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 37.0 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 51.0 (CH<sub>2</sub>) [C-20], 55.2 (CH<sub>3</sub>) [C-27], 58.2 (CH) [C-7], 70.3 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 72.8 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 113.7 (CH) [C-23/25], 127.0 (CH) [C-5], 127.4 (CH) [C-4], 127.5 (CH) [C-15/19], 127.7 (CH) [C-3], 128.1 (CH) [C-17], 128.3 (CH) [C-16/18], 129.3 (CH) [C-22/26], 129.5 (CH) [C-6], 132.8 (C) [C-21], 133.8 (C) [C-2], 138.7 (C) [C-14], 141.6 (C) [C-1], 158.6 (C) [C-24] ppm. IR: ν = 3062, 3030, 2932, 2855, 1611, 1585, 1510, 1454, 1244, 1100, 1032, 821, 752, 734, 696 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>Cl+H) 438.2200; gef. 438.2216. C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>Cl (438.0): ber. C 74.04, H 7.36, N 3.20; gef. C 74.06, H 7.31, N 3.64.

**(tert-Butyl-[1-(2,5-dichlorbenzyl)-pentyl]-amin**

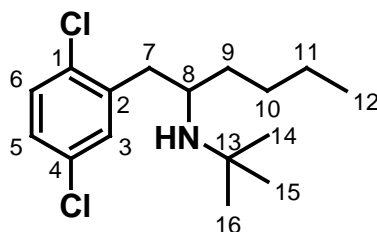
**Amin 102**

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N

Mol.Masse: 302.2824

Ex.Masse: 301.1364

C (63.57). H (8.34). Cl (23.46). N (4.63)



Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um Alkin **41** und *tert*-Butylamin zum Amin **102** umzusetzen. Die Hydroaminierung erfolgte mit 8.0 mmol Amin. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte das Amin **102** (881 mg, 2.91 mmol, 73 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) [H-12], 0.94 (s, 9 H) [H-14/15/16], 1.30-1.38 (m, 6 H) [H-9/10/11], 2.60 (dd, *J* = 13.1, 7.3 Hz, 1 H) [H-7], 2.82 (dd, *J* = 13.1, 6.2 Hz, 1 H) [H-7'], 2.89 (m, 1 H) [H-8], 7.11 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1 H) [H-5], 7.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H) [H-3], 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H) [H-6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-12],

22.9 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 28.3 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 29.9 (CH<sub>3</sub>) [C-14/15/16], 37.5 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 41.5 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 50.7 (C) [C-13], 51.7 (CH) [C-8], 127.3 (CH) [C-5], 130.3 (CH) [C-3], 131.9 (CH) [C-6], 132.0 (C) [C-4], 132.5 (C) [C-1], 140.1 (C) [C-2] ppm. IR:  $\nu = 3344, 2956, 2930, 2859, 1587, 1561, 1465, 1388, 1361, 1094, 1044, 808 \text{ cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 287 (29) [ $M^+$ -(CH<sub>2</sub>)], 244 (25), 188 (34), 159 (29), 142 (96), 86 (100), 69 (17). HRMS: ber. (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N(-CH<sub>2</sub>)) 287.1208; gef. 287.1164.

## 6.4. CYCLOPROYL-IMIN-UMLAGERUNGEN (4.3.)

### 1-*tert*-Butyl-2-(3-methoxy-benzyl)-pyrrolidin

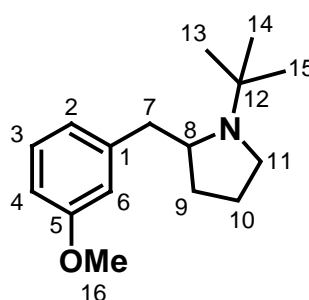
Amin **190**

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO

Mol.Masse: 247.3758

Ex.Masse: 247.1936

C (77.68); H (10.19); N(5.66); O (6.47)



1-Cyclopropylethynyl-3-methoxybenzol (Alkin **14**) (344 mg, 2.00 mmol), *tert*-Butylamin (0.63 mL, 6.00 mmol) und eine Lösung von Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (0.27 mL, 0.37 mol/L in Toluol, 0.1 mmol, 5.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 24 h auf 110°C erwärmt. Da nach 24 h das Eduktalkin noch nicht vollständig umgesetzt war wurde erneut Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (0.27 mL, 0.37 mol/L in Toluol, 0.1 mmol, 5.0 mol %) hinzugegeben und für weitere 24 h bei 110°C gerührt. Anschließend wurde die abgekühlte Reaktionsmischung mit THF (6.0 mL), NaBH<sub>3</sub>CN (251 mg, 4.0 mmol) und ZnCl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O (2.0 mL, 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 2.0 mmol) in THF (4.0 mL) versetzt. Die Mischung wurde dann bei 25°C für 12 h gerührt. Anschließend wurde 2.0 M HCl (10.0 mL) zugegeben und es wurde dreimal mit EtOAc (jeweils 5.0 mL) extrahiert. Nachdem die wässrige Phase mit 2.0 M KOH auf pH 12 gebracht war, wurde noch zweimal mit EtOAc (jeweils 5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 3:1) lieferte das umgelagerte Pyrrolidin **190** (224 mg, 0.91 mmol, 45 %) als hellgelbes Öl. [HMQC ebenfalls gemessen]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.14$  (s, 9 H) [H-13/14/15], 1.29-1.45 (m, 1 H) [H-9], 1.59-1.63 (m, 1 H) [H-9'], 1.67-1.85 (m, 2 H) [H-10], 2.45 (dd,  $J = 13.3, 11.0$  Hz, 1 H) [H-7], 2.62 (ddd,  $J = 11.1, 6.0, 5.8$  Hz, 1 H) [H-11], 2.79 (dd,  $J = 13.3, 2.9$  Hz, 1 H) [H-7'], 2.97 (t,  $J = 7.78$  Hz, 1 H) [H-11'], 3.13-3.19 (m, 1 H) [H-8], 3.78 (s, 3 H) [H-16], 6.71-6.72 (m, 2 H) [H-4/6], 6.76 (br d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H) [H-2], 7.18 (dd,  $J = 8.9, 7.5$  Hz, 1 H) [H-3] ppm; <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 24.3$  (CH<sub>2</sub>) [C-10], 26.8 (CH<sub>3</sub>) [C-13/14/15], 29.9 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 45.9 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 48.5 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 54.1 (C) [C-12], 55.1 (CH<sub>3</sub>) [C-16], 59.2 (CH) [C-8], 110.8 (CH) [C-4], 115.2 (CH) [C-6], 121.7 (CH) [C-2], 129.1 (CH) [C-3], 142.6 (C) [C-1], 159.5 (C) [C-5] ppm; IR:  $\nu(\text{tilde}) = 2963, 2868, 2833, 1600, 1583, 1487, 1453, 1363, 1254, 1228, 1151, 1046, 769, 695 \text{ cm}^{-1}$

<sup>1</sup>; MS (25°C):  $m/z$  (%) = 247 (3) [ $M^+$ ], 232 (8), 148 (3), 126 (66), 121 (9), 91 (6), 70 (100); HRMS: calcd. (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO) 247.1936; found 247.1928.



## 6.5. INDOLINSYNTHESEN (4.4.)

### 6.5.1. SYNTHESE DER BENZOPHENONIMINVERBINDUNGEN

**Allgemeine Vorschrift A:** Das Amin (2.50 mmol), Benzophenonimin (544 mg, 3.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0.03 mmol, 1.0 mol %), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (DPPF) (44 mg, 0.08 mmol, 3.0 mol %), NaOtBu (336 mg, 3.5 mmol), und Toluol (5.0 mL) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 24 h auf 110°C erwärmt (DC-Kontrolle). Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde anschließend über eine mit Kieselgur gefüllte Glasfritte abgenutscht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen (5x). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

#### Benzhydryliden-[3-chlor-4-(2-p-toluylamino-hexyl)-phenyl]-amin

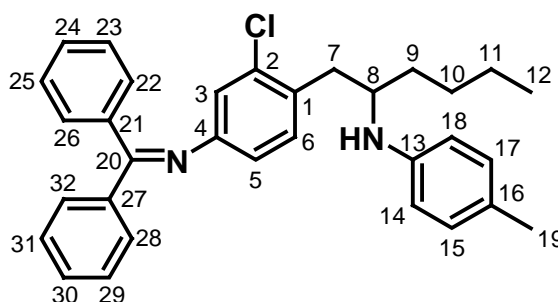
##### Amin 103

C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>

Mol.Masse: 481.0708

Ex.Masse: 480.2332

C (79.89). H (6.91). Cl (7.37). N (5.82)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um Amin **98** mit Benzophenonimin zum Amin **103** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) lieferte das Amin **103** (1.18 g, 2.45 mmol, 98 %) als gelbes Öl, welches allerdings mit überschüssigem Benzophenonimin verunreinigt war. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H) [H-12], 1.25-1.48 (m, 6 H) [H-9/10/11], 2.21 (s, 3 H) [H-19], 2.69 (dd, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1 H) [H-7], 2.91 (dd, *J* = 13.7, 6.3 Hz, 1 H) [H-7'], 3.56-3.59 (m, 1 H) [H-8], 6.47 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1 H) [H-5], 6.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-14/18], 6.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H) [H-3], 6.93 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 3 H) [H-6/15/17], 7.07 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2 H) [H-28/32], 7.19-7.28 (m, 3 H) [H-29/30/31], 7.37-7.40 (m, 2 H) [H-23/25], 7.44-7.49 (m, 1 H) [H-24], 7.71-7.73 (m, 2 H) [H-22/26] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-19], 22.6 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 28.1 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 34.2 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 38.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 53.6 (CH) [C-8], 113.1 (CH) [C-14/18], 119.4 (CH) [C-5], 122.0 (CH) [C-3], 125.9 (C) [C-16], 127.9 (CH) [C-29/31], 128.2 (CH) [C-23/25], 128.7 (CH) [C-30], 129.3 (CH) [C-22/26/28/32], 129.7 (CH) [C-15/17], 130.9 (CH) [C-24], 131.2 (CH) [C-6], 131.5 (C) [C-27], 134.0 (C) [C-21], 135.8 (C) [C-2], 139.3 (C) [C-1], 145.5 (C) [C-13], 150.5 (C) [C-4], 169.0 (C) [C-20] ppm. IR: ν = 3402, 3022, 2924, 2852, 1660, 1616, 1594, 1518, 1482, 1445, 1317, 1291, 960, 805, 693 cm<sup>-1</sup>. MS (150°C): *m/z* (%) = 480 (7) [*M*<sup>+</sup>], 444 (4), 305 (83), 182 (27), 176 (100), 120 (23), 105 (49), 84 (43), 77 (53). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>+H) 481.2411; gef. 481.2402. [HMQC und HMBC ebenfalls gemessen]

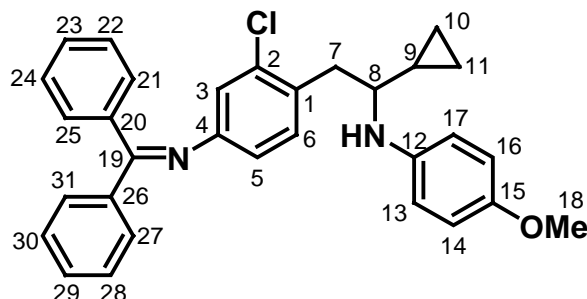
**Benzhydryliden-[3-chlor-4-[2-cyclopropyl-2-(4-methoxy-phenylamino)-ethyl]-phenyl]-amin**

Amin **104**C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O

Mol.Masse: 481.0278

Ex.Masse: 480.1968

C (77.40). H (6.08). N (5.82). O (3.33)



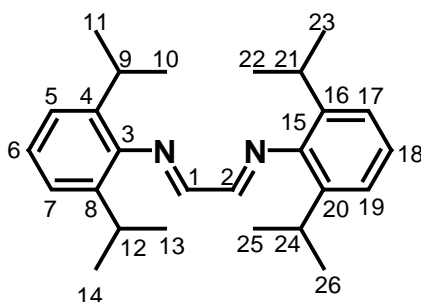
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um Amin **99** mit Benzophenonimin zum Amin **104** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte das Amin **104** (1.18 g, 2.45 mmol, 98 %) als gelbes Öl, welches allerdings mit überschüssigem Benzophenonimin verunreinigt war. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = (-0.31)-(-0.15) (m, 1 H), 0.11-0.17 (m, 1 H), 0.20-0.26 (m, 1 H), 0.32-0.40 (m, 1 H) [H-10/11], 0.73-0.81 (m, 1 H) [H-9], 2.74 (dd, *J* = 13.3, 7.8 Hz, 1 H) [H-7], 2.85-2.91 (m, 1 H) [H-8], 3.13 (dd, *J* = 13.3, 5.5 Hz, 1 H) [H-7'], 3.73 (s, 3 H) [H-18], 6.49 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1 H) [H-5], 6.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H) [H-13/17], 6.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H) [H-14/16], 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H) [H-3], 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H) [H-6], 7.08-7.11 (m, 2 H) [H-27/31], 7.22-7.29 (m, 3 H) [H-28/29/30], 7.38-7.41 (m, 2 H) [H-22/24], 7.45-7.49 (m, 1 H) [H-23], 7.72-7.74 (m, 2 H) [H-21/25] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.4 (CH<sub>2</sub>), 4.1 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 16.3 (CH) [C-9], 39.0 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 55.8 (CH<sub>3</sub>) [C-18], 59.0 (CH) [C-8], 114.8 (CH) [C-13/17], 114.9 (CH) [C-14/16], 119.2 (CH) [C-5], 121.8 (CH) [C-3], 128.0 (CH) [C-28/30], 128.2 (CH) [C-22/24], 128.7 (CH) [C-29], 129.3 (CH) [C-21/25], 129.3 (CH) [C-27/31], 130.9 (CH) [C-23], 131.4 (C) [C-26], 131.6 (CH) [C-6], 133.9 (C) [C-20], 135.8 (C) [C-2], 139.2 (C) [C-1], 142.0 (C) [C-12], 150.6 (C) [C-15], 152.0 (C) [C-4], 169.1 (C) [C-19] ppm. IR: ν = 3075, 3000, 2925, 2854, 1571, 1473, 1442, 1121, 1051, 1019, 823, 747, 681 cm<sup>-1</sup>. MS (160°C): *m/z* (%) = 480 (4) [*M*<sup>+</sup>], 307 (41), 305 (100), 176 (74), 160 (11), 134 (6), 105 (7). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>OCl+H) 481.2047; gef. 481.2037. [HMQC und HMBC ebenfalls gemessen]

## 6.5.2. LIGANDENSYNTHESEN

Glyoxal-bis-(2,6-diisopropylphenyl)-imin<sup>183b</sup>

## Diimin 105

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>  
 Mol.Masse: 376.5774  
 Ex.Masse: 376.2878  
 C (82.93). H (9.64). N (7.44)



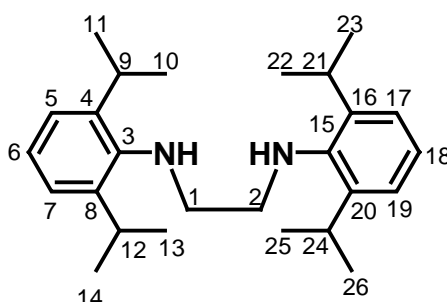
Zu einer Lösung von 2,6-Diisopropylamin (7.54 mL, 40 mmol) in MeOH (20 mL) wurde eine 40%ige wässrige Lösung von Glyoxal (2.29 mL, 20 mmol) sowie einige Tropfen Ameisensäure gegeben. Das Ganze wurde für 3 h bei 25°C gerührt, wobei sich zunächst ein schweres, gelbes Öl in Form kleiner Tropfen absetzt, welches einige Zeit später zu kristallisieren beginnt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit MeOH gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet, wobei das Diimin **105** (5.35 g, 14.21 mmol, 71 %) als gelbes Pulver erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 24 H) [H-10/11/13/14/22/23/25/26], 2.89 (sep, *J* = 7.1 Hz, 4 H) [H-9/12/21/24], 7.12-7.23 (m, 6 H) [H-5/6/7/17/18/19], 8.11 (s, 2 H) [H-1/2] ppm.

N,N'-Bis-(2,6-diisopropylphenylamino)-ethan<sup>183b</sup>

## Diamin 106

C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>  
 Mol.Masse: 380.6092  
 Ex.Masse: 380.3191  
 C (82.05). H (10.59). N (7.36)



NaBH<sub>4</sub> (5.37 g, 0.14 mol) wurde in MeOH/THF (60 mL/20 mL) gelöst (heftiges Sprudeln) und bei 0°C langsam mit einer Lösung des Diimins **105** (5.35 g, 14.21 mmol) in THF (20 mL) versetzt. Nach 30 min verschwindet langsam die gelbe Farbe des Eduktes und nach 1.5 h wurde die Reaktion mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequencht. Der entstehende, weiße Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit *tert*-Butylmethylether gewaschen. Die wässrige Phase des Filtrates wurde noch dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wurde der weiße Feststoff an der Vakuumpumpe getrocknet, um das saubere Diamin **106** (5.38 g, 14.14 mmol, 99 %) zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.33$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 24 H) [H-10/11/13/14/22/23/25/26], 3.25 (s, 4 H) [H-1/2], 3.44 (sep,  $J = 6.9$  Hz, 4 H) [H-9/12/21/24], 7.11-7.21 (m, 6 H) [H-5/6/7/17/18/19] ppm.

**1,3-Bis-(2,6-diisopropyl-phenyl)-4,5-dihydro-imidazoliumchlorid<sup>183b</sup>**

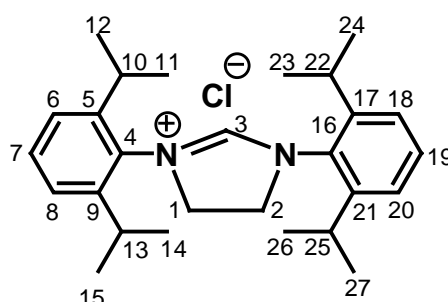
**Imidazol 107**

$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{ClN}_2$

Mol.Masse: 427.0650

Ex.Masse: 426.2802

C (75.93). H (9.20). Cl (8.30). N (6.56)



Das Diamin **106** (5.38 g, 14.14 mmol) wird zusammen mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (832 mg, 15.55 mmol) in Triethylorthoformiat (5.88 mL, 35.34 mmol) suspendiert und unter Argonatmosphäre für 3 h bei  $110^\circ\text{C}$  gerührt, wobei sich die Reaktionsmischung zu einem braunen Karamel verfestigte. Dieser Karamel wurde in möglichst wenig  $\text{CHCl}_3$  aufgelöst und anschließend mit  $\text{Et}_2\text{O}$  rekristallisiert. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und an der Vakuumpumpe getrocknet, wobei das Imidazol **107** (4.98 g, 11.66 mmol, 83 %) als weißes Pulver isoliert wurde (das Produkt war leicht mit Triethylorthoformiat verunreinigt).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.25$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 12 H), 1.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12 H) [H-11/12/14/15/23/24/26/27], 2.99 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 4 H) [H-10/13/22/25], 4.72 (s, 4 H) [H-1/2], 7.27 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4 H) [H-6/8/18/20], 7.47 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H) [H-7/19], 8.84 (s, 1 H) [H-3] ppm.

**Glyoxal-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-imin<sup>184</sup>**

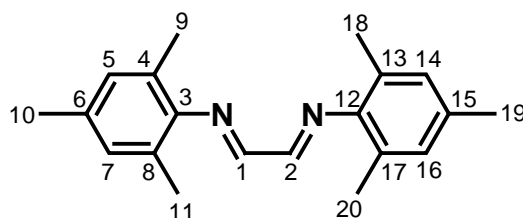
**Diimin 108**

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2$

Mol.Masse: 292.4180

Ex.Masse: 292.1939

C (82.15). H (8.27). N (9.58)



Zu einer Lösung von Mesitylamin (33.63 g, 0.25 mol) in *n*-Propanol (150 mL) wurde bei  $25^\circ\text{C}$  eine Mischung aus 40%iger wässriger Lösung von Glyoxal (14.34 mL, 125 mmol) in *n*-Propanol (50 mL) und Wasser (25 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei  $25^\circ\text{C}$  und anschließend für 2.5 h bei  $70^\circ\text{C}$  gerührt. Die abgekühlte Lösung wurde mit Wasser (150 mL) versetzt, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete, der abfiltriert und an der Vakuumpumpe getrocknet wurde, um das saubere Diimin **108** (30.50 g, 104 mmol, 83 %) zu erhalten.

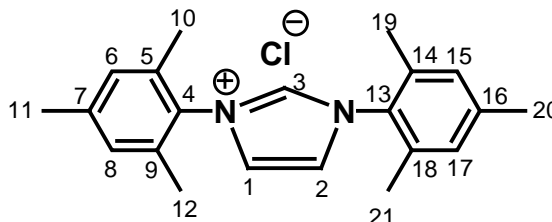
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.19$  (s, 12 H) [H-9/11/18/20], 2.32 (s, 6 H) [H-10/19], 6.93 (s, 4 H) [H-5/7/14/16], 8.13 (s, 2 H) [H-1/2] ppm.

**1,3-Bis-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-imidazoliumchlorid<sup>184</sup>****Imidazol 109**C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>

Mol.Masse: 340.8896

Ex.Masse: 340.1706

C (73.99). H (7.39). Cl (10.40). N (8.22)



Ein 250 mL Rundkolben mit Septum wurde mit Chlormethylethylether (2.97 mL, 30.77 mmol) in trockenem THF (9 mL) befüllt. Eine mit Molsieb (4Å) gefüllte Extraktionshülse wurde mittels eines Eisendrahtes so an dem Septum befestigt, dass die Hülse in die spätere Reaktionsmischung tauchte. In das so preparierte Reaktionsgefäß wurde zu dem Chlormethylethylether eine Lösung des Diimins **108** (9.00 g, 30.77 mmol) in trockenem THF (105 mL) hinzugefügt. Das Ganze wurde unter Argonatmosphäre für 5 Tage bei 25°C gerührt. Bereits nach 15 min bildete sich der erste Niederschlag. Nach 5 Tagen wurde der hellbraune Feststoff über eine Schutzgasfritte abfiltriert, da der Feststoff im feuchten Zustand sehr hygroskopisch ist. Der Filtrerrückstand wurde über Nacht an der Vakuumpumpe getrocknet, um das saubere Imidazol **109** (5.65 g, 16.57 mmol, 54 %) zu liefern.

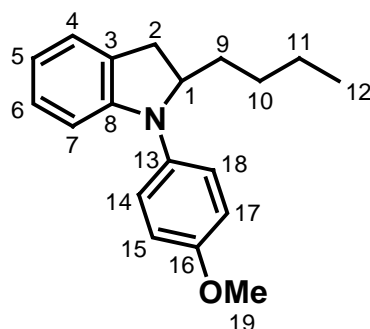
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): δ = 2.12 (s, 12 H) [H-10/12/19/21], 2.35 (s, 6 H) [H-11/20], 7.20 (s, 4 H)[H-6/8/15/17], 8.29 (s, 2 H) [H-1/2], 9.74 (s, 1 H) [H-3] ppm.

**6.5.3. TEIL 4: RINGSCHLUSSREAKTIONEN****2-Butyl-1-(4-methoxy-phenyl)-indolin****Indolin 110**C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO

Mol.Masse: 281.3920

Ex.Masse: 281.1780

C (81.10). H (8.24). N(4.98). O (5.69)



In ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr wurden unter Argonatmosphäre nacheinander das Amin **88** (725 mg, 2.0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (553 mg, 4.0 mmol), NaOtBu (384 mg, 4.0 mmol) und Toluol (5.0 mL) gegeben. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 5 h auf 110°C erwärmt (DC-Kontrolle). Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde durch eine mit Kieselgur gefüllte Glasfritte abgenutscht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x) gewaschen. Nach Eindampfen der vereinigten, organischen Phasen wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 5:1) gereinigt, wobei das Indolin **110**

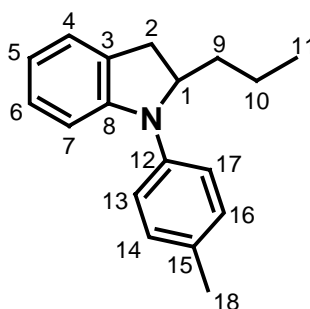
(546 mg, 1.94 mmol, 97 %) als farbloses Öl erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.86 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H) [H-12], 1.20-1.38 (m, 4 H) [H-10/11], 1.47-1.55 (m, 1 H) [H-9], 1.69-1.76 (m, 1 H) [H-9'], 2.81 (dd,  $J$  = 15.4, 9.4 Hz, 1 H) [H-2], 3.22 (dd,  $J$  = 15.4, 8.8 Hz, 1 H) [H-2'], 3.81 (s, 3 H) [H-19], 4.08 (qd,  $J$  = 9.2, 3.2 Hz, 1 H) [H-1], 6.46 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H) [H-7], 6.66 (td,  $J$  = 7.3, 0.8 Hz, 1 H) [H-5], 6.92 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2 H) [H-14/18], 6.96 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H) [H-6], 7.09 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H) [H-4], 7.16 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2 H) [H-15/17] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 22.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 27.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 34.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 55.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-2], 65.7 (CH) [C-1], 107.3 (CH) [C-7], 114.6 (CH) [C-15/17], 117.9 (CH) [C-5], 124.5 (CH) [C-6], 125.9 (CH) [C-14/18], 127.1 (CH) [C-4], 129.0 (C) [C-3], 137.0 (C) [C-13], 151.3 (C) [C-8], 156.5 (C) [C-16] ppm. IR:  $\nu$  = 3098, 3046, 2929, 2857, 1602, 1507, 1480, 1458, 1439, 1241, 1036, 831, 742  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 281 (59) [ $M^+$ ], 224 (100), 131 (10), 91 (8). HRMS: ber. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ ) 281.1780; gef. 281.1779.  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$  (281.4): ber. C 81.10, H 8.24, N 4.98; gef. C 80.80, H 8.30, N 4.81.

**Ringschlußreaktion, Synthese der Indoline, Allgemeine Vorschrift B:** In ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr wurden unter Argonatmosphäre nacheinander das Amin (2.0 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (92 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %), 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid (Imidazol **88**) (68 mg, 0.2 mmol, 10.0 mol %),  $\text{KOtBu}$  (337 mg, 3.0 mmol), und 1,4-Dioxan (5.0 mL) gegeben. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 12 h auf 110°C erwärmt (DC-Kontrolle). Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde durch eine mit Kieselgur gefüllte Glasfritte abgenutscht und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x) gewaschen. Nach Eindampfen der vereinigten, organischen Phasen wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

### 2-Propyl-1-*p*-toluyl-indolin

#### Indolin 111

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$   
Mol.Masse: 251.3660  
Ex.Masse: 251.1674  
C (86.01). H (8.42). N (5.57)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus dem Amin **89** das Indolin **111** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) konnte das Indolin **111** (501 mg, 1.99 mmol, 99 %) als hellgelbes Öl isoliert werden.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H) [H-11], 1.25-1.56 (m, 3 H) [H-9/10], 1.71-1.78 (m, 1 H) [H-9'], 2.34 (s, 3 H) [H-18], 2.81 (dd,  $J$  = 15.4, 8.5 Hz, 1 H) [H-2], 3.24 (dd,  $J$  = 15.5, 9.0 Hz, 1 H) [H-2'], 4.19 (ddd,  $J$  = 17.8, 8.9, 3.1 Hz, 1 H) [H-1], 6.63-6.69 (m, 2 H) [H-13/17], 6.97 (m, 1 H) [H-7], 7.08-7.18 (m, 5 H) [H-4/5/6/14/16] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-11], 18.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 20.9 ( $\text{CH}_3$ ) [C-18], 34.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-3], 36.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-2], 64.6 (CH) [C-1], 107.7 (CH) [C-7], 118.1 (CH) [C-5], 123.0 (CH) [C-13/17], 124.6 (CH) [C-6], 127.1 (CH) [C-4], 129.3 (C) [C-15], 129.8 (CH) [C-14/16], 133.0 (C) [C-3], 141.2 (C) [C-12], 150.7 (C)

[C-8] ppm. IR:  $\nu = 3026, 2955, 2927, 2862, 1601, 1511, 1479, 1459, 1291, 812, 740$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 251 (60) [ $M^+$ ], 208 (100), 193 (26), 116 (11), 91 (33), 77 (5). HRMS: ber. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$ ) 251.1674; gef. 251.1673.  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$  (251.4): ber. C 86.01, H 8.42, N 5.57; gef. C 85.73, H 8.31, N 5.71.

### 2-Butyl-1-(4-methoxy-benzyl)-indolin

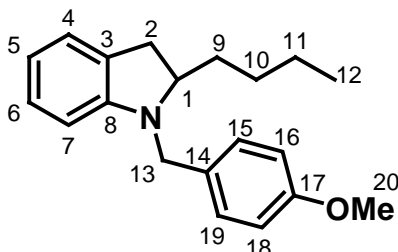
#### Indolin 112

 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$ 

Mol.Masse: 295.4186

Ex.Masse: 295.1936

C (81.31). H (8.53). N (4.74). O (5.42)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus dem Amin **90** das Indolin **112** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) konnte das Indolin **112** (580 mg, 1.96 mmol, 98 %) als farbloses Öl isoliert werden.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H) [H-12], 1.20-1.37 (m, 4 H) [H-10/11], 1.46-1.56 (m, 1 H) [H-9], 1.77-1.83 (m, 1 H) [H-9'], 2.70 (dd,  $J = 15.6, 9.9$  Hz, 1 H) [H-2], 3.12 (dd,  $J = 15.5, 9.9$  Hz, 1 H) [H-2'], 3.57 (qd,  $J = 9.5, 3.1$  Hz, 1 H) [H-1], 3.78 (s, 3 H) [H-20], 4.11 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H) [H-13], 4.32 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H) [H-13'], 6.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H) [H-7], 6.61 (td,  $J = 7.3, 0.6$  Hz, 1 H) [H-5], 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H) [H-16/18], 6.97 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H) [H-6], 7.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H) [H-4], 7.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H) [H-15/19] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 22.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 27.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 33.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 35.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-2], 50.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-13], 55.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-20], 65.0 (CH) [C-1], 106.8 (CH) [C-5], 113.8 (CH) [C-16/18], 117.2 (CH) [C-7], 124.1 (CH) [C-6], 127.3 (CH) [C-4], 128.4 (CH) [C-15/19], 128.8 (C) [C-3], 131.2 (C) [C-14], 152.9 (C) [C-8], 158.5 (C) [C-17] ppm. IR:  $\nu = 3026, 2953, 2927, 2856, 1606, 1510, 1483, 1461, 1241, 1171, 1035, 820, 741$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (90°C):  $m/z$  (%) = 295 (7) [ $M^+$ ], 238 (7), 121 (100), 91 (2). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}+\text{H}$ ) 296.2014; gef. 296.2010.  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$  (295.4): ber. C 81.31, H 8.53, N 4.74; gef. C 81.39, H 8.50, N 5.31.

### 1-tert-Butyl-2-cyclopropyl-indolin

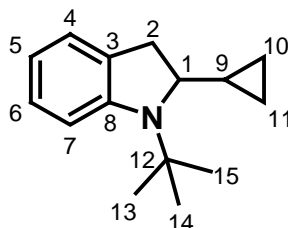
#### Indolin 113

 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$ 

Mol.Masse: 215.3339

Ex.Masse: 215.1674

C (83.67). H (9.83). N (6.50)



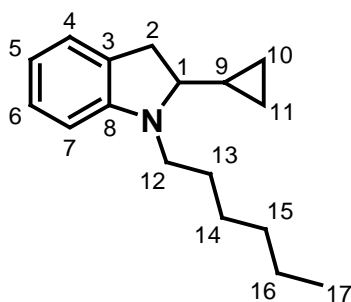
Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus dem Amin **92** das Indolin **113** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) konnte das Indolin **113** (425 mg, 1.97 mmol, 99 %) als hellgelbes Öl isoliert werden.  $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.13-0.19 (m, 1 H), 0.31-0.42 (m, 2 H), 0.50-0.57 (m, 1 H) [H-10/11], 0.91-0.99 (m, 1 H) [H-9], 1.37 (s, 9 H) [H-13/14/15], 2.65 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1 H) [H-1], 3.11-3.22 (m, 2 H) [H-2], 6.67 (td,  $J$  = 7.3, 0.6 Hz, 1 H) [H-5], 6.82 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H) [H-7], 7.00 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H) [H-6], 7.07 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.4 (CH<sub>2</sub>), 6.1 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 17.3 (CH) [C-9], 28.8 (CH<sub>3</sub>) [C-13/14/15], 36.4 (CH<sub>2</sub>) [C-2], 54.3 (C) [C-12], 64.3 (CH) [C-1], 113.7 (CH) [C-7], 117.9 (CH) [C-5], 124.3 (CH) [C-6], 126.3 (CH) [C-4], 132.5 (C) [C-3], 149.2 (C) [C-8] ppm. IR:  $\nu$  = 3072, 2972, 1606, 1475, 1392, 1362, 1019, 736 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C):  $m/z$  (%) = 215 (72) [M<sup>+</sup>], 200 (79), 174 (19), 159 (66), 118 (100), 77 (9), 91 (26). HRMS: ber. (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N) 215.1674; gef. 215.1663. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N (215.3): ber. C 83.67, H 9.83, N 6.50; gef. C 83.32, H 9.17, N 6.13.

### 2-Cyclopropyl-1-hexyl-indolin

#### Indolin 114

C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N  
 Mol.Masse: 243.3871  
 Ex.Masse: 243.1987  
 C (83.89). H (10.35). N (5.75)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus dem Amin **93** das Indolin **114** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) konnte das Indolin **114** (471 mg, 1.94 mmol, 97 %) als farbloses Öl isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.08-0.14 (m, 1 H), 0.32-0.38 (m, 1 H), 0.45-0.52 (m, 1 H), 0.63-0.69 (m, 1 H) [H-10/11], 0.89 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H) [H-17], 0.93-0.98 (m, 1 H) [H-9], 1.26-1.38 (m, 6 H) [H-14/15/16], 1.51-1.57 (m, 2 H) [H-13], 2.79-2.88 (m, 2 H) [H-2], 3.03-3.30 (m, 3 H) [H-1/12], 6.36 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H) [H-7], 6.57 (td,  $J$  = 7.3, 0.7 Hz, 1 H) [H-5], 7.00 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H) [H-4], 7.03 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H) [H-6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.2 (CH<sub>2</sub>), 5.1 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-17], 14.8 (CH) [C-9], 22.7 (CH<sub>2</sub>) [C-16], 26.5 (CH<sub>2</sub>) [C-15], 27.1 (CH<sub>2</sub>) [C-14], 31.7 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 35.7 (CH<sub>2</sub>) [C-2], 46.4 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 69.7 (CH) [C-1], 105.6 (CH) [C-7], 116.4 (CH) [C-5], 124.0 (CH) [C-4], 127.3 (CH) [C-6], 128.5 (C) [C-3], 152.4 (C) [C-8] ppm. IR:  $\nu$  = 3076, 3001, 2926, 2854, 1606, 1483, 1461, 1260, 1020, 740, 714 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C):  $m/z$  (%) = 243 (60) [M<sup>+</sup>], 202 (46), 172 (71), 130 (50), 118 (40), 91 (28). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N+H) 244.2065; gef. 244.2061. C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N (243.4): ber. C 83.39, H 10.35, N 5.75; gef. C 83.42, H 10.53, N 5.50.



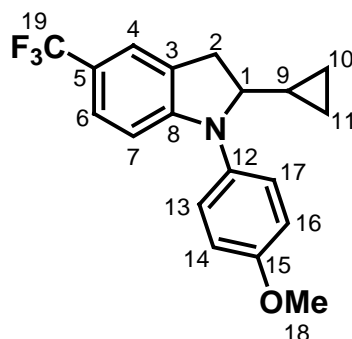
**2-Cyclopropyl-1-(4-methoxy-phenyl)-5-trifluormethyl-indolin**  
**Indolin 115**

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO

Mol.Masse: 333.3475

Ex.Masse: 333.1340

C (68.46). H (5.44). F (17.10). N (4.20). O (4.80)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus dem Amin **95** das Indolin **115** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) konnte das Indolin **115** (634 mg, 1.90 mmol, 95 %) als weißer Feststoff isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = (-0.12)-(-0.06) (m, 1 H), 0.07-0.13 (m, 1 H), 0.45-0.46 (m, 2 H) [H-10/11], 0.98-1.07 (m, 1 H) [H-9], 2.98 (dd, *J* = 15.9, 8.4 Hz, 1 H) [H-2], 3.28 (dd, *J* = 15.9, 9.1 Hz, 1 H) [H-2'], 3.43 (q, *J* = 8.7 Hz, 1 H) [H-1], 3.83 (s, 3 H) [H-18], 6.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H) [H-7], 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H) [H-13/17], 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 3 H) [H-6/14/16], 7.28 (br. s, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.6 (CH<sub>2</sub>), 5.2 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 15.3 (CH) [C-9], 34.9 (CH<sub>2</sub>) [C-2], 55.4 (CH<sub>3</sub>) [C-18], 72.1 (CH) [C-1], 106.2 (CH) [C-7], 114.7 (CH) [C-14/16], 119.2 (C, q, *J* = 32 Hz) [C-5], 121.4 (CH, q, *J* = 4 Hz) [C-6], 125.2 (CF<sub>3</sub>, q, *J* = 270 Hz) [C-19], 125.3 (CH, q, *J* = 4 Hz) [C-4], 127.8 (CH) [C-13/17], 129.0 (C) [C-3], 136.0 (C) [C-12], 154.2 (C) [C-8], 157.7 (C) [C-15] ppm. IR: ν = 3079, 3013, 2960, 2902, 1621, 1513, 1456, 1328, 1276, 1247, 1217, 1091, 1028, 820, 816 cm<sup>-1</sup>. MS (80°C): *m/z* (%) = 333 (100) [*M*<sup>+</sup>], 318 (27), 314 (28), 305 (29), 292 (81), 278 (25), 261 (25), 248 (28), 235 (20), 224 (21), 198 (28), 159 (25), 146 (18). HRMS: ber. (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NOF<sub>3</sub>) 333.1340; gef. 333.1341. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NOF<sub>3</sub> (333.4): ber. C 68.46, H 5.44, N 4.20; gef. C 68.66, H 5.40, N 4.06.

