

**Darstellung und Anwendung von *P,N*-Liganden
mit Imidazol-Rückgrat**

Dem Fachbereich C -Naturwissenschaften-

Fachgruppe Chemie

der Bergischen Universität Wuppertal

vorgelegte Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat.-

von

Axel Figge

aus Sprockhövel

2005

Diese Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20060013

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20060013>]

Menschen mit einer neuen Idee gelten so lange als Spinner, bis sich die Sache durchgesetzt hat.

(Mark Twain, amerikan. Schriftsteller, 1835-1910)

für Andrea

meinen Eltern in Dankbarkeit

Eingereicht am: 10.10.2005

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2005

Referent: Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Koreferent: Prof. Dr. M. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2000 bis Oktober 2005 am Lehrstuhl für organische Chemie am Fachbereich C der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach für die interessante Themenstellung und die freundliche Betreuung im Verlauf dieser Arbeit. Sein kontinuierliches Interesse an dieser Arbeit sowie den Freiraum, wissenschaftlich selbständig arbeiten zu können, habe ich sehr zu schätzen gelernt.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Ilka Polanz, Eva Smets, Simone Bettinger und Melanie Dausend danke ich für die Messung der Massenspektren, Ralf Radon für die Messung der Elementaranalysen, Jürgen Dönecke und Frank Sondermann danke ich für die Messung der HPLC- und GC-MS Proben. Ferner danke ich Herrn Dr. Sven Allerheiligen von der Bayer AG Elberfeld für die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren, Herrn Dr. Joachim Belder vom MPI Mülheim für die Versuche der präparativen Enantiomerentrennung sowie Herrn Dr. Michael Bühl vom MPI Mülheim für seine Hilfe bei den theoretischen Berechnungen. An dieser Stelle möchte ich mich für die engagierte Mitarbeit meiner studentischen Hilfskräfte Esther Rohleder und Rene Mönnikes sowie meiner Forschungspraktikanten Sven Weber und Christof Kudla bedanken.

Für das angenehme Arbeitsklima gilt mein Dank allen Kollegen innerhalb und außerhalb des Arbeitskreises, insbesondere meinen Laborkollegen Dr. Oliver Block, Dr. Patrick Tielmann, Dr. ShangLi Cheng, Dr. XianMing Hu, Andrea Morcher und Reinhard Gottheim.

Für das Lektorat der Arbeit bedanke ich mich bei Andrea Morcher, Dr. Andreas Benfer, Dr. Andreas Kotthaus, Helmut Tölle und Andrea Ostermann

Herrn Prof. Dr. M. Schneider danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Abstract

P,N-chelating systems are widely used ligands in catalytic reactions. Oxazoline containing systems such as PHOX-ligands are very important. In this work atropisomeric *P,N*-containing ligands based on an imidazole backbone are presented. BIMNAP (**S_a-1**), one of the first axial chiral *P,N*-ligand with imidazole backbone, was synthesised by separating the enantiomers by diastereoselective resolution. BIMNAP catalysed the asymmetric allylic substitution of diphenylallylacetate (**100**) with dimethylmalonate with 80 % yield and 94 % ee. Furthermore it was tested in the catalytic hydroboration of styrene and resulted in 50% ee in this reaction. Some other atropisomeric imidazole containing ligands with different substituents and a tetrazole containing ligand were easily produced but could not be separated into their enantiomers.

Besides, based on molecules of the chiral pool, new enantiomerically pure *P,N*-systems were designed. On a route adopted from *Casey* and *Pfaltz*, PHIM related products were synthesised from aminoalcohols and 2-benzyloxy-naphthalene-1-carboxylic acid chloride, but they could not be purified to test them in catalysis. From L-proline and o-phenyldiamine diphenylphosphinamine- and alkylphosphinamidite systems (Me, Et, *i*-Pr) were generated. These ligands catalysed the above mentioned asymmetric allylic substitution with 80 % yield and 74 % ee. The asymmetric hydroboration of styrene was catalysed with an enantiomeric excess up to 50 % ee.

Abkürzungen:

4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb	Abbildung
abs	absolute (wasser- und sauerstofffrei)
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Bn	Benzyl
BOC	tert. Butyl-oxycarbonyl
BSA	<i>N,O</i> -bis(trimethylsilyl)acetamid
ca.	circa
CSACl	Camphersulfonsäurechlorid
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
de	Diastereomerenüberschuss
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DEPT	Distortionsless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
ee	Enantiomerenüberschuss
EI-HR-MS	Electron-ionisation-high-resolution-mass-spectroscopy
Et ₂ O	Diethylether
eV	Elektronenvolt
Fmoc	Fluorenmethyloxycarbonyl
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie mit gekoppelter Massenspektroskopie
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	High-Performance-Liquid-Chromatographie
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
kat.	Katalytische Mengen

LM	Lösungsmittel
m	Multiplett
MDG	Metallierungs-dirigierende Gruppe
min	Minute
MPI	Max Planck Institut
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Specroscopy
q	Quartett
RF	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
Z	Carbobenzyloxy