**2-Butyl-5-methoxy-1-*p*-toluyl-indolin**

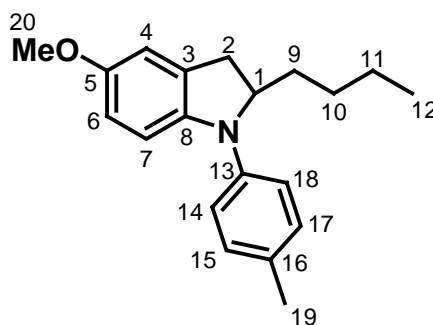
**Indolin 116**

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO

Mol.Masse: 295.4186

Ex.Masse: 295.1936

C (81.31). H (8.53). N (4.74). O (5.42)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus dem Amin **96** das Indolin **116** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) konnte das Indolin **116** (528 mg, 1.79 mmol, 89 %) als weißer Feststoff isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H) [H-12], 1.26-1.31 (m, 4 H) [H-10/11], 1.49-

1.57 (m, 1 H) [H-9], 1.74-1.80 (m, 1 H) [H-9'], 2.32 (s, 3 H) [H-19], 2.76 (dd,  $J = 15.6, 8.0$  Hz, 1 H) [H-2], 3.21 (dd,  $J = 15.6, 8.7$  Hz, 1 H) [H-2'], 3.74 (s, 3 H) [H-20], 4.11 (qd,  $J = 8.7, 3.1$  Hz, 1 H) [H-1], 6.55 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1 H) [H-6], 6.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H) [H-7], 6.75 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H) [H-4], 7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H) [H-14/18], 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H) [H-15/17] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 20.8 ( $\text{CH}_3$ ) [C-19], 22.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 27.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 33.5 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 35.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-2], 56.0 ( $\text{CH}_3$ ) [C-20], 65.2 (CH) [C-1], 108.5 (CH) [C-6], 111.5 (CH) [C-4], 112.0 (CH) [C-7], 121.8 (CH) [C-14/18], 129.8 (CH) [C-15/17], 131.0 (C) [C-16], 132.1 (C) [C-3], 142.2 (C) [C-8], 144.0 (C) [C-13], 153.1 (C) [C-5] ppm. IR:  $\nu = 2928, 2859, 1614, 1596, 1512, 1484, 1373, 1246, 1035, 797$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (90°C):  $m/z$  (%) = 295 (77) [ $M^+$ ], 238 (100), 207 (11). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}+\text{H}$ ) 296.2014; gef. 296.2003.  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$  (295.4): ber. C 81.31, H 8.53, N 4.74; gef. C 81.14, H 8.17, N 4.53.

### 2-Butyl-1-tert-butyl-5-methoxy-indolin

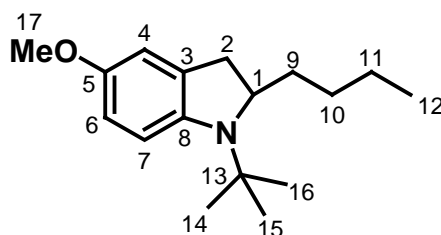
#### Indolin 117

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$

Mol.Masse: 261.4024

Ex.Masse: 261.2093

C (78.11). H (10.41). N (5.36). O (6.12)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus dem Amin **97** das Indolin **117** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) konnte das Indolin **117** (451 mg, 1.72 mmol, 86 %) als farbloses Öl isoliert werden.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H) [H-12], 1.26 (s, 9 H) [H-14/15/16], 1.27-1.45 (m, 6 H) [H-9/10/11], 2.43 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1 H) [H-2], 3.14 (dd,  $J = 15.7, 8.7$  Hz, 1 H) [H-2'], 3.62-3.67 (m, 1 H) [H-1], 3.73 (s, 3 H) [H-17], 6.56 (dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 1 H) [H-6], 6.69 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H) [H-4], 6.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H) [H-7] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 22.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 28.0 ( $\text{CH}_3$ ) [C-10], 28.8 ( $\text{CH}_3$ ) [C-14/15/16], 35.5 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 36.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-2], 55.6 ( $\text{CH}_3$ ) [C-17], 55.7 (C) [C-13], 60.3 (CH) [C-1], 111.0 (CH) [C-4], 111.1 (CH) [C-6], 116.8 (CH) [C-7], 135.4 (C) [C-3], 143.4 (C) [C-8], 153.8 (C) [C-5] ppm. IR:  $\nu = 2955, 2932, 2871, 1577, 1522, 1483, 1466, 1390, 1362, 1257, 1213, 1190, 1179, 1038, 802$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 261 (78) [ $M^+$ ], 246 (76), 206 (85), 190 (13), 174 (13), 160 (32), 148 (100), 133 (47), 117 (26). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}+\text{H}$ ) 262.2171; gef. 262.2182.  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$  (261.4): ber. C 78.11, H 10.41, N 5.36; gef. C 77.83, H 10.14, N 4.97.

### Indolin 118

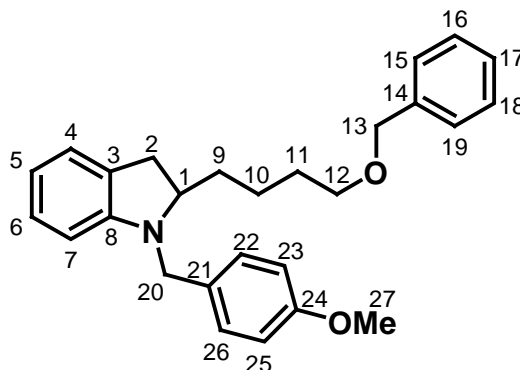
#### 2-(4-Benzyloxy-butyl)-1-(4-methoxy)-indolin

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>

Mol.Masse: 401.5405

Ex.Masse: 401.2355

C (80.76). H (7.78). N (3.49). O (7.97)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus dem Amin **100** das Indolin **118** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) konnte das Indolin **118** (742 mg, 1.84 mmol, 92 %) als farbloses Öl isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.31-1.66 (m, 5 H) [H-9/10/11], 1.76-1.85 (m, 1 H) [H-9'], 2.70 (dd, *J* = 15.6, 9.8 Hz, 1 H) [H-2], 3.12 (dd, *J* = 15.6, 8.7 Hz, 1 H) [H-2'], 3.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H) [H-12], 3.57 (qd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1 H) [H-1], 3.77 (s, 3 H) [H-27], 4.10 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H) [H-20], 4.30 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H) [H-20'], 4.48 (s, 2 H) [H-13], 6.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) [H-7], 6.61 (td, *J* = 7.4, 0.5 Hz, 1 H) [H-5], 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H) [H-23/25], 6.97 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H) [H-6], 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H) [H-4], 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H) [H-22/26], 7.24-7.35 (m, 5 H) [H-15/16/17/18/19] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.3 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 29.9 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 33.7 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 35.0 (CH<sub>2</sub>) [C-2], 50.8 (CH<sub>2</sub>) [C-20], 55.2 (CH<sub>3</sub>) [C-27], 64.9 (CH) [C-1], 70.2 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 72.9 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 106.8 (CH) [C-7], 113.8 (CH) [C-23/25], 117.2 (CH) [C-5], 124.1 (CH) [C-6], 127.3 (CH) [C-4], 127.5 (CH) [C-17], 127.6 (CH) [C-22/26], 128.3 (CH) [C-15/19], 128.4 (CH) [C-16/18], 128.7 (C) [C-3], 131.1 (C) [C-21], 138.6 (C) [C-14], 152.9 (C) [C-8], 128.5 (C) [C-24] ppm. IR: ν = 3029, 3002, 2923, 2839, 1608, 1512, 1488, 1453, 1350, 1247, 1107, 1035, 827, 811, 747, 736, 716, 696 cm<sup>-1</sup>. MS (150°C): *m/z* (%) = 403 (23) [*M*<sup>+</sup>+2H], 238 (51), 121 (100), 91 (8). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>+H) 402.2433; gef. 402.2424. C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub> (401.54): ber. C 80.76, H 7.78, N 3.49; gef. C 80.41, H 7.47, N 3.35.

### Indolin 119

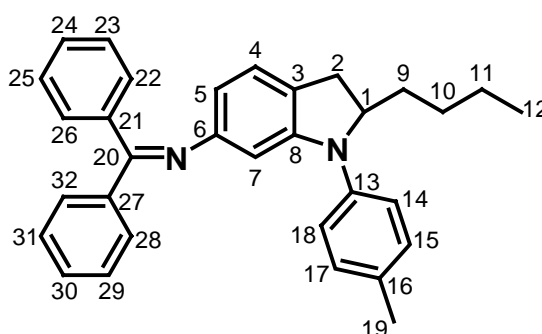
#### 6-Benzhydrylidenamino-(2-butyl-1-*p*-toluyl)-indolin

C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>

Mol.Masse: 444.6099

Ex.Masse: 444.2565

C (86.44). H (7.25). N (6.30)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus dem Amin **103** das Indolin **119** zu synthetisieren. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 100°C gerührt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 50:1) konnte das Indolin **119** (782 mg, 1.76 mmol, 88 %) als hellgelbes Öl isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H) [H-12], 1.24-1.26 (m, 4 H) [H-10/11], 1.42-1.51 (m, 1 H) [H-9], 1.68-1.72 (m, 1 H) [H-9'], 2.29 (s, 3 H) [H-19], 2.68 (dd, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 1 H) [H-2], 3.13 (dd, *J* = 15.4, 8.9 Hz, 1 H) [H-2'], 4.08 (qd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1 H) [H-1], 6.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H) [H-7], 6.18 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1 H) [H-5], 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H) [H-14/18], 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H) [H-4], 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) [H-15/17], 7.13-7.15 (m, 2 H) [H-28/32], 7.27-7.48 (m, 6 H) [H-23/24/25/29/30/31], 7.79 (dd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 2 H) [H-22/26] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.1 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 20.8 (CH<sub>3</sub>) [C-19], 22.7 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 27.4 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 33.4 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 34.3 (CH<sub>2</sub>) [C-2], 65.0 (CH) [C-1], 101.9 (CH) [C-7], 111.7 (CH) [C-5], 122.1 (CH) [C-14/18], 124.2 (CH) [C-4], 124.6 (C) [C-3], 127.8 (CH) [C-28/32], 128.0 (CH) [C-29/31], 128.3 (CH) [C-30], 129.2 (CH) [C-23/25], 129.5 (CH) [C-22/26], 129.6 (CH) [C-15/17], 130.3 (CH) [C-24], 132.2 (C) [C-16], 136.7 (C) [C-27], 140.1 (C) [C-21], 141.0 (C) [C-13], 149.7 (C) [C-8], 150.4 (C) [C-6], 167.4 (C) [C-20] ppm. IR: ν = 3058, 3025, 2954, 2928, 2858, 1661, 1597, 1511, 1480, 1276, 809, 695 cm<sup>-1</sup>. MS (80°C): *m/z* (%) = 445 (2) [M<sup>+</sup>+H], 388 (2), 280 (6), 182 (100), 131 (24), 105 (97), 77 (77). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>+H) 445.2644; gef. 445.2652. [HMQC und HMBC ebenfalls gemessen]

### 6-Benzhydrylidenamino-2-cyclopropyl-1-(4-methoxy-phenyl)-indolin

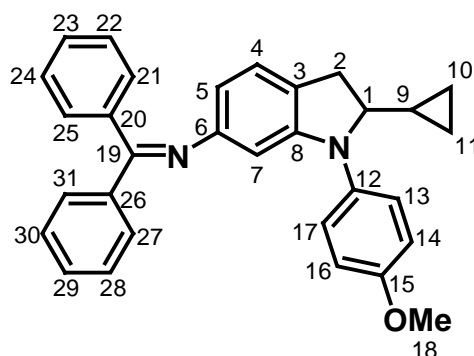
#### Indolin 120

C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O

Mol.Masse: 444.5668

Ex.Masse: 444.2202

C (83.75). H (6.35). N (6.30). O (3.60)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um aus dem Amin **104** das Indolin **120** zu synthetisieren. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 100°C gerührt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) konnte das Indolin **120** (819 mg, 1.84 mmol, 92 %) als hellgelbes Öl isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = (-0.17)-(-0.11) (m, 1 H), 0.02-0.08 (m, 1 H), 0.30-0.41 (m, 2 H) [H-10/11], 0.94-1.03 (m, 1 H) [H-9], 2.83 (dd, *J* = 15.3, 8.2 Hz, 1 H) [H-2], 3.12 (dd, *J* = 15.4, 8.8 Hz, 1 H) [H-2'], 3.23 (q, *J* = 8.5 Hz, 1 H) [H-1], 3.79 (s, 3 H) [H-18], 5.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H) [H-7], 6.17 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1 H) [H-5], 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H) [H-13/17], 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H) [H-14/16], 6.88-6.92 (m, 1 H) [H-4], 7.10-7.13 (m, 2 H) [H-27/31], 7.27-7.42 (m, 6 H) [H-22/23/24/28/29/30], 7.64-7.66 (m, 2 H) [H-21/25] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.7 (CH<sub>2</sub>), 5.1 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 15.2 (CH) [C-9], 35.1 (CH<sub>2</sub>) [C-2], 55.4 (CH<sub>3</sub>) [C-18], 72.4 (CH) [C-1], 102.0 (CH) [C-7], 111.3 (CH) [C-5], 114.2 (CH) [C-14/16], 124.1 (CH) [C-4], 124.1 (C) [C-3], 126.6 (CH) [C-13/17], 127.8 (CH) [C-27/31], 128.0 (CH) [C-28/30], 128.2 (CH) [C-29], 129.2 (CH)

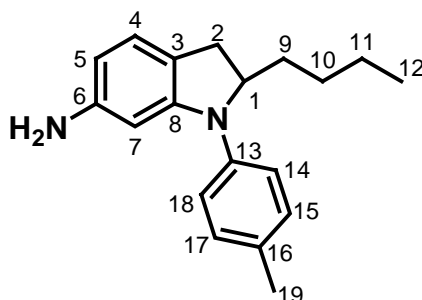
[C-22/24], 129.5 (CH) [C-21/25], 130.3 (CH) [C-23], 136.7 (C) [C-26], 137.8 (C) [C-20], 140.1 (C) [C-12], 150.6 (C) [C-8], 151.4 (C) [C-6], 156.6 (C) [C-15], 167.4 (C) [C-19] ppm. IR:  $\nu = 2999, 2931, 2834, 1595, 1506, 1484, 1441, 1287, 1240, 1031, 832, 693$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (150°C):  $m/z$  (%) = 444 (100) [ $M^+$ ], 403 (28), 222 (6). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$ ) 445.2280; gef. 445.2302. [HMQC und HMBC ebenfalls gemessen]

**Abspaltung der Benzophenonimineinheit, Allgemeine Vorschrift C:** In einen Rundkolben wurden nacheinander das Indolin (1.5 mmol), THF (5.0 mL) und HCl (2 N, 0.5 mL) gegeben. Das Ganze wurde bei 25°C für 30 min gerührt (DC-Kontrolle) und anschließend mit KOH (2 N) und *tert*-Butylmethylether versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

### 6-Amino-2-butyl-1-*p*-toluyl-indolin

#### Indolin 121

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$   
Mol.Masse: 280.4073  
Ex.Masse: 280.1939  
C (81.38). H (8.63). N (9.99)



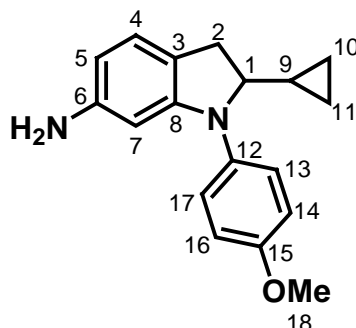
Die allgemeine Vorschrift C wurde verwendet, um aus dem Indolin **119** das Indolin **121** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) konnte das Indolin **121** (388 mg, 1.38 mmol, 92 %) als farbloses Öl isoliert werden.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85$  (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) [H-12], 1.25-1.33 (m, 4 H) [H-10/11], 1.45-1.51 (m, 1 H) [H-9], 1.70-1.76 (m, 1 H) [H-9'], 2.33 (s, 3 H) [H-19], 2.70 (dd,  $J = 14.9, 8.5$  Hz, 1 H) [H-2], 3.12 (dd,  $J = 15.0, 8.6$  Hz, 1 H) [H-2'], 4.15 (qd,  $J = 8.9, 3.1$  Hz, 1 H) [H-1], 6.00-6.02 (m, 2 H) [H-5/7], 6.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H) [H-4], 7.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H) [H-14/18], 7.16 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H) [H-15/17] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 20.8 ( $\text{CH}_3$ ) [C-19], 22.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 27.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 33.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 34.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-2], 65.2 (CH) [C-1], 95.8 (CH) [C-5], 104.8 (CH) [C-7], 119.5 (C) [C-3], 123.4 (CH) [C-14/18], 124.9 (CH) [C-4], 129.8 (CH) [C-15/17], 133.0 (C) [C-16], 141.1 (C) [C-13], 146.0 (C) [C-8], 151.2 (C) [C-6] ppm. IR:  $\nu = 3444, 3361, 3024, 2926, 2857, 1607, 1510, 1496, 1378, 1304, 1200, 813$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (90°C):  $m/z$  (%) = 280 (36) [ $M^+$ ], 223 (100), 208 (4), 131 (4), 105 (4). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2+\text{H}$ ) 281.2018; gef. 281.2020.  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$  (280.4): ber. C 81.33, H 8.63, N 9.99; gef. C 80.87, H 8.26, N 9.54.

**6-Amino-2-cyclopropyl-1-(4-methoxy-phenyl)-indolin****Indolin 122**C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O

Mol.Masse: 280.3642

Ex.Masse: 280.1576

C (77.11). H (7.19). N (9.99). O (5.71)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus dem Indolin **120** das Indolin **122** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) konnte das Indolin **122** (381 mg, 1.36 mmol, 91 %) als farbloses Öl isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = (-0.14)-(-0.09) (m, 1 H), 0.05-0.11 (m, 1 H), 0.31-0.42 (m, 2 H) [H-10/11], 0.97-1.06 (m, 1 H) [H-9], 2.84 (dd, *J* = 14.7, 8.4 Hz, 1 H) [H-2], 3.13 (dd, *J* = 15.1, 8.8 Hz, 1 H) [H-2'], 3.32 (q, *J* = 8.7 Hz, 1 H) [H-1], 3.82 (s, 3 H) [H-18], 5.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H) [H-7], 6.01 (dd, *J* = 7.7, 2.1 Hz, 1 H) [H-5], 6.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H) [H-4], 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H) [H-13/17], 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H) [H-14/16] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.6 (CH<sub>2</sub>), 5.0 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 15.2 (CH) [C-9], 34.7 (CH<sub>2</sub>) [C-2], 55.4 (CH<sub>3</sub>) [C-18], 72.4 (CH) [C-1], 95.9 (CH) [C-7], 104.5 (CH) [C-5], 114.4 (CH) [C-14/16], 119.1 (C) [C-3], 124.7 (CH) [C-4], 127.7 (CH) [C-13/17], 137.7 (C) [C-12], 146.1 (C) [C-8], 152.8 (C) [C-6], 157.0 (C) [C-15] ppm. IR: ν = 3444, 3361, 3000, 2933, 2835, 1615, 1497, 1456, 1286, 1239, 1031, 826 cm<sup>-1</sup>. MS (100°C): *m/z* (%) = 280 (100) [*M*<sup>+</sup>], 252 (9), 239 (35), 223 (27), 208 (8), 195 (10), 173 (7), 131 (9), 122 (9), 106 (7). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O+H) 281.1654; gef. 281.1660.

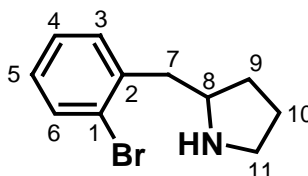
**Hydroaminierung der *ortho*-Halogen-substituierten 1-Aminoalkyl-2-phenylalkine, Reduktion mit NaBH<sub>3</sub>CN und ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O, Allgemeine Vorschrift D:** Das Amin (4.00 mmol), das Alkin (4.00 mmol) und eine Lösung von Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (0.41 mL, *c* = 0.48 mol/L in Toluol, 0.2 mmol, 5.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 24 h auf 110°C erwärmt. Nach erfolgreicher Hydroaminierung (DC-Kontrolle) wurde die abgekühlte Reaktionsmischung mit NaBH<sub>3</sub>CN (503 mg, 8.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (4.0 mL, *c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 4.0 mmol) versetzt und für weitere 12 h bei 25°C gerührt. Anschließend wurden 2.0 M HCl (10.0 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) zugegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) extrahiert und dann mit 2.0 M KOH auf pH 12 gebracht. Diese Phase wurde nochmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 2.0 M KOH, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

**2-(2-Brom-benzyl)-pyrrolidin\*****Pyrrolidin 129**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrN

Mol.Masse: 240.1396

Ex.Masse: 239.0310

C (55.02). H (5.88). Br (33.27). N (5.83)



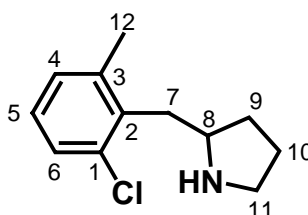
Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Pyrrolidin **129** aus Aminoalkin **123** herzustellen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 4 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (MeOH/EtOAc, 1:1) lieferte das Pyrrolidin **129** (845 mg, 3.52 mmol, 88 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.65-1.74 (m, 1 H) [H-9], 1.84-1.95 (m, 3 H) [H-9'/10], 2.86 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1 H) [H-7], 2.92-3.03 (m, 1 H) [H-7'], 3.30-3.45 (m, 1 H) [H-8], 3.45-3.60 (m, 2 H) [H-11], 7.09-7.15 (m, 1 H) [H-5], 7.24-7.28 (m, 2 H) [H-3/4], 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) [H-5] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.9 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 30.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 38.2 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 53.7 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 65.4 (CH) [C-8], 124.6 (C) [C-1], 127.8 (CH) [C-4], 128.8 (CH) [C-5], 131.3 (CH) [C-3], 133.2 (CH) [C-6], 136.6 (C) [C-2] ppm. IR: ν = 3102, 2982, 2961, 2858, 2422, 2405, 2200, 1657, 1470, 1435, 1375, 1360, 1275, 1220, 1166, 1133, 1118, 1077, 1045, 1023, 969, 943, 907, 864, 745, 697, 659, 598 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 241 (1) [*M*<sup>+</sup>(<sup>81</sup>Br)], 239 (1) [*M*<sup>+</sup>(<sup>79</sup>Br)], 238 (4), 199 (39), 197 (31), 172 (52), 170 (38), 157 (27), 155 (26), 145 (12), 143 (13), 130 (18), 128 (23), 121 (32), 116 (27), 115 (32), 114 (43), 107 (27), 103 (13), 95 (25), 91 (53), 82 (100), 77 (21), 70 (52), 65 (25). HRMS: ber. (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NBr) 239.0309; gef. 239.0192.

**2-(2-Chlor-6-methyl-benzyl)-pyrrolidin\*****Pyrrolidin 130**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN

Mol.Masse: 209.7151

Ex.Masse: 209.0971

C (68.73). H (7.69). Cl (16.91). N (6.68)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Pyrrolidin **130** aus Aminoalkin **124** herzustellen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 4 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte das Pyrrolidin **130** (523 mg, 2.49 mmol, 62 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H) [H-9], 1.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H) [H-10], 1.85-2.05 (m, 2 H) [H-7], 2.43 (s, 3 H) [H-12], 3.27-3.45 (m, 2 H) [H-11], 3.75-3.95 (m, 1 H) [H-8], 7.10-7.14 (m, 2 H) [H-4/5], 7.20-7.24 (m, 1 H) [H-6] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.9 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 18.9 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 21.1 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 29.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 31.2 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 54.8 (CH) [C-8], 127.7 (CH) [C-6], 128.5 (CH) [C-4], 129.8 (CH) [C-5], 132.0 (C) [C-1], 134.4 (C) [C-3], 139.4 (C) [C-2] ppm. IR: ν = 3513, 3455, 3079, 2983, 1612, 1567, 1454, 1400, 1287, 1117, 1015, 959, 863, 784, 723 cm<sup>-1</sup>. MS (180°C): *m/z* (%) =

209 (3) [ $M^+$ ], 174 (5), 139 (17), 126 (29), 115 (5), 113 (13), 105 (6), 91 (10), 70 (34), 65 (3). HRMS: ber. ( $C_{12}H_{16}NCl$ ) 209.0971; gef. 209.0928.

### 2-(2-Chlor-5-methoxy-benzyl)-pyrrolidin\*

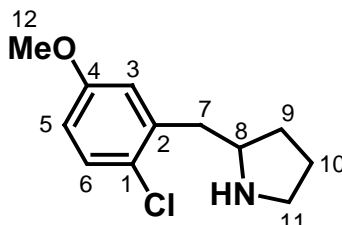
#### Pyrrolidin 131

$C_{12}H_{16}ClNO$

Mol.Masse: 225.7145

Ex.Masse: 225.0920

C (63.85). H (7.17). Cl (15.71). N (6.21). O (7.09)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Pyrrolidin **131** aus Aminoalkin **125** herzustellen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 4 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (EtOAc) lieferte das Pyrrolidin **131** (878 mg, 3.89 mmol, 97 %) als hellgelbes Öl.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.65-1.81 (m, 1 H) [H-9], 1.82-1.96 (m, 1 H) [H-9'], 1.97-2.12 (m, 2 H) [H-10], 3.04-3.15 (m, 3 H) [H-7/11], 3.25-3.40 (m, 1 H) [H-11'], 3.60-3.70 (m, 1 H) [H-8], 3.79 (s, 3 H) [H-12], 6.75 (dd,  $J$  = 8.8, 2.9 Hz, 1 H) [H-5], 6.91 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H) [H-3], 7.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H) [H-6] ppm.  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 23.6 ( $CH_2$ ) [C-10], 30.2 ( $CH_2$ ) [C-9], 36.6 ( $CH_2$ ) [C-7], 45.4 ( $CH_2$ ) [C-11], 55.7 ( $CH_3$ ) [C-12], 60.1 (CH) [C-8], 114.6 (CH) [C-5], 116.4 (CH) [C-3], 125.1 (C) [C-1], 130.5 (CH) [C-6], 135.5 (C) [C-2], 158.6 (C) [C-4] ppm. IR:  $\nu$  = 2962, 2836, 1596, 1575, 1477, 1417, 1382, 1293, 1241, 1211, 1191, 1163, 1123, 1062, 1024, 929, 872, 809  $cm^{-1}$ . MS (80°C):  $m/z$  (%) = 226 (3) [ $M^+$ ], 190 (3), 174 (3), 155 (11), 125 (6), 112 (100), 91 (4), 84 (7), 70 (92). HRMS: ber. ( $C_{12}H_{16}NOCl$ ) 225.0920; gef. 225.0880.

### 2-(2-Brom-benzyl)-piperidin\*

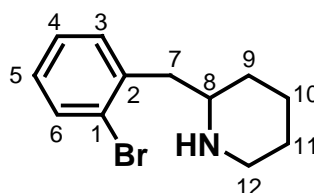
#### Piperidin 132

$C_{12}H_{16}BrN$

Mol.Masse: 254.1661

Ex.Masse: 253.0466

C (56.71). H (6.35). Br (31.44). N (5.51)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Piperidin **132** aus Aminoalkin **126** herzustellen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 6 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (MeOH/EtOAc, 1:1) lieferte das Piperidin **132** (682 mg, 2.68 mmol, 67 %) als farbloses Öl.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.17-1.38 (m, 2 H) [H-9], 1.34-1.58 (m, 1 H) [H-10], 1.58 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1 H) [H-10'], 1.68 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1 H) [H-11], 1.78 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H) [H-11'], 2.55 (dt,  $J$  = 11.7, 2.8 Hz, 1 H) [H-7], 2.70 (dd,  $J$  = 12.4, 7.3 Hz, 1 H) [H-7'], 2.76-2.90 (m, 2 H) [H-12], 3.02 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1 H) [H-8], 7.02-7.11 (m, 1 H) [H-5], 7.15-7.25 (m, 2 H) [H-3/4], 7.54 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H) [H-6] ppm.  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 24.8 ( $CH_2$ ) [C-10], 26.2 ( $CH_2$ ) [C-11], 32.7 ( $CH_2$ ) [C-9], 43.9 ( $CH_2$ ) [C-7], 47.2 ( $CH_2$ ) [C-12], 56.3 (CH) [C-8], 124.9 (C) [C-1], 127.2 (CH) [C-4], 127.9 (CH) [C-5], 131.5 (CH) [C-3], 132.9



(CH) [C-6], 138.6 (C) [C-2] ppm. IR:  $\nu = 3055, 2927, 2852, 2798, 2736, 1566, 1470, 1439, 1379, 1331, 1320, 1267, 1150, 1118, 1077, 1051, 1022, 981, 944, 930, 887, 808, 747, 718, 701, 659 \text{ cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 254 (14) [ $M^+(\text{}^{81}\text{Br})$ ], 252 (15) [ $M^+(\text{}^{79}\text{Br})$ ], 224 (3), 198 (3), 196 (2), 171 (28), 169 (28), 144 (10), 130 (21), 128 (11), 118 (27), 115 (27), 103 (13), 98 (8), 91 (32), 90 (28), 84 (100), 82 (27), 77 (16), 70 (7), 68 (12), 65 (17). HRMS: ber. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NBr}$ ) 253.0466; gef. 253.0305.

### 2-(2-Chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-piperidin\*

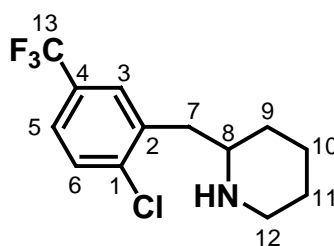
#### Piperidin 133

 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}$ 

Mol.Masse: 277.7131

Ex.Masse: 277.0845

C (56.22). H (5.44). Cl (12.77). F (20.52). N (5.04)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Piperidin **133** aus Aminoalkin **127** herzustellen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 6 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (MeOH/EtOAc, 1:8) lieferte das Piperidin **133** (1.04 g, 3.74 mmol, 94 %) als hellgelbes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.31\text{-}1.42$  (m, 1 H) [H-9], 1.66 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1 H) [H-9'], 1.76-1.96 (m, 3 H) [H-10/11], 1.96-2.12 (m, 1 H) [H-11'], 2.95 (t,  $J = 12.8$  Hz, 1 H) [H-7], 3.28-3.38 (m, 2 H) [H-7'/8], 3.58 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1 H) [H-12], 3.70 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H) [H-12'], 7.42-7.52 (m, 2 H) [H-5/6], 7.60 (s, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.9$  ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 22.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 27.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 36.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 44.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-12], 56.3 (CH) [C-8], 123.4 ( $\text{CF}_3$ , q,  $J = 272$  Hz) [C-13], 125.6 (CH, q,  $J = 4$  Hz) [C-5], 128.7 (CH, q,  $J = 4$  Hz) [C-3], 129.5 (C, q,  $J = 33$  Hz) [C-4], 130.3 (CH) [C-6], 134.8 (C) [C-1], 138.2 (C) [C-2] ppm. IR:  $\nu = 3117, 3044, 2955, 2929, 2817, 2791, 2762, 2714, 2678, 2559, 2500, 2449, 2360, 2323, 2051, 1983, 1712, 1613, 1587, 1468, 1443, 1415, 1385, 1332, 1275, 1200, 1176, 1122, 1078, 1030, 990, 959, 933, 895, 828, 752, 729, 656, 600, 566, 533, 517 \text{ cm}^{-1}$ . MS (60°C):  $m/z$  (%) = 277 (1) [ $M^+$ ], 240 (3), 222 (12), 193 (11), 159 (6), 158 (4), 145 (2), 98 (2), 85 (17), 84 (100), 70 (2), 67 (3). HRMS: ber. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NClF}_3$ ) 277.0845; gef. 277.0794.

### 2-(2-Chlor-5-methoxy-benzyl)-piperidin\*

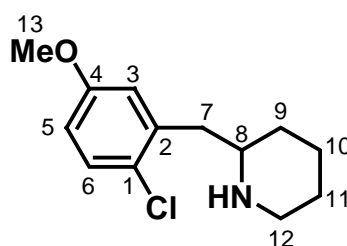
#### Piperidin 134

 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ 

Mol.Masse: 239.7411

Ex.Masse: 239.1077

C (65.13). H (7.57). Cl (14.79). N (5.84). O (6.67)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Piperidin **134** aus Aminoalkin **128** herzustellen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 6 h. Die Reinigung

durch Säulenchromatographie (MeOH/EtOAc, 1:8) lieferte das Piperidin **134** (929 mg, 3.88 mmol, 97 %) als hellgelbes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.32-1.42 (m, 1 H) [H-9], 1.70-1.88 (m, 4 H) [H-9'/10/11], 1.90-2.05 (m, 1 H) [H-11'], 3.03 (t,  $J$  = 10.2 Hz, 1 H) [H-8], 3.18-3.25 (m, 1 H) [H-12], 3.44 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2 H) [H-7], 3.76 (s, 3 H) [H-13], 3.74-3.78 (m, 1 H) [H-12'], 6.71 (dd,  $J$  = 8.8, 3.0 Hz, 1 H) [H-5], 7.00 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1 H) [H-3], 7.18 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H) [H-6] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 22.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 27.5 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 37.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 45.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-12], 55.8 ( $\text{CH}_3$ ) [C-13], 57.7 (CH) [C-8], 115.0 (CH) [C-5], 117.0 (CH) [C-3], 125.4 (C) [C-1], 130.2 (CH) [C-6], 134.3 (C) [C-2], 158.5 (C) [C-4] ppm. IR:  $\nu$  = 2944, 2837, 1596, 1480, 1283, 1242, 1211, 1191, 1165, 1123, 1063, 1022, 981, 924, 873, 810, 734, 700  $\text{cm}^{-1}$ . MS (100°C):  $m/z$  (%) = 239 (1) [ $M^+$ ], 202 (2), 155 (10), 148 (7), 128 (9), 115 (8), 105 (4), 98 (6), 92 (32), 91 (50), 85 (28), 84 (100), 77 (4), 65 (3). HRMS: ber. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NOCl}$ ) 239.1076; gef. 239.1078.

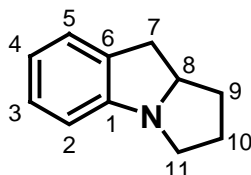
**Ringschlußreaktion, Synthese der Pyrrolizidine und Indolizidine aus den Chlorderivaten, Allgemeine Vorschrift E:** In ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr wurden unter Argonatmosphäre nacheinander das Amin (1.0 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (46 mg, 0.05 mmol, 5.0 mol %), 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid (Imidazol **109**) (34 mg, 0.1 mmol, 10.0 mol %),  $\text{KO}t\text{Bu}$  (168 mg, 1.5 mmol), and 1,4-Dioxan (2.0 mL) gegeben. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 3-12 h auf 110°C erwärmt (DC-Kontrolle). Zur abgekühlten Reaktionsmischung wurden Wasser und *tert*-Butylmethylether gegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

**Ringschlußreaktion, Synthese der Pyrrolizidine und Indolizidine aus den Bromderivaten, Allgemeine Vorschrift F:** In ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr wurden unter Argonatmosphäre nacheinander das Amin (1.0 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (58 mg, 0.05 mmol, 5.0 mol %),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (276 mg, 2.0 mmol),  $\text{NaO}t\text{Bu}$  (192 mg, 2.0 mmol) und Toluol (2.0 mL) gegeben. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 6 h auf 110°C erwärmt (DC-Kontrolle). Zur abgekühlten Reaktionsmischung wurden Wasser und *tert*-Butylmethylether gegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

### Benz[*a*]pyrrolizidin\*

#### Pyrrolizidin 135

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$   
Mol.Masse: 159.2276  
Ex.Masse: 159.1048  
C (82.97). H (8.23). N (8.80)

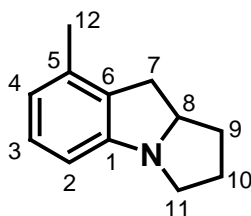


Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um aus dem Pyrrolidin **129** das Pyrrolizidin **135** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) konnte das Pyrrolizidin **135** (113 mg, 0.71 mmol, 71 %) als hellgelbes Öl isoliert werden.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.31-1.42 (m, 1 H) [H-9], 1.82-1.90 (m, 3 H) [H-9'/10], 2.95 (dd,  $J$  = 16.1, 2.6 Hz, 1 H) [H-7], 3.12-3.26 (m, 2 H) [H-7'/11], 3.45-3.55 (m, 1 H) [H-11'], 3.97-4.04 (m, 1 H) [H-8], 6.67 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H) [H-2], 6.81 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H) [H-4], 7.07-7.15 (m, 2 H) [H-3/5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 31.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 34.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 52.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 65.4 (CH) [C-8], 111.8 (CH) [C-2], 120.3 (CH) [C-4], 124.9 (CH) [C-3], 127.7 (CH) [C-5], 132.3 (C) [C-6], 153.2 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3069, 3046, 3022, 2957, 2926, 2872, 1603, 1475, 1456, 1434, 1358, 1313, 1263, 1224, 1180, 1152, 1114, 1089, 1070, 1021, 985, 957, 913, 867, 845, 744, 714, 695  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 159 (100) [ $M^+$ ], 144 (9), 131 (97), 117 (30), 103 (21), 91 (22), 89 (24), 77 (30), 65 (18).

### 6-Methyl-benz[*a*]pyrrolizidin\*

#### Pyrrolizidin **136**

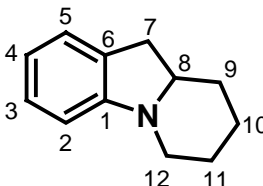
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}$   
 Mol.Masse: 173.2542  
 Ex.Masse: 173.1204  
 C (83.19). H (8.73). N (8.08)



Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um aus dem Pyrrolidin **130** das Pyrrolizidin **136** zu synthetisieren. Der Reaktionszeit betrug 12 h. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 8:1) konnte das Pyrrolizidin **136** (171 mg, 0.99 mmol, 99 %) als hellgelbes Öl isoliert werden.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.31 (quin,  $J$  = 9.9 Hz, 1 H) [H-9], 1.78-1.94 (m, 3 H) [H-9'/10], 2.18 (s, 3 H) [H-12], 2.87 (dd,  $J$  = 16.0, 3.2 Hz, 1 H) [H-7], 3.02-3.19 (m, 2 H) [H-7'/11], 3.35-3.45 (m, 1 H) [H-11'], 3.85-3.95 (m, 1 H) [H-8], 6.40 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H) [H-2], 6.60 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H) [H-4], 7.00 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H) [H-3] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.7 ( $\text{CH}_3$ ) [12], 25.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 31.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 32.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 52.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 65.0 (CH) [C-10], 108.4 (CH) [C-2], 120.4 (CH) [C-4], 127.6 (CH) [C-3], 128.6 (C) [C-6], 134.2 (C) [C-5], 154.4 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu$  = 3027, 2917, 1774, 1704, 1595, 1453, 1436, 1397, 1371, 1336, 1262, 1233, 1175, 1146, 1115, 1074, 1025, 959, 910, 882, 860, 767, 715  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 173 (100) [ $M^+$ ], 158 (27), 144 (84), 130 (60), 115 (29), 103 (23), 91 (20), 87 (21), 77 (30), 65 (13). HRMS: ber. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}$ ) 173.1205; gef. 173.1204.

**Benz[*a*]indolizidin\*****Indolizidin 138**

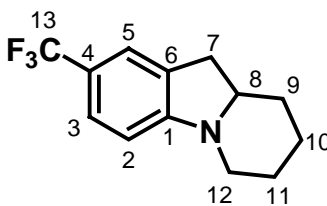
C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N  
 Mol.Masse: 173.2542  
 Ex.Masse: 173.1204  
 C (83.19). H (8.73). N (8.08)



Die allgemeine Vorschrift **F** wurde verwendet, um aus dem Piperidin **132** das Indolizidin **138** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (EtOAc) konnte das Indolizidin **138** (111 mg, 0.64 mmol, 64 %) als hellgelbes Öl isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.33-1.72 (m, 4 H) [H-9/10], 1.76-1.92 (m, 2 H) [H-11], 2.52-2.68 (m, 2 H) [H-7], 2.94 (dd, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 1 H) [H-11], 3.15-3.26 (m, 1 H) [H-8], 3.63 (dd, *J* = 12.0, 1.9 Hz, 1 H) [H-11'], 6.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) [H-2], 6.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H) [H-4], 7.01-7.14 (m, 2 H) [H-3/5] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.3 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 24.6 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 30.6 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 35.5 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 45.2 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 65.2 (CH) [C-8], 106.0 (CH) [C-2], 119.5 (CH) [C-4], 124.5 (CH) [C-3], 127.2 (CH) [C-5], 129.4 (C) [C-6], 151.5 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3048, 3025, 2930, 2850, 2789, 1608, 1480, 1456, 1441, 1384, 1360, 1337, 1316, 1299, 1283, 1250, 1210, 1178, 1151, 1134, 1117, 1089, 1056, 1020, 981, 972, 943, 915, 892, 860, 835, 821, 744, 729, 714 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 173 (100) [*M*<sup>+</sup>], 158 (11), 144 (53), 132 (33), 130 (74), 117 (75), 103 (9), 91 (17), 89 (16), 77 (11), 65 (8).

**5-Trifluormethyl-benz[*a*]indolizidin\*****Indolizidin 139**

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N  
 Mol.Masse: 241.2522  
 Ex.Masse: 241.1078  
 C (64.72). H (5.85). F (23.62). N (5.81)



Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um aus dem Piperidin **133** das Indolizidin **139** zu synthetisieren. Die Reaktionszeit betrug 3 h. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) konnte das Indolizidin **139** (234 mg, 0.97 mmol, 97 %) als hellgelbes Öl isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.37-1.63 (m, 3 H) [H-9/10], 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H) [H-10'], 1.86 (td, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 2 H) [H-11], 2.57 (dd, *J* = 15.2, 9.6 Hz, 1 H) [H-7], 2.72 (td, *J* = 12.2, 3.0 Hz, 1 H) [H-7'], 3.01 (dd, *J* = 15.2, 7.8 Hz, 1 H) [H-11], 3.37 (qd, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1 H) [H-8], 3.63 (dd, *J* = 14.6, 4.4 Hz, 1 H) [H-11'], 6.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H) [H-2], 7.23 (s, 1 H) [H-5], 7.29 (d, *J* = 8.2, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.1 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 24.5 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 30.9 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 35.0 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 44.5 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 64.4 (CH) [C-8], 104.2 (CH) [C-2], 118.5 (C, *q*, *J* = 33 Hz) [C-4], 121.3 (CH, *q*, *J* = 4 Hz) [C-3], 125.2 (CF<sub>3</sub>, *q*, *J* = 269 Hz) [C-13], 125.3 (CH, *q*, *J* = 4 Hz) [C-5], 129.3 (C) [C-6], 154.0 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 2941, 2919, 2853, 2820, 1708, 1618, 1593, 1497, 1447, 1399, 1322, 1295, 1251, 1209, 1168, 1151, 1135, 1095, 1056, 1026, 975,

927, 890, 872, 853, 812, 758, 737, 699, 643, 626, 609, 580, 562, 530  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 241 (100) [ $M^+$ ], 240 (100), 222 (13), 212 (19), 200 (12), 185 (22), 166 (5), 135 (3), 97 (4), 91 (3), 81 (4), 67 (3). HRMS: ber. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NF}_3$ ) 241.1078; gef. 241.1078.

### 5-Methoxy-benz[*a*]indolizidin\*

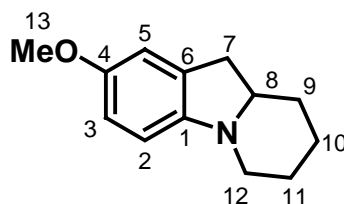
#### Indolizidin 140

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$

Mol.Masse: 203.2802

Ex.Masse: 203.1310

C (76.81). H (8.43). N (6.89). O (7.87)



Die allgemeine Vorschrift **E** wurde verwendet, um aus dem Piperidin **134** das Indolizidin **140** zu synthetisieren. Die Reaktionszeit betrug 12 h. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) konnte das Indolizidin **140** (130 mg, 0.79 mmol, 79 %) als hellgelbes Öl isoliert werden.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.37 (tq,  $J$  = 12.8, 3.4 Hz, 1 H) [H-9], 1.73-1.45 (m, 3 H) [H-9'/10], 1.88-1.80 (m, 2 H) [H-11], 2.54 (td,  $J$  = 12.0, 3.4 Hz, 2 H) [H-12], 2.88 (dd,  $J$  = 14.8, 7.2 Hz, 1 H) [H-7], 3.15-3.05 (m, 1 H) [H-8], 3.57 (br. d,  $J$  = 12.7 Hz, 1 H) [H-7'], 3.73 (s, 3 H) [H-13], 6.35 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H) [H-2], 6.61 (dd,  $J$  = 8.4, 2.5 Hz, 1 H) [H-3], 6.75 (br. s, 1 H) [H-5] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 24.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 30.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 35.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7], 46.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-12], 56.0 ( $\text{CH}_3$ ) [C-13], 66.2 (CH) [C-8], 106.0 (CH) [C-3], 111.4 (CH) [C-2], 112.4 (CH) [C-5], 131.1 (C) [C-6], 146.3 (C) [C-1], 152.8 (C) [C-4] ppm. IR:  $\nu$  = 2932, 2853, 1666, 1595, 1485, 1452, 1382, 1283, 1245, 1206, 1155, 1134, 1061, 1033, 887, 855, 799, 761, 700  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 203 (97) [ $M^+$ ], 202 (17), 189 (27), 188 (100), 185 (34), 174 (15), 160 (18), 157 (16), 147 (19), 142 (13), 133 (13), 117 (13), 104 (11), 91 (10), 77 (8), 65 (9). HRMS: ber. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$ ) 203.1310; gef. 203.1311.

## 6.6. INDOLSYNTHESEN (4.5.)

**Synthese der Benzophenoniminverbindungen, Allgemeine Vorschrift A:** Das Amin (5.00 mmol), Benzophenonimin (1.09 g, 6.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (54 mg, 0.06 mmol, 1.0 mol %), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (DPPF) (88 mg, 0.16 mmol, 3.0 mol %), NaOtBu (672 mg, 7.0 mmol), und Toluol (8.0 mL) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 24 h auf 110°C erwärmt (DC-Kontrolle). Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde anschließend über eine mit Kieselgur gefüllte Glasfritte abgenutscht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen (5x). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

### Benzhydryliden-(3-chlor-4-hex-1-ynyl-phenyl)-amin

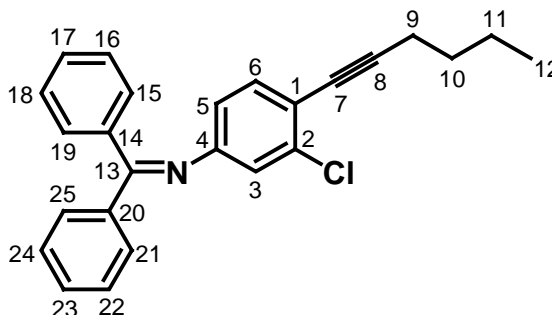
#### Alkin 141

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN

Mol.Masse: 371.9019

Ex.Masse: 371.1441

C (80.74). H (5.96). Cl (9.53). N (3.77)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **37** mit Benzophenonimin zum Alkin **141** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 40:1) lieferte das Alkin **141** (1.52 g, 4.09 mmol, 82 %) als gelbes Öl, welches allerdings mit überschüssigem Benzophenonimin verunreinigt war. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) [H-12], 1.45-1.62 (m, 4 H) [H-10/11], 2.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H) [H-9], 6.49 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1 H) [H-5], 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H) [H-3], 7.10 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 2 H) [H-21/25], 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H) [H-6], 7.28-7.49 (m, 6 H) [H-16/17/18/22/23/24], 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H) [H-15/19] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.6 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 21.9 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 30.7 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 77.6 (C) [C-7], 94.8 (C) [C-8], 118.2 (C) [C-1], 119.2 (CH) [C-5], 121.7 (CH) [C-3], 128.1 (CH) [C-22/24], 128.2 (CH) [C-16/18], 129.0 (CH) [C-23], 129.3 (CH) [C-15/19], 129.4 (CH) [C-21/25], 131.1 (CH) [C-17], 133.2 (CH) [C-6], 135.6 (C) [C-20], 135.7 (C) [C-14], 139.1 (C) [C-2], 151.4 (C) [C-4], 169.2 (C) [C-13] ppm. IR: ν = 3058, 2956, 2930, 2871, 2231, 1618, 1589, 1482, 1445, 1390, 1317, 1291, 1213, 1145, 1055, 959, 825, 692 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN + H) 372.1519; gef. 372.1522.

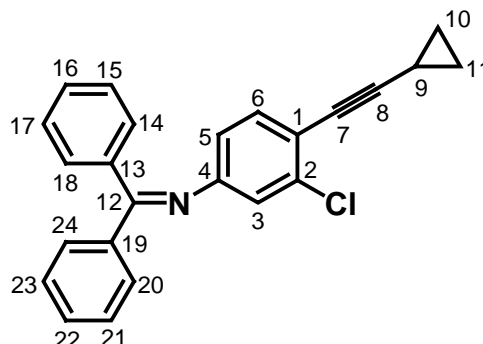
[HMQC und HMBC ebenfalls gemessen]

**Benzhydryliden-(3-chlor-4-cyclopropylethynyl-phenyl)-amin****Alkin 142**C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClN

Mol.Masse: 355.8594

Ex.Masse: 355.1128

C (81.00). H (5.10). Cl (9.96). N (3.94)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **38** mit Benzophenonimin zum Alkin **142** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) lieferte das Amin **142** (1.34 g, 3.77 mmol, 75 %) als gelbes Öl, welches allerdings mit überschüssigem Benzophenonimin verunreinigt war. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.77-0.88 (m, 4 H) [H-10/11], 1.42-1.49 (m, 1 H) [H-9], 6.48 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H) [H-5], 6.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H) [H-3], 7.09 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2 H) [H-20/24], 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H) [H-6], 7.24-7.49 (m, 6 H) [H-15/16/17/21/22/23], 7.72 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2 H) [H-14/18] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.3 (CH) [C-9], 8.8 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 72.6 (C) [C-7], 97.9 (C) [C-8], 118.0 (C) [C-1], 119.2 (CH) [C-3], 121.6 (CH) [C-5], 128.1 (CH) [C-21/23], 128.2 (CH) [C-15/17], 128.9 (CH) [C-22], 129.2 (CH) [C-14/18], 129.4 (CH) [C-20/24], 130.0 (CH) [C-16], 133.2 (CH) [C-6], 135.5 (C) [C-19], 135.8 (C) [C-13], 139.0 (C) [C-2], 151.4 (C) [C-4], 169.2 (C) [C-12] ppm. IR: ν = 3011, 2233, 1659, 1614, 1588, 1573, 1480, 1445, 1316, 1296, 1045, 963, 824, 708, 688 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClN + H) 356.1206; gef. 356.1200.

[HMQC und HMBC ebenfalls gemessen]

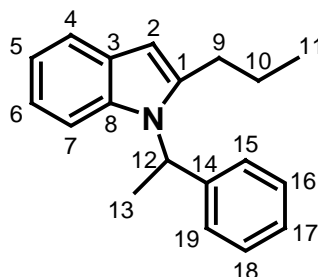
**Hydroaminierung, Ringschluß zu den Indolen, Allgemeine Vorschrift B:** Das Amin (2.00 mmol), das Alkin (2.00 mmol) und eine Lösung von Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (0.21 mL, *c* = 0.48 mol/L in Toluol, 0.1 mmol, 5.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 24 h auf 110°C erwärmt (DC-Kontrolle). Zu der auf 25°C abgekühlten, braunen Reaktionsmischung wurden nacheinander Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (92 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol %), 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid (Imidazol **88**) (68 mg, 0.2 mmol, 10.0 mol %), KO<sup>t</sup>Bu (337 mg, 3.0 mmol), und 1,4-Dioxan (5.0 mL) gegeben. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr wieder verschlossen und für weitere 12 h auf 110°C erwärmt (DC-Kontrolle). Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde durch eine mit Kieselgur gefüllte Glasfritte abgenutscht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x) gewaschen. Nach Eindampfen der vereinigten, organischen Phasen wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

**1-(1-Phenyl-ethyl)-2-propyl-indol****Indol 143**C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N

Mol.Masse: 263.3767

Ex.Masse: 263.1674

C (86.65). H (8.04). N (5.32)



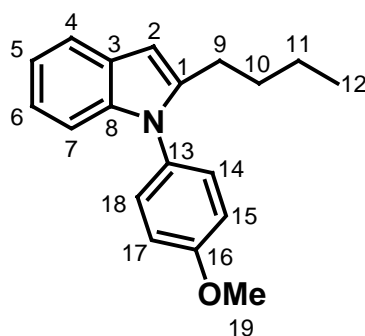
Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um Alkin **27** und (*rac*)-1-Phenylethylamin zum Indol **143** umzusetzen. Für die Hydroaminierung wurden 10.0 mol % Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> and 3.0 mmol Amin verwendet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 50:1) lieferte das Indol **143** (344 mg, 1.31 mmol, 65 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-11], 1.69-1.79 (m, 2 H) [H-10], 1.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H) [H-13], 2.67 (ddd, *J* = 15.5, 7.8, 7.7 Hz, 1 H) [H-9], 2.74 (ddd, *J* = 15.6, 7.7, 7.6 Hz, 1 H) [H-9'], 5.72 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H) [H-12], 6.31 (s, 1 H) [H-2], 6.91 (d, *J* = 3.5 Hz, 2 H) [H-5/7], 6.97-7.01 (m, 1 H) [H-6], 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H) [H-15/19], 7.20-7.30 (m, 3 H) [H-16/17/18], 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-11], 18.5 (CH<sub>3</sub>) [C-13], 22.1 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 29.7 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 52.2 (CH) [C-12], 99.8 (CH) [C-2], 111.6 (CH) [C-7], 119.0 (CH) [C-6], 119.8 (CH) [C-4], 120.1 (CH) [C-5], 126.2 (CH) [C-15/19], 127.0 (CH) [C-17], 128.5 (CH) [C-16/18], 128.8 (C) [C-3], 135.4 (C) [C-14], 141.1 (C) [C-8], 141.5 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3029, 2959, 2932, 2871, 1604, 1544, 1456, 1403, 1376, 1309, 747, 732, 695 cm<sup>-1</sup>. MS (70°C): *m/z* (%) = 264 (55) [*M*<sup>+</sup>+H], 235 (6), 160 (11), 159 (70), 130 (50), 105 (100), 91 (8), 79 (8). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N+H) 264.1752; gef. 264.1764. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N (263.4): ber. C 86.65, H 8.04, N 5.32; gef. C 86.26, H 8.00, N 5.26.

**2-Butyl-1-(4-methoxy-phenyl)-indol****Indol 144**C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO

Mol.Masse: 279.1623

Ex.Masse: 279.3761

C (81.68). H (7.58). N (5.01). O (5.73)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um Alkin **28** und 4-Methoxy-anilin um Indol **144** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das Indol **144** (436 mg, 1.56 mmol, 78 %) als braunen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) [H-12], 1.31 (sex, *J* = 7.5 Hz, 2 H) [H-11],



1.56 (quin,  $J = 7.2$  Hz, 2 H) [H-10], 2.58 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H) [H-9], 3.87 (s, 3 H) [H-19], 6.38 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1 H) [H-2], 7.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H) [H-15/17], 6.99-7.10 (m, 3 H) [H-5/6/7], 7.23 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H) [H-14/18], 7.57 (dd,  $J = 6.6, 2.2$  Hz, 1 H) [H-4] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.8$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 22.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 26.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 30.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 55.5 ( $\text{CH}_3$ ) [C-19], 99.6 (CH) [C-2], 109.9 (CH) [C-7], 114.5 (CH) [C-15/17], 119.5 (CH) [C-6], 119.7 (CH) [C-4], 120.8 (CH) [C-5], 128.0 (C) [C-3], 129.4 (CH) [C-14/18], 130.7 (C) [C-13], 138.6 (C) [C-8], 142.2 (C) [C-1], 159.0 (C) [C-16] ppm. IR:  $\nu = 3048, 2954, 2930, 2860, 1610, 1547, 1510, 1456, 1245, 1034, 829, 745$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (80°C):  $m/z$  (%) = 279 (41) [ $M^+$ ], 251 (12), 246 (15), 238 (100), 220 (31), 217 (10), 205 (52), 192 (30), 156 (8), 130 (14), 105 (8). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}+\text{H}$ ) 280.1701; gef. 280.1715.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$  (279.4): ber. C 81.68, H 7.58, N 5.01; gef. C 81.64, H 7.69, N 5.45.

### 2-Cyclopropyl-1-*p*-toluyl-indol

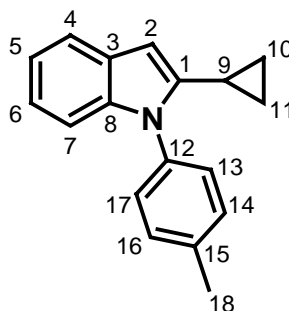
#### Indol 145

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}$

Mol.Masse: 247.3343

Ex.Masse: 247.1361

C (87.41). H (6.93). N (5.66)



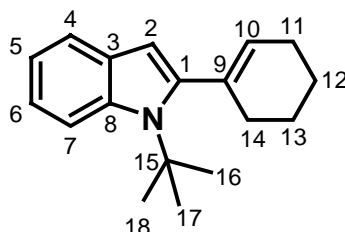
Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um Alkin **29** und *p*-Toluidin um Indol **145** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) lieferte das Indol **145** (383 mg, 1.55 mmol, 77 %) als grauen Feststoff.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.74$ - $0.78$  (m, 2 H),  $0.80$ - $0.87$  (m, 2 H) [H-10/11],  $1.64$ - $1.71$  (m, 1 H) [H-9],  $2.44$  (s, 3 H) [H-18],  $6.17$  (s, 1 H) [H-2],  $7.04$ - $7.11$  (m, 3 H) [H-5/6/7],  $7.30$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H) [H-13/17],  $7.33$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H) [H-14/16],  $7.51$ - $7.55$  (m, 1 H) [H-4] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.3$  ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/11],  $8.3$  (CH) [C-9],  $21.2$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-18],  $96.9$  (CH) [C-2],  $109.9$  (CH) [C-7],  $119.7$  (CH) [C-6],  $119.9$  (CH) [C-4],  $121.0$  (CH) [C-5],  $127.9$  (CH) [C-13/17],  $127.9$  (C) [C-3],  $129.9$  (CH) [C-14/16],  $135.5$  (C) [C-15],  $137.3$  (C) [C-8],  $138.3$  (C) [C-12],  $144.1$  (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3043, 3010, 1550, 1515, 1456, 1397, 1309, 1298, 1211, 881, 839, 747, 733$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (80°C):  $m/z$  (%) = 247 (100) [ $M^+$ ], 232 (37), 220 (40), 217 (38), 204 (15), 156 (9), 130 (29), 91 (8). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}+\text{H}$ ) 248.1439; gef. 248.1446.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}$  (247.3): ber. C 87.41, H 6.93, N 5.66; gef. C 87.38, H 6.93, N 5.51.

**1-*tert*-Butyl-2-cyclohex-1-enyl-indol****Indol 146**C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N

Mol.Masse: 253.3819

Ex.Masse: 253.1830

C (85.32). H (9.15). N (5.53)



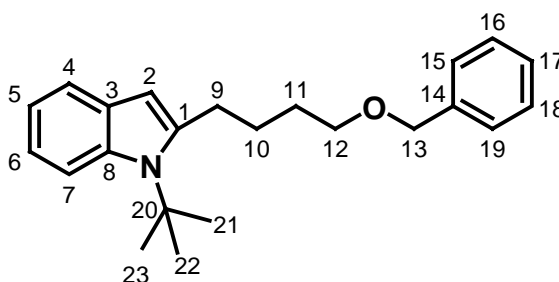
Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um Alkin **30** und *tert*-Butylamin zum Indol **146** umzusetzen. Für die Hydroaminierung wurden 4.0 mmol Amin verwendet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) lieferte das Indol **146** (197 mg, 0.78 mmol, 39 %) als braunen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.65-1.82 (m, 4 H) [H-12/13], 1.77 (s, 9 H) [H-16/17/18], 2.15-2.19 (m, 2 H), 2.25-2.27 (m, 2 H) [H-11/14], 5.79 (quin, *J* = 1.9 Hz, 1 H) [H-10], 6.16 (d, *J* = 0.6 Hz, 1 H) [H-2], 7.03 (td, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1 H) [H-5], 7.09 (td, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1 H) [H-6], 7.51 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1 H) [H-7], 7.63 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.9 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 22.8 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 25.5 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 30.9 (CH<sub>3</sub>) [C-16/17/18], 32.6 (CH<sub>2</sub>) [C-14], 58.4 (C) [C-15], 103.4 (CH) [C-2], 114.7 (CH) [C-7], 118.9 (CH) [C-6], 120.0 (CH) [C-5], 120.2 (CH) [C-4], 128.1 (CH) [C-10], 129.2 (C) [C-3], 134.7 (C) [C-1], 136.9 (C) [C-8], 144.6 (C) [C-9] ppm. IR: ν = 2992, 2934, 2836, 1530, 1473, 1455, 1397, 1370, 1319, 1291, 1199, 784, 752, 735 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 254 (87) [*M*<sup>+</sup>], 197 (100), 169 (60), 154 (16), 130 (21), 117 (38), 103 (2), 79 (8). HRMS: ber. (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N) 253.1831; gef. 253.1828. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N (253.4): ber. C 85.32, H 9.15, N 5.53; gef. C 84.75, H 8.79, N 5.01.

**2-(4-Benzyloxy-butyl)-1-*tert*-butyl-indol****Indol 147**C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO

Mol.Masse: 335.4825

Ex.Masse: 335.2249

C (82.34). H (8.71). N (4.18). O (4.77)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um Alkin **42** und *tert*-Butylamin zum Indol **147** umzusetzen. Für die Hydroaminierung wurden 4.0 mmol Amin verwendet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das Indol **147** (470 mg, 1.40 mmol, 70 %) als grauen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.66-1.88 (m, 4 H) [H-10/11], 1.82 (s, 9 H) [H-21/22/23], 2.97 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H) [H-9], 3.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H) [H-12], 4.50 (s, 2 H) [H-13], 6.28 (s, 1 H) [H-2], 7.01 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1 H) [H-6], 7.06 (td, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1 H) [H-5], 7.25-7.34 (m, 5 H) [H-15/16/17/18/19], 7.48 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1 H) [H-4], 7.66 (dd, *J* = 8.3, 0.3 Hz, 1 H) [H-7] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 29.7 (CH<sub>2</sub>)

[C-10], 31.3 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 31.5 (CH<sub>3</sub>) [C-21/22/23], 58.8 (C) [H-20], 70.1 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 72.9 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 102.8 (CH) [C-2], 114.5 (CH) [C-7], 118.6 (CH) [C-6], 119.8 (CH) [C-4/5], 127.5 (CH) [C-17], 127.6 (CH) [C-15/19], 128.3 (CH) [C-16/18], 129.1 (C) [C-3], 137.2 (C) [C-14], 138.6 (C) [C-8], 142.6 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 2932, 2857, 1604, 1538, 1454, 1400, 1368, 1288, 1202, 1103, 777, 732, 696 \text{ cm}^{-1}$ . MS (120°C):  $m/z$  (%) = 336 (48) [ $M^+ + H$ ], 279 (16), 188 (100), 173 (34), 170 (36), 166 (28), 144 (39), 131 (88), 103 (31), 95 (22), 91 (29), 82 (32). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO+H) 336.2327; gef. 336.2312. C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO (335.5): ber. C 82.34, H 8.71, N 4.18; gef. C 82.44, H 8.59, N 4.65.

### 1-*tert*-Butyl-5-methoxy-2-propyl-indol

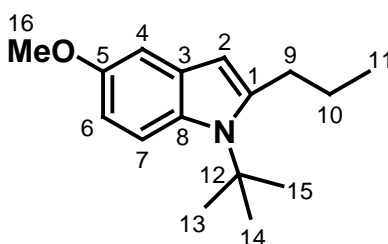
#### Indol 148

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO

Mol.Masse: 245.3599

Ex.Masse: 245.1780

C (78.32). H (9.45). N (5.71). O (6.52)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um Alkin **34** und *tert*-Butylamin zum Indol **148** umzusetzen. Für die Hydroaminierung wurden 4.0 mmol Amin verwendet. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE) lieferte das Indol **148** (320 mg, 1.30 mmol, 65 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.03$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H) [H-11], 1.74 (sex,  $J = 7.5$  Hz, 2 H) [H-10], 1.81 (s, 9 H) [H-13/14/15], 2.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H) [H-9], 3.82 (s, 3 H) [H-16], 6.20 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1 H) [H-2], 6.71 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1 H) [H-6], 6.96 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H) [H-4], 7.54 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H) [H-7] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.2$  (CH<sub>3</sub>) [C-11], 23.7 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 31.5 (CH<sub>3</sub>) [C-13/14/15], 33.7 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 55.7 (CH<sub>3</sub>) [C-16], 58.6 (C) [C-12], 101.5 (CH) [C-2], 102.4 (CH) [C-6], 109.5 (CH) [C-4], 115.1 (CH) [C-7], 129.6 (C) [C-3], 132.3 (C) [C-8], 143.5 (C) [C-1], 153.1 (C) [C-5] ppm. IR:  $\nu = 2958, 2872, 2829, 1615, 1577, 1472, 1434, 1368, 1210, 1176, 1130, 1040, 833 \text{ cm}^{-1}$ . MS (70°C):  $m/z$  (%) = 246 (28) [ $M^+ + H$ ], 189 (68), 174 (11), 160 (100), 146 (6), 117 (9). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO+H) 246.1858; gef. 246.1869. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO (245.4): ber. C 78.32, H 9.45, N 5.71; gef. C 78.13, H 9.14, N 6.03.

## 2-(4-Benzyloxy-butyl)-5-methoxy-1-(4-methoxy-phenyl)-indol

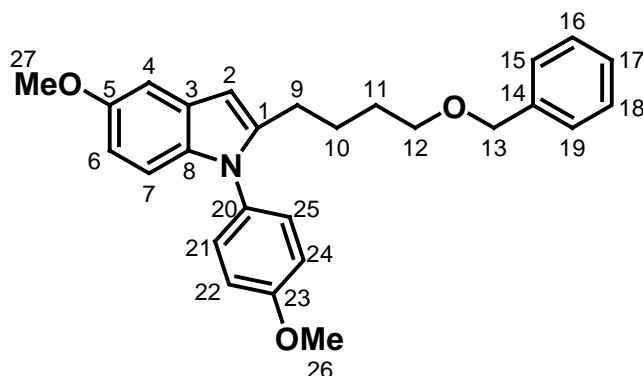
## Indol 149

C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>

Mol.Masse: 415.5241

Ex.Masse: 415.2147

C (78.04). H (7.03). N (3.37). O (11.55)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um Alkin **43** und 4-Methoxy-anilin zum Indol **149** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das Indol **149** (674 mg, 1.62 mmol, 81 %) als braunen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.57-1.70 (m, 4 H) [H-10/11], 2.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H) [H-9], 3.41 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H) [H-12], 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H) [H-26/27], 4.44 (s, 2 H) [H-13], 6.31 (s, 1 H) [H-2], 6.72 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1 H) [H-6], 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H) [H-7], 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H) [H-22/24], 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H) [H-4], 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H) [H-21/25], 7.24-7.35 (m, 5 H) [H-15/16/17/18/19] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.4 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 26.8 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 29.3 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 55.5 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>) [C-26/27], 70.0 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 72.8 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 99.6 (CH) [C-2], 101.8 (CH) [C-6], 110.6 (CH) [C-4], 110.7 (CH) [C-7], 114.5 (CH) [C-22/24], 127.4 (CH) [C-17], 127.5 (CH) [C-15/19], 128.2 (C) [C-8], 128.3 (CH) [C-16/18], 129.3 (CH) [C-21/25], 130.7 (C) [C-3], 133.9 (C) [C-20], 138.6 (C) [C-14], 142.4 (C) [C-1], 154.3 (C) [C-5], 158.9 (C) [C-23] ppm. IR: ν = 3011, 2937, 2867, 2799, 1614, 1578, 1511, 1477, 1448, 1247, 1212, 1166, 1099, 1084, 1033, 836, 802, 759, 703 cm<sup>-1</sup>. MS (150°C): *m/z* (%) = 416 (62) [*M*<sup>+</sup>+H], 324 (100), 309 (34), 267 (51), 252 (27), 235 (30), 225 (23), 188 (26), 144 (27), 136 (29), 131 (33), 121 (25), 107 (21), 91 (24), 71 (21). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>+H) 416.2226; gef. 416.2245. C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> (415.5): ber. C 78.04, H 7.03, N 3.37; gef. C 77.94, H 6.93, N 3.18.

2-Cyclopropyl-1-*p*-toluyl-5-trifluormethyl-indol

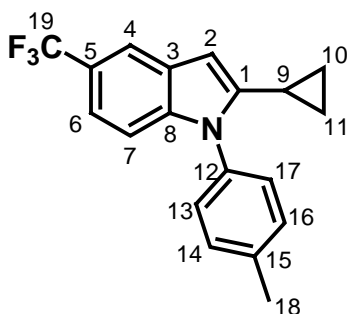
## Indol 150

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N

Mol.Masse: 315.3322

Ex.Masse: 315.1235

C (72.37). H (5.11). F (18.07). N (4.44)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um Alkin **33** und *p*-Toluidin zum Indol **150** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 40:1) lieferte das Indol **150** (428 mg, 1.36 mmol, 68 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.76-0.80 (m, 2 H), 0.82-0.91 (m, 2 H) [H-10/11], 1.63-1.70 (m, 1 H) [H-9], 2.46 (s, 3 H) [H-18], 6.23 (s, 1 H) [H-2], 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H) [H-7], 7.27-7.35 (m, 5 H) [H-6/13/14/16/17], 7.82 (s, 1 H) [H-7] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.3 (CH) [C-9], 8.5 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 21.2 (CH<sub>3</sub>) [C-18], 97.6 (CH) [C-2], 110.0 (CH) [C-7], 117.3 (CH, *q*, *J* = 4 Hz) [C-6], 117.7 (CH, *q*, *J* = 4 Hz) [C-4], 122.3 (C, *q*, *J* = 32 Hz) [C-5], 125.5 (CF<sub>3</sub>, *q*, *J* = 271 Hz) [C-19], 127.3 (C) [C-3], 127.8 (CH) [C-13/17], 130.1 (CH) [C-14/16], 134.8 (C) [C-15], 138.1 (C) [C-12], 139.6 (C) [C-1], 146.2 (C) [C-8] ppm. IR: ν = 3012, 2925, 1613, 1557, 1515, 1452, 1328, 1275, 1151, 1106, 1054, 806 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NF<sub>3</sub>+H) 316.1313; gef. 316.1321. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NF<sub>3</sub> (315.3): ber. C 72.37, H 5.11, N 4.44; gef. C 72.47, H 5.00, N 4.32.

### 6-Benzhydrylidenamino-2-butyl-1-(4-methoxy-phenyl)-indol

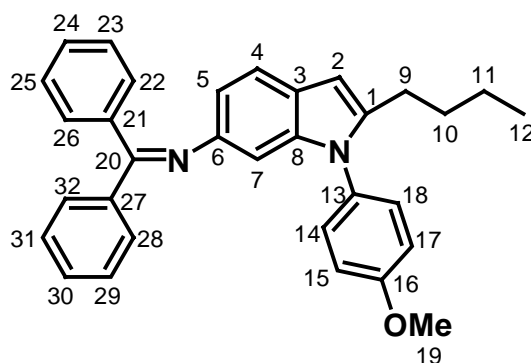
Indol **151**

C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O

Mol.Masse: 458.5934

Ex.Masse: 458.2358

C (83.81). H (6.59). N (6.11). O (3.49)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um Alkin **141** und 4-Methoxy-anilin zum Indol **151** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das Indol **151** (586 mg, 1.28 mmol, 64 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-12], 1.25-1.34 (m, 2H) [H-11], 1.49-1.57 (m, 2 H) [H-10], 2.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H) [H-9], 3.84 (s, 3 H) [H-19], 6.25 (d, *J* = 0.6 Hz, 1 H) [H-2], 6.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H) [H-7], 6.62 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1 H) [H-5], 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H) [H-15/17], 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H) [H-14/18], 7.08-7.13 (m, 2 H) [H-28/32], 7.21-7.29 (m, 3 H) [H-29/30/31], 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H) [H-4], 7.34-7.41 (m, 3 H) [H-23/24/25], 7.69 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2 H) [H-22/26] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.8 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 22.4 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 26.7 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 30.6 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 55.5 (CH<sub>3</sub>) [C-19], 99.3 (CH) [C-2], 103.4 (CH) [C-7], 114.4 (CH) [C-15/17], 115.7 (CH) [C-5], 119.1 (CH) [C-4], 124.5 (C) [C-3], 127.9 (CH) [C-29/31], 128.0 (CH) [C-23/25], 128.1 (CH) [C-30], 129.1 (CH) [C-22/26], 129.1 (CH) [C-14/18], 129.6 (CH) [C-28/32], 130.2 (CH) [C-24], 130.5 (C) [C-13], 137.1 (C) [C-27], 138.7 (C) [C-21], 140.4 (C) [C-8], 142.0 (C) [C-1], 145.1 (C) [C-6], 158.7 (C) [C-16], 166.8 (C) [C-20] ppm. IR: ν = 3056, 2954, 2929, 2859, 1607, 1511, 1444, 1244, 1032, 833, 815, 766, 693 cm<sup>-1</sup>. MS (180°C): *m/z* (%) = 458 (100) [*M*<sup>+</sup>], 415 (24), 287 (16), 272 (12), 210 (9), 204 (9), 91 (9). HRMS: ber. (C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O) 458.2358; gef. 458.2356.

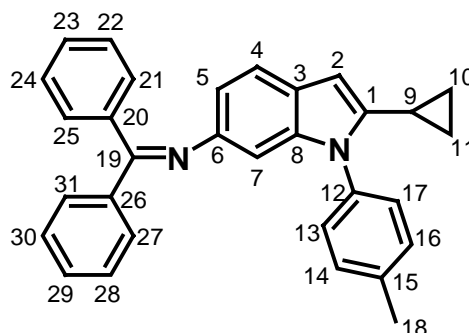
[HMQC und HMBC ebenfalls gemessen]

**6-Benzhydrylidenamino-2-cyclopropyl-1-*p*-toluyl-indol****Indol 152**C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>

Mol.Masse: 426.5515

Ex.Masse: 426.2096

C (87.29). H (6.14). N (6.57)



Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um Alkin **142** und 4-Methoxy-anilin zum Indol **152** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) lieferte das Indol **152** (640 mg, 1.50 mmol, 75 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.70-0.83 (m, 4 H) [H-10/11], 1.59-1.66 (m, 1 H) [H-9], 2.40 (s, 3 H) [H-18], 6.05 (s, 1 H) [H-2], 6.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H) [H-7], 6.64 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1 H) [H-5], 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H) [H-14/16], 7.11 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2 H) [H-13/17], 7.19-7.42 (m, 9 H) [H-4/22/23/24/27/28/29/30/31], 7.68-7.70 (m, 2 H) [H-21/25] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.2 (CH<sub>2</sub>) [C-10/11], 8.4 (CH) [C-9], 21.1 (CH<sub>3</sub>) [C-18], 96.9 (CH) [C-2], 103.2 (CH) [C-7], 115.9 (CH) [C-5], 119.3 (CH) [C-4], 124.4 (C) [C-3], 127.6 (CH) [C-13/17], 127.9 (CH) [C-28/30], 128.0 (CH) [C-22/24], 128.1 (CH) [C-29], 129.1 (CH) [C-21/25], 129.7 (CH) [C-14/16/27/31], 130.2 (CH) [C-23], 135.4 (C) [C-15], 137.0 (C) [C-26], 137.2 (C) [C-20], 138.4 (C) [C-12], 140.4 (C) [C-8], 143.8 (C) [C-1], 145.4 (C) [C-6], 166.9 (C) [C-19] ppm. IR: ν = 3024, 1659, 1595, 1567, 1514, 1444, 1296, 811, 693 cm<sup>-1</sup>. MS (180°C): *m/z* (%) = 427 (100) [*M*<sup>+</sup>+H], 350 (29), 247 (50), 231 (31), 136 (34). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>+H) 427.2174; gef. 427.2190.