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
2. ZIELSETZUNG.....	14
3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	16
3.1 BIMNAP-Ligand	16
3.1.1 Trennung der Enantiomere vom BIMNAP (1)	21
3.2 Phosphane mit Imidazolrückgrat	27
3.3 Imidazolsysteme aus Diketonen.....	37
3.3.1 Herstellung des Naphthylimidazolgrundgerüsts	37
3.3.2 Enantiomerentrennung über diastereomere Camphersulfonsäureester.....	50
3.3.3 Darstellung der Phosphansysteme	51
3.3.4 Enantiomerentrennung über diastereomere Palladiumsalze	55
3.4 Imidazolsysteme abgeleitet aus Oxazolinsystemen	58
3.4.1 Exkurs: Elektrophile Substitutionen in ortho-lithiierten Benzol- und Naphthalin- derivaten.....	65
3.5 Tetrazolsysteme	68
3.5.1 Retrosynthetische Betrachtung	68
3.5.2 Synthese des Tetrazolsystems	69
3.5.3 Enantiomerentrennung über diastereomere Palladiumsalze	74
3.6 Darstellung von Phosphoramiditen abgeleitet vom Prolin	76
3.6.1 Imidazolsystem auf Prolinbasis	77
3.6.2 Imidazolinsystem auf Prolinbasis	81
3.7 Katalysetest mit den hergestellten Liganden	83
3.7.1 Nucleophile allylische Substitution	83
3.7.2 Asymmetrische Hydroborierung.....	88
4. ZUSAMMENFASSUNG.....	93
5. EXPERIMENTELLER TEIL	99
5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messmethoden:	99
5.2 Vorschriften zu Kapitel 3.1	102
5.3 Vorschriften zu Kapitel 3.2	108
5.4 Vorschriften zu Kapitel 3.3	119
5.5 Vorschriften zu Kapitel 3.4	173
5.6 Vorschriften zu Kapitel 3.5	196

5.7 Vorschriften zu Kapitel 3.6	205
5.8 Katalysevorschriften.....	218
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	221


1. EINLEITUNG

Im Jahr 2001 wurde die Forschung im Bereich der enantioselektiven Katalyse mit der Verleihung des Nobelpreises der Chemie an *Knowles*¹, *Noyori*² und *Sharpless*³ gewürdigt.

The Nobel Prize in Chemistry 2001

← BACK ▶▶

The prize is being awarded to

		
William S. Knowles	Ryoji Noyori	K. Barry Sharpless

Photos: PRB

This year's Nobel Prize in Chemistry is about molecules that exist in two forms that are mirror images of each other. Often it is important to produce only one of these forms because the molecules, despite being so similar, have quite different functions, in our cells, for example.

The Royal Swedish Academy of Sciences has decided to award the Nobel Prize in Chemistry for 2001 for the development of catalytic asymmetric synthesis, with one half jointly to William S. Knowles and Ryoji Noyori "for their work on chirally catalysed hydrogenation reactions" and the other half to K. Barry Sharpless "for his work on chirally catalysed oxidation reactions".

Right or Left?

Abbildung 1: Pressemitteilung⁴ der "Royal Swedish Academy of Sciences" zum Chemienobelpreis 2001

Aber bereits 1966 wurden die Weichen für diesen Erfolg gestellt. *Wilkinson*⁵ berichtete über den von ihm hergestellten löslichen Katalysatorkomplex $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$, mit dem er in der Lage war, sterisch ungehinderte Olefine mit annähernd der gleichen Geschwindigkeit zu hydrieren, wie mit den bis dahin für diesen Prozess bekannten heterogenen Katalysatoren. Durch Substitution der Triphenylphosphangruppen mit chiralen Phosphanen gelang es *Knowles*⁶ und *Horner*⁷ zwei Jahre später erstmals eine Rh-katalysierte *enantioselektive* Hydrierung prochiraler Olefine durchzuführen. Aus diesen Forschungen heraus entwickelte sich die erste enantioselektive großtechnische Anwendung, die Herstellung von L-DOPA, einem Wirkstoff gegen die Parkinson-Krankheit. Diese von der Monsanto durchgeführte Synthese zeigte im Schlüsselschritt eine Rh-katalysierte enantioselektive Hydrierung eines Acetamidozimtsäurederivates.