[HMQC und HMBC ebenfalls gemessen]

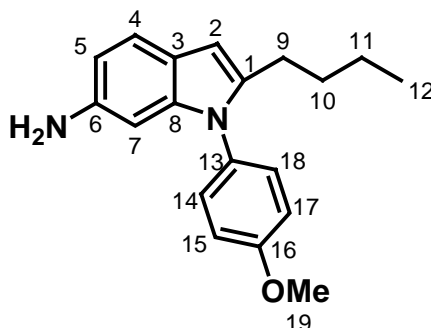
**Abspaltung der Benzophenonimineinheit, Allgemeine Vorschrift C:** In einen Rundkolben wurden nacheinander das Indolin (1.0 mmol), THF (3.5 mL) und HCl (2 N, 0.35 mL) gegeben. Das Ganze wurde bei 25°C für 30 min gerührt (DC-Kontrolle) und anschließend mit KOH (2 N) und *tert*-Butylmethylether versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

**6-Amino-2-butyl-1-(4-methoxy-phenyl)-indol****Indol 153**C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O

Mol.Masse: 294.3908

Ex.Masse: 294.1732

C (77.52). H (7.53). N (9.52). O (5.43)



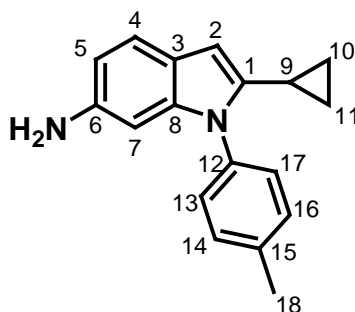
Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus dem Indol **151** das Indolin **153** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) konnte das Indolin **153** (250 mg, 0.85 mmol, 85 %) als hellgelbes Öl isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-12], 1.23-1.34 (m, 2 H) [H-11], 1.52 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2 H) [H-10], 2.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H) [H-9], 3.86 (s, 3 H) [H-19], 6.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H) [H-2], 6.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H) [H-7], 6.52 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H) [H-5], 7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H) [H-15/17], 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H) [H-14/18], 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.8 (CH<sub>3</sub>) [C-12], 22.3 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 26.6 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 30.7 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 55.4 (CH<sub>3</sub>) [C-19], 96.0 (CH) [C-2], 99.4 (CH) [C-7], 110.3 (CH) [C-5], 114.5 (CH) [C-15/17], 120.1 (CH) [C-4], 121.2 (C) [C-3], 129.4 (CH) [C-14/18], 130.9 (C) [C-13], 139.7 (C) [C-8], 140.1 (C) [C-1], 141.3 (C) [C-6], 158.8 (C) [C-16] ppm. IR: ν = 3435, 3353, 2954, 2929, 2859, 1622, 1510, 1493, 1455, 1243, 1032, 805 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O+H+CH<sub>3</sub>CN) 336.2076; gef. 336.2073. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (294.4): ber. C 77.52, H 7.53, N 9.52; gef. C 76.98, H 7.43, N 9.89.

**6-Amino-2-cyclopropyl-1-p-toluyll-indol****Indol 154**C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>

Mol.Masse: 262.3489

Ex.Masse: 262.1470

C (82.41). H (6.92). N (10.68)



Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um aus dem Indol **152** das Indolin **154** zu synthetisieren. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1) konnte das Indolin **154** (226 mg, 0.86 mmol, 86 %) als farbloses Öl isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.67-0.83 (m, 4 H) [H-10/11], 1.58-1.65 (m, 1 H) [H-9], 2.44 (s, 3 H) [H-18], 6.06 (br. s, 1 H) [H-2], 6.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H) [H-7], 6.52 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H) [H-5], 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H) [H-4], 7.31 (br. s, 4 H) [H-

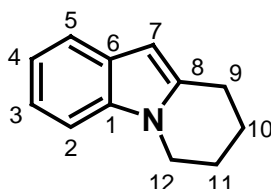
13/14/16/17] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.9 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/11], 8.3 (CH) [C-9], 21.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-18], 95.9 (CH) [C-2], 97.1 (CH) [C-7], 110.5 (CH) [C-5], 120.3 (CH) [C-4], 121.1 (C) [C-3], 127.9 (CH) [C-13/17], 129.8 (CH) [C-14/16], 135.8 (C) [C-15], 137.1 (C) [C-8], 139.4 (C) [C-12], 141.5 (C) [C-1], 142.1 (C) [C-6] ppm. IR:  $\nu$  = 3429, 3351, 3006, 2919, 1623, 1513, 1492, 1453, 1399, 1241, 1124, 1020, 804  $\text{cm}^{-1}$ . MS (110°C):  $m/z$  (%) = 263 (100) [ $M^+ + \text{H}$ ], 262 (29) [ $M^+$ ], 246 (19), 235 (36), 219 (18), 157 (13), 145 (31), 121 (14), 91 (9). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2 + \text{H}$ ) 263.1548; gef. 263.1546.

**Intramolekulare Hydroaminierung, Ringschluß zu den Indolen, Allgemeine Vorschrift D:** Das Aminoalkin (1.0 mmol) und eine Lösung von  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  (0.10 mL,  $c$  = 0.48 mol/L in Toluol, 0.05 mmol, 5.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 4-48 h auf 110°C erwärmt (DC-Kontrolle). Zu der auf 25°C abgekühlten, braunen Reaktionsmischung wurden nacheinander  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (46 mg, 0.05 mmol, 5.0 mol %), 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid (34 mg, 0.1 mmol, 10.0 mol %),  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (168 mg, 1.5 mmol) und 1,4-Dioxan (2.5 mL) gegeben. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr wieder verschlossen und für weitere 12 h auf 110°C erwärmt (DC-Kontrolle). Zur abgekühlten Reaktionsmischung wurden Wasser und *tert*-Butylmethylether gegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Anschließend wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

### 8,9,10,11-Tetrahydro-pyrido[1,2-*a*]indol\*

#### Indol 159

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}$   
Mol.Masse: 171.2383  
Ex.Masse: 171.1048  
C (84.17). H (7.65). N (8.18)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Aminoalkin **155** zum Indol **159** umzusetzen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 6 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) lieferte das Indol **159** (116 mg, 0.68 mmol, 68 %) als hellgelbes Öl.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.81-1.90 (m, 2 H) [H-10], 2.01-2.10 (m, 2 H) [H-11], 2.95 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H) [H-9], 4.00 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H) [H-12], 6.17 (s, 1 H) [H-7], 7.06 (td,  $J$  = 7.0, 1.1 Hz, 1 H) [H-3], 7.11 (td,  $J$  = 7.2, 1.2 Hz, 1 H) [H-4], 7.23 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H) [H-5], 7.51 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H) [H-2] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 23.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 24.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 42.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-12], 97.5 (CH) [C-7], 108.5 (CH) [C-2], 119.5 (CH) [C-3], 119.5 (CH) [C-5], 120.1 (CH) [C-4], 128.2 (C) [C-6], 136.3 (C) [C-1], 137.1 (C) [C-2] ppm. IR:  $\nu$  = 3044, 2945, 2861, 2835, 1609, 1574, 1476, 1454, 1414, 1360, 1329, 1317, 1303, 1269, 1250, 1229, 1162, 1132, 1109, 1088, 1065, 1011, 992, 962, 918, 901, 866, 822, 767, 742, 729, 701, 667  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 171 (100) [ $M^+$ ], 154 (20), 143 (36), 130 (17), 128 (15), 117 (18), 115 (22), 90 (14). HRMS: ber. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}$ ) 171.1048;



gef. 171.1048. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N (171.2): ber. C 84.17, H 7.65, N 8.18; gef. C 84.35, H 7.28, N 8.10.

#### 4-Methyl-8,9,10,11-tetrahydro-pyrido[1,2-*a*]indol\*

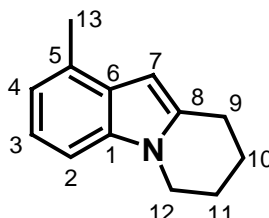
##### Indol 160

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N

Mol.Masse: 185.2649

Ex.Masse: 185.1204

C (84.28). H (8.16). N (7.56)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Aminoalkin **156** zum Indol **160** umzusetzen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 48 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) lieferte das Indol **160** (98 mg, 0.53 mmol, 53 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.82-1.90 (m, 2 H) [H-10], 2.02-2.10 (m, 2 H) [H-11], 2.50 (s, 3 H) [H-13], 2.97 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H) [H-9], 4.01 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H) [H-12], 6.19 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H) [H-7], 6.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H) [H-2], 7.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) [H-3], 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.7 (CH<sub>3</sub>) [C-13], 21.3 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 23.5 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 24.3 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 42.4 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 96.0 (CH) [C-7], 106.2 (CH) [C-2], 119.8 (CH) [C-3], 120.3 (CH) [C-4], 127.9 (C) [C-6], 128.9 (C) [C-5], 135.9 (C) [C-1], 136.5 (C) [C-8] ppm. IR: ν = 3047, 2938, 2863, 1584, 1538, 1493, 1476, 1427, 1414, 1363, 1319, 1286, 1255, 1236, 1193, 1153, 1135, 1090, 1078, 1065, 959, 939, 862, 827, 787, 745, 713 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 185 (100) [M<sup>+</sup>], 184 (91), 177 (14), 170 (22), 157 (24), 156 (31), 149 (18), 142 (37), 128 (19), 115 (32), 77 (9). HRMS: ber. (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N) 185.1204; gef. 185.1204. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N (185.3): ber. C 84.28, H 8.16, N 7.56; gef. C 83.89, H 7.91, N 7.27.

#### 5-Methoxy-8,9,10,11-tetrahydro-pyrido[1,2-*a*]indol\*

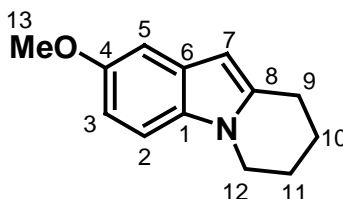
##### Indol 161

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO

Mol.Masse: 201.2643

Ex.Masse: 201.1154

C (77.58). H (7.51). N (6.96). O (7.95)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Aminoalkin **128** zum Indol **161** umzusetzen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 6 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) lieferte das Indol **161** (151 mg, 0.75 mmol, 75 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.82-1.90 (m, 2 H) [H-10], 2.02-2.06 (m, 2 H) [H-11], 2.93 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H) [H-9], 3.83 (s, 3 H) [H-13], 3.97 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H) [H-12], 6.10 (s, 1 H) [H-7], 6.77 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1 H) [H-3], 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H) [H-5], 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) [H-2] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 23.4 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 24.2 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 42.3 (CH<sub>2</sub>)

[C-12], 55.9 (CH<sub>3</sub>) [C-13], 97.2 (CH) [C-7], 102.0 (CH) [C-3], 109.1 (CH) [C-5], 109.9 (CH) [C-2], 128.6 (C) [C-6], 131.7 (C) [C-1], 137.8 (C) [C-8], 154.3 (C) [C-4] ppm. IR:  $\nu = 2958, 2929, 2830, 1613, 1578, 1483, 1474, 1437, 1419, 1364, 1346, 1327, 1316, 1285, 1268, 1237, 1204, 1157, 1129, 1110, 1035, 992, 961, 940, 884, 842, 822, 795, 767, 739, 688 \text{ cm}^{-1}$ . MS (80°C):  $m/z$  (%) = 201 (100) [ $M^+$ ], 186 (54), 170 (15), 158 (39), 156 (16), 143 (9), 130 (52), 116 (17), 101 (6), 91 (7), 77 (7), 65 (4). HRMS: ber. (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO) 201.1153; gef. 201.1153. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO (201.1): ber. C 77.58, H 7.51, N 6.96; gef. C 77.05, H 7.07, N 7.80.

### 5-Trifluormethyl-8,9,10,11-pyrido[1,2-*a*]indol\*

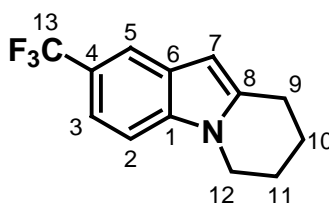
#### Indol 162

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N

Mol.Masse: 239.2363

Ex.Masse: 239.0922

C (65.27). H (5.06). F (23.82). N (5.85)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Aminoalkin **127** zum Indol **162** umzusetzen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 6 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) lieferte das Indol **162** (185 mg, 0.77 mmol, 77 %) als braunes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.82\text{-}1.92$  (m, 2 H) [H-10], 2.02-2.11 (m, 2 H) [H-11], 3.00 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H) [H-9], 4.03 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H) [H-12], 6.25 (s, 1 H) [H-7], 7.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H) [H-2], 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H) [H-3], 7.80 (s, 1 H) [H-5] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.9$  (CH<sub>2</sub>) [C-9], 23.2 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 24.2 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 42.5 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 98.5 (CH) [C-7], 108.6 (CH) [C-2], 116.8 (CH, q,  $J = 4$  Hz) [C-3], 117.1 (CH, q,  $J = 4$  Hz) [C-5], 121.9 (C, q,  $J = 32$  Hz) [C-4], 125.6 (CF<sub>3</sub>, q,  $J = 270$  Hz) [C-13], 127.5 (C) [C-6], 137.5 (C) [C-8], 139.0 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 2958, 2875, 1618, 1543, 1450, 1412, 1373, 1343, 1319, 1265, 1220, 1153, 1133, 1098, 1052, 963, 920, 896, 885, 844, 824, 805, 781, 750, 712, 679, 657 \text{ cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 239 (91) [ $M^+$ ], 238 (64), 220 (34), 221 (41), 198 (38), 171 (61), 170 (100), 143 (48), 142 (45), 115 (41). HRMS: ber. (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NF<sub>3</sub>) 239.0921; gef. 239.0921. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NF<sub>3</sub> (239.2): ber. C 65.27, H 5.06, N 5.85; gef. C 65.85, H 4.94, N 5.62.

### 4-Methyl-cyclopenta[1,2-*a*]indol\*

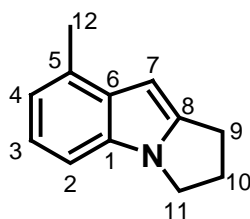
#### Indol 164

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N

Mol.Masse: 171.2383

Ex.Masse: 171.1048

C (84.17). H (7.65). N (8.18)



Die allgemeine Vorschrift **D** wurde verwendet, um das Aminoalkin **124** zum Indol **164** umzusetzen. Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 4 h. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 30:1) lieferte das Indol **164** (90 mg, 0.53 mmol, 53

%) als hellgelbes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.51 (s, 3 H) [H-12], 2.57 (quin,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H) [H-10], 3.00 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H) [H-9], 4.02 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H) [H-11], 6.16 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1 H) [H-7], 6.85 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H) [H-2], 7.02 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H) [H-3], 7.07 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H) [H-4] ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.8 ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 24.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 27.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-9], 43.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 90.7 (CH) [C-7], 107.0 (CH) [C-2], 119.3 (CH) [C-3], 120.2 (CH) [C-4], 129.6 (C) [C-6], 132.3 (C) [C-5], 133.0 (C) [C-1], 143.8 (C) [C-8] ppm. IR:  $\nu$  = 3048, 2975, 2899, 1605, 1575, 1542, 1494, 1454, 1429, 1407, 1369, 1346, 1299, 1280, 1233, 1164, 1148, 1116, 1071, 1034, 998, 975, 938, 745  $\text{cm}^{-1}$ . MS (25°C):  $m/z$  (%) = 171 (100) [ $M^+$ ], 156 (22), 142 (28), 128 (25), 115 (29), 77 (17). HRMS: ber. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}$ ) 171.1048; gef. 171.1048.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}$  (171.2): ber. C 84.17, H 7.65, N 8.18; gef. C 84.04, H 8.00, N 8.21.

## 6.7. MECHANISTISCHE UNTERSUCHUNGEN (4.6.)

### 6.7.1. HYDROAMINIERUNG UND REDUKTION DER MONOACETYLENE

**Hydroaminierung, Reduktion mit NaBH<sub>3</sub>CN und ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O, Allgemeine Vorschrift A:** Das Alkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (514 mg, 4.80 mmol), und eine Lösung von Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (0.84 mL, *c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.2 mmol, 5.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 24 h auf 110°C erwärmt. Nach erfolgreicher Hydroaminierung (DC-Kontrolle) wurde die abgekühlte Reaktionsmischung mit NaBH<sub>3</sub>CN (503 mg, 8.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (4.0 mL, *c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 4.0 mmol) versetzt und für weitere 12 h bei 25°C gerührt. Anschließend wurden 2.0 M HCl (10.0 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) zugegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) extrahiert und dann mit 2.0 M KOH auf pH 12 gebracht. Diese Phase wurde nochmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 2.0 M KOH, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

#### (1-Thiophen-2-ylmethyl-butyl)-*p*-toluyl-amin

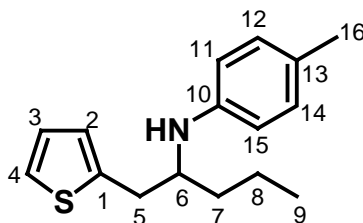
**Amin 167**

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NS

Mol.Masse: 259.4096

Ex.Masse: 259.1395

C (74.08). H (8.16). N(5.40). S (12.36)



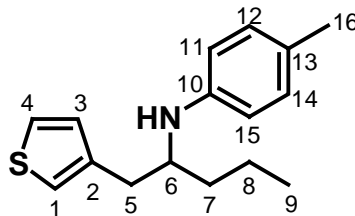
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **16** zum Amin **167** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) lieferte das Amin **167** (868 mg, 3.35 mmol, 84 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H) [H-9], 1.35-1.55 (m, 4 H) [H-7/8], 2.23 (s, 3 H) [H-16], 2.99 (dd, *J* = 14.7, 4.6 Hz, 1 H) [H-5], 3.06 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1 H) [H-5'], 3.60 (quin, *J* = 5.3 Hz, 1 H) [H-6], 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-11/15], 6.78 (dd, *J* = 3.1, 0.6 Hz, 1 H) [H-2], 6.93 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1 H) [H-3], 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H) [H-12/14], 7.13 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1 H) [H-4] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 19.4 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-16], 34.0 (CH<sub>2</sub>) [C-5], 36.4 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 53.5 (CH) [C-6], 113.4 (CH) [C-11/15], 123.8 (CH) [C-2], 125.9 (CH) [C-3], 126.3 (C) [C-13], 126.7 (CH) [C-4], 129.8 (CH) [C-12/14], 140.5 (C) [C-1], 145.1 (C) [C-10] ppm. IR: ν = 3401, 3016, 2956, 2927, 2869, 1616, 1516, 1436, 1317, 1300, 1257, 1150, 804, 690 cm<sup>-1</sup>. MS (50°C): *m/z* (%) = 260 (7) [*M*<sup>+</sup>+H], 202 (4), 162 (100), 132 (9), 120 (12), 97 (11), 79 (4). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NS+H) 260.1473; gef. 260.1467. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NS (259.4): ber. C 74.08, H 8.16, N 5.40; gef. C 74.17, H 7.99, N 5.47.

**(1-Thiophen-3-ylmethyl-butyl)-*p*-toluyl-amin****Amin 168**C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NS

Mol.Masse: 259.4096

Ex.Masse: 259.1395

C (74.08). H (8.16). N(5.40). S (12.36)



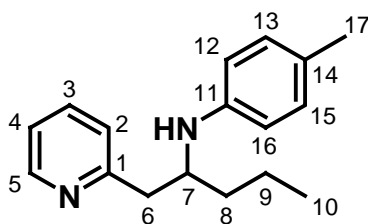
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **51** zum Amin **168** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) lieferte das Amin **168** (887 mg, 3.42 mmol, 85 %) als farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H) [H-9], 1.26-1.49 (m, 4 H) [H-7/8], 2.23 (s, 3 H) [H-16], 2.81 (dd, *J* = 14.2, 4.8 Hz, 1 H) [H-5], 2.88 (dd, *J* = 14.1, 6.0 Hz, 1 H) [H-5'], 3.59 (quin, *J* = 5.3 Hz, 1 H) [H-6], 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-11/15], 6.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H) [H-4], 6.93 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H) [H-1], 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) [H-12/14], 7.23 (dd, *J* = 5.0, 3.1 Hz, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.1 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-16], 34.3 (CH<sub>2</sub>) [C-5], 36.6 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 53.0 (CH) [C-6], 113.3 (CH) [C-11/15], 121.8 (CH) [C-1], 125.1 (CH) [C-4], 126.1 (C) [C-13], 129.0 (CH) [C-3], 129.8 (CH) [C-12/14], 138.7 (C) [C-2], 145.3 (C) [C-10] ppm. IR: ν = 3401, 3016, 2955, 2927, 2868, 1616, 1516, 1455, 1318, 1300, 1257, 1143, 805, 773 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 259 (3) [*M*<sup>+</sup>], 258 (7), 225 (7), 161 (100), 132 (11), 118 (10), 105 (4), 97 (9). HRMS: ber. (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N) 259.1395; gef. 259.1394. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N (259.4): ber. C 74.08, H 8.16, N 5.40; gef. C 74.33, H 7.86, N 5.43.

**(1-Pyridin-2-ylmethyl-butyl)-*p*-toluyl-amin****Amin 75**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>

Mol.Masse: 254.3700

Ex.Masse: 254.1783

C (80.27). H (8.72). N (11.01)



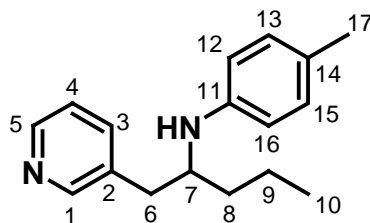
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **2** zum Amin **75** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) lieferte das Amin **39** (853 mg, 3.35 mmol, 84 %) als farbloses Öl. (Zu den spektroskopischen Daten siehe Kapitel 6.3.)

**(1-Pyridin-3-ylmethyl-butyl)-*p*-toluyl-amin****Amin 169**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>

Mol.Masse: 254.3700

Ex.Masse: 254.1783

C (80.27). H (8.72). N (11.01)



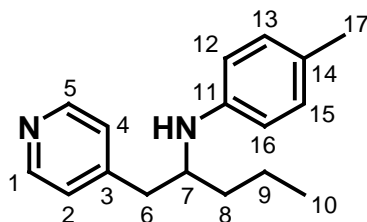
Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **49** zum Amin **169** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte das Amin **169** (824 mg, 3.24 mmol, 81 %) als hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H) [H-10], 1.25-1.50 (m, 4 H) [H-8/9], 2.23 (s, 3 H) [H-17], 2.78 (dd, *J* = 13.8, 5.0 Hz, 1 H) [H-6], 2.83 (dd, *J* = 13.7, 6.1 Hz, 1 H) [H-6'], 3.61 (m, 1 H) [H-7], 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-12/16], 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) [H-13/15], 7.19 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1 H) [H-4], 7.46 (dt, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1 H) [H-3], 8.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H) [H-1], 8.45 (dd, *J* = 4.7, 1.2 Hz, 1 H) [H-5] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.9 (CH<sub>3</sub>) [C-10], 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-17], 36.4 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 37.2 (CH<sub>2</sub>) [C-6], 53.4 (CH) [C-7], 113.2 (CH) [C-12/16], 123.1 (CH) [C-4], 126.3 (C) [C-14], 129.9 (CH) [C-13/15], 134.0 (C) [C-2], 136.9 (CH) [C-3], 145.0 (C) [C-11], 147.6 (CH) [C-5], 150.7 (CH) [C-1] ppm. IR: ν = 3293, 3024, 2955, 2928, 2869, 1616, 1517, 1423, 1319, 1302, 1259, 1182, 1113, 805, 714 cm<sup>-1</sup>. MS (25°C): *m/z* (%) = 254 (9) [*M*<sup>+</sup>], 162 (100), 133 (12), 120 (14), 106 (8), 92 (7), 78 (5). HRMS: ber. (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>) 254.1783; gef. 254.1780. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (254.4): ber. C 80.27, H 8.72, N 11.01; gef. C 79.72, H 9.09, N 10.63.

**(1-Pyridin-4-ylmethyl-butyl)-*p*-toluyl-amin****Amin 170**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>

Mol.Masse: 254.3700

Ex.Masse: 254.1783

C (80.27). H (8.72). N (11.01)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **52** zum Amin **170** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) lieferte das Amin **170** (836 mg, 3.29 mmol, 82 %) als gelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H) [H-10], 1.29-1.54 (m, 4 H) [H-8/9], 2.27 (s, 3 H) [H-17], 2.83 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H) [H-6], 3.68 (m, 1 H) [H-7], 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-12/16], 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) [H-13/15], 7.12 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H) [H-2/4], 8.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H) [H-1/5] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.9 (CH<sub>3</sub>) [C-10], 19.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-17], 36.5 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 39.6 (CH<sub>2</sub>) [C-6], 53.1 (CH) [C-7], 113.3 (CH) [C-12/16], 124.9 (CH) [C-2/4], 126.5 (C) [C-14], 129.9 (CH) [C-13/15], 144.9 (C) [C-11], 147.8 (C) [C-3], 149.5 (CH) [C-1/5] ppm. IR: ν = 3293, 3021, 2956, 2928, 2869, 1616, 1600, 1517, 1415, 1319, 1302, 1259, 1244, 994, 803 cm<sup>-1</sup>. MS

(80°C):  $m/z$  (%) = 255 (19) [ $M^+ + H$ ], 254 (2) [ $M^+$ ], 211 (16), 162 (100), 133 (10), 121 (29), 107 (12), 93 (38), 79 (5). HRMS: ber. ( $C_{17}H_{22}N_2$ ) 254.1782; gef. 254.1787.  $C_{17}H_{22}N_2$  (254.4): ber. C 80.27, H 8.72, N 11.01; gef. C 79.99, H 8.04, N 10.74.

### [1-(3-Phenyl-isoxazol-5-ylmethyl)-butyl]-*p*-toluyl-amin

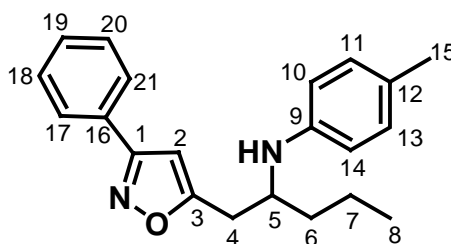
#### Amin 171

$C_{21}H_{24}N_2O$

Mol.Masse: 320.1889

Ex.Masse: 320.4281

C (78.71). H (7.55). N(8.74). O (4.99)



Die allgemeine Vorschrift **A** wurde verwendet, um das Alkin **50** zum Amin **171** umzusetzen. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das Amin **171** (482 mg, 1.51 mmol, 38 %) als hellbraunen Feststoff.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H) [H-8], 1.36-1.62 (m, 4 H) [H-6/7], 2.24 (s, 3 H) [H-15], 3.00 (dd,  $J$  = 15.3, 5.6 Hz, 1 H) [H-4], 3.04 (dd,  $J$  = 15.3, 5.3 Hz, 1 H) [H-4'], 3.76 (m, 1 H) [H-5], 6.31 (s, 1 H) [H-2], 6.57 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H) [H-10/14], 7.00 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H) [H-11/13], 7.41-7.45 (m, 3 H) [H-18/19/20], 7.76-7.79 (m, 2 H) [H-17/21] ppm.  $^{13}C$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 13.9 ( $CH_3$ ) [C-8], 19.3 ( $CH_2$ ) [C-7], 20.3 ( $CH_3$ ) [C-15], 31.5 ( $CH_2$ ) [C-4], 36.8 ( $CH_2$ ) [C-6], 51.8 (CH) [C-5], 100.5 (CH) [C-2], 113.5 (CH) [C-10/14], 126.7 (CH) [C-17/21], 126.8 (C) [C-12], 128.8 (CH) [C-18/20], 129.2 (C) [C-16], 129.8 (CH) [C-19], 129.9 (CH) [C-11/13], 144.7 (C) [C-9], 162.3 (C) [C-1], 171.1 (C) [C-3] ppm. IR:  $\nu$  = 3372, 3125, 3024, 2956, 2916, 2870, 1614, 1515, 1471, 1408, 1297, 1256, 807, 766, 689  $cm^{-1}$ . MS (70°C):  $m/z$  (%) = 320 (16) [ $M^+$ ], 277 (5), 254 (5), 162 (100), 144 (12), 133 (13), 120 (27), 106 (9), 92 (7), 79 (5). HRMS: ber. ( $C_{21}H_{24}N_2O$ ) 320.1889; gef. 320.1888.  $C_{21}H_{24}N_2O$  (320.4): ber. C 78.71, H 7.55, N 8.74; gef. C 78.53, H 7.30, N 8.41.

## 6.7.2. HYDROAMINIERUNG UND REDUKTION DER DIALKINE

**Hydroaminierung mit 1.1 eq *p*-Toluidin, Reduktion mit  $NaBH_3CN$  und  $ZnCl_2 \cdot Et_2O$ , Allgemeine Vorschrift B:** Das Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (471 mg, 4.40 mmol), und eine Lösung von  $Cp_2TiMe_2$  (1.69 mL,  $c$  = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 48 h auf 110°C erwärmt. Nach erfolgreicher Hydroaminierung (DC-Kontrolle) wurde die abgekühlte Reaktionsmischung mit  $NaBH_3CN$  (503 mg, 8.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und  $ZnCl_2 \cdot Et_2O$  (4.0 mL,  $c$  = 1.0 mol/L in  $Et_2O$ , 4.0 mmol) versetzt und für weitere 12 h bei 25°C gerührt. Anschließend wurden 2.0 M HCl (10.0 mL) und  $CH_2Cl_2$  (5.0 mL) zugegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (2x) extrahiert und dann mit 2.0 M KOH auf pH 12 gebracht. Diese Phase wurde nochmals mit  $CH_2Cl_2$  (2x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 2.0 M KOH, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch

Säulenchromatographie an Kieselgel (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

**Hydroaminierung mit 2.2 eq *p*-Toluidin, Reduktion mit NaBH<sub>3</sub>CN und ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O, Allgemeine Vorschrift C:** Das Bisalkin (4.00 mmol), *p*-Toluidin (942 mg, 8.80 mmol), und eine Lösung von Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (1.69 mL, *c* = 0.24 mol/L in Toluol, 0.4 mmol, 10.0 mol %) wurden in ein mit Teflon-Hahn verschließbares Schlenk-Rohr gefüllt. Anschließend wurde das Schlenk-Rohr verschlossen und für 48 h auf 110°C erwärmt. Nach erfolgreicher Hydroaminierung (DC-Kontrolle) wurde die abgekühlte Reaktionsmischung mit NaBH<sub>3</sub>CN (1.01 mg, 16.0 mmol) in MeOH (10.0 mL) und ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (8.0 mL, *c* = 1.0 mol/L in Et<sub>2</sub>O, 8.0 mmol) versetzt und für weitere 12 h bei 25°C gerührt. Anschließend wurden 2.0 M HCl (10.0 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) zugegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) extrahiert und dann mit 2.0 M KOH auf pH 12 gebracht. Diese Phase wurde nochmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 2.0 M KOH, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (das verwendete Laufmittelgemisch ist bei den Verbindungen angegeben).

**[1-(3-Methyl-4-pent-1-ynyl-benzyl)-butyl]-*p*-toluyl-amin**

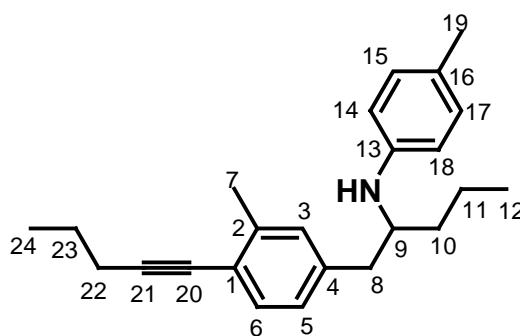
**Amin 172**

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N

Mol.Masse: 333.5096

Ex.Masse: 333.2456

C (86.43). H (9.37). N(4.20)



1.) Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um das Bisalkin **54** mit 1.1 eq *p*-Toluidin umzusetzen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (erst PE, dann PE/EtOAc, 20:1) konnten das Monoamin **172** (877 mg, 2.63 mmol, 66 %) sowie das 1:1-Gemisch der Diastereomere **173** und **174** (189 mg, 0.43 mmol, 11 %) als farblose Öle erhalten werden. Ferner wurde ein Teil des Eduktes **54** (147 mg, 0.66 mmol, 16 %) zurückisoliert.

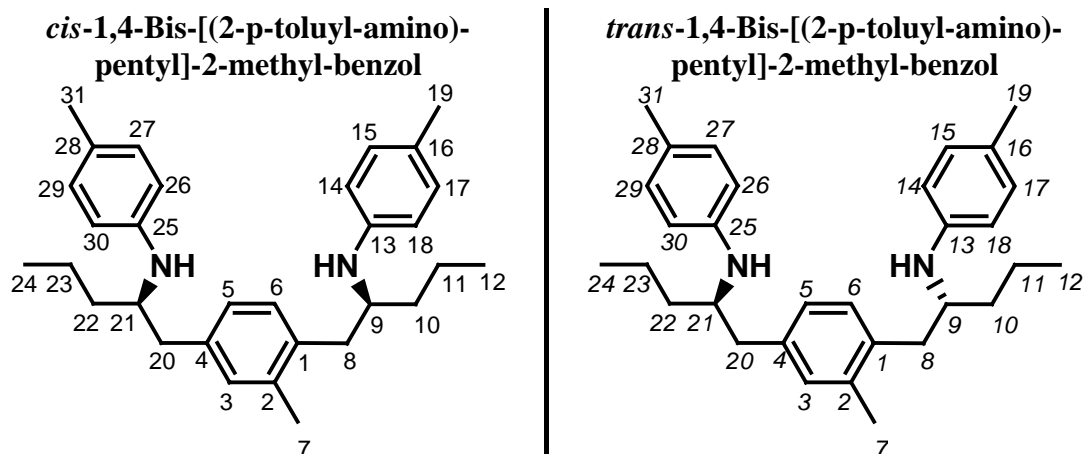
2.) Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um das Bisalkin **54** mit 2.2 eq *p*-Toluidin umzusetzen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (erst PE, dann PE/EtOAc, 20:1) konnten das Monoamin **172** (417 mg, 1.25 mmol, 31 %) und das 1:1-Gemisch der Diastereomere **173** und **174** (598 mg, 1.35 mmol, 34 %) als farblose Öle erhalten werden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H) [H-12], 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-24], 1.26-1.48 (m, 4 H) [H-10/11], 1.63 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2 H) [H-23], 2.24 (s, 3 H) [H-19], 2.39 (s, 3 H) [H-7], 2.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-22], 2.70 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1 H) [H-8], 2.79 (dd, *J* = 13.5, 4.6 Hz, 1 H) [H-8'], 3.55-3.59 (m, 1 H) [H-9], 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-14/18], 6.89 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H) [H-5], 6.96 (s, 1 H) [H-3],



6.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H) [H-15/17], 7.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H) [H-6] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.5$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-24], 14.0 ( $\text{CH}_3$ ) [C-12], 19.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11], 20.3 ( $\text{CH}_3$ ) [C-19], 20.7 ( $\text{CH}_3$ ) [C-7], 21.5 ( $\text{CH}_2$ ) [C-22], 22.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-23], 36.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10], 40.0 ( $\text{CH}_2$ ) [C-8], 53.6 ( $\text{CH}$ ) [C-9], 79.5 (C) [C-20], 93.8 (C) [C-21], 113.3 ( $\text{CH}$ ) [C-14/18], 121.6 (C) [C-1], 126.1 (C) [C-16], 126.7 ( $\text{CH}$ ) [C-5], 129.8 ( $\text{CH}$ ) [C-15/17], 130.6 ( $\text{CH}$ ) [C-3], 131.6 ( $\text{CH}$ ) [C-6], 138.1 (C) [C-4], 139.7 (C) [C-2], 145.3 (C) [C-13] ppm. IR:  $\nu = 3403, 3016, 2958, 2930, 2869, 2233, 1617, 1517, 1454, 1256, 1144, 805\text{ cm}^{-1}$ . MS (110°C):  $m/z$  (%) = 334 (5) [ $M^+ + \text{H}$ ], 276 (2), 241, (5), 171 (5), 162 (100), 120 (12), 106 (4), 91 (4). HRMS (ESI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): ber. ( $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N} + \text{H}$ ) 334.2535; gef. 334.2527.  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}$  (333.5): ber. C 86.43, H 9.37, N 4.20; gef. C 85.86, H 9.40, N 3.97.

[HMOC und HMBC wurden ebenfalls gemessen]



**Amin 173**

**Amin 174**

$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2$

Mol.Masse: 442.6786

Ex.Masse: 442.3348

C (84.11). H (9.56). N(6.33)

Charakterisierung des 1:1-Gemisches der Diastereomere **173** und **174**:  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 6.8$  Hz, 12 H) [H-12/12/24/24], 1.26-1.53 (m, 16 H) [H-10/10/11/11/22/22/23/23], 2.20 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.23 (s, 6 H) [H-19/19/31/31], 2.29 (s, 6 H) [H-7/7], 2.67-2.83 (m, 8 H) [H-8/8/20/20], 3.56-3.59 (m, 4 H) [H-9/9/21/21], 6.45 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 6.48 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2 H), 6.50 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2 H), 6.52 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H) [H-14/14/18/18/26/26/30/30], 6.87-6.99 (m, 12 H) [H-3/3/6/6/15/15/17/17/27/27/29/29], 7.03 (dd,  $J = 7.9, 3.0$  Hz, 2 H) [H-5/5] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ) [C-12/12/24/24], 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-11/11/23/23], 19.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ) [C-19/19/31/31], 20.3 ( $\text{CH}_3$ ) [C-7/7], 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ) [C-8/8/20/20], 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-10/10/22/22], 53.5 ( $\text{CH}$ ), 53.6 ( $\text{CH}$ ), 53.6 ( $\text{CH}$ ) [C-9/9/21/21], 113.1 ( $\text{CH}$ ), 113.1 ( $\text{CH}$ ), 113.3 ( $\text{CH}$ ), 113.3 ( $\text{CH}$ ) [C-14/14/18/18/26/26/30/30], 125.9 (C), 125.9 (C), 125.9 (C), 125.9 (C) [C-16/16/18/18], 127.0 ( $\text{CH}$ ) [C-5/5], 127.0 ( $\text{CH}$ ) [C-6/6], 129.7 ( $\text{CH}$ ), 129.7 ( $\text{CH}$ ), 129.8 ( $\text{CH}$ ), 129.8 ( $\text{CH}$ ) [C-15/15/17/17/27/27/29/29], 131.6 ( $\text{CH}$ ), 131.6 ( $\text{CH}$ ) [C-3/3], 135.2 (C), 135.2 (C) [C-4/4], 136.1 (C), 136.2 (C), 136.3 (C), 136.4 (C) [C-1/1/2/2], 145.5 (C), 145.6 (C) [C-13/13/25/25] ppm. IR:  $\nu = 3400, 3014, 2955, 2926, 2868, 1616, 1516, 1454, 1256, 1141, 803\text{ cm}^{-1}$ . MS (150°C):  $m/z$  (%) = 442 (10) [ $M^+$ ], 281 (75), 174 (34), 162 (100), 120 (19). HRMS: ber. ( $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2$ ) 442.3348; gef. 442.3347.

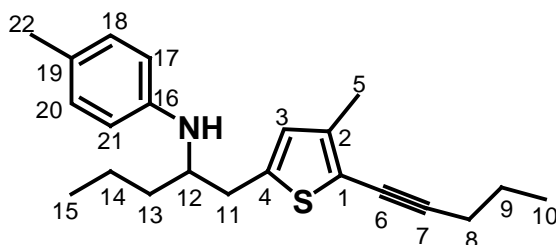
**[1-(4-Methyl-5-pent-1-ynyl-thiophen-2-ylmethyl)-butyl]-*p*-toluyl-amin**  
**Amin 175**

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NS

Mol.Masse: 339.5374

Ex.Masse: 339.2021

C (77.82). H (8.61). N(4.13). S (9.44)

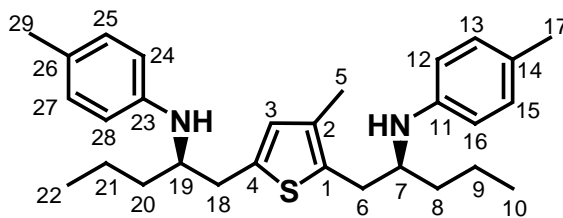
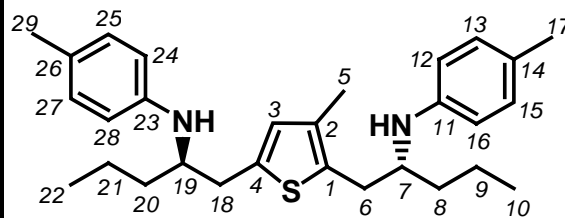


1.) Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um das Bisalkin **56** mit 1.1 eq *p*-Toluidin umzusetzen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (erst PE, dann PE/EtOAc, 10:1) konnten das Monoamin **175** (506 mg, 1.49 mmol, 37 %) sowie das 1:1-Gemisch der Diastereomere **176** und **177** (414 mg, 0.92 mmol, 23 %) als hellgelbe Öle erhalten werden. Ferner wurde ein Teil des Eduktes **56** (116 mg, 0.50 mmol, 13 %) zurückisoliert.

2.) Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um das Bisalkin **56** mit 2.2 eq *p*-Toluidin umzusetzen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (erst PE, dann PE/EtOAc, 10:1) konnten das Monoamin **175** (118 mg, 0.35 mmol, 9 %) und das 1:1-Gemisch der Diastereomere **176** und **177** (1.30 g, 2.90 mmol, 72 %) als hellgelbe Öle erhalten werden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H) [H-15], 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-10], 1.35-1.57 (m, 4 H) [H-13/14], 1.61 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2 H) [H-9], 2.21 (s, 3 H) [H-5], 2.23 (s, 3 H) [H-22], 2.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-8], 2.87 (dd, *J* = 14.4, 4.6 Hz, 1 H) [H-11], 2.93 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1 H) [H-11'], 3.56 (m, 1 H) [H-12], 6.48 (s, 1 H) [H-3], 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-17/21], 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) [H-18/20] ppm.  
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-10], 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-15], 14.9 (CH<sub>3</sub>) [C-5], 19.4 (CH<sub>2</sub>) [C-14], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-22], 21.7 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 22.2 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 34.2 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 36.2 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 53.2 (CH) [C-12], 73.6 (C) [C-6], 95.9 (C) [C-7], 113.4 (CH) [C-17/21], 117.7 (C) [C-1], 126.3 (C) [C-19], 128.1 (CH) [C-3], 129.8 (CH) [C-18/20], 139.5 (C) [C-4], 141.1 (C) [C-2], 144.9 (C) [C-16] ppm. IR: ν = 3400, 2958, 2929, 2869, 2221, 1617, 1517, 1456, 1257, 1145, 805 cm<sup>-1</sup>. MS (90°C): *m/z* (%) = 339 (3) [*M*<sup>+</sup>], 212 (19), 161 (100), 133 (6), 120 (6). HRMS: ber. (C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NS) 339.2020; gef. 339.2021.

[HMQC und HMBC wurden ebenfalls gemessen]

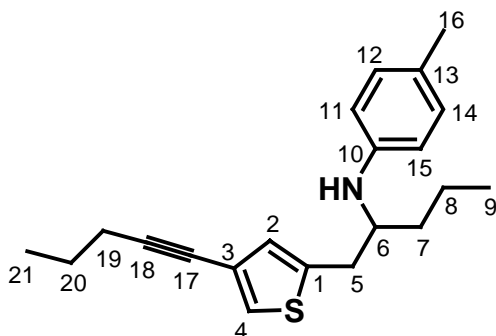
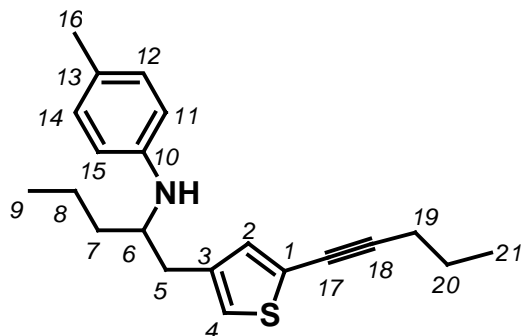
**cis-1,4-Bis-[(2-p-toluyyl-amino)-  
pentyl]-2-methyl-thiophen****Amin 176****trans-1,4-Bis-[(2-p-toluyyl-amino)-  
pentyl]-2-methyl-thiophen****Amin 177**C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>S

Mol.Masse: 448.7063

Ex.Masse: 448.2912

C (77.63). H (8.99). N(6.24). S (7.15)

Charakterisierung des 1:1-Gemisches der Diastereomere **176** und **177**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 12 H) [H-10/10/22/22], 1.37-1.53 (m, 16 H) [H-8/8/9/9/20/20/21/21], 2.06 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H) [H-5/5], 2.22 (s, 6 H), 2.23 (s, 6 H) [H-17/17/29/29], 2.79-2.95 (m, 8 H) [H-6/6/18/18], 3.53-3.54 (m, 4 H) [H-7/7/19/19], 6.45 (s, 2 H) [H-3/3], 6.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 4 H), 6.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 4 H) [H-12/12/16/16/24/24/26/26], 6.95-6.99 (m, 8 H) [H-13/13/15/15/25/25/27/27] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>) [C-17/17/29/29], 19.4 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>) [C-9/9/21/21], 20.3 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-5/5], 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>) [C-6/6/18/18], 36.4 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>) [C-8/8/20/20], 53.3 (CH), 53.4 (CH), 53.9 (CH), 54.0 (CH) [C-7/7/19/19], 113.1 (CH), 113.1 (CH), 113.4 (CH), 113.4 (CH) [C-12/12/16/16/24/24/28/28], 126.0 (C), 126.0 (C), 126.1 (C), 126.1 (C) [C-14/14/26/26], 128.8 (CH), 128.8 (CH) [C-3/3], 129.7 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH) [C-13/13/15/15/25/25/27/27], 132.7 (C), 132.7 (C) [C-2/2], 133.4 (C) [C-1/1], 133.5 (C) [C-4/4], 136.9 (C), 136.9 (C) [C-6/6], 145.2 (C), 145.2 (C), 145.3 (C) [C-11/11/23/23] ppm. IR: ν = 3395, 3016, 2955, 2921, 2868, 1616, 1516, 1455, 1258, 1145, 804 cm<sup>-1</sup>. MS (140°C): *m/z* (%) = 448 (17) [*M*<sup>+</sup>], 352 (16), 287 (42), 202 (16), 180 (31), 161 (100), 134 (17), 120 (24). HRMS: ber. (C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>S) 448.2912; gef. 448.2913.

**[1-(4-Pent-1-ynyl-thiophen-2-ylmethyl)-butyl]-*p*-toluyl-amin****Amin 178****[1-(5-Pent-1-ynyl-thiophen-3-ylmethyl)-butyl]-*p*-toluyl-amin****Amin 179**C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NS

Mol.Masse: 325.5108

Ex.Masse: 325.1864

C (77.49). H (8.36). N(4.30). S (9.85)

1.) Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um das Bisalkin **55** mit 1.1 eq *p*-Toluidin umzusetzen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) konnten die Monoamine **178** und **179** als Gemisch (Verhältnis **178/179** = 60.94/39.06, wurde im 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR mit der Integralmethode bestimmt) (540 mg, 1.66 mmol, 41 %) sowie das 1:1-Gemisch der Diastereomere **180** und **181** (498 mg, 1.15 mmol, 29 %) als hellgelbe Öle erhalten werden.

2.) Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um das Bisalkin **55** mit 2.2 eq *p*-Toluidin umzusetzen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1) konnte das 1:1-Gemisch der Diastereomere **180** und **181** (1.55 g, 3.57 mmol, 89 %) als hellgelbe Öle erhalten werden.

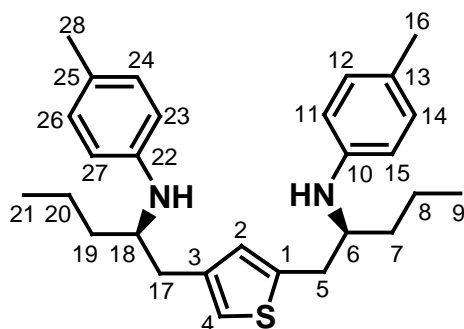
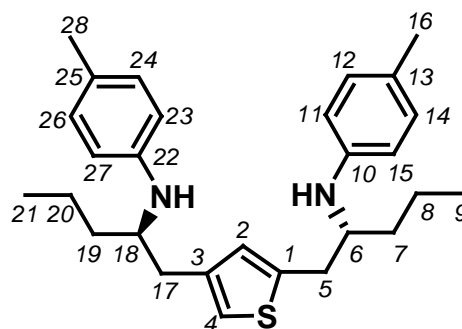
(Zuordnung der <sup>13</sup>C-Signale erfolgte mittels <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-DEPT sowie HMQC und HMBC)

**Amin 178:** <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-21], 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 19.4 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-16], 21.3 (CH<sub>2</sub>) [C-19], 22.2 (CH<sub>2</sub>) [C-20], 34.0 (CH<sub>2</sub>) [C-5], 36.3 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 53.3 (CH) [C-6], 76.1 (C) [C-17], 89.3 (C) [C-18], 113.4 (CH) [C-11/15], 122.4 (C) [C-3], 126.4 (C) [C-13], 126.4 (CH) [C-4], 128.6 (CH) [C-2], 129.9 (CH) [C-12/14], 140.2 (C) [C-1], 144.9 (C) [C-10] ppm.

**Amin 179:** <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>) [C-21], 14.0 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 19.3 (CH<sub>2</sub>) [C-8], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-16], 21.6 (CH<sub>2</sub>) [C-19], 22.0 (CH<sub>2</sub>) [C-20], 34.4 (CH<sub>2</sub>) [C-5], 36.4 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 52.9 (CH) [C-6], 74.0 (C) [C-17], 94.2 (C) [C-18], 113.3 (CH) [C-11/15], 122.6 (CH) [C-4], 123.9 (C) [C-1], 126.2 (C) [C-13], 129.9 (CH) [C-12/14], 132.8 (CH) [C-2], 138.4 (C) [C-3], 145.2 (C) [C-10] ppm.

(Die restlichen Spektren gelten für das Gemisch der Amine **178** und **179**) IR: ν = 3396, 3016, 2955, 2927, 2868, 1616, 1516, 1455, 1257, 1142, 804 cm<sup>-1</sup>. MS (110°C): *m/z* (%) = 325 (6) [*M*<sup>+</sup>], 216 (5), 187 (5), 162 (100), 133 (6), 120 (19), 106 (4). HRMS: ber. (C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NS) 325.1864; gef. 325.1863. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NS (325.5): ber. C 77.49, H 8.36, N 4.30; gef. C 77.30, H 8.43, N 4.12.

[HMQC und HMBC wurden ebenfalls gemessen]

**cis-1,3-Bis-[(2-p-toluyyl-amino)-pentyl]-thiophen****Amin 180****trans-1,3-Bis-[(2-p-toluyyl-amino)-pentyl]-thiophen****Amin 181**C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>S

Mol.Masse: 434.6797

Ex.Masse: 434.2756

C (77.37). H (8.81). N(6.44). S (7.38)

Charakterisierung des 1:1-Gemisches der Diastereomere **180** und **181**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 12 H) [H-9/9/21/21], 1.32-1.49 (m, 16 H) [H-7/7/8/8/19/19/20/20], 2.23 (s, 12 H) [H-16/16/28/28], 2.69 (dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1 H), 2.70 (dd, *J* = 14.1, 4.6 Hz, 1 H), 2.79 (dd, *J* = 14.1, 5.7 Hz, 1 H), 2.79 (dd, *J* = 14.1, 5.8 Hz, 1 H), 2.90 (dd, *J* = 14.6, 4.6 Hz, 2 H), 2.99 (dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz, 1 H), 3.01 (dd, *J* = 14.7, 5.7 Hz, 1 H) [H-5/5/17/17], 3.53-3.55 (m, 4 H) [H-6/6/18/18], 6.47-6.51 (m, 8 H) [H-11/11/15/15/23/23/27/27], 6.58 (s, 2 H) [H-2/2], 6.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 2 H) [H-4/4], 6.96-6.99 (m, 8 H) [H-12/12/14/14/24/24/26/26] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>) [C-9/9/21/21], 19.4 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>) [C-8/8/20/20], 20.3 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-16/16/28/28], 34.1 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>) [C-5/5/17/17], 36.4 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>) [C-7/7/19/19], 53.0 (CH), 53.1 (CH), 53.4 (CH), 53.5 (CH) [C-6/6/18/18], 113.3 (CH), 113.3 (CH), 113.4 (CH) [C-11/11/15/15/23/23/27/27], 120.3 (CH), 120.3 (CH) [C-4/4], 126.0 (C), 126.0 (C), 126.2 (C), 126.2 (C) [C-13/13/25/25], 128.1 (CH), 128.2 (CH) [C-2/2], 129.8 (CH) [C-12/12/14/14/24/24/26/26], 138.4 (C), 138.5 (C) [C-3/3], 140.3 (C), 140.3 (C) [C-1/1], 145.1 (C), 145.1 (C), 145.4 (C) [C-10/10/22/22] ppm. IR: ν = 3402, 3101, 2958, 2930, 2869, 1617, 1517, 1455, 1257, 1146, 805 cm<sup>-1</sup>. MS (150°C): *m/z* (%) = 434 (5) [M<sup>+</sup>], 273 (14), 162 (100), 120 (7), 111 (4). HRMS: ber. (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>S) 434.2756; gef. 434.2755.

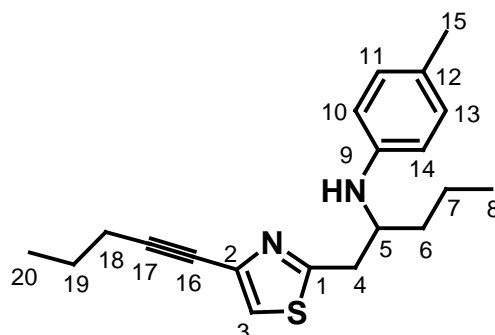
**[1-(4-Pent-1-ynyl-thiazol-2-ylmethyl)-butyl]-*p*-toluyl-amin**  
**Amin 182**

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S

Mol.Masse: 326.4988

Ex.Masse: 326.1817

C (73.57). H (8.03). N(8.58). S (9.82)



1.) Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um das Bisalkin **57** mit 1.1 eq *p*-Toluidin umzusetzen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) konnten das Monoamin **182** (301 mg, 0.92 mmol, 23 %), das Monoamin **183** (110 mg, 0.34 mmol, 8 %) sowie das 1:1-Gemisch der Diastereomere **184** und **185** (471 mg, 1.08 mmol, 27 %) als hellgelbe Öle erhalten werden. Ferner wurde ein Teil des Eduktes **57** (110 mg, 0.51 mmol, 13 %) zurückisoliert.

2.) Die allgemeine Vorschrift **C** wurde verwendet, um das Bisalkin **57** mit 2.2 eq *p*-Toluidin umzusetzen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) konnten das Monoamin **182** (183 mg, 0.56 mmol, 14 %) und das 1:1-Gemisch der Diastereomere **184** und **185** (1.01 g, 2.32 mmol, 58 %) als hellgelbe Öle erhalten werden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) [H-8], 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-20], 1.35-1.57 (m, 4 H) [H-6/7], 1.64 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2 H) [H-19], 2.23 (s, 3 H) [H-15], 2.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) [H-18], 3.13 (dd, *J* = 14.6, 6.2 Hz, 1 H) [H-4], 3.20 (dd, *J* = 14.7, 5.5 Hz, 1 H) [H-4'], 3.74 (quin, *J* = 5.9 Hz, 1 H) [H-5], 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-10/14], 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) [H-11/13], 7.19 (s, 1 H) [H-3] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.6 (CH<sub>3</sub>) [C-20], 13.9 (CH<sub>3</sub>) [C-8], 19.2 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-15], 21.3 (CH<sub>2</sub>) [C-18], 21.9 (CH<sub>2</sub>) [C-19], 36.9 (CH<sub>2</sub>) [C-6], 38.1 (CH<sub>2</sub>) [C-4], 53.2 (CH) [C-5], 75.0 (C) [C-16], 90.2 (C) [C-17], 113.5 (CH) [C-10/14], 121.2 (CH) [C-3], 126.7 (C) [C-12], 129.9 (CH) [C-11/13], 137.3 (C) [C-2], 144.8 (C) [C-9], 166.9 (C) [C-1] ppm. IR: ν = 3367, 3107, 2958, 2930, 2870, 2235, 1616, 1517, 1463, 1285, 1257, 1148, 806, 741 cm<sup>-1</sup>. MS (90°C): *m/z* (%) = 327 (8) [*M*<sup>+</sup>+H], 283 (5), 162 (100), 132 (6), 120 (8), 91 (7). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S+H) 327.1895; gef. 327.1889. C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S (326.5): ber. C 73.57, H 8.03, N 8.58; gef. C 73.50, H 7.73, N 8.63.

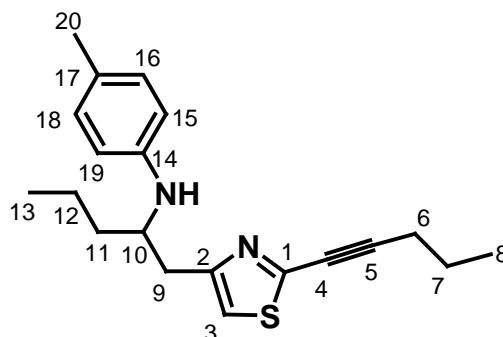
[HMQC und HMBC wurden ebenfalls gemessen]

**[1-(2-Pent-1-ynyl-thiazol-4-ylmethyl)-butyl]-p-toluy-amin]****Amin 183**C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S

Mol.Masse: 326.4988

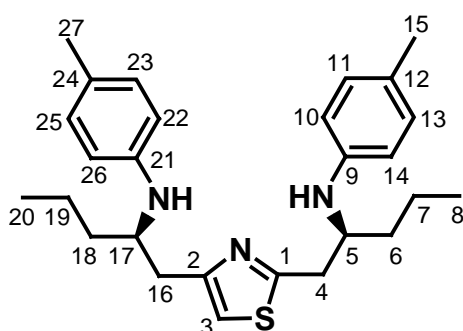
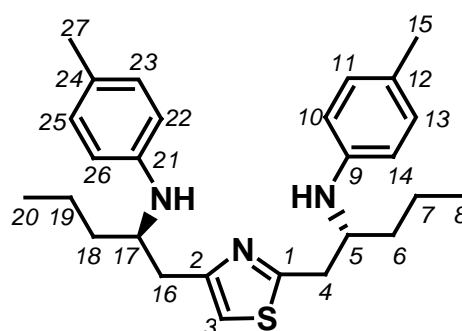
Ex.Masse: 326.1817

C (73.57). H (8.03). N(8.58). S (9.82)



Charakterisierung des Monoamins **183**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H) [H-13], 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) [H-8], 1.36-1.54 (m, 4 H) [H-11/12], 1.67 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2 H) [H-7], 2.22 (s, 3 H) [H-20], 2.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H) [H-6], 2.92 (dd, *J* = 14.2, 5.8 Hz, 1 H) [H-9], 2.97 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1 H) [H-9'], 3.72 (quin, *J* = 5.8 Hz, 1 H) [H-10], 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) [H-15/19], 6.83 (s, 1 H) [H-3], 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H) [H-16/18] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.6 (CH<sub>3</sub>) [C-8], 14.1 (CH<sub>3</sub>) [C-13], 19.2 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-20], 21.5 (CH<sub>2</sub>) [C-6], 21.5 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 36.1 (CH<sub>2</sub>) [C-9], 36.9 (CH<sub>2</sub>) [C-11], 52.8 (CH) [C-10], 74.5 (C) [C-4], 95.8 (C) [C-5], 113.3 (CH) [C-15/19], 115.6 (CH) [C-3], 126.0 (C) [C-17], 129.7 (CH) [C-16/18], 145.3 (C) [C-14], 148.5 (C) [C-1], 154.7 (C) [C-2] ppm. IR: ν = 3367, 3101, 2958, 2930, 2870, 2232, 1616, 1517, 1453, 1301, 1202, 1183, 1134, 806 cm<sup>-1</sup>. MS (90°C): *m/z* (%) = 326 (9) [*M*<sup>+</sup>], 283 (9), 162 (100), 132 (7), 120 (9), 91 (5). HRMS: ber. (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S) 326.1817; gef. 326.1814. C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S (326.5): ber. C 73.57, H 8.03, N 8.58; gef. C 73.38, H 7.71, N 8.40.

[HMQC und HMBC wurden ebenfalls gemessen]

***cis*-1,3-Bis-[(2-p-toluy-amin)-pentyl]-thiazol****Amin 184*****trans*-1,3-Bis-[(2-p-toluy-amin)-pentyl]-thiazol****Amin 185**C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>S

Mol.Masse: 435.6678

Ex.Masse: 435.2708

C (74.43). H (8.56). N(9.64). S (7.36)

Charakterisierung des 1:1-Gemisches der Diastereomere **180** und **181**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (t, *J* = 6.90 Hz, 12 H) [H-8/8/20/20], 1.43-1.50 (m, 16 H) [H-6/6/7/7/18/18/19/19], 2.22 (s, 6 H), 2.23 (s, 6 H) [H-15/15/27/27], 2.94 (d, *J* = 5.5 Hz, 4

H) [H-16/16], 3.13 (dd,  $J = 14.7, 5.3$  Hz, 2 H) [H-4/4], 3.19 (dd,  $J = 14.8, 5.1$  Hz, 2 H) [H-4'/4'], 3.70-3.76 (m, 4 H) [H-5/5/17/17], 6.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4 H), 6.55 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4 H) [H-10/10/14/14/22/22/26/26], 6.73 (s, 2 H) [H-3/3], 6.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 4 H), 6.97 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4 H) [H-11/11/13/13/23/23/25/25] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ) [C-8/8/20/20], 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ) [C-7/7/19/19], 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ) [C-15/15/27/27], 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-16/16], 36.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-18/18], 36.8 ( $\text{CH}_2$ ) [C-16/16], 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 ( $\text{CH}_2$ ) [C-4/4], 52.9 (CH), 53.2 (CH) [C-5/5/17/17], 113.4 (CH), 113.4 (CH), 113.5 (CH), 113.5 (CH) [C-10/10/14/14/22/22/26/26], 114.2 (CH) [C-3/3], 126.0 (C), 126.5 (C) [C-12/12/24/24], 129.7 (CH), 129.8 (CH) [C-11/11/13/13/23/23/25/25], 145.0 (C), 145.5 (C), 145.5 (C) [C-9/9/21/21], 153.8 (C), 153.8 (C) [C-2/2], 166.7 (C), 166.7 (C) [C-1/1] ppm. IR:  $\nu = 3369, 3102, 3016, 2955, 2928, 2869, 1616, 1515, 1463, 1300, 1257, 1150, 805$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (130°C):  $m/z$  (%) = 435 (11) [ $M^+$ ], 393 (4), 274 (35), 231 (6), 162 (100), 133 (7), 120 (21), 113 (13). HRMS: ber. ( $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{S}$ ) 435.2708; gef. 435.2708.  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{S}$  (435.7): ber. C 74.43, H 8.56, N 9.64; gef. C 74.26, H 8.47, N 9.51.

### [1-(1-Methyl-4-pent-1-ynyl-imidazol-2-ylmethyl)-butyl]-*p*-toluyl-amin

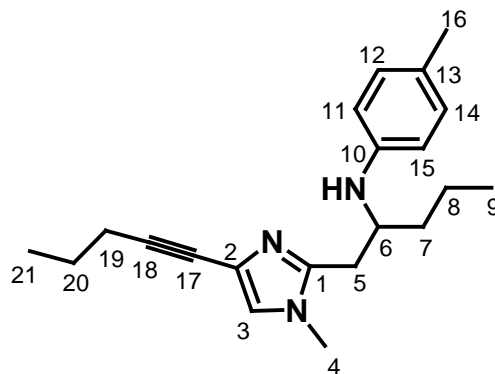
#### Amin 186

 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3$ 

Mol.Masse: 323.4751

Ex.Masse: 323.2361

C (77.97). H (9.04). N(12.99)



1.) Die allgemeine Vorschrift **B** wurde verwendet, um das Bisalkin **58** mit 1.1 eq *p*-Toluidin umzusetzen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (erst PE/EtOAc, 10:1, dann PE/EtOAc, 1:3) konnten das Monoamin **186** (224 mg, 0.69 mmol, 17 %), das Monoamin **187** (401 mg, 1.24 mmol, 31 %) sowie das 1:1-Gemisch der Diastereomere **188** und **189** (325 mg, 0.75 mmol, 19 %) als hellgelbe Öle erhalten werden.

2.) Die allgemeine Vorschrift **G** wurde verwendet, um das Bisalkin **58** mit 2.2 eq *p*-Toluidin umzusetzen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (erst PE/EtOAc, 10:1, dann PE/EtOAc, 1:3) konnten das Monoamin **187** (396 mg, 1.22 mmol, 31 %) und das 1:1-Gemisch der Diastereomere **188** und **189** (586 mg, 1.35 mmol, 34 %) als hellgelbe Öle erhalten werden.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H) [H-9], 1.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H) [H-21], 1.32-1.57 (m, 4 H) [H-7/8], 1.62 (sex,  $J = 7.3$  Hz, 2 H) [H-20], 2.20 (s, 3 H) [H-16], 2.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H) [H-19], 2.80 (dd,  $J = 15.1, 5.9$  Hz, 1 H) [H-5], 2.84 (dd,  $J = 15.1, 5.8$  Hz, 1 H) [H-5'], 3.41 (s, 3 H) [H-4], 3.69-3.75 (m, 1 H) [H-6], 6.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H) [H-11/15], 6.81 (s, 1 H) [H-3], 6.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H) [H-12/14] ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.6$  ( $\text{CH}_3$ ) [C-21], 14.0 ( $\text{CH}_3$ ) [C-9], 19.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-8], 20.2 ( $\text{CH}_3$ ) [C-16], 21.4 ( $\text{CH}_2$ ) [C-19], 22.1 ( $\text{CH}_2$ ) [C-20], 31.7 ( $\text{CH}_2$ ) [C-



5], 32.8 (CH<sub>3</sub>) [C-4], 37.2 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 52.8 (CH) [C-6], 74.2 (C) [C-17], 89.6 (C) [C-18], 113.2 (CH) [C-11/15], 122.8 (C) [C-2], 123.5 (CH) [C-3], 126.2 (C) [C-13], 129.7 (CH) [C-12/14], 145.2 (C) [C-10], 145.9 (C) [C-1] ppm. IR:  $\nu = 3324, 3016, 2957, 2930, 2869, 2236, 1616, 1518, 1455, 1404, 1320, 1301, 1258, 1140, 808 \text{ cm}^{-1}$ . MS (80°C):  $m/z$  (%) = 323 (16) [ $M^+$ ], 198 (11), 178 (34), 162 (100), 149 (12), 133 (18), 120 (15), 106 (38), 92 (15), 77 (14). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>+H) 324.2440; gef. 324.2428.

[HMQC und HMBC wurden ebenfalls gemessen]

**[1-(1-Methyl-2-pent-1-ynyl-imidazol-4-ylmethyl)-butyl]-*p*-toluyl-amin**

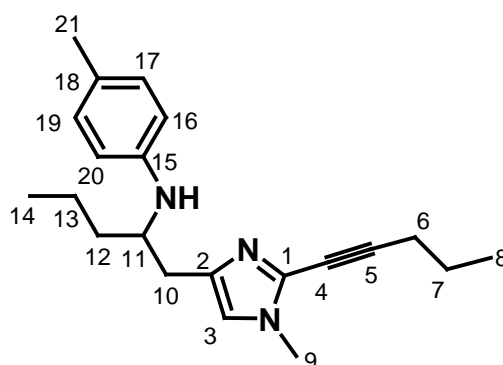
**Amin 187**

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>

Mol.Masse: 323.4751

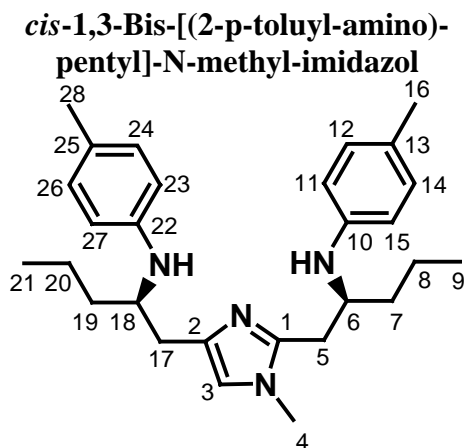
Ex.Masse: 323.2361

C (77.97). H (9.04). N(12.99)

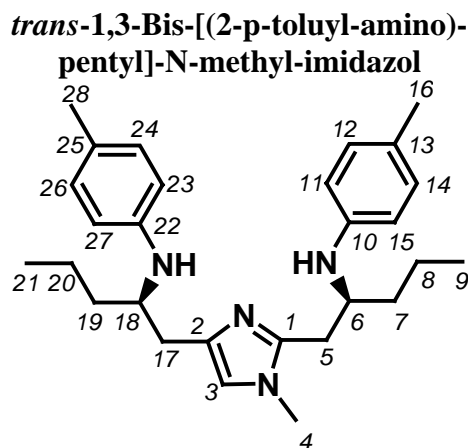


Charakterisierung des Monoamins **187**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.89$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H) [H-14], 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H) [H-8], 1.30-1.53 (m, 4 H) [H-12/13], 1.65 (sex,  $J = 7.3$  Hz, 2 H) [H-7], 2.21 (s, 3 H) [H-21], 2.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H) [H-6], 2.71 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H) [H-10], 3.55-3.63 (m, 1 H) [H-11], 3.60 (s, 3 H) [H-9], 6.53 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H) [H-16/20], 6.57 (s, 1 H) [H-3], 6.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H) [H-17/19] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.5$  (CH<sub>3</sub>) [C-8], 14.1 (CH<sub>3</sub>) [C-14], 19.2 (CH<sub>2</sub>) [C-13], 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-21], 21.3 (CH<sub>2</sub>) [C-6], 21.8 (CH<sub>2</sub>) [C-7], 33.0 (CH<sub>2</sub>) [C-10], 33.1 (CH<sub>3</sub>) [C-9], 36.6 (CH<sub>2</sub>) [C-12], 53.0 (CH) [C-11], 70.4 (C) [C-4], 94.1 (C) [C-5], 113.3 (CH) [C-16/20], 118.1 (CH) [C-3], 125.6 (C) [C-18], 129.6 (CH) [C-17/19], 132.0 (C) [C-1], 139.4 (C) [C-2], 145.6 (C) [C-15] ppm. IR:  $\nu = 3326, 2958, 2931, 2870, 2237, 1614, 1518, 1454, 1320, 1302, 1258, 1138, 808 \text{ cm}^{-1}$ . MS (100°C):  $m/z$  (%) = 323 (5) [ $M^+$ ], 162 (100), 133 (7), 120 (4), 105 (3). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>+H) 324.2440; gef. 324.2445.

[HMQC und HMBC wurden ebenfalls gemessen]



Amin 188



Amin 189

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>

Mol.Masse: 432.6440

Ex.Masse: 432.3253

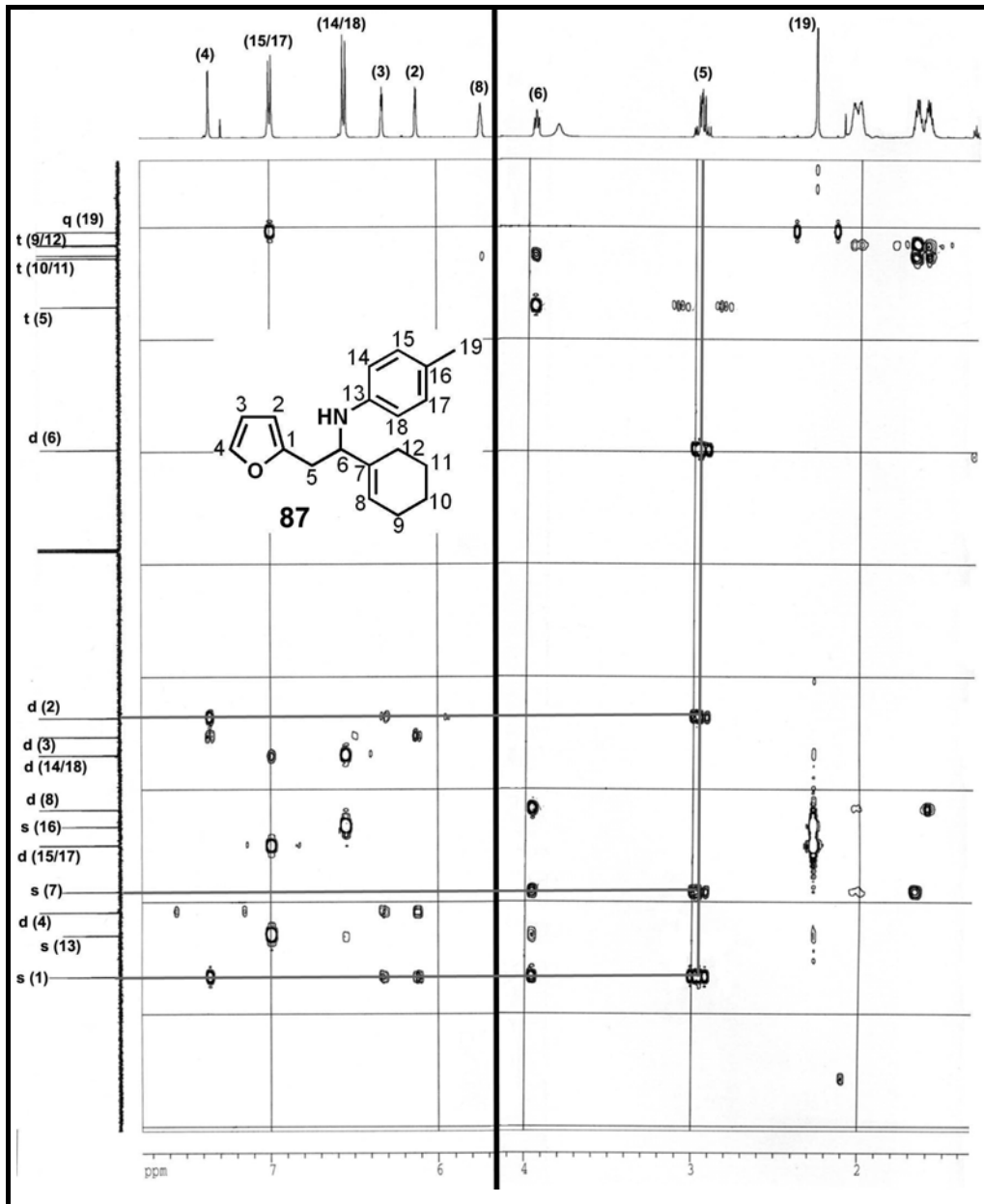
C (77.73). H (9.32). N(12.95)

Charakterisierung des 1:1-Gemisches der Diastereomere **188** und **189**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 12 H) [H-9/9/21/21], 1.34-1.67 (m, 16 H) [H-7/7/8/8/19/19/20/20], 2.20 (s, 6 H), 2.21 (s, 6 H) [H-16/16/28/28], 2.67 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 2 H), 2.75 (dd, *J* = 14.4, 5.5 Hz, 2 H), 2.78 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1 H), 2.79 (dd, *J* = 14.7, 5.9 Hz, 1 H), 2.86 (dd, *J* = 14.8, 5.4 Hz, 2 H) [H-5/5/17/17], 3.39 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H) [H-4/4], 3.56 (q, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 3.68 (q, *J* = 5.8 Hz, 2 H) [H-6/6/18/18], 6.44 (s, 2 H) [H-3/3], 6.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H), 6.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 4 H) [H-11/11/15/15/23/23/27/27], 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H), 6.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 4 H) [H-12/12/14/14/24/24/26/26] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) [C-9/9/21/21], 19.4 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>) [C-8/8/20/20], 20.3 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>) [C-16/16/28/28], 31.4 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>) [C-5/5/17/17], 32.6 (CH<sub>3</sub>) [C-4/4], 36.6 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>) [C-7/7/19/19], 52.8 (CH), 52.9 (CH), 53.1 (CH) [C-6/6/18/18], 113.2 (CH), 113.3 (CH) [C-11/11/15/15/23/23/27/27], 117.8 (CH), 117.8 (CH) [C-3/3], 125.5 (C), 126.1 (C), 126.1 (C) [C-13/13/25/25], 129.6 (CH), 129.7 (CH) [C-12/12/14/14/24/24/26/26], 137.5 (C), 137.5 (C) [C-2/2], 145.2 (C), 145.3 (C), 145.5 (C), 145.5 (C) [C-10/10/22/22], 145.9 (C), 145.9 (C) [C-1/1] ppm. IR: ν = 3326, 3015, 2955, 2928, 2869, 1616, 1516, 1465, 1301, 1257, 1139, 806 cm<sup>-1</sup>. MS (120°C): *m/z* (%) = 432 (6) [*M*<sup>+</sup>], 390 (5), 272 (26), 251 (6), 236 (8), 218 (7), 192 (19), 162 (100), 147 (8), 133 (19), 110 (24), 85 (18). HRMS (ESI, CH<sub>3</sub>CN): ber. (C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>+H) 433.3331; gef. 433.3340.