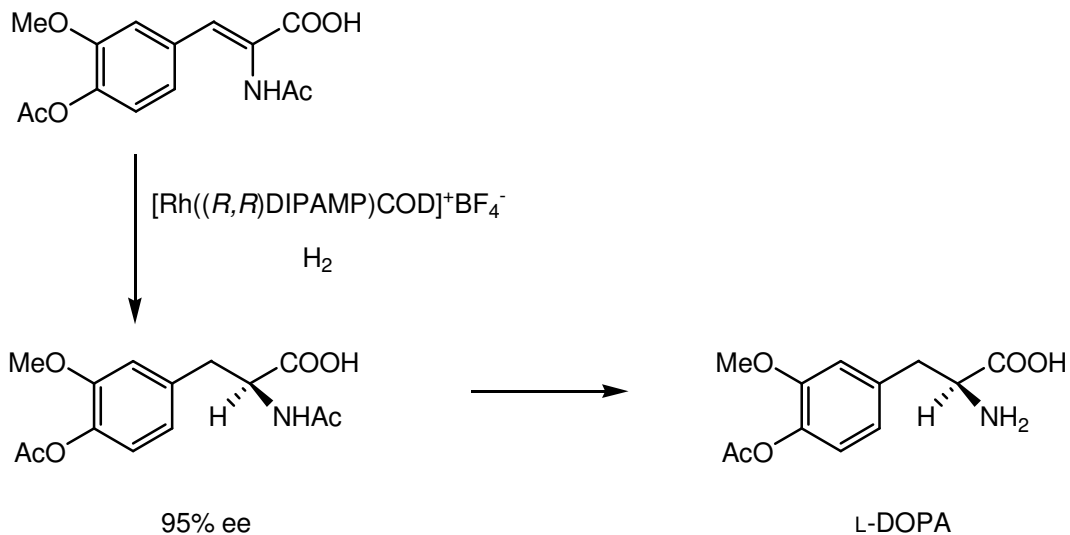
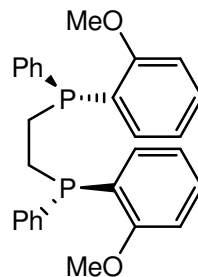


Abbildung 2: Großtechnische Synthese von L-DOPA, einem Wirkstoff gegen Parkinson

Durch das chirale Bisphosphan DIPAMP konnte in dieser sehr wichtigen Wirkstoffsynthese die gewünschte hohe Enantioselektivität bei der Hydrierung erreicht werden⁸.



DIPAMP

Abbildung 3: DIPAMP, chiraler Katalysatorligand für die Rh-katalysierte enantioselektive Hydrierung

Mit Hilfe von Molekülen aus dem Chiral Pool konnten die Liganden DIOP⁹ und CHIRAPHOS¹⁰ entwickelt werden; sie tragen die chirale Information nun nicht mehr am Phosphor, sondern im Kohlenstoffgerüst.

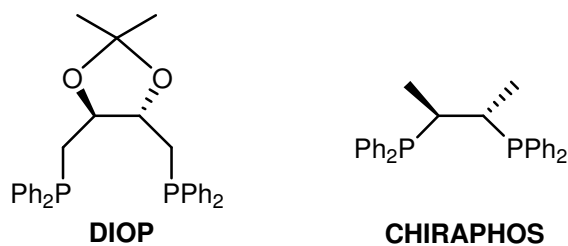


Abbildung 4: DIOP und CHIRAPHOS, aus dem Chiral Pool abgeleitete chirale Bisphosphanliganden

Mit dem DIOP-Liganden hat *Kagan* das sehr wichtige Konzept der C_2 -Symmetrie in das Ligandendesign eingeführt. C_2 -symmetrische Liganden dominierten für sehr lange Zeit die asymmetrische Katalyse¹¹.

Einer der effektivsten, chiralen Bisphosphanliganden ist der Anfang der achtziger Jahre von *Noyori* entwickelte atropisomere BINAP-Ligand¹². Auch hier handelt es sich um einen C_2 -symmetrischen Liganden, der aufgrund seiner Struktur (Drehbarkeit um die C(1)-C(1')-Achse) an unterschiedlich große Übergangsmetalle koordinieren kann.

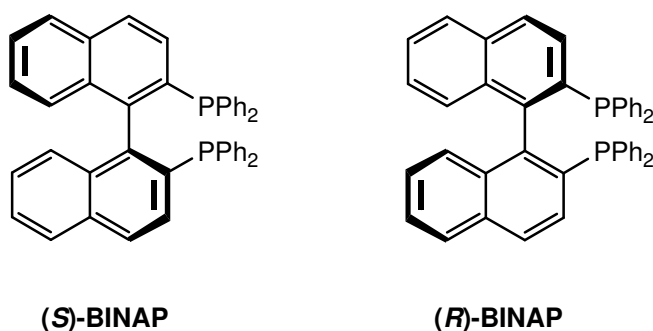
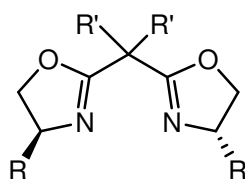


Abbildung 5: BINAP, einer der effektivsten C_2 -symmetrischen Bisphosphanliganden

Erst zehn Jahre später wurde von weiteren wichtigen Liganden berichtet. *Helmchen* und *Pfaltz* publizierten eine Reihe von Bisoxazolinsystemen¹³, welche keine Bisphospane (P,P -Ligand) darstellen, sondern einen Bisoxazolinbaustein (N,N -Ligand) beinhalten.