## 7. ANHANG

Zur Angabe der Signalmultiplizitäten in der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spur des HMBC (in Klammern steht die Nummer des jeweiligen Kohlenstoffatoms) wurden folgende Abkürzungen verwendet: Singulett = s, Dublett = d, Triplett = t, Quartett = q.

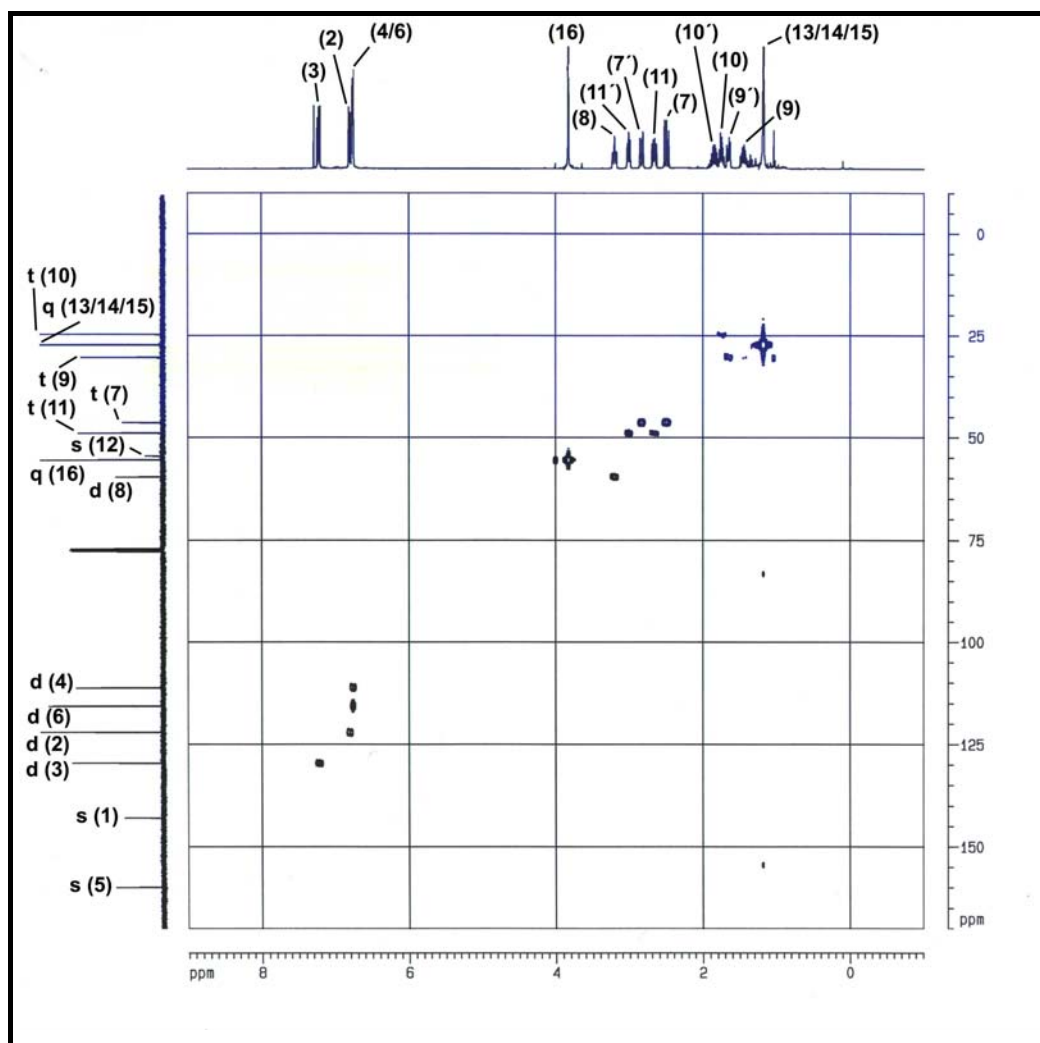
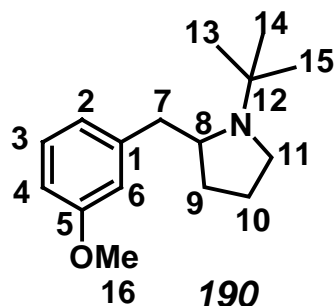
### 7.1. ANHANG A (SPEKTRUM VON AMIN 87)



Die benzylichen Protonen **5** koppeln neben dem Kohlenstoffatom **6** (Dublett) noch mit den Kohlenstoffen an den Positionen **1** (Singulett), **7** (Singulett) und **2** (Dublett), nicht jedoch mit den Alkenkohlenstoff **8** (Dublett). Dieses Kohlenstoffatom **8** koppelt allerdings mit dem Methinproton an Position **6** (nicht markiert). Diese spektroskopischen Daten sind nur mit dem Anti-Markovnikov-Produkt, nicht jedoch mit dem eventuellen Regioisomer vereinbar.

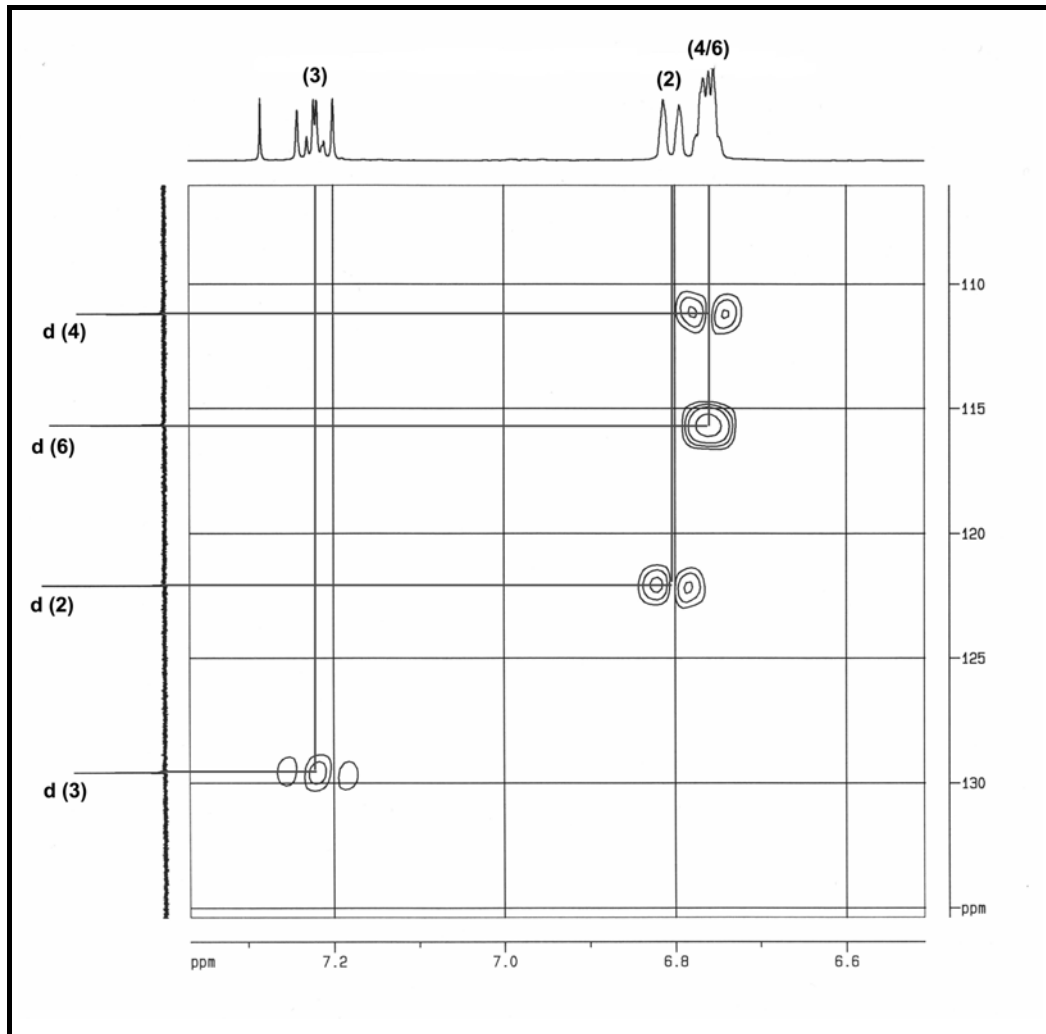
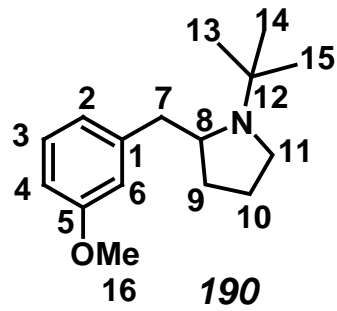
ABBILDUNG 14. HMBC-Spektrum desamins **87**.

## 7.2. ANHANG B (HMQC-SPEKTRUM DES PYRROLIDINS 190)



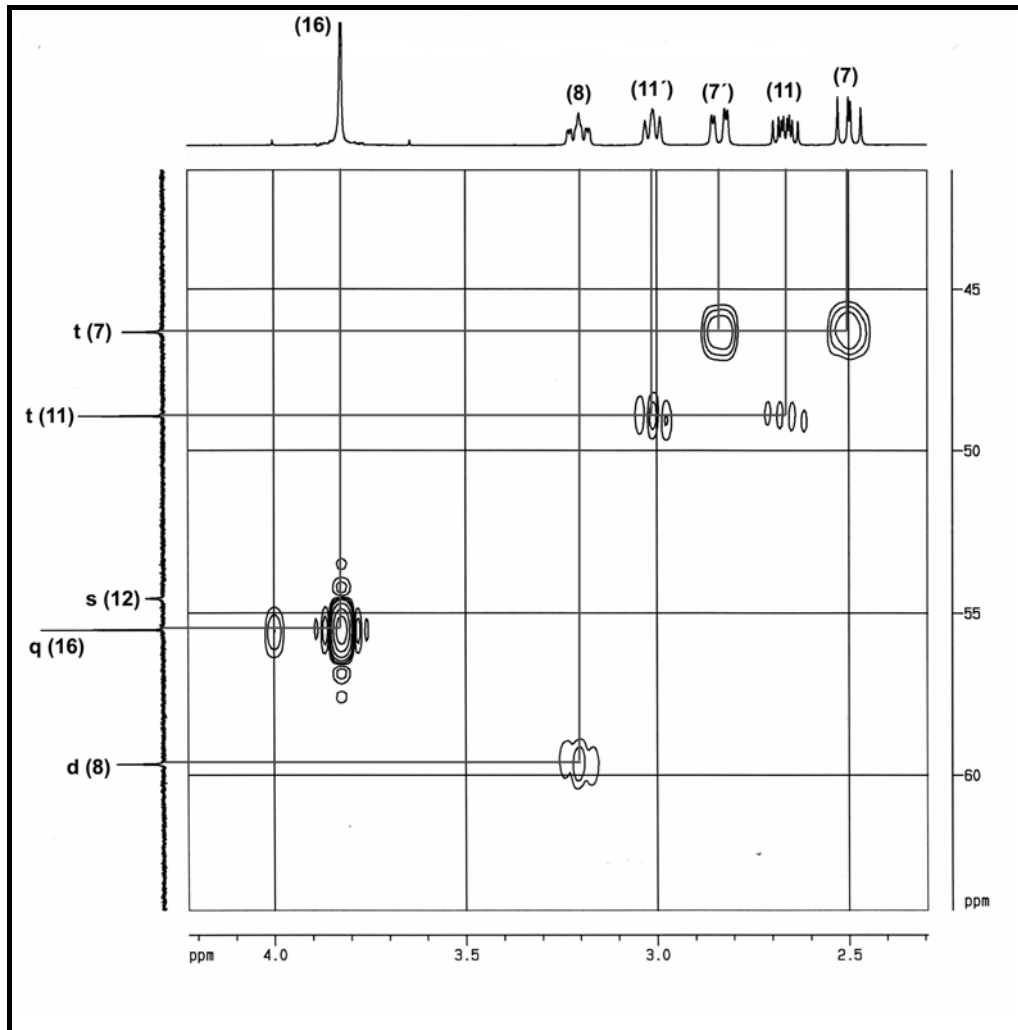
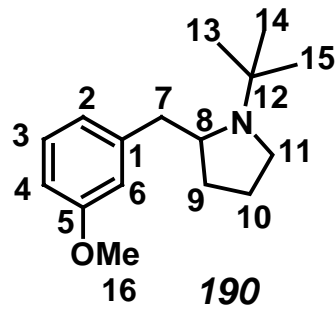
Deutlich ist in dem hier gezeigten HMQC-Spektrum des Pyrrolidins **190** der Verlust des im ursprünglichen Edukt **14** vorhandenen Cyclopropanringes zu erkennen. Das ursprüngliche Dublettensignal (an Position **9**) des Cyclopropanringes des Alkins **14** fehlt im DEPT-Spektrum (nicht gezeigt) völlig, statt dessen taucht dieses Signal im Hochfeldbereich als zusätzliches Triplett (t (**9**)) auf. Die Protonen des Cyclopropylringes, die normalerweise bei 0.0-1.0 ppm (siehe hierzu Amin **67** im experimentellen Teil) im  $^1\text{H-NMR}$  auftauchen, fehlen an dieser Stelle völlig, befinden sich statt dessen bei 1.0-2.0 ppm (im Falle der Protonen **9** und **10**) oder noch tieffeldverschobener (Protonen **11** zum  $\alpha$ -ständigen, elektronegativen Stickstoff).

**ABBILDUNG 15.** HMQC des Pyrrolidins **190**.



In diesem HMQC-Ausschnitt des Pyrrolidins **190** sind sehr gut die Kopplungen der Benzolprotonen **2**, **3**, **4** und **6** zu ihren  $\alpha$ -Kohlenstoffen zu erkennen. Die Signale der Protonen **4** und **6** überlappen sich dabei fast vollständig im 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR.

**ABBILDUNG 16.** HMQC-Ausschnitt des Pyrrolidins **190**.



Dieser zweite Ausschnitt des HMQC's zeigt sehr schön die Kopplungen der diastereotopen Protonen **7** und **11** zu ihren  $\alpha$ -Kohlenstoffen. Ferner ist die starke Kopplung der Methoxygruppe sowie die vergleichsweise schwache Kopplung des Methinprotons **8** zum entsprechenden Dublett zu erkennen.

**ABBILDUNG 17.** Zweiter Ausschnitt des HMQC-Spektrums von **190**.

## 7.3. ANHANG C (KINETISCHE UNTERSUCHUNGEN AUS 4.3.)

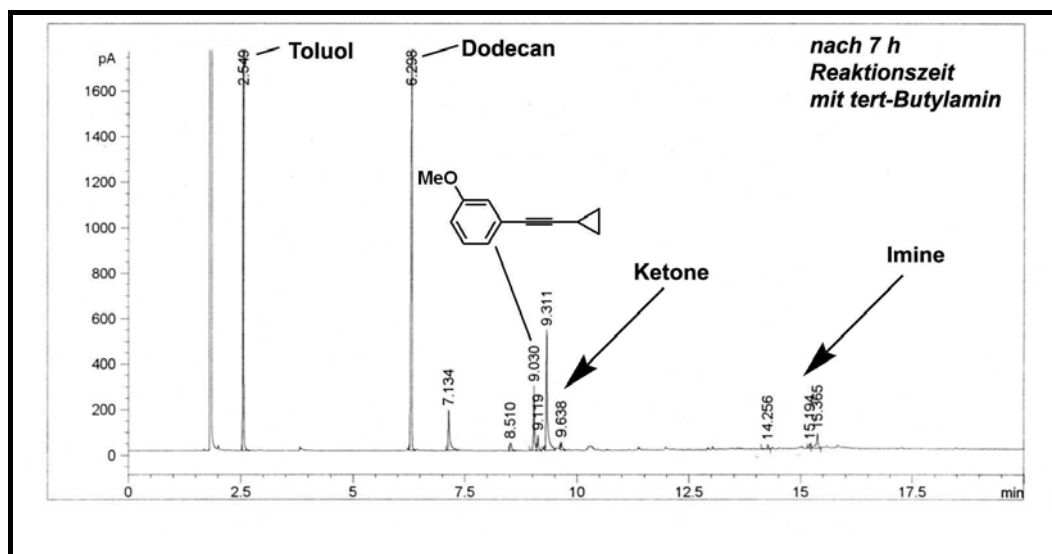


ABBILDUNG 18. GC-Probe der Umsetzung des Alkins **14** mit *tert*-Butylamin nach 7 h Reaktionszeit.

TABELLE 35. Umsatz des Alkins **14** in Abhängigkeit von der Reaktionszeit.

<b>Alkin 14</b>				
Integralpeaks [%] des GC bei $t = 0$ h	$Ip_{\text{Dodecan}}^0 = 32.66647$		$Ip_{\text{Alkin}}^0 = 58.16835$	
Reaktionszeit [h]	Integralpeak [%] Dodecan [ $Ip_{\text{Dodecan}}^t$ ]	Integralpeak [%] Alkin [ $Ip_{\text{Alkin}}^t$ ]	Umsatz [%] <sup>[a]</sup>	Verhältnis $c_{\text{Alkin}}^t / c_{\text{Alkin}}^0$ [%] <sup>[b]</sup>
1	28.77694	25.38609	50.46	49.54
2	26.54066	11.23416	76.23	23.77
3	30.74154	7.94447	85.49	14.51
4	29.37484	6.76484	87.07	12.93
5	32.94180	6.58810	88.77	11.23
6	30.33139	4.35244	91.94	8.06
7	36.64385	4.93850	92.43	7.57
15	32.65057	3.03491	94.78	5.22

[a] Tabellenwert wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Umsatz} [\%] = 100 \cdot \left( 1 - \frac{Ip_{\text{Alkin}}^t \cdot Ip_{\text{Dodecan}}^0}{Ip_{\text{Alkin}}^0 \cdot Ip_{\text{Dodecan}}^t} \right)$$

[b] Tabellenwert wird folgendermaßen berechnet:  $\frac{c_{\text{Alkin}}^t}{c_{\text{Alkin}}^0} [\%] = 100 \cdot \left( \frac{Ip_{\text{Alkin}}^t \cdot Ip_{\text{Dodecan}}^0}{Ip_{\text{Alkin}}^0 \cdot Ip_{\text{Dodecan}}^t} \right)$

$Ip_{\text{Dodecan}}^0$ ,  $Ip_{\text{Alkin}}^0$ ,  $Ip_{\text{Dodecan}}^t$  und  $Ip_{\text{Alkin}}^t$  gibt das Verhältnis der Flächen unter den einzelnen Peaks des GC's in % an.

## 7.4. ANHANG D (KINETISCHE UNTERSUCHUNGEN AUS 4.5.)

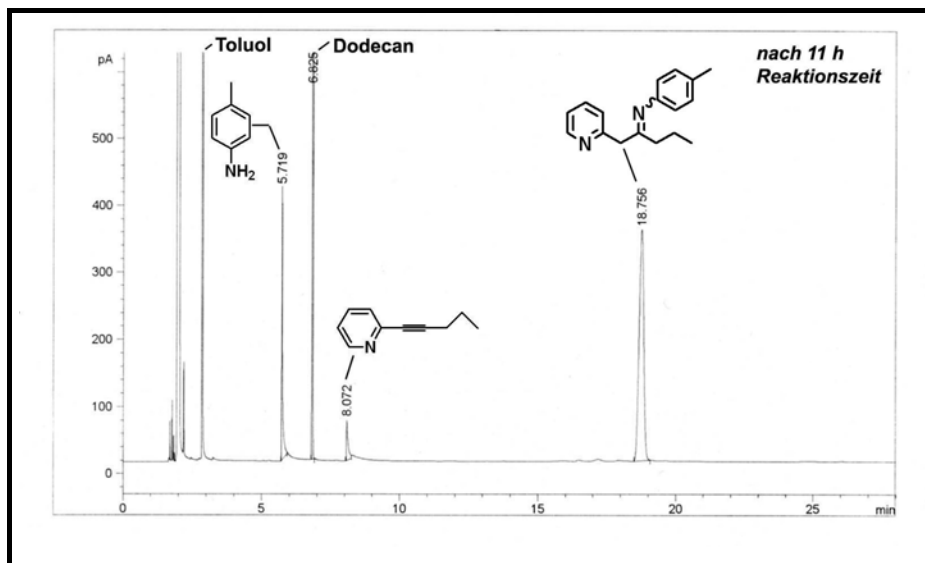


ABBILDUNG 19. GC-Probe der Umsetzung des Alkins **2** mit *p*-Toluidin nach 11 h Reaktionszeit.

TABELLE 36. Umsatz des Alkins **16** in Abhängigkeit von der Reaktionszeit.

<b>Alkin 16</b>				
Integralpeaks [%] des GC bei $t = 0$ h	$Ip_{\text{Dodecan}}^0 = 22.61811$		$Ip_{\text{Alkin}}^0 = 38.11902$	
Reaktionszeit [h]	Integralpeak [%] Dodecan [ $Ip_{\text{Dodecan}}^t$ ]	Integralpeak [%] Alkin [ $Ip_{\text{Alkin}}^t$ ]	Umsatz [%] <sup>[a]</sup>	Verhältnis $c_{\text{Alkin}}^0 / c_{\text{Alkin}}^t$ [%] <sup>[b]</sup>
1	15.93672	10.34345	61.49	38.51
2	14.83125	3.53202	85.87	14.13
3	15.61424	1.65127	93.73	6.27
4	14.68440	0.85282	96.55	3.45
5	15.11679	0.49307	98.06	1.97
6	16.20335	0.00000	100	0

[a] Tabellenwert wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Umsatz} [\%] = 100 \cdot \left( 1 - \frac{Ip_{\text{Alkin}}^t \cdot Ip_{\text{Dodecan}}^0}{Ip_{\text{Alkin}}^0 \cdot Ip_{\text{Dodecan}}^t} \right)$$

[b] Tabellenwert wird folgendermaßen berechnet:  $\frac{c_{\text{Alkin}}}{c_{\text{Alkin}}^0} [\%] = 100 \cdot \left( \frac{Ip_{\text{Alkin}}^t \cdot Ip_{\text{Dodecan}}^0}{Ip_{\text{Alkin}}^0 \cdot Ip_{\text{Dodecan}}^t} \right)$

$Ip_{\text{Dodecan}}^0$ ,  $Ip_{\text{Alkin}}^0$ ,  $Ip_{\text{Dodecan}}^t$  und  $Ip_{\text{Alkin}}^t$  gibt das Verhältnis der Flächen unter den einzelnen Peaks des GC's in % an.



TABELLE 37 Umsatz des Alkins **51** in Abhängigkeit von der Reaktionszeit.


Alkin 51				
				
Integralpeaks [%] des GC bei $t = 0$ h	$Ip_{\text{Dodecan}}^0 = 28.31336$		$Ip_{\text{Alkin}}^0 = 30.35832$	
Reaktionszeit [h]	Integralpeak [%] Dodecan [ $Ip_{\text{Dodecan}}^t$ ]	Integralpeak [%] Alkin [ $Ip_{\text{Alkin}}^t$ ]	Umsatz [%] <sup>[a]</sup>	Verhältnis $c_{\text{Alkin}}/c_{\text{Alkin}}^0$ [%] <sup>[b]</sup>
1	31.90789	21.18249	38.09	61.91
2	31.11255	15.55073	53.38	46.62
3	29.38093	10.94837	65.25	34.75
4	30.17152	8.94528	72.35	27.65
5	29.11723	6.77190	78.31	21.69
6	30.11442	5.42183	83.21	16.79
7	30.48811	4.45093	86.38	13.62
8	30.43525	3.85593	88.18	11.82

TABELLE 38. Umsatz des Alkins **2** in Abhängigkeit von der Reaktionszeit.

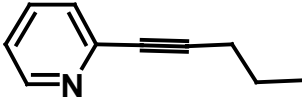
Alkin 2				
				
Integralpeaks [%] des GC bei $t = 0$ h	$Ip_{\text{Dodecan}}^0 = 28.29572$		$Ip_{\text{Alkin}}^0 = 37.65607$	
Reaktionszeit [h]	Integralpeak [%] Dodecan [ $Ip_{\text{Dodecan}}^t$ ]	Integralpeak [%] Alkin [ $Ip_{\text{Alkin}}^t$ ]	Umsatz [%] <sup>[a]</sup>	Verhältnis $c_{\text{Alkin}}/c_{\text{Alkin}}^0$ [%] <sup>[b]</sup>
1	16.12483	11.31457	47.27	52.73
2	16.15836	8.33518	61.24	38.76
3	15.40724	6.80554	66.81	33.19
4	15.63963	4.61278	77.84	22.16
5	13.17040	3.67836	79.01	20.99
6	18.93503	4.22654	83.23	16.77
7	15.06236	3.10844	84.49	15.51
8	33.33724	5.89745	86.71	13.29

TABELLE 39. Umsatz des Alkins 49 in Abhängigkeit von der Reaktionszeit.

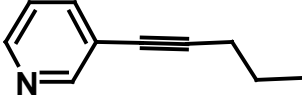

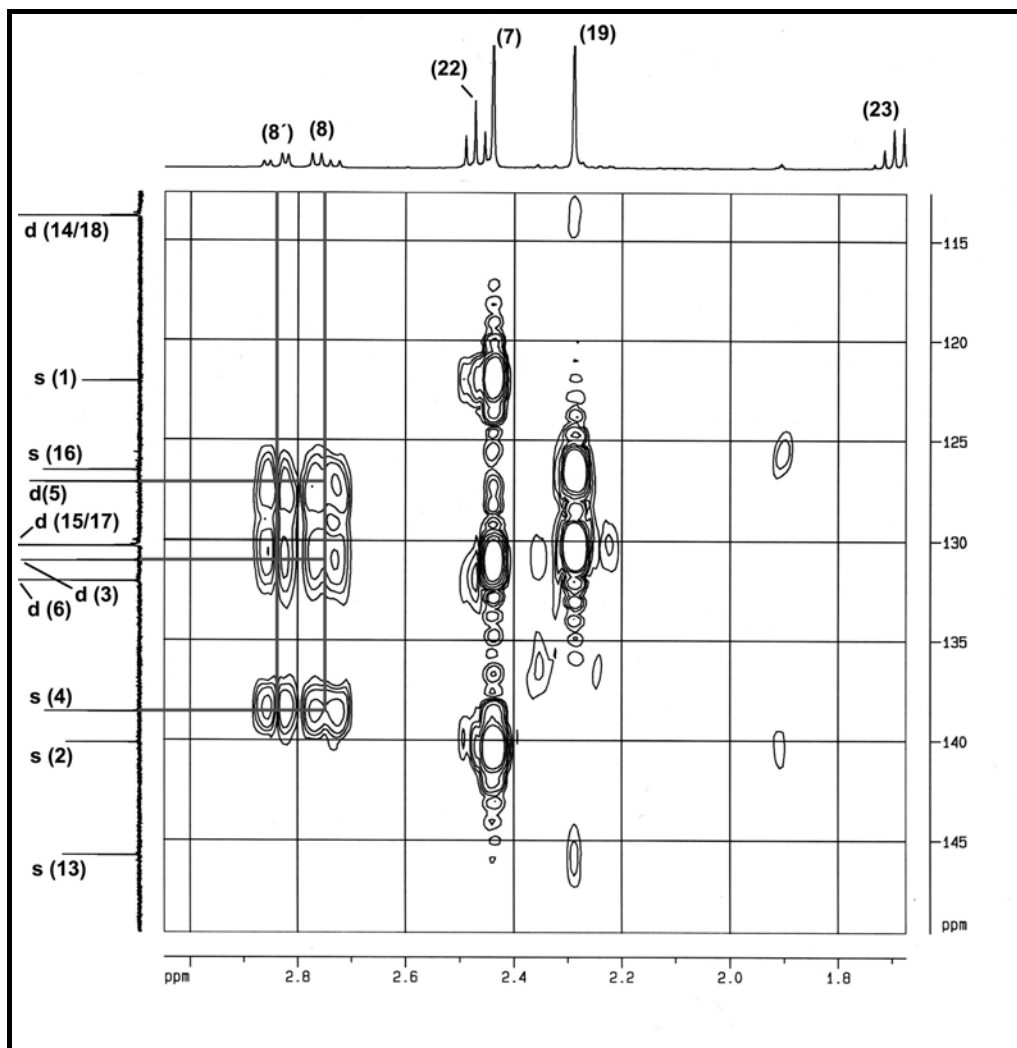
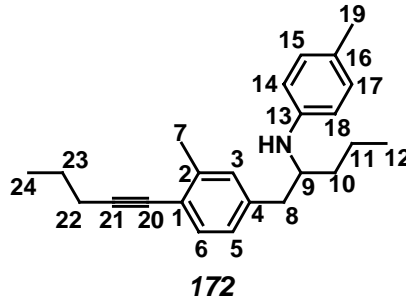
Alkin 49				
				
Integralpeaks [%] des GC bei $t = 0$ h	$Ip_{\text{Dodecan}}^0 = 25.53698$		$Ip_{\text{Alkin}}^0 = 40.15951$	
Reaktionszeit [h]	Integralpeak [%] Dodecan [ $Ip_{\text{Dodecan}}^t$ ]	Integralpeak [%] Alkin [ $Ip_{\text{Alkin}}^t$ ]	Umsatz [%] <sup>[a]</sup>	Verhältnis $c_{\text{Alkin}}/c_{\text{Alkin}}^0$ [%] <sup>[b]</sup>
1	27.33837	24.02176	44.13	55.87
2	26.31392	13.64619	67.02	32.98
3	30.08251	8.52401	81.98	18.02
4	25.81043	4.98132	87.73	12.27
5	29.79673	3.18694	93.20	6.80
6	25.79147	1.92409	95.26	4.74
7	27.82138	1.27553	97.08	2.92
8	29.50345	0.76044	98.36	1.64

TABELLE 40. Umsatz des Alkins 52 in Abhängigkeit von der Reaktionszeit.

Alkin 52				
				
Integralpeaks [%] des GC bei $t = 0$ h	$Ip_{\text{Dodecan}}^0 = 20.92878$		$Ip_{\text{Alkin}}^0 = 39.51645$	
Reaktionszeit [h]	Integralpeak [%] Dodecan [ $Ip_{\text{Dodecan}}^t$ ]	Integralpeak [%] Alkin [ $Ip_{\text{Alkin}}^t$ ]	Umsatz [%] <sup>[a]</sup>	Verhältnis $c_{\text{Alkin}}/c_{\text{Alkin}}^0$ [%] <sup>[b]</sup>
1	18.02970	16.53426	51.43	48.57
2	16.39316	9.45721	69.45	30.55
3	16.13846	6.17550	79.73	20.27
4	17.41222	4.50661	86.29	13.71
5	16.65660	2.90024	90.78	9.22
6	16.38856	2.16766	92.99	7.01
7	17.11491	1.30756	95.95	4.05
8	17.12620	1.22805	96.20	3.80

## 7.5. ANHANG E (HMBC-SPEKTREN HYDROAMINIERTER DIALKINE AUS 4.5.)

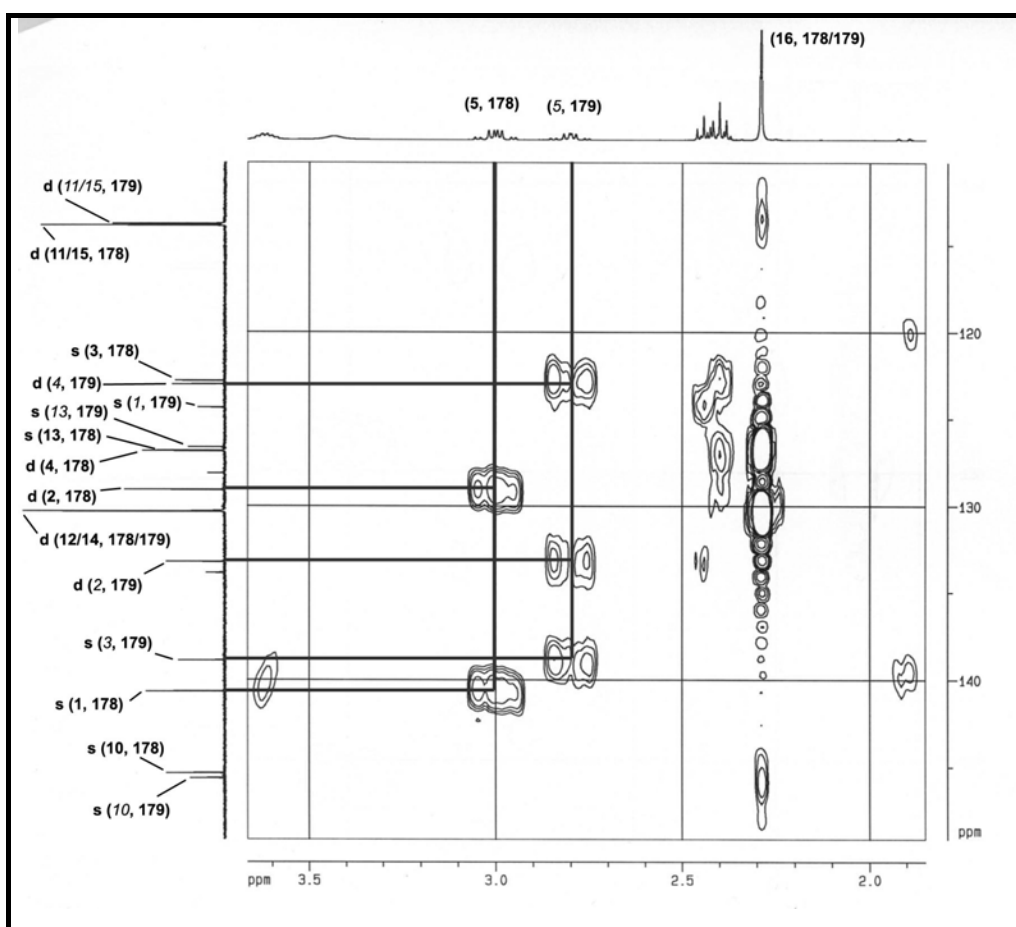
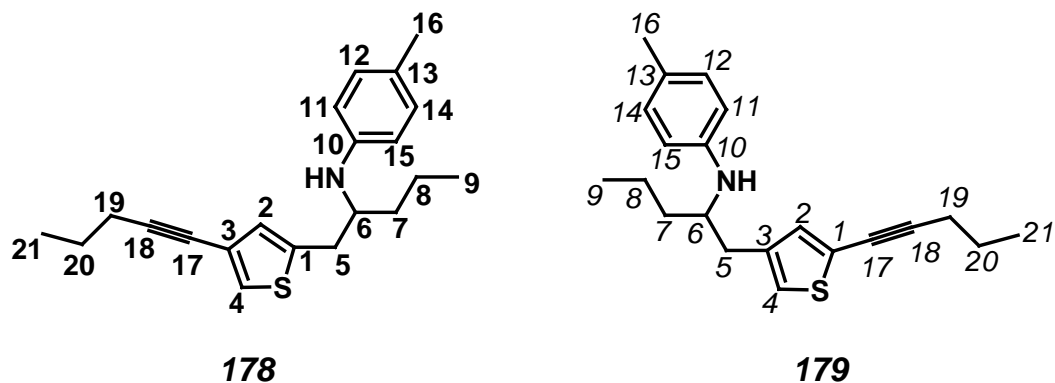
### 7.5.1. UNTERSUCHUNG STERISCHER FAKTOREN



Die benzylichen Protonen **8** koppeln neben den Kohlenstoffatomen **9** (Dublett) und **10** (Triplet) (nicht im Bild gezeigt) noch mit dem Benzolkohlestoffen **4** (Singulett), **3** (Dublett) und **5** (Dublett). Befände sich der *p*-Toluylaminorest an der Position **21**, so müssten die benzylichen Protonen zu zwei Singulett (Position **1**, **2**) und nur einem Dublett (Position **6**) koppeln, was nicht der Fall ist.

**ABBILDUNG 20.** HMBC-Ausschnitt des Amins **172**.

## 7.5.2. UNTERSUCHUNG ELEKTRONISCHER FAKTOREN

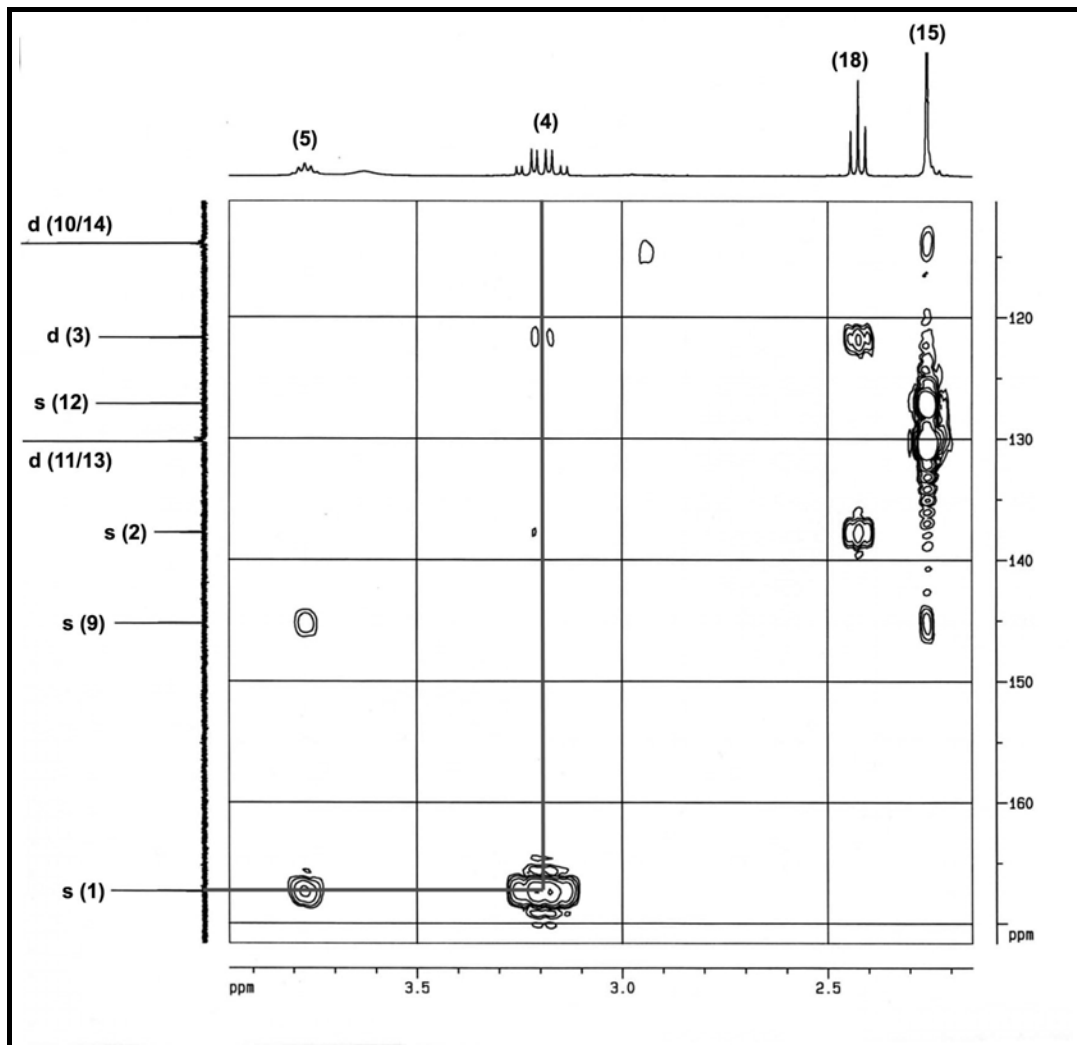
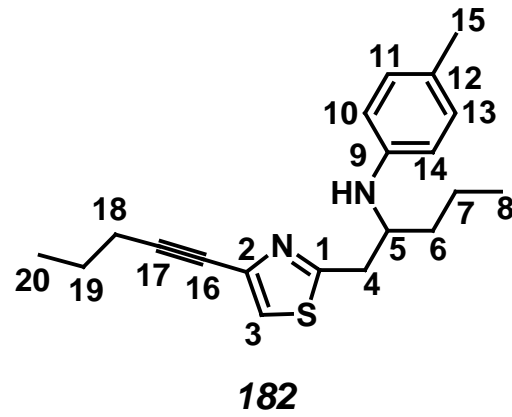


Die benzyliischen Protonen (5, 178) des Amins 178 koppeln neben den Kohlenstoffen 6 (Dublett) und 7 (Triplett) (nicht im Bild gezeigt) noch mit den Thiophenkohlenstoffen 1 (Singulett, 178) und 2 (Dublett, 178).

Die benzyliischen Protonen (5, 179) des Amins 179 koppeln neben den Kohlenstoffen 6 (Dublett) und 7 (Triplett) (nicht im Bild gezeigt) noch mit den Thiophenkohlenstoffen 3 (Singulett, 179), 2 (Dublett, 179) und 4 (Dublett, 179).

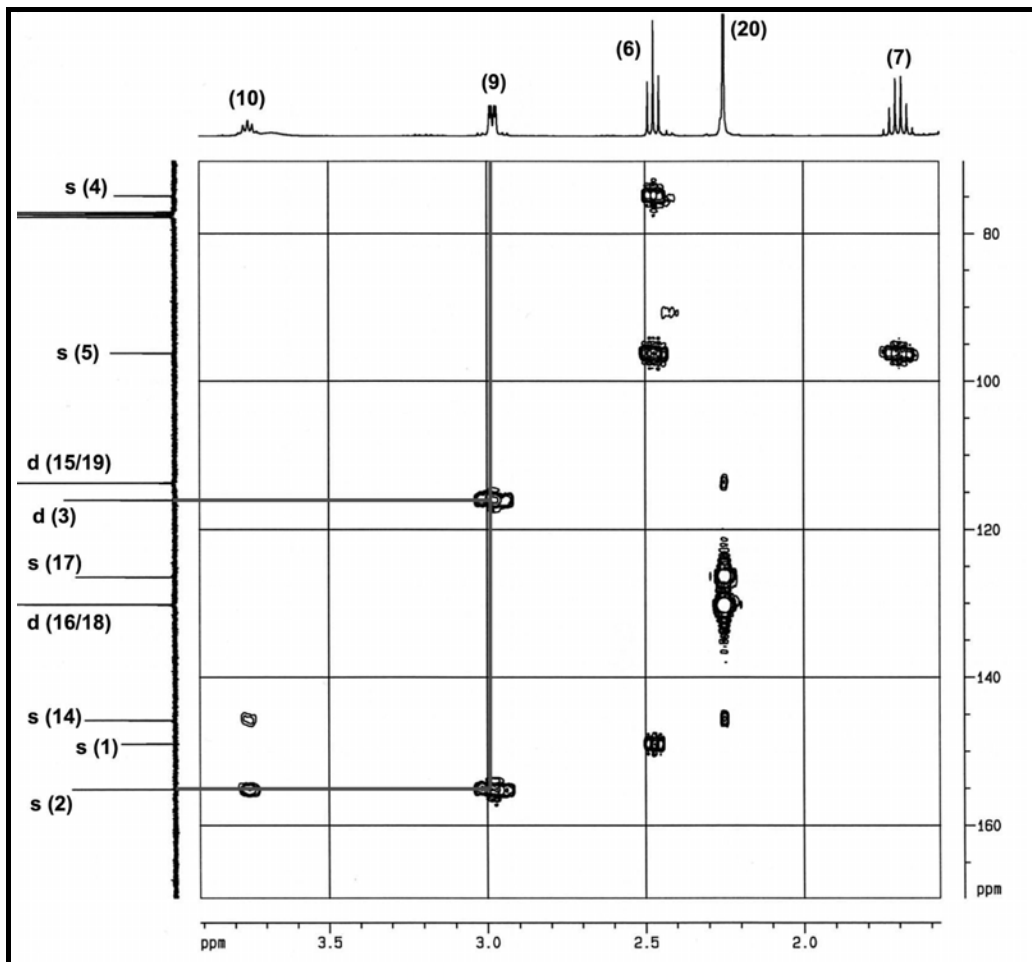
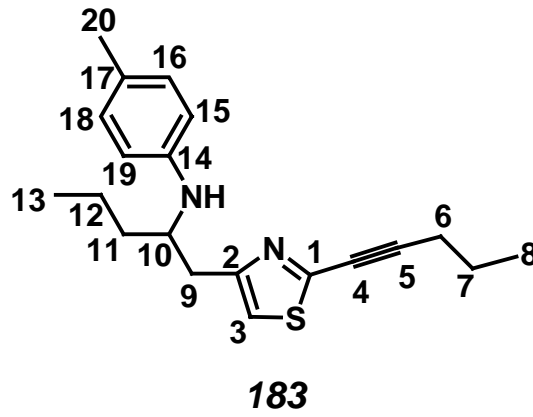
Durch die eindeutige Möglichkeit der Zuordnung der Zuordnung der benzyliischen Protonen zu den jeweils regioisomeren Verbindungen 178 und 179 konnte mittels der  $^1\text{H}$ -NMR-Integrale der Benzyliischen Protonen das Verhältnis beider Substanzen bestimmt werden.

**ABBILDUNG 21.** HMBC des Gemisches aus den Aminen 178 und 179.



Die benzylichen Protonen **4** koppeln neben den Kohlenstoffatomen **5** (Dublett) und **6** (Triplett) (nicht im Bild gezeigt) nur noch mit dem Kohlestoff **1** (Singulett), nicht jedoch mit den Kohlenstoffen **2** (Singulett) und **3** (Dublett). Befände sich der *p*-Toluylaminoest am Kohlenstoff **17**, müssten die diastereotopen Benzylprotonen gerade mit den Kohlenstoffen an den Positionen **2** und **3** koppeln, was nicht der Fall ist.

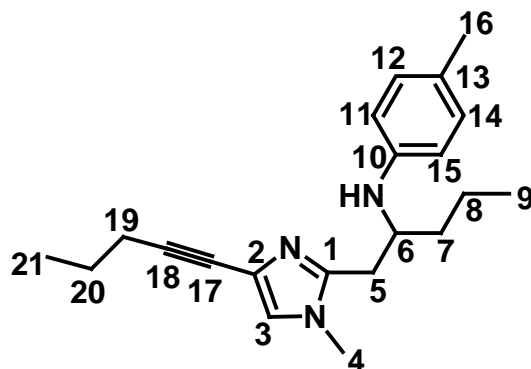
**ABBILDUNG 22.** HMBC-Ausschnitt des Amins **182**.



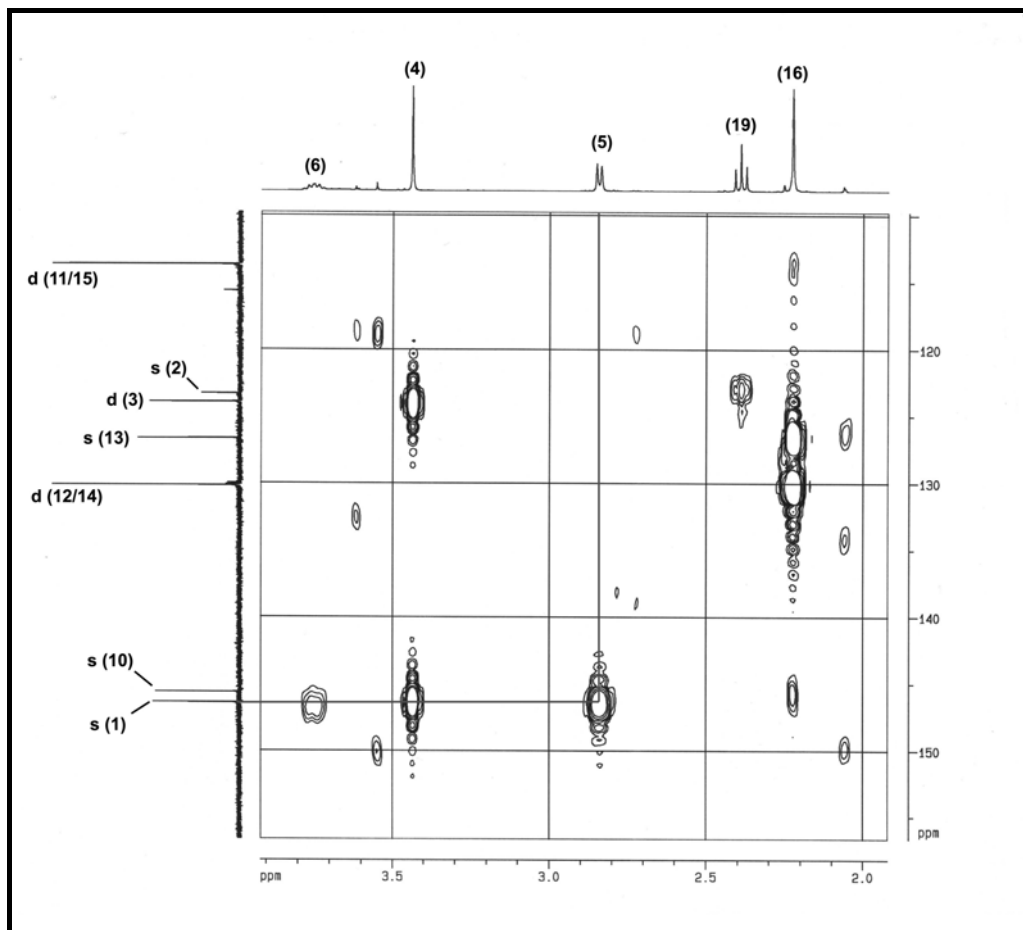
Die benzylichen Protonen **9** koppeln neben den Kohlenstoffatomen **10** (Dublett) und **11** (Triplett) (nicht im Bild gezeigt) noch mit den Kohlestoffen **2** (Singulett) und **3** (Dublett), nicht jedoch mit dem Kohlenstoff **1** (Singulett). Befände sich der *p*-Toluyaminorest am Kohlenstoff **5**, müssten die diastereotopen Benzylprotonen gerade nur mit dem Kohlenstoffatom in Position **1** des Thiazolringes koppeln, was nicht der Fall ist.

**ABBILDUNG 23.** HMBC-Ausschnitt des Amins **183**.

## 7.5.3. UNTERSUCHUNG EINER KOMBINATION BEIDER FAKTOREN

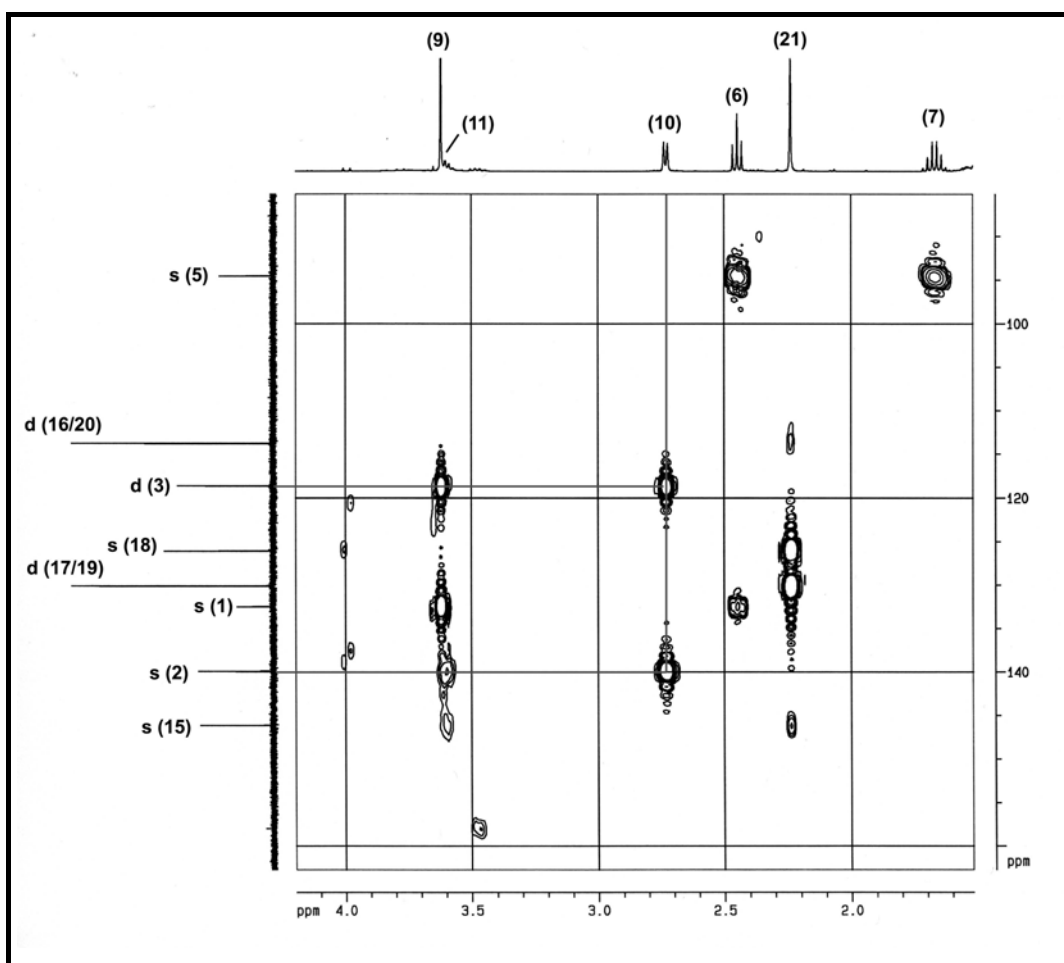
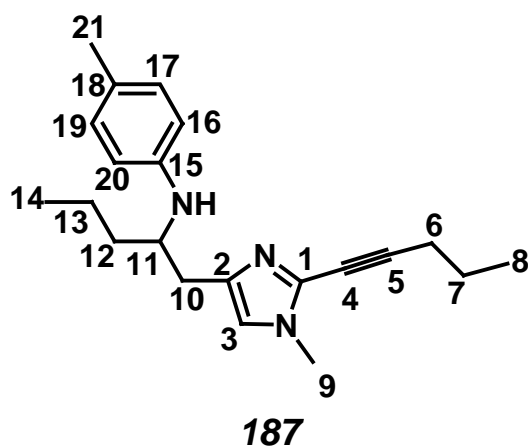


186



Die benzylichen Protonen **5** koppeln neben den Kohlenstoffatomen **6** (Dublett) und **7** (Triplett) (nicht im Bild gezeigt) nur noch mit dem Imidazolkohlenstoff **1** (Singulett) (im Bild markiert). Befände sich der *p*-Toluyllaminorest an der Position **18**, so müssten die benzylichen Protonen hingegen zu einem Singulett (Position **2**) und einem Dublett (Position **3**) koppeln, was nicht der Fall ist.

**ABBILDUNG 24.** HMBC-Ausschnitt des Amins **186**.



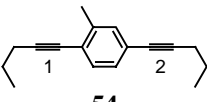
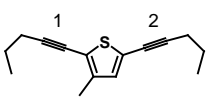
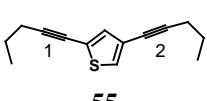
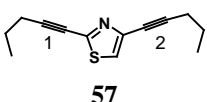
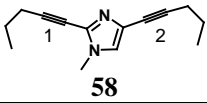
Die benzylichen Protonen **10** koppeln neben den Kohlenstoffatomen **11** (Dublett) und **12** (Triplett) (nicht im Bild gezeigt) noch mit den beiden Imidazolkohlenstoffen **2** (Singulett) und **3** (Dublett) (im Bild markiert). Die Situation der Kopplung der benzylichen Protonen zu den Imidazolkohlenstoffen ist also „quasi“ invers zu der vorher bei Amin **189** diskutierten Situation. Befände sich nämlich wie bei **189** der *p*-Toluyaminorest an der Position **5**, so müssten die benzylichen Protonen nur mit dem Imidazolkohlenstoff **1** (Singulett) koppeln., was nicht der Fall ist.

**ABBILDUNG 25.** HMBC-Ausschnitt desamins **187**.



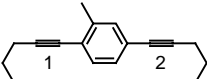
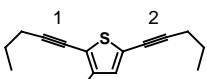
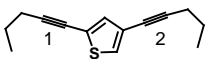
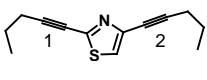
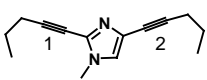
## 7.6. ANHANG F (AUSBEUTEVERHÄLTNISSE DER DIALKINE)

**TABELLE 41.** Berechnung des Ausbeuteverhältnisses bezogen auf die Dreifachbindungen der Dialkine beim Umsatz mit 1.1 Äquivalenten *p*-Toluidin.

Eintrag	Alkin	Monohydroaminierung an Dreifachbindung...		Dihydro- aminierung	Ausbeute bezogen auf [1] <sup>[a]</sup>	Ausbeute bezogen auf [2] <sup>[b]</sup>	Verhältnis [1]/[2] <sup>[c]</sup>
		...[1]	...[2]				
1	 <b>54</b>	-	66	11	11	77	1.0 / 7.0
2	 <b>56</b>	-	37	23	23	60	1.0 / 2.6
3	 <b>55</b>	25	16	29	54	45	1.2 / 1.0
4	 <b>57</b>	23	8	27	50	35	1.4 / 1.0
5	 <b>58</b>	17	31	19	36	50	1.0 / 1.4
	Spalte	1	2	3	4	5	6

[a] Die Spaltenwerte ergeben sich aus der Summe der jeweiligen Zeilenwerte aus Spalte 1 + Spalte 3. [b] Die Spaltenwerte ergeben sich aus der Summe der jeweiligen Zeilenwerte aus Spalte 2 + Spalte 3. [c] Die Spaltenwerte ergeben sich aus dem Verhältnis der jeweiligen Zeilenwerte aus Spalte 4 / Spalte 5.

**TABELLE 42.** Berechnung des Ausbeuteverhältnisses bezogen auf die Dreifachbindungen der Dialkine beim Umsatz mit 2.2 Äquivalenten *p*-Toluidin.

Eintrag	Alkin	Monohydroaminierung an Dreifachbindung...		Dihydro- aminierung	Ausbeute bezogen auf [1] <sup>[a]</sup>	Ausbeute bezogen auf [2] <sup>[b]</sup>	Verhältnis [1]/[2] <sup>[c]</sup>
		...[1]	...[2]				
1	 <b>54</b>	-	31	57	57	88	1.0 / 1.5
2	 <b>56</b>	-	9	72	72	81	1.0 / 1.1
3	 <b>55</b>	-	-	89	89	89	1.0 / 1.0
4	 <b>57</b>	14	-	58	72	58	1.2 / 1.0
5	 <b>58</b>	-	31	34	34	65	1.0 / 1.9
Spalte		1	2	3	4	5	6

[a] Die Spaltenwerte ergeben sich aus der Summe der jeweiligen Zeilenwerte aus Spalte 1 + Spalte 3. [b] Die Spaltenwerte ergeben sich aus der Summe der jeweiligen Zeilenwerte aus Spalte 2 + Spalte 3. [c] Die Spaltenwerte ergeben sich aus dem Verhältnis der jeweiligen Zeilenwerte aus Spalte 4 / Spalte 5.

# LITERATURSTELLEN

## ENDNOTEN

- [1] P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman, *Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994** (14. Aufl.), S. 190-192.
- [2] a) G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Berlin, **1992** (1. Aufl.), S. 143-353. b) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2001** (1<sup>st</sup> Ed.), S. 1345-1450. c) J. Koolman, K.-H. Röhm, *Taschenatlas der Biochemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1998** (2. Aufl.), S. 86-191 und S. 330-337. d) J. Bülle, A. Hüttermann, *Basiswissen der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2000** (1. Aufl.), S. 319-416. e) P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman, *Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994** (14. Aufl.), S. 165-220, 332-341, 404-415, 453-459 und 532-539. f) O. Isler, G. Brubacher, S. Ghisla, B. Kräutler, *Vitamine II – wasserlösliche Vitamine*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1988** (1. Aufl.), S. 10-352. g) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Química orgánica*, Ediciones Omega, Barcelona, **2000** (3<sup>o</sup> edición), S. 938-983 und 1118-1157.
- [3] G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Berlin, **1992** (1. Aufl.), S. 217.
- [4] J. McMurry, *Chimie organique – Les grands principes*, Dunod, Paris, **2000**, 4<sup>ème</sup> tirage, S. 397-399.
- [5] a) H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler, *Taschenatlas der Pharmakologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996**, S. 62-67 und 80-117. b) W. Forth, B. Henschler, W. Rummel, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Spektrum Verlag, Heidelberg, **1998** (7. Aufl.), S. 103-132.
- [6] G. A. Allens, G. A. Feigen, *J. Pharm. Exp. Ther.* **1941**, 72, 265.
- [7] M. M. Goodman, G. W. Kabalka, R. C. Marks, F. F. Knapp Jr., J. Lee, Y. Liang, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 280.
- [8] a) S. Auvin, P. Braquet, C. Broquet, DE 4.323.976, **1994**. b) R. K. Russell, J. J. Salata, US 5.208.252, **1992**.
- [9] F. Yoneda, T. Moto, M. Sakea, H. Ohde, B. Knoll, I. Miklya, J. Knoll, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, 9, 1197.
- [10] a) J. Knoll, Z. Escery, J. Hermann, Z. Torok, E. Somfai, G. Bernath, GB 1.570.209, **1980**. b) J. Knoll, Z. Escery, J. Hermann, Z. Torok, E. Somfai, G. Bernath, DE 2.658.064, **1977**.
- [11] a) D. Lednicer, L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1977**, S. 62-84. b) G. Barger, A. P. T. Easson, *J. Chem. Soc.* **1938**, 2100. c) H. Erlenmeyer, M. Simon, *Helv. Chim. Act.* **1941**, 24, 1210-1213. d) F. F. Blicke, J. H. Burckhalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 477.
- [12] a) R. T. Gilsdorf, *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 807. b) W. C. McCarthy, R. J. Kahl, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 1118.
- [13] G. Heilen, H. J. Mercker, D. Frank, R. A. Reck, R. Jäckh in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH, Weinheim, **1985** (5<sup>th</sup> Ed.), Vol. A2, S. 1-36.
- [14] Übersichtsartikel: a) H. Meerwein in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1965** (4. Aufl.), Bd 6/3, S. 19-24. b) V. Franzen, H. Kropf, R. Schröder in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1979** (4. Aufl.), Bd 6/1a/1, S. 474-563. c) L. S. Hegedus in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. A. Fleming), Pergamon Press **1991** (1<sup>st</sup> Ed.), Vol. 4, S. 551-569. d) G. Cardillo, M. Orena in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995** (4<sup>th</sup> Ed.) Vol. E21e, S. 4698-4817.

- [15] Übersichtsartikel: a) M. B. Gasc, A. Lattes, J. J. Perie, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703-731. b) R. Taube in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim **1996**, S. 507-520. c) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703. d) T. E. Müller, M. Beller in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), VCH, Weinheim **1998**, Vol. 2, S. 316-330. e) E. Haak, S. Doye, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, *33*, 296-303. f) M. Nobis, B. Drießen-Hölscher, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4105-4108; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3983. g) J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795 (Übersichtsartikel über basenkatalysierte Hydroaminierungen).
- [16] a) M. Deeba, M. E. Ford, T. A. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, *8*, 562. b) M. Deeba, M. E. Ford, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4594. c) N. Mizuno, M. Tabata, T. Uematsu, M. Iwamoto, *J. Chem. Soc., Faraday Trans 1* **1993**, *89*, 3513.
- [17] a) R. Wegler, G. Pieper, *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 1. b) B. W. Howk, E. L. Little, S. L. Scott, G. M. Whitman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1899. c) R. D. Closson, J. P. Napolitano, G. G. Ecke, A. Kohlka, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 646. d) R. J. Schlott, J. C. Falk, K. W. Narducy, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4243. e) H. Lehmkuhl, D. Reinehr, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *55*, 215. f) T. Fujita, K. Suga, S. Watanabe, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 531. g) K. Takabe, T. Katagiri, J. Tanaka, T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga, *Org. Synth.* **1989**, *67*, 44 (Synthese von Diethylgeranylamin). h) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3571; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3389. i) C. G. Hartung, C. Breindl, A. Tillack, M. Beller, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5157.
- [18] a) A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6738. b) R. Dorta, P. Egli, F. Züricher, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10857. c) D. Vasen, A. Salzer, F. Gerhards, H.-J. Gais, R. Stürmer, N. H. Bieler, A. Togni, *Organometallics* **2000**, *19*, 539.
- [19] a) D. R. Coulson, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 429-430. b) D. Selent, D. Schaffenberg-Pfeiffer, G. Reck, R. Taube *J. Organometal. Chem.* **1991**, *415*, 417. c) J.-J. Brunet, D. Neibecker, K. Philippot, *Chem. Commun.* **1992**, 1215-1216. d) J.-J. Brunet, D. Neibecker, K. Philippot, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3877-3880. e) J.-J. Brunet, G. Commenges, D. Neibecker, K. Philippot, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *469*, 221. f) M. Beller, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2306-2308. g) M. Beller, C. Breindl, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6359-6368. h) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3571. i) M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, J. Herwig, T. E. Müller, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1306. j) M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, T. E. Müller, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1121. k) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9546.
- [20] a) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9546. b) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2001**, *20*, 1960. c) U. Nettekoven, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1166. d) K. Li, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, K. M. M. Hii, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 250.
- [21] L. Fadini, A. Togni, *Chem. Commun.* **2003**, 30.
- [22] a) Y. Li, T. J. Marks, *Organometallics* **1996**, *15*, 3770. b) J.-S. Ryu, G. Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12584.
- [23] A. Haskel, T. Straub, M. S. Eisen, *Organometallics* **1996**, *15*, 3773.
- [24] a) B. M. Trost, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542 (Synthesen von (-)-Codein und (-)-Morphin). b) B. M. Trost, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8744 (Synthesen von (-)-Metazocin und anderen Benzomorphanen). c) A. Ates, C. Qiunet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1623.  
Beispiele zur säurekatalysierten Hydroaminierung: a) K. Miura, T. Hondo, T. Nakawaga, T. Takahashi, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 385. b) B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471.
- [25] a) L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2674. b) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800. c) L. S. Hegedus, J. M. McKearin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2444. d) B. Pugin, L. M. Venanzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6877. e) P. J. Harrington, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2657. f) L. S. Hegedus, B. Akermark, K. Zetterberg, L. F. Olsson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*,

7122. g) P. J. Harrington, L. S. Hegedus, K. F. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4335. h) Y. Tamaru, M. Hojo, H. Higashimura, Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3994. i) L. S. Hegedus, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1113. j) P. A. van der Schoaf, J.-P. Sutter, M. Grellier, G. P. M. van Mier, A. L. Spek, G. van Koten, M. Pfeffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5134. k) R. C. Larock, T. R. Hightower, L. A. Hasvold, K. P. Peterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584.
- [26] a) M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4108. b) M. R. Gagné, S. P. Nolan, T. J. Marks, *Organometallics* **1990**, *9*, 1716. c) M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275. d) M. R. Gagné, L. Brard, V. P. Conticello, M. A. Giardello, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1992**, *11*, 2003. e) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241. f) P. W. Roesky, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics*, **1997**, *16*, 4705. g) Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757 (Aufbau von annelierten Pyrazintricyclen durch Dimerisierung von Aminoalkeninen). h) G. A. Molander, E. D. Dowdy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8983. i) G. A. Molander, E. D. Dowdy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6516. j) S. Tian, V. M. Arredondo, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1999**, *18*, 2568. k) J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3091. l) Y. K. Kim, T. Livinghouse, J. E. Bercaw, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2933. m) M. R. Douglass, M. Ogasawara, S. Hong, M. V. Metz, T. J. Marks, *Organometallics* **2002**, *21*, 283. n) S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14768. o) Y. K. Kim, T. Livinghouse, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3654. p) Y. K. Kim, T. Livinghouse, Y. Horino, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9560.
- [27] Y. K. Kim, T. Livinghouse, J. E. Bercaw, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2933.
- [28] J. B. Pedley, R. D. Naylor, S. P. Kirby, *Thermochemical Data of Organic Compounds*, 2 nd ed.; Chapman and Hall: London, **1986**; Appendix Table 1.2.
- [29] R. Taube, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; B. Cornils, W. A. Herrmann, Eds.; VCH, Weinheim, **1986**, Vol. 1, 507.
- [30] B. F. Straub, R. G. Bergman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4768.
- [31] a) D. Lathbury, P. Vernon, T. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6009. b) M. Meguro, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5421.
- [32] a) L. Ackermann, R. G. Bergman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1475. b) L. Ackermann, R. G. Berman R. N. Loy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11956 (Reaktionen wurden ebenfalls mit Zirkoniumkomplexen und Aminoalkinen als Substrate durchgeführt).
- [33] a) V. M. Arredondo, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4871. b) V. M. Arredondo, S. Tian, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3633. c) V. M. Arredondo, F. E. McDonald, T. J. Marks, *Organometallics* **1999**, *18*, 1949.
- [34] P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1708
- [35] J. S. Johnson, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2923.
- [36] a) L. Besson, J. Goré, B. Cazes, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3857. b) M. Al-Masum, M. Meguro, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6071.
- [37] a) N. Imai, T. Narita, T. Tsuruta, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *38*, 3517. b) R. J. Schlott, J. C. Falk, K. W. Narducy, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4243. c) T. Fujita, K. Suga, S. Watanabe, *Chem. Ind.* **1973**, 231. d) T. Narita, N. Imai, T. Tsuruta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1242. e) T. Fujita, K. Suga, S. Watanabe, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 531.
- [38] R. Baker, A. Onions, R. J. Popplestone, T. N. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 1133.
- [39] J. Pawlas, Y. Nakao, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3669.
- [40] a) R. W. Arbustler, M. M. Morgan, J. L. Schmidt, C. M. Lau, R. M. Riley, D. L. Zabrowski, H. A. Dieck, *Organometallics* **1986**, *5*, 234. b) O. Löber, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4366. c) T. Minami, H. Okamoto, S. Ikeda, R. Tanaka, F. Ozawa, M. Yoshifuji, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4633; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4501.
- [41] a) S. Hong, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7886. b) S. Hong, A. M. Amber, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15878.
- [42] a) W. Rappe, *Lieb. Ann. Chem.* **1956**, *601*, 81-138. b) M. F. Shostakovskii, A. V. Bogdanova, G. I. Plotnikova, *Russ. Chem. Rev.* **1964**, *33*, 66-77. c) H. Stetter in *Methoden der Organischen*

- Chemie (Houben Weyl)*, G. Thieme Verlag, Stuttgart **1973** (4. Aufl.), Bd. 7/2a, S. 816-843. d) R. C. Larock, W. W. Leong in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. A. Fleming), Pergamon Press **1991** (1<sup>st</sup> Ed.) Vol. 4, S. 269-327. e) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475-1478.
- [43] Übersichtsartikel: a) F. Möller in *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1957** (4. Aufl.), Bd. 11/1, S. 297-310. b) I. A. Chekulaeva, L. V. Kondratjeva, *Russ. Chem. Rev.* **1965**, *34*, 669-680. c) V. Jäger, H. G. Viehe in *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, G. Thieme Verlag, Stuttgart **1977** (4. Aufl.) Bd. 5/2a, S. 713-724. d) P. Rademacher in *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, G. Thieme Verlag, Stuttgart **1993**, (4. Aufl.), Bd. E 15/1, S. 624-629. e) F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104. f) I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 953. g) siehe auch Literaturstellen 12a-f.
- [44] J. Barluenga, F. Aznar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2732.
- [45] a) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1975**, 704. b) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1977**, 195.
- [46] D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6193.
- [47] a) P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1708. b) A. M. Baranger, P. J. Walsh, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2753. c) C. Li, R. K. Robert, B. Gillon, B. O. Patrick, L. L. Schafer, *Chem. Commun.* **2003**, *19*, 2462 (Synthesen wurden auch mit Titan sowie intramolekular durchgeführt).
- [48] a) E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3584; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389. b) E. Haak, H. Siebeneicher, S. Doye, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1935. c) F. Pohlki, S. Doye, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2361; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2305. d) Y. Shi, J. T. Ciszewski, A. L. Odom, *Organometallics* **2001**, *20*, 3967. e) C. Cao, J. T. Ciszewski, A. L. Odom, *Organometallics* **2001**, *20*, 5011. f) I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4411. g) E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 457. h) A. Heutling, S. Doye, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1961. i) F. Pohlki, A. Heutling, I. Bytschkov, T. Hotopp, S. Doye, *Synlett* **2002**, 799. j) T.-G. Ong, G. P. A. Yap, D. S. Richeson, *Organometallics* **2002**, *21*, 2839. k) C. Cao, Y. Shi, A. L. Odom, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2853 (Hydroaminierung mit Hydrazonen zur Synthese von Indolen). l) A. Tillack, I. G. Castro, C. G. Hartung, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2646, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2541. m) Y. Shi, C. Hall, J. T. Ciszewski, I. G. Cao, A. L. Odom, *Chem. Commun.* **2003**, 586. n) I. G. Castro, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3217. o) L. Ackermann, *Organometallics* **2003**, *22*, 4367 (u. a. Synthese von Indolen aus *ortho*-Brom-Anilinen und Diphenylacetylen). p) V. Khedkar, A. Tillack, M. Beller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4767.
- [49] a) U. Radhakrishnan, M. Al-Masum, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1037 (Hydroaminierung von Alkeninen). b) I. Kadota, A. Shibuya, L. M. Lutete, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4570. c) T. Shimada, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12670. d) L. M. Lutete, I. Kadota, A. Shibuya, Y. Yamamoto, *Heterocycles* **2002**, *58*, 347.
- [50] C. G. Hartung, A. Tillack, H. Trauthwein, M. Beller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6339.
- [51] a) Y. Uchimaru, *Chem. Commun.* **1999**, 1133. b) M. Tokunaga, M. Eckert, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3416; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3222. c) M. Tokunaga, M. Ota, M.-H. Haga, Y. Wakatsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3865.
- [52] Y. Li, T. J. Marks, *Organometallics* **1996**, *15*, 3770.
- [53] a) A. Haskel, T. Straub, M. S. Eisen, *Organometallics* **1996**, *15*, 3773. b) T. Straub, A. Haskel, T. G. Neyroud, M. Kapon, M. Botoshansky, M. S. Eisen *Organometallics* **2001**, *20*, 5017. c) J. Wang, A. K. Dash, M. Kapon, J.-C. Berthet, M. Ephritikhine, M. S. Eisen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5384.
- [54] E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349.
- [55] Synthese von Pyrrolen: a) K. Utimoto, H. Miwa, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4277. b) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845. c) K. Utimoto, Y. Wakabayashi, T. Horrie, M. Inoue, Y. Shishiyama, M. Obayashi, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 967. d) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, *25*, 297.  
Synthese von Indolen: a) E. C. Taylor, A. H. Katz, H. Salgado-Zamora, A. McKillop, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5963. b) K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799. c) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2581. d) D. E.