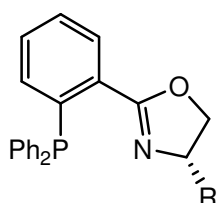
Bisoxazolin

Abbildung 6: Bisoxazolin, ein C_2 -symmetrischer N,N -Ligand

Mit diesen Bisoxazolinliganden konnten u.a. Diels-Alder- und Aldol-Reaktionen asymmetrisch katalysiert werden.

Phosphinoxazolinliganden

*Helmchen*¹⁴, *Pfaltz*¹⁵ und *Williams*¹⁶ waren es schließlich auch, die 1993 das Konzept der C_2 -symmetrischen Liganden aufgaben und C_1 -symmetrische *P,N*-Liganden herstellten. Unabhängig voneinander entwickelten sie die PHOX-Liganden.



R = *i*Pr, *t*Bu, Ph, Bn, Me

PHOX

Abbildung 7: *P,N*-Ligand PHOX

Der Vorteil der C_2 -Symmetrie bisfunktioneller Liganden beruht darauf, dass die Anzahl der möglichen Katalysator-Substrat-Anlagerungen reduziert und hieraus folgend die Zahl der Reaktionswege sowie der Übergangsstufen verringert wird. Die Entwicklung der neuen C_1 -symmetrischen *P,N*-Liganden bringt aufgrund der beiden unterschiedlichen Donoratome eine elektronische Kontrolle der in der asymmetrischen Induktion verantwortlichen Übergangszustände mit sich.

Die PHOX-Liganden sind Systeme, die sehr einfach aus kommerziell erhältlichen Aminosäuren hergestellt werden können. Sie sind exzellente Liganden für die Palladium-katalysierte allylische Substitution von 1,3-Diphenyl-2-propenylacetat mit verschiedenen Nucleophilen (Abbildung 8a). Des Weiteren katalysieren sie enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen (Abbildung 8b), asymmetrische intermolekulare Heckreaktionen (Abbildung 8c) sowie Iridium-katalysierte Hydrierungen von Alkenen (Abbildung 8 d)^{13,17}.