- Rudisill, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5856. e) S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *475*, 289. f) S. Cacchi, G. Fabrizi, P. Pace, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1001.
- Weitere intramolekulare Reaktionen: a) Y. Fukuda, S. Matsubara, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5812. b) T. E. Müller, M. Grosche, E. Herdtweck, A.-K. Pleier, E. Walter, Y.-K. Yan, *Organometallics* **2000**, *19*, 170. c) T. E. Müller, M. Berger, M. Grosche, E. Herdtweck, F. P. Schmidtchen, *Organometallics* **2001**, *20*, 4384.
- [56] E. M. Campi, W. R. Jackson, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 523, 205.
- [57] Reaktion in zweiphasigen System mit  $Zn(CF_3SO_3)_2$ : V. Neff, T. E. Müller, J. A. Lercher, *Chem. Commun.* **2002**, 906.
- [58] S. Burling, L. D. Field, B. A. Messerle, *Organometallics* **2000**, *19*, 87.
- [59] T. Kondo, T. Okada, T. Suzuki, T.-a. Mitsudo, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 622, 149.
- [60] a) P. L. McGrane, M. Jensen, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5459. b) P. L. Grane, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1323 (Synthese von ( $\pm$ )-Monomorin). c) P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11485 (Synthese von (+)-Preussin). d) D. Duncan, T. Livinghouse, *Organometallics* **1999**, *18*, 4421. e) I. Bytschkov, S. Doye, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3715. f) L. Ackermann, R. G. Bergman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1475.
- [61] a) Y. Li, P. F. Fu, T. J. Marks, *Organometallics* **1994**, *13*, 439. b) Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9295. c) Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 707. d) M. R. Bürgstein, H. Berberich, P. W. Roesky, *Organometallics* **1998**, *17*, 1452. e) Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757.
- [62] B. D. Stubbert, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **2003**, *22*, 4836.
- [63] Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, *25*, 297.
- [64] Übersichtsartikel: a) F. Bohlmann, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 82. b) E. Winterfeldt in *Chemistry of Acetylenes* (Hrsg.: H. G. Viehe), M. Dekker, New York **1969**, S. 267-334. c) S. I. Miller, R. Tanaka in *Selective Organic Transformations* (Hrsg.: B. S. Thyagarajan), J. Wiley & Sons, New York **1970**, Vol. 1, S. 143-238. d) J. I. Dickstein, S. I. Miller in *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond* (Hrsg.: S. Patai), J. Wiley & Sons, New York, **1978**, S. 813-955.
- [65] Zum Mechanismus der Actinoidkatalysierten Hydroaminierung siehe Literaturstelle **53b**.
- [66] a) R. Wartschow, S. Doye, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 566, 287-291. b) S. Doye, Universität Hannover, Habilitationsschrift **2001**.
- [67] A. F. Hollemann, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, W. de Gruyter, Berlin New York, 101. Aufl., **1995**, S. 1840.
- [68] E. Haak, Universität Hannover, Dissertation **2002**.
- [69] L. J. Baye, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* **1975**, *5*, 95.
- [70] a) N. A. Petasis in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Hrsg.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, New York, **1995**, Vol. 1, S. 470-473. b) H. Siebeneicher, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 102.
- [71] C. L. Lane, *Synthesis* **1975**, 135.
- [72] a) T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1981**, S. 272-275. b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**, S. 220-227.
- [73] In der Literatur existieren hauptsächlich Beispiele zur Reduktion von benzyllischen Iminen. Siehe hierzu die Literaturstellen **130-153**.
- [74] a) E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 151. b) E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1977**, 869. c) K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107.
- [75] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. b) B. Campbell, *Organocopper Reagents: A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, U. K., **1994**, 217.
- [76] R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313.

- [77] Reaktionen von Vinyltriflaten mit:  
- Alkenen: S. Cacchi, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2271.  
- Organostannanen: a) W. P. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4630.  
b) G. T. Crisp, W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7500.  
- Alkinen: a) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortari, *Synthesis* **1986**, 320. b) W. J. Scott, M. R. Peña, K. Swärd, S. Stossel, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2302.  
Reaktionen von Aryltriflaten mit:  
-Alkinen: Q.-Y. Chen, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1171.
- [78] Zum Mechanismus der Glaser-Kupplung siehe auch: Q. Liu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4371.
- [79] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diedrich, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2740.
- [80] Bei Durchführung der Sonogashira-Kupplung unter einer Atmosphäre aus H<sub>2</sub> und N<sub>2</sub> konnte die Bildung des Glaser-Nebenproduktes zurückgedrängt werden. Wurde die Reaktion unter einer reinen O<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt, wurde das Dialkin hingegen zum Hauptprodukt: A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1841.
- [81] Manchmal wird Wasser sogar bei Sonogashira-Kupplungen hinzugegeben, wie z.B. bei der Eintopfsynthese von Bisarylalkinen unter Verwendung von TMS-Acetylen: M. J. Mio, L. C. Kopel, J. B. Braun, T. L. Gadzikwa, K. L. Hull, R. G. Brisbois, C. J. Markworth, P. A. Grieco, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3199.
- [82] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Verlag, **2003** (2. Aufl.), S. 713-716.
- [83] M. Beller, *Transition Metal Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Chapter 2.10.
- [84] Beispielhaft siehe auch: G. McGaffin, A. de Meijere, *Synthesis* **1994**, 583.
- [85] a) S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551. b) K. R. Buszek, J. Yeong, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2461. c) M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1582.
- [86] a) I. Saito, K. Yamaguchi, R. Nagata, E. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7469. b) F. Makra, J. C. Rohloff, A. V. Muehldorf, J. Link, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6815.
- [87] L. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995** (1. Aufl.), S. 24.
- [88] a) K. Sonogashira, F. Diedrich, P. J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, New York, **1998**, Chapter 5. b) L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruijsse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, **1988**, Chapter 10. c) R. Rossi, A. Carpita, F. Bellina, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, 27, 127.
- [89] K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735.
- [90] K. Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 3, Chapter 2.4.
- [91] a) A. Minato, K. Tamao, T. Hayashi, K. Suzuki, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 845. b) A. Minato, K. Tamao, K. Suzuki, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4017. c) J. O. Karlsson, S. Gronowitz, T. Freijd, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 374. d) K. Minato, A. Suzuki, K. Tamao, M. Kumada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 511. e) A. Carpita, R. Rozzi, *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, 115, 575. f) S. Gronowitz, A. Svensson, *Isr. J. Chem.* **1986**, 27, 25. g) I. Kawasaki, M. Yamashita, S. Ohta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2085. h) D. Wang, J. Haseltine, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 1637. i) J. Bussenius, N. Laber, T. Müller, W. Eberbach, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 247. j) U. Wellmar, S. Gronowitz, A.-B. Hörnfeldt, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1159. k) K. C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 84. l) F. Bellina, C. Anselmi, S. Viel, L. Mannina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9997.
- [92] a) T. Bach, L. Krüger, *Synlett* **1998**, 1185. b) T. Bach, L. Krüger, *Tet. Lett.* **1998**, 39, 1729. c) T. Bach, L. Krüger, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2045. d) T. Bach, S. Heuser, *Tet. Lett.* **2000**, 41, 1707. e) T. Bach, M. Bartels, *Synlett* **2001**, 1284. f) T. Bach, S. Heuser, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3184. g) T. Bach, S. Heuser, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5789.
- [93] R. Pereira, B. Iglesias, A. R. de Lera, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7871.



- [94] Die hohe Funktionsgruppentoleranz wurde zur Synthese zahlreicher Naturstoffe sowie Pharmazeutika genutzt: a) M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1582. b) K. C. Nicolaou, E. R. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996** (1. Aufl.), S. 582-586; c) A. E. Graham, D. McKerrecher, D. H. Davies, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *41*, 7445. d) U. Beutler, J. Mazacek, G. Penn, B. Schenkel, D. Wasmuth, *Chimia* **1996**, *50*, 154. e) M. Scalone, P. Vogt, EP 385210, 1990.
- [95] H. Siebeneicher, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 102 und darin enthaltene Literatur.
- [96] H. Lexy, R. Kriegesmann, T. Kaufmann, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3667.
- [97] T. X. Neenan, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2489.
- [98] T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729.
- [99] F. Makra, J. C. Rohloff, A. V. Muehlendorf, J. Link, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6815.
- [100] G. W. Gribble, M. G. Saulnier, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757. b) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2248.
- [101] a) P. J. Harrington, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2657. b) L. S. Hegedus, M. R. Sestrick, E. T. Michaelson, P. J. Harrington, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4141.
- [102] R. Benhida, P. Blanchard, J. L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849.
- [103] S. Doye, Universität Hannover, Habilitation **2001**, S. 69.
- [104] A. Alvarez, A. Guzmán, A. Ruiz, E. Velarde, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1653.
- [105] a) V. Bocchi, G. Palla, *Synthesis* **1982**, 1096. b) G. Boche, M. Marsch, J. Harbach, K. Harms, B. Ledig, F. Schubert, J. C. W. Lohrenz, H. Ahlbrecht, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1887.
- [106] a) N. Satyamurthy, J. R. Barrio, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4394. b) J. R. Barrio, N. Satyamurthy, H. Ku, M. E. Phelps, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 443.
- [107] Synthesevorschrift für Benzylierung: T. M. Wilson, P. Kocienski, K. Jarowicki, K. Isaac, P. M. Hitchcock, A. Faller, S. F. Campbell, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1767.
- [108] Der in Eintrag 5 der Tabelle 22 benutzte [PdCl<sub>2</sub>(DPPE)]-Komplex wird vor allem für die Carbonylierung und Dicarboxylierung von Arylhalogeniden mit Aminen eingesetzt: a) R. J. Perry, S. R. Turner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6573. b) F. Ozawa, H. Soyama, H. Yanagihara, I. Aoyama, H. Takino, K. Izawa, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3235. c) F. Ozawa, H. Soyama, T. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3383.
- [109] Übersichtsartikel: a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3307. c) H. Gröger, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 334.
- [110] Weitere Artikel zur Suzuki-Kupplung: a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437. b) B. I. Alo, A. Kandil, M. J. Sharp, M. A. Siddiqui, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3763. c) A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.
- [111] Zur Verwendung der 3-Thienylboronsäure in der Sonogashira-Kupplung siehe: a) G. A. Molander, B. Betina, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867. b) V. J. Majo, J. Prabhakaran, J. J. Mann, J. S. D. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8535. c) S. Gronowitz, K. Lawitz, *Chemica Scripta* **1984**, *24*, 5.
- [112] Zur Verwendung von 1-Halogenalkinen in der Suzuki-Kupplung siehe: a) N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972 (Synthese von Alkeninen). b) M. Ishikura, M. Kamada, T. Ohta, M. Terashima, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2475 (Synthese von 3-Phenylethynylpyridin).
- [113] L. Zhu, R. E. Minto, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3803-3806.
- [114] a) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1990**, 221; b) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201.
- [115] a) D. J. Wustrow, L. D. Wise, *Synthesis* **1991**, 993; b) A. Huth, I. Beetz, I. Schumann, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6679; c) J.-M. Fu, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1665.
- [116] C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804.

- [117] A. F. Littke, G. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3387.
- [118] a) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722; b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2413; c) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
- [119] X. Bei, T. Crevier, A. S. Guram, B. Jandeleit, T. S. Powers, H. W. Turner, T. Uno, W. H. Weinberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3855.
- [120] A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *13*, 2908.
- [121] Methoden zur Triflatherstellung siehe: a) P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85 und darin zitierte Literatur. b) J. E. McMurry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* 979.
- [122] Übersichtsartikel zu Kupplungsreaktionen mit Triflaten: a) J. K. Stille, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771. b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. c) W. J. Scott, J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47. d) V. N. Kalinin, *Synthesis* **1992**, 413. e) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803; siehe auch Literaturstelle **44**.
- [123] a) J. W. Tilley, S. Zawoiski, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 386. b) R. W. Guthrie, G. L. Kaplan, F. A. Mennona, J. W. Tilley, R. W. Kierstead, J. G. Mullin, R. A. LeMathieu, S. Zawoiski, M. O'Donnell, H. Crowley, B. Yaremko, A. F. Welton, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1820. c) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2581. d) K.-L. Evans, P. Prince, E. T. Huang, K. R. Boss, R. D. Gandour, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6753. e) A. Arcadi, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, *Synlett* **1991**, 409. f) R. G. Dushin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 655.
- [124] a) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2581 (Kopplung mit 2-Ethynylanilin). b) A. Arcadi, A. Burini, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, B. Pietroni, *Synlett* **1990**, 47. c) S. Sengupta, M. Leite, D. S. Raslan, C. Quesnelle, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4066. d) T. Ohe, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201. e) C. A. Quesnelle, O. B. FAMILONI, V. Snieckus, *Synlett* **1994**, 349. f) T. L. Draper, T. R. Bailey, *Synlett* **1995**, 157. g) C. Sonesson, H. Wilstroem, M. W. Smith, K. Svensson, A. Carlsson, N. Waters, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1997**, *7*, 241. h) A. D. Wentworth, P. Wentworth, Jr., U. F. Mansoor, K. D. Janda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 477. i) O. Rahman, T. Kihlberg, B. Långström, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3558. j) R. Lou, M. VanAlstine, X. Sun, M. P. Wentland, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2477.
- [125] N. F. Langille, L. A. Dakin, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2485 und die darin enthaltenen Supporting Information.
- [126] Parallel zur Synthese von Pyridylalkin **49** gelang im gleichen Jahr zwei Arbeitsgruppen die Sonogashira-Kupplung von 3-Brompyridin mit 1-Hexin: a) M. Lautens, M. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 762 (Produktausbeute 63%). Die Reaktion lief 2 d bei 50°C unter Verwendung von 5 mol % [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Damit wurde die 2.5 fache Menge an Palladium-Katalysator im Vergleich zu Eintrag 8 aus Tabelle **6** verwendet. Die dort verwendeten 2 mol % [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] waren für eine zweitägige Aufrechterhaltung des Katalysezyklus höchstwahrscheinlich zu wenig. b) Z. Novák, A. Szabó, J. Répási, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3327 (Produktausbeute 81 %). Die Reaktion lief 24 h bei 80°C unter Verwendung von Pd/C.
- [127] B. G. Van den Hoven, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9640.
- [128] Übersichtsartikel: a) K. Harada, S. Patai in *The Chemistry of the Carbon Nitrogen Double Bond*; J. Wiley & Sons, Inc: New York, **1970**, S. 276-298. b) R. O. Hutchins, M. K. Hutchins in *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: New York, **1991**, Vol. 8, S. 25. c) L. Deloux, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763. d) H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, Ed. VCH: Weinheim, **1993**, S. 1. e) R. Noyori in *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1994**; S. 82-85. f) B. R. James, *Chem. Ind.* **1994**, *62*, 167. g) F. Spindler, H.-U. Blaser in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), VCH, Weinheim **1998**, Vol. 1, S. 69-80 (Verfahren zur enantioselektiven, homogenen Hydrierung). h) S. Gladiali, G. Mestroni in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), VCH, Weinheim **1998**, Vol. 1, S. 97-119 (Transferhydrierung von Iminen). i) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.

- [129] a) P. N. Rylander in *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*; Academic Press, Inc: New York, London, **1967**, S. 123-130. b) M. Freifelder in *Catalytic Hydrogenation on Organic Synthesis, Procedures and Commentary*; J. Wiley & Sons, Inc: New York, **1978**, S. 65-77.
- [130] a) P. H. Boyle, M. T. Keating, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 375. b) A. Levi, G. Modena, G. Scorrano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 6. c) C. J. Longley, T. J. Goodwin, G. Wilkinson, *Polyhedron* **1986**, 5, 1625. d) G.-J. Kang, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, J. P. Kutney, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1466. e) J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, G. Szalontai, L. Párkányi, V. Fülöp, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 370, 263 (BDDP-Ligand verwendet). f) Y. Amrani, L. Lecomte, D. Sinou, J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, *Organometallics* **1989**, 8, 542 (Hydrierungen in Zweiphasensystem). g) W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, J. P. Kutney, G.-J. Kang, G. Herb, I. S. Thorburn, R. Spogliarich, *J. Mol. Catal.* **1990**, 62, 243 (Mechanismusstudien zur chiralen Hydrierung). h) Y. N. C. Chan, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9400. i) A. G. Becalski, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, G.-J. Kang, S. J. Rettig, *Inorg. Chim.* **1991**, 30, 5002 (Mechanismusstudien zur chiralen Hydrierung). j) J. Bakos, A. Orosz, B. Heil, M. Laghmari, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1684 (Hydrierungen in Zweiphasensystem). k) M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6266 (Duphos-Ligand verwendet). l) C. Lensink, J. G. de Vries, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, 3, 235. m) M. J. Burk, J. P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4399. n) A. S. C. Chan, C.-C. Chen, C.-W. Lin, Y.-C. Lin, M.-C. Cheng, S.-M. Peng, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1767 (BINAP-Ligand verwendet). o) H. Brunner, P. Bublak, M. Helget, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 55 (immobilisierter Katalysator).
- [131] a) W. Oppolzer, M. Wills, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4117. b) D. E. Fogg, B. R. James, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 222, 85.
- [132] a) Y. N. C. Chan, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9400. b) Y. N. C. Chan, D. Meyer, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 869. c) F. Spindler, B. Pugin, H.-U. Blaser, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, 29, 558 (BDDP-Ligand verwendet). d) G. M. Ramos, D. Tombo, D. Bellus, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1219. e) P. van Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem, Int. Ed.* **1993**, 32, 566 (Diphenylphosphinoxazolinliganden verwendet). f) G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149 (Diphenylphosphinoxazolinliganden verwendet). g) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769 (Diphenylphosphinoxazolinliganden verwendet). h) T. Morimoto, N. Nakajima, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1951 (Diop-Ligand verwendet). i) T. Morimoto, N. Nakajima, K. Achiwa, *Synlett* **1995**, 748. j) T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 2661. k) K. Tani, J. Onouchi, Y. Yamagata, Y. Kataoka, *Chem. Lett.* **1995**, 955 (BINAP-Ligand verwendet). l) R. Sablong, J. A. Osborn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4937. m) A. Togni, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1475. n) F. Spindler, B. Pugin, H.-P. Jalett, H.-P. Buser, U. Pittelkow, H.-U. Blaser in *Proceedings of the Conference on Catalysis of Organic Reactions, Atlanta 1996; Catal. Org. React., Chem. Ind. (Dekker)*, **1996**, 68, 153 (Asymmetrische Synthese des Herbicids (S)-Metochlor in industriellem Maßstab). o) R. Sablong, J. A. Osborn, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 3059 (Diop-Ligand verwendet). p) T. Morimoto, N. Suzuki, K. Achiwa, *Heterocycles* **1996**, 43, 2557. q) P. Schnider, G. Kock, R. Prétôt, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 887. r) R. Sablong, J. A. Osborn, J. W. Faller, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 527, 65 (Diop-Ligand verwendet). s) G. Zhu, X. Zhang, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 2415 (BINAP-Ligand verwendet). t) J. P. Cahill, A. P. Lightfoot, R. Goddard, J. Rust, P. J. Guiry, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 4307 (Diphenylphosphinopyrrolidinligand verwendet).
- [133] a) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7562. b) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8952. c) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11703. d) N. Lee, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5985.
- [134] a) N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916. b) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97. c) M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron Asym.* **1999**, 10, 2045. d) V. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, J. Holz, A. Börner, *Tetrahedron Asym.* **1999**, 10, 4009. e) H. Abe, H. Amii, K. Uneyama, *Org. Lett* **2001**, 3, 313.
- [135] R. O. Hutchins, M. K. Hutchins, *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 8, S. 25-78.

- [136] a) S. R. Landor, O. O. Sonola, A. R. Tachell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1974**, 1902. b) S. R. Landor, O. O. Sonola, A. R. Tachell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1978**, 605. c) S. R. Landor, O. O. Sonola, A. R. Tachell, Y. M. Chan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1984**, 493.
- [137] a) R. O. Hutchins, W.-Y. Su, R. Sivakumar, F. Cistone, Y. P. Stercho, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412. b) E. O. Orlemans, A. H. Schreuder, P. G. M. Conti, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3817. c) R. Bolton, T. N. Danks, J. M. Paul, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3411.
- [138] a) C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135. b) R. O. Hutchins, N. R. Natale, *Org. Prep. Proced. Int.* **1979**, *11*, 201.
- [139] a) K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3869 (Asymmetrische Reduktion von 3,4-Dihydropapaverin). b) R. O. Hutchins, W.-Y. Su, R. Sivakumar, F. Cistone, Y. P. Stercho, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412. c) K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1983**, 265. d) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1997**, 493 (Zusatz chiraler Co(II)-Komplexe).
- [140] B. C. Ranu, A. Sarkar, A. Majee, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1841.
- [141] I. Shibata, T. Moriuchi-Kawakami, D. Tanizawa, T. Suwa, E. Sugiyama, H. Matsuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 383.
- [142] M. Minato, Y. Fujiwara, T. Ito, *Chem. Lett.* **1995**, 647.
- [143] E. Mizushima, M. Yamaguchi, T. Yamagishi, *Chem. Lett.* **1997**, 237.
- [144] C. Botteghi, M. Bianchi, E. Benedetti, U. Matteoli, *Chimia* **1975**, *29*, 258.
- [145] a) B. K. Banik, O. Zegrocka, I. Banik, L. Hackfeld, F. F. Becker, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6731 (Reduktion mit Samarium und I<sub>2</sub>). b) T. Tsukinoki, Y. Mitoma, S. Nagashima, T. Kawaji, I. Hashimoto, M. Tashiro, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8873 (Reduktion mit Zn-Pulver).
- [146] Übersichtsartikel zur reduktiven Aminierung: a) Q.-C. Zhu, R. O. Hutchins, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 193. b) B. R. James, *Chem. Ind.* **1995**, *62*, 167. c) A. Johansson, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 393. d) S. Hashiguchi, N. Uematsu, R. Noyori, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, *55*, 23.
- [147] a) R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897. b) R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1673 (Reduktive Methylierung mit Formaldehyd). c) B. Umezawa, O. Hoshino, S. Sawaki, H. Sashida, K. Mori, Y. Hamada, K. Kotera, Y. Iitaka, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1783. d) K. Abe, H. Okumura, T. Tsugoshi, N. Nakamura, *Synthesis* **1984**, 597. e) G. W. Gribble, C. F. Nutaitis, *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 317. f) K. Mori, T. Sugai, Y. Maeda, T. Okazaki, T. Noguchi, H. Naito, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5307. g) E. J. Jacobsen, J. Levin, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4329 (Reduktive Methylierung mit Formaldehyd). h) A. B. Reitz, E. W. Baxter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6777.
- [148] Na[BH<sub>3</sub>CN] und ZnCl<sub>2</sub>: S. Kim, C. H. Oh, J. S. Ko, K. H. Ahn, Y. J. Kim, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927. Na[BH<sub>3</sub>CN] und TiCl<sub>4</sub>: C. L. Barney, E. W. Huber, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5547. Na[BH(OAc)<sub>3</sub>]: a) A. F. Abdel-Magid, C. A. Maryanoff, *Synlett* **1990**, 537. b) A. F. Abdel-Magid, C. A. Maryanoff, K. G. Carson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5595. c) A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849. BH<sub>3</sub>-Pyridin: A. Pelter, R. M. Rosser, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1984**, 717. BH<sub>3</sub>-S(Me)<sub>2</sub>: S. Krishnamurthy, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3315. NaBH<sub>4</sub> und Ti(OiPr)<sub>4</sub>: a) R. J. Mattson, K. M. Pham, D. J. Leuck, K. A. Cowen, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2552. b) S. Bhattacharyya, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2401. c) S. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4928. d) S. Bhattacharyya, A. Chatterjee, J. S. Williamson, *Synlett*, **1995**, 1079. e) K. A. Neidigh, M. A. Avery, J. S. Williamson, S. Bhattacharyya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2527. NaBH<sub>4</sub> und Mikrowellenbestrahlung: R. S. Varma, R. Dahiva, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6293. [Zr(BH<sub>4</sub>)Cl<sub>2</sub>(dabco)<sub>2</sub>]: H. Firouzabadi, N. Iranpoor, H. Alinezhad, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 143.
- [149] D. Langlois, T.-P. Dang, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4865 (Rhodiumkat.).
- [150] a) K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3869. b) K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 265. c) S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Matsuda, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2039.

- [151] BH<sub>3</sub> und chirale Oxazaphospholidine: a) S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 395. b) B. T. Cho, Y. S. Chun, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1990**, 3200. c) B. T. Cho, Y. S. Chun, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 1583. d) T. Sakai, F. Yan, K. Uneyama, *Synlett*, **1995**, 753. e) M. Shimizu, M. Kamei, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8607. f) J. M. Brunel, G. Buono, *Synlett* **1996**, 177. BH<sub>3</sub> und chirales β-Hydroxysulfoximin: C. Bolm, M. Felder, *Synlett*, **1994**, 655. Chirales Dialkoxyboran: a) T. Kawate, M. Nakawaga, T. Kakikawa, T. Hino, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 227. b) M. Nakawaga, T. Kawate, T. Kakikawa, H. Yamada, T. Matoui, T. Hino, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1739.
- [152] a) H. B. Langlois, N. Langlois, T.-P. Dang, *J. Organomet. Chem* **1975**, *90*, 353 (Rhodiumkat.). b) H. Brunner, R. Becker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 222 (Rhodiumkat.). c) R. Becker, H. Brunner, S. Mahboobi, W. Wiegrebe, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 969; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 995 (Rhodiumkat.). d) H. Brunner, R. Becker, S. Gauder, *Organometallics* **1986**, *5*, 739. e) A. H. Vetter, A. Berkessel, *Synthesis*, **1995**, 419 (Nickelkat.). f) X. Verdagner, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784 (Titankat.). g) S. Kobayashi, M. Yasuda, I. Hachiya, *Chem. Lett.* **1996**, 407 (Reduktion mit HSiCl<sub>3</sub> und Überschuss DMF). h) A. Tillack, C. Lefeber, N. Peulecke, D. Thomas, U. Rosenthal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1533 (Titankat.). i) X. Verdagner, U. E. W. Lange, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1174; *Angew. Chem, Int. Ed.* **1998**, *37*, 1103 (Titankat.). j) L. Hao, A.-M. Lebius, Y. Mu, R. Shu, H.-G. Woo, J. F. Harrod, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3314 (Titankat.). k) J. M. Blackwell, E. R. Sonmor, T. Scoccitti, W. E. Piers, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3921 (Reduktion mit PhMe<sub>2</sub>SiH und B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>). l) F. Iwasaki, O. Onumura, K. Mishima, T. Kanematsu, T. Maki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2525 (Reduktion mit HSiCl<sub>3</sub> und N-Formylpyrrolidin). m) H. Nishikori, R. Yoshihara, A. Hosomi, *Synlett*, **2003**, 561 (Reduktion mit HSi(OMe)<sub>3</sub> und chiralen Li-Alkoxiden).
- [153] I. Bytschkov, Universität Hannover, Dissertation **2002**.
- [154] G. Dierker, Universität Hannover, Diplomarbeit **2001**.
- [155] Dr. I. Weidner danke ich für die Überlassung von 500 mg des Ru-Komplexes.
- [156] Dipl.-Chem. F. Pohlki danke ich für die Überlassung von 4.0 mmol des Imins **M**.
- [157] a) A. Heutling, Universität Heidelberg, geplante Dissertation **2004**. b) siehe auch Literaturstelle **48h**.
- [158] P. Bravo, M. Guidetti, F. Viani, M. Zanda, A. L. Markovsky, A. E. Sorochinsky, I. V. Soloshonok, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12789-12806.
- [159] J. E. Bercaw, R. H. Marvich, L. G. Bell, H. H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1219.
- [160] A. Heutling, S. Doye, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1961.
- [161] a) R. V. Stevens, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 193. b) R. V. Stevens in *Total Synthesis of Natural Products*, J. ApSimon, Wiley New York, **1977**, Vol. 3, 439.
- [162] a) H. W. Pinnick, Y.-H. Chang, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 837. b) H. H. Wassermann, R. P. Dion, *Ibid* **1982**, *23*, 1413. c) H. H. Wassermann, R. P. Dion, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3409. d) H. H. Wassermann, R. P. Dion, J. M. Fukuyama, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3203. e) H. H. Wassermann, R. P. Dion, J. M. Fukuyama, *Heterocycles* **1989**, *28*, 629. f) M. Vaultier, P. H. Lambert, R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 449. g) R. K. Boeckman, Jr., P. F. Jackson, J. P. Sabatucci, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2192. h) R. K. Boeckman, Jr., J. P. Sabatucci, S. W. Goldstein, D. M. Springer, P. F. Jackson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3740. i) R. K. Boeckman, Jr., S. W. Goldstein, M. A. Walters in *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*, W. H. Pearson, Ed., JAI: Greenwich **1990**, Vol. 1, S. 1.
- [163] R. B. Boeckman, Jr., S. W. Goldstein, M. A. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8250.
- [164] W. H. Pearson, S. C. Bergmeier, J. P. Williams, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3977.
- [165] V. R. Rawal, C. Michoud, R. F. Monestel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030.
- [166] P. A. Wender, T. M. Pedersen, M. J. C. Scanio, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15154.
- [167] Übersichtsartikel zur Pd-katalysierten Aminierung von Arylhalogeniden: a) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329. b) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. c) M. Beller, T. H. Riermeier, *Transition Metals for Organic Synthesis*, (Eds.:

- M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Vol. 2, S. 184-194. d) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805. e) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125. f) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131.
- [168] M. Hesse, *Alkaloide*, Verlag Helvetica Chimica Acta Zürich, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [169] a) M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927. b) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348. c) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609. d) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215. e) S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240. f) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.
- [170] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1133.
- [171] a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264. b) J. Louie, M. S. Driver, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1268.
- [172] a) R. A. Wiedenhofer, H. A. Zhong, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2745. b) J. Louie, F. Paul, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1996**, *15*, 2794.
- [173] a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456. b) J. P. Wolfe, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525.
- [174] Beispiele zur Aminierung von Arylchloriden: a) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *120*, 7369. b) T. H. Riermeier, A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **1997**, 4301. c) N. P. Reddy, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4807. d) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722. e) T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Kole, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367. f) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2413. g) X. Bei, T. Uno, J. Norris, H. W. Turner, W. H. Weinburg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *Organometallics* **1999**, *18*, 1840. h) X. Bei, A. S. Guram, H. W. Turner, W. H. Weinburg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1237. i) S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423.
- [175] a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054. b) E. Brenner, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5359.
- [176] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke in *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*; University Science, Mill Valley, CA, **1987**.
- [177] A. J. Arduengo, III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- [178] a) M. Regitz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 725. b) W. A. Herrmann, C. Kocher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2163. b) A. J. Arduengo, III, R. Kafczyk, *Chem. Zeit.* **1998**, *32*, 6.
- [179] G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 119.
- [180] C. Zhang, J. Huang, M. T. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804.
- [181] J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889.
- [182] H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053.
- [183] a) J. Huang, G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1307. b) G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7729.
- [184] Synthesevorschrift: A. J. Arduengo, III, R. Kafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
- [185] a) W. A. Herrmann, C. Köcher, L. J. Gooßen, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1627. b) W. A. Herrmann, L. J. Gooßen, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2980.
- [186] a) P. Marchini, G. Liso, A. Reho, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3453. b) C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135.
- [187] a) J. P. Wolfe, J. Åhman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367. b) G. Mann, J. F. Hartwig, M. S. Driver, C. Fernandez-Rivan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 827. c) M. Prashad, B. Hu, Y. Lu, R. Draper, D. Har, O. Repic, T. J. Blacklock, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2612.
- [188] I. Bytschkov, H. Siebeneicher, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2888.

- [189] Übersichtsartikel zu den Indolen: J. E. Saxton, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 559.
- [190] Übersichtsartikel zu den Indolsynthesen: a) R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**. b) G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1045. c) T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2491.
- [191] Übersichtsartikel zur Fischer-Indol-Reaktion: a) B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1982**. b) D. L. Hughes, *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, 25, 607. c) G. W. Gribble, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 1.
- [192] a) R. Odle, B. Blevins, M. Ratcliff, S. L. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2709. b) A. Kasahara, T. Izumi, S. Muarakami, H. Yanai, M. Takatori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 927. c) R. C. Larock, S. Babu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5291. d) E. Desarbre, J.-Y. Merour, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 43.
- [193] a) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **1986**, 24, 31. b) T. Sakamoto, Y. Kondo, S. Iwashita, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1305. c) T. Sakamoto, Y. Kondo, S. Iwashita, T. Nagano, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1305. d) Synthese von 7-substituierten Indolen: Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *Heterocycles* **1996**, 43, 2741.
- [194] a) Synthese von 2-substituierten Indolen mit Vinyltriflaten: S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 475, 289. b) weitere Palladium-katalysierte Kupplungen nach Cacchi in folgendem Übersichtsartikel: G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671.
- [195] Kaskadenreaktion zum Aufbau polycyclischer Indole: R. Grigg, V. Loganathan, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3399.
- [196] a) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6689. b) R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7652.
- [197] a) L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2674. b) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5800. c) L. S. Hegedus, G. F. Allen, D. J. Olsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3583. d) R. Odle, B. Blevins, M. Ratcliff, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2709.
- [198] a) M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1037. b) M. Mori, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 113.
- [199] M. O. Terpko, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5281.
- [200] R. C. Larock, C.-L. Liu, H. H. Lau, S. Varapath, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4459.
- [201] D. D. Hennings, S. Iwasa, V. H. Rawal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6379.
- [202] R. C. Larock, J. M. Zenner, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 482. b) J. M. Zenner, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7312.
- [203] a) B. Åkermark, L. Ebersson, E. Jonsson, E. Petterson, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1365; b) B. Åkermark, J. D. Oslob, U. Heuschert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1325.
- [204] C. Chen, D. Liebermann, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2676.
- [205] a) H. Iida, Y. Yuasa, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2938. b) T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanake, *Synthesis* **1990**, 215; c) K. Koerber-Ple, G. Massiot, *Synlett* **1994**, 759.
- [206] Genutzt wurde diese Sequenz unter anderem zur Synthese der marinen Alkaloide Makaluvamin C und Damiron A und B: A. J. Peat, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1028.
- [207] a) A. Fürstner, B. Bogdanovic, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2442. b) A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4468. Diese Ringschlussreaktion wurde von Fürstner in zahlreichen Totalsynthesen von Indolalkaloiden ausgenutzt, z. B. (+)-Aristolein (A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5215), Camalexin (A. Fürstner, A. Ernst, *Tetrahedron* **1995**, 51, 773) oder Secofascaplysin (A. Fürstner, A. Ernst, H. Krause, A. Ptock, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7329).
- [208] a) J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1360. b) J. L. Rutherford, M. P. Rainka, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15168.
- [209] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1473.

- [210] siehe hierzu auch: a) T. Iwama, V. B. Birman, S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 673. b) S. A. Kozmin, T. Iwama, Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628.
- [211] Pd-katalysierte N-Arylierung von N,N-disubstituierten Hydrazonen: M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046.
- [212] H. Siebeneicher, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem.* **2003**, *26*, 3151; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *26*, 3042.
- [213] -Zu den Indolizidin- und Pyrrolizidinsynthesen siehe auch Literaturstelle **188**.  
-Zu den Indolsynthesen siehe auch Literaturstelle **211**.
- [214] *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie*, E. Merck, Darmstadt **1970**.
- [215] a) J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, VCH, Weinheim, **1996**.  
b) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [216] D. F. Shriver, *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, McGraw, New York, **1969**.
- [217] J. A. Riddick, W. B. Bunger, T. K. Sakano, *Organic Solvents*, 4<sup>th</sup> Edition, J. Wiley & Sons, New York **1986**.



## **Persönliche Daten**

Name: Holger Siebeneicher  
Geburtsdatum: 21. Oktober 1971  
Geburtsort: Beverungen  
Familienstand: ledig  
Eltern: Wolfgang Siebeneicher  
Bärbel Siebeneicher, geb. Hartge

## **Schulbildung**

09 / 1982 – 06 / 1988 Realschule Beverungen  
08 / 1988 – 09 / 1991 Gynmasium Beverungen  
05.06.1991 Schulabschluß: Abitur

## **Wehrdienst**

07 / 1991 – 06 / 1992 Sanitätsbataillon 1 in Hildesheim

## **Berufliche Tätigkeiten**

07 / 1992 – 09 / 1992 Anstellung bei der Preussen Elektra AG im Bereich Strahlenschutz  
11 / 1992 – 09 / 1993 Anstellung im Familienbetrieb „Gardinenhaus W. Siebeneicher“

## **Hochschulausbildung**

10 / 1993 Beginn des Chemie-Studiums an der Universität Hannover  
04 / 1996 Vordiplom im Fach Chemie  
04 / 1999 mündliche Diplomprüfung im Fach Chemie  
05 / 1999 – 11 / 1999 Anfertigung der Diplomarbeit bei Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. E. Winterfeldt am Insitut für Organische Chemie der Universität Hannover  
Thema der Diplomarbeit: „Wege zu benzolanalogen Cephalostatinen“  
01 / 2000 – 06 / 2004 Anfertigung der vorliegenden Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. S. Doye am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover

## **Studienbegleitende Tätigkeiten**

- 04 / 2000 – 03 / 2001      Leitender Praktikumsassistent des organisch-chemischen Grundpraktikums II a des Instituts für Organische Chemie der Universität Hannover
- 04 / 2001 – 03 / 2002      Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover  
Betreuung von LehramtspraktikantInnen

## **Zusätzliche Qualifikationen**

- 01 / 2000 – 02 / 2000      Erfolgreiche Teilnahme am Kurs *Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie* an der Medizinischen Hochschule Hannover