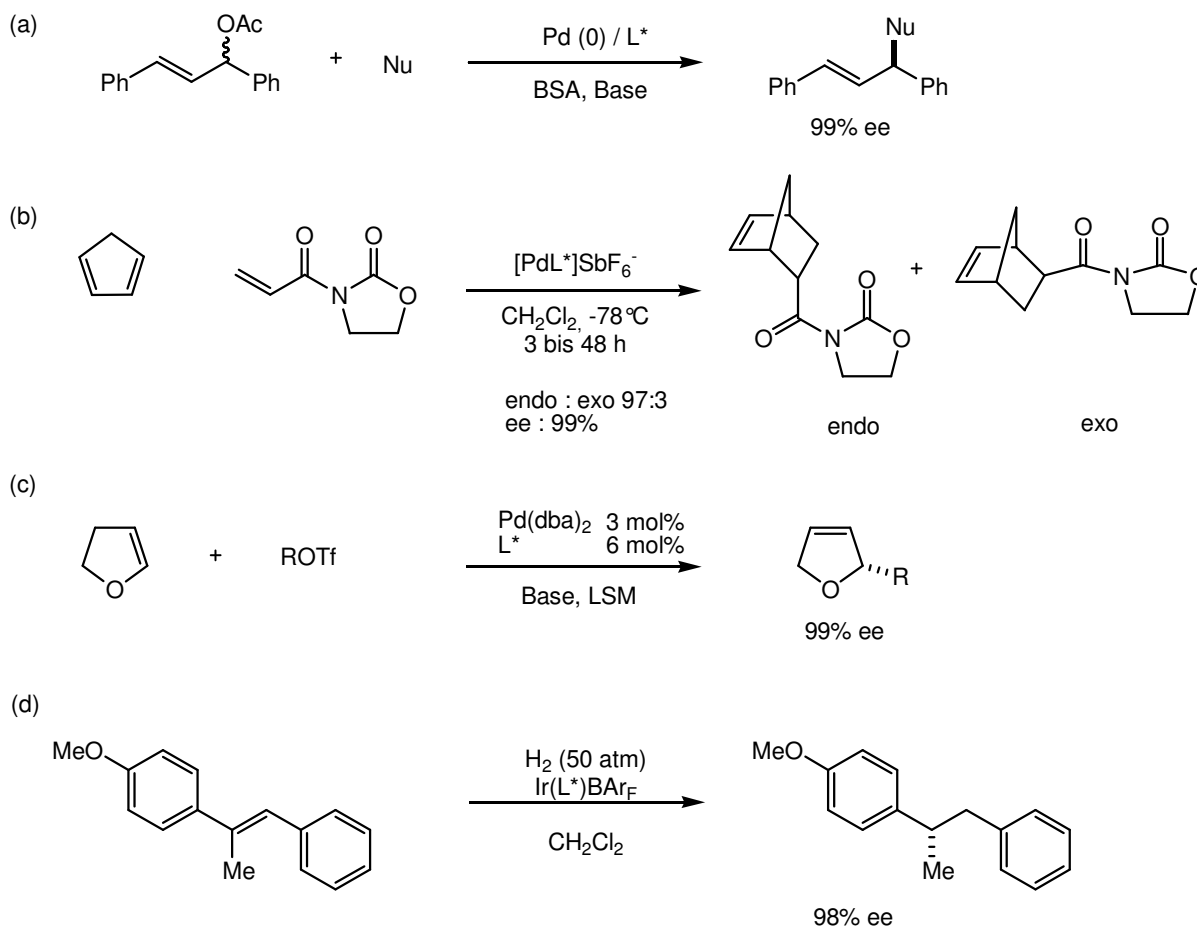


Abbildung 8: Reaktionen, die mit PHOX-Liganden katalysiert werden

Obwohl die „Standard“-Phosphinoxazoline sehr erfolgreich sind, gibt es viele weitere Reaktionen, die von ihnen nicht enantioselektiv katalysiert werden können, so dass sich das Ligandendesign und die Synthese rasch weiter entwickelten. Mit Diphenylallylacetat als Substrat konnten, wie bereits erwähnt, hervorragende Enantioselektivitäten mit den unterschiedlichsten Nucleophilen erreicht werden. Nucleophile Substitutionen an Dimethylallylacetat sowie Cyclohexenylallylacetat brachten dagegen nicht den gewünschten Erfolg.

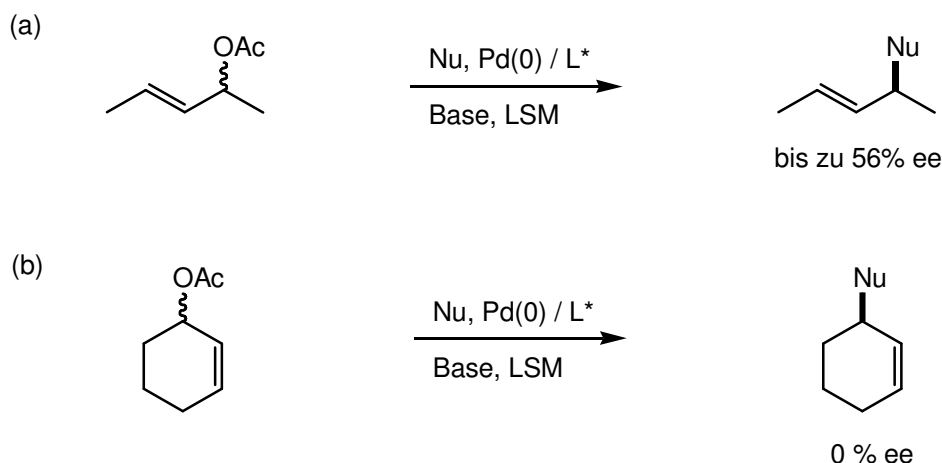


Abbildung 9: Asymmetrische nukleophile Substitutionen, bei denen mit PHOX-Liganden keine hohen Enantioselektivitäten erreicht wurden

Die Enantioselektivität der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen hängt neben mehreren Faktoren insbesondere von dem Verhältnis der diastereomeren Ligand-Palladium-allyl-Komplexe ab. Mit dem Ziel, genau diese Problematik zu lösen, hat *Helmchen* für die Reaktionen in Abbildung 9 neue Liganden entwickelt. Diese liefern bessere Enantioselektivitäten, da sie selektiv einen der möglichen Allyl-Pd-Ligand-Spezies destabilisieren.

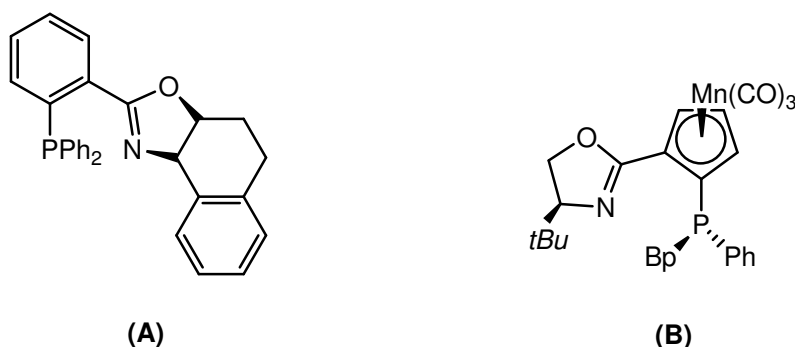


Abbildung 10: Liganden für die Synthesen in Abbildung 9

Der Ligand (A)¹⁸ zeigte in Reaktion (a) Enantiomerenüberschüsse von bis zu 90% ee, der planar-chirale Ligand (B)¹⁹, der sterische Interaktion über der Metall-Ligand Koordinationssphäre verhindern kann, ergab über 90% ee bei Cyclopentenyl-, Cyclohexenyl- sowie Cycloheptenylsubstraten. (B) wurde bereits erfolgreich von *Helmchen* in Naturstoffsynthesen eingesetzt²⁰. Für die allylische Alkylierung monosubstituierter Allylsysteme beobachteten *Helmchen et al.*, dass Iridium-Komplexe von Phosphinoxazolin

mit elektronenziehenden Gruppen am Phosphor (C) hohe Regio- und Enantioselektivitäten ergeben²¹.

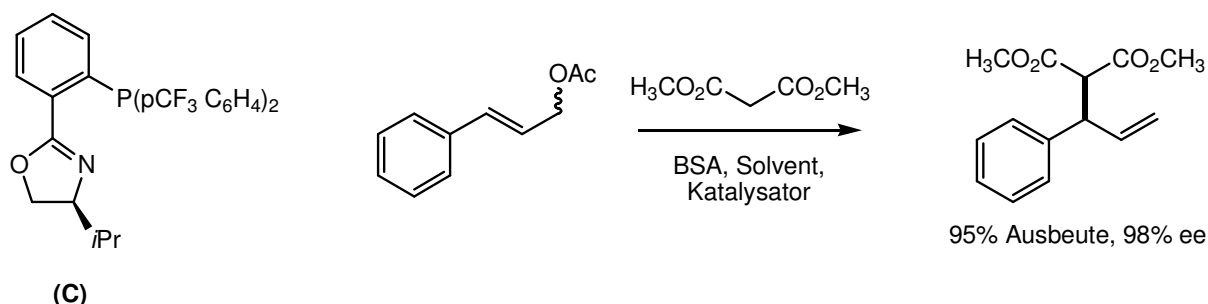


Abbildung 11: Ligand für die allylische Alkylierung monosubstituierter Allylsysteme

Aufgrund des großen Erfolges der Phosphinoxazoline interessieren sich auch viele andere Forschungsgruppen für diese Systeme. Daher sind in der Zwischenzeit viele weitere Arbeiten zu diesem Thema publiziert worden.

Saigo²² entwickelte aus *cis*-2-Amino-3,3-dimethyl-1-indanol, welches in beiden enantiomeren Formen kommerziell erhältlich ist, den Liganden (D).

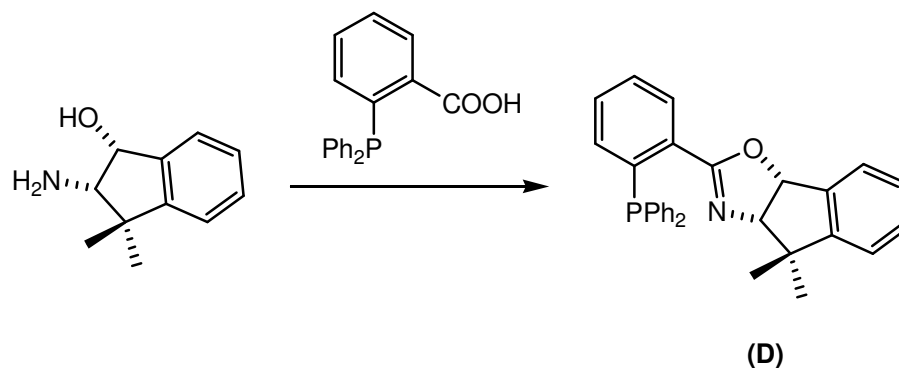


Abbildung 12: Von Saigo entwickelter Ligand auf Oxazolin-Basis

In der allylischen Aminierung lieferte dieser Ligand hervorragende Enantioselektivitäten von über 99% ee und zeigte sich sehr effektiv in der Rhodium-katalysierten Hydrosilylierung von Ketonen²³. Dagegen war der Einsatz in der asymmetrischen Heck-Reaktion²⁴ bislang nicht sehr erfolgreich.

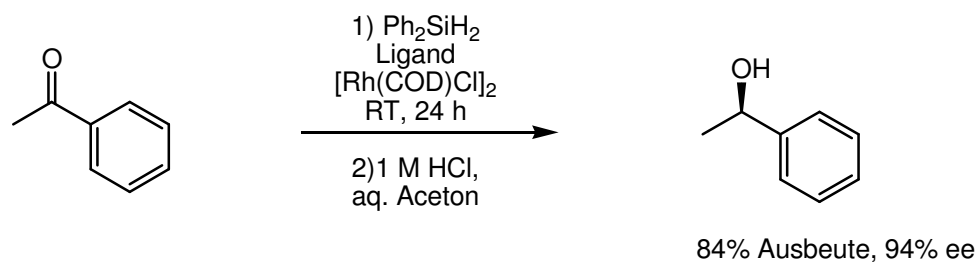


Abbildung 13: Rhodium-katalysierte Hydrosilylierung von Acetophenon

Ein weiteres großes Kapitel sind ferrocenhaltige *P,N*-Liganden. Allerdings seien in diesem Zusammenhang nur die Ferrocenliganden erwähnt, die Oxazolinbausteine enthalten. *Patti* und *Moyano*^{25,26} entwickelten unabhängig voneinander einen PHOX-ähnlichen Liganden, der am Oxazolinring statt der Alkylgruppe einen Ferrocenbaustein enthält (**E**).

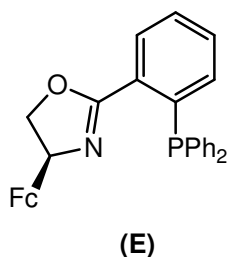


Abbildung 14: Ferrocen-haltiger PHOX-Ligand

Dieser Ligand konnte erfolgreich in der allylischen Alkylierung von Diphenylallylacetat eingesetzt werden, bei der er 63% Ausbeute und 99% Enantiomerenüberschuss erzeugte. Es ist auch möglich ein Ferrocen-Grundgerüst mit direkt gebundenem, katalytisch wirksamen *P,N*-Teil zu synthetisieren (**F**). Dazu werden die bekannten Ferrocenoxazoline durch ortho-Lithiierung und anschließendes Quenchen mit Chlordiphenylphosphin in die entsprechenden neuen Liganden umgewandelt.

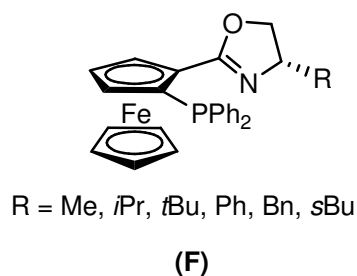
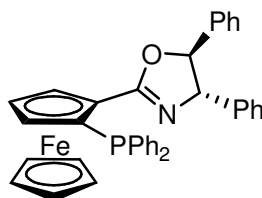


Abbildung 15: *P,N*-Ligand mit Ferrocen-Grundgerüst

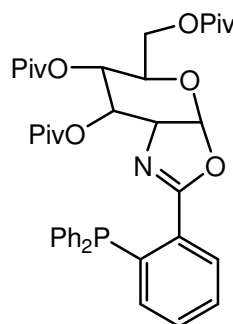
(F) brachte bei der Rhodium-katalysierten Hydrosilylierung von Acetophenon einen maximalen Enantiomerenüberschuss von 60%. Eine signifikante Erhöhung des Enantiomerenüberschusses auf 91% wurde durch die Entwicklung eines am Oxazolinring zweifach durch Phenylgruppen substituierten Liganden (G) erreicht.



(G)

Abbildung 16

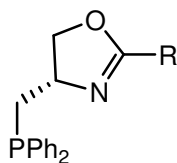
Weitere erfolgreich eingesetzte Liganden in der enantioselektiven Katalyse sind beispielsweise der von *Kunz et al.*²⁷ publizierte Ligand (H) mit einem Kohlenhydratrückgrat,



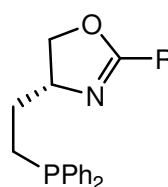
(H)

Abbildung 17: Phosphinoxazolinligand mit Kohlenhydratrückgrat

sowie die auf *Burgess et al.*²⁸ zurückzuführenden, vereinfachten Phosphinoxazolinliganden (I) und (J), die in einem neu entwickelten High-Throughput-Screening getestet und optimiert wurden.



(I)



(J)

Abbildung 18: Vereinfachte Phosphinoxazolinliganden

Da auch L-Prolin als einfache, preiswerte Aminosäure immer häufiger in Reaktionen als Katalysator eingesetzt wurde, dauerte es nicht sehr lange, bis die ersten auf Prolin basierenden Liganden „designed“ wurden.

Gilbertson et al. berichteten erstmals 1999 von L-Prolin-haltigen *P,N*-Liganden, bei denen das Phosphan ein Wasserstoffatom an Position 4 des Prolinrings substituiert.

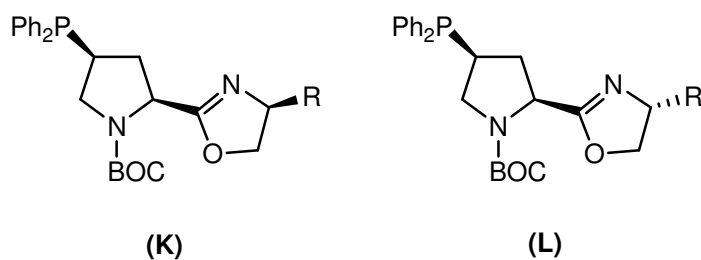


Abbildung 19: Erste auf L-Prolin basierende *P,N*-Liganden

Diese ergaben exzellente Ergebnisse in allylischen Alkylierungen von cyclischen Substraten²⁹.

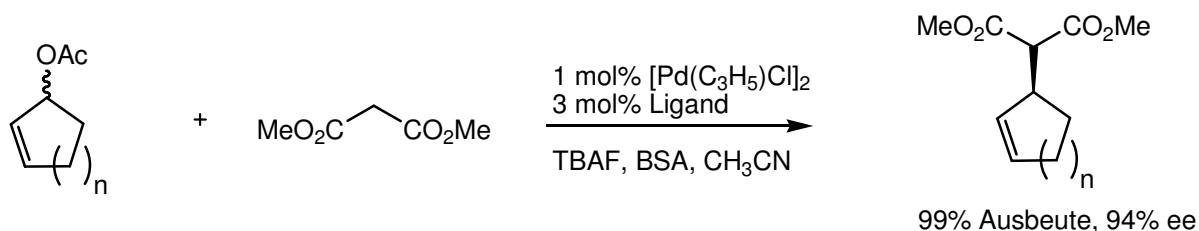


Abbildung 20: Allylische Alkylierung cyclischer Acetate

Mit etwas schlechteren Ergebnissen waren diese Liganden auch in der asymmetrischen Heck-Reaktion einsetzbar³⁰.

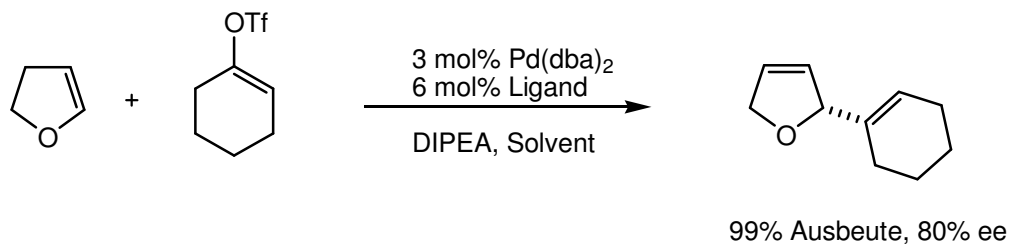
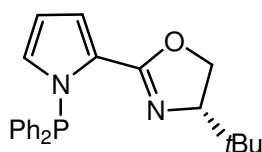


Abbildung 21: Enantioselektive Heck-Reaktion

Weitere Ligandensysteme, die auf Basis des Phosphinoxazolinsystems entwickelt wurden, tragen an Stelle des gesättigten Pyrrolidinrings einen Pyrrolring. So präsentierten *Pfaltz et al.* im Jahre 2001 die Verbindung **PYRPHOX**, ein Ligand, der sehr gut in der Iridium-katalysierten Hydrierung von Ketonen einzusetzen ist³¹.



PYRPHOX

Abbildung 22

Der Übergang von dem aromatischen Pyrrol zum gesättigten -PYRPHOX analogen-Pyrrolidinliganden gelang *Gilbertson et al.*³². Diese Phosphinoxazolin-ligandensysteme mit Prolin als Rückgrat, bei denen der Phosphor am Stickstoff gebunden ist ((**M**),(**N**)), katalysieren allylische Substitutionen mit Diphenylallyl-Substraten mit bis zu 94% Enantiomerenüberschuss.

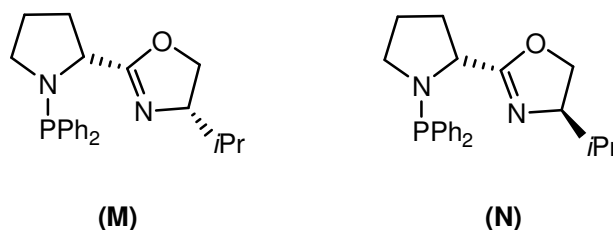


Abbildung 23: Liganden mit Prolin-Rückgrat

Imidazolin- und Imidazolhaltige Ligandensysteme

Nur wenige Arbeitsgruppen haben bisher von Phosphinimidazolin- bzw. Phosphinimidazolliganden berichtet. Solche Liganden haben genau wie die PHOX-Liganden durch die *P,N*-Gruppierung eine chelatisierende Wirkung auf ein Metallatom. Gleichzeitig aber besteht durch das zusätzliche alkylierte, arylierte oder acylierte Stickstoffatom die Möglichkeit für weiteres elektronisches Finetuning. *Pfaltz et al.*³³ haben in jüngster Zeit im

Verlauf der Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit mehrere solcher Ligandensysteme, die sie PHIM-Liganden nennen, hervorgebracht.

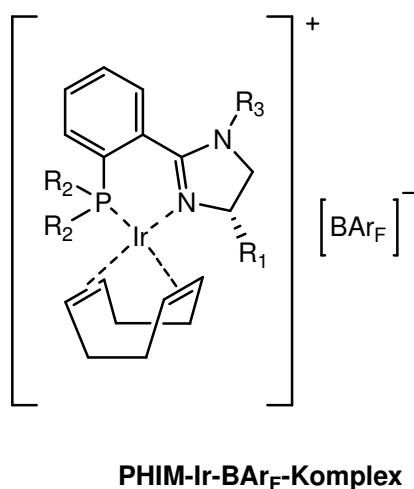


Abbildung 24

Eingesetzt in der enantioselektiven Hydrierung von unfunktionierten Olefinen konnten sie gute Enantioselektivitäten erzielen.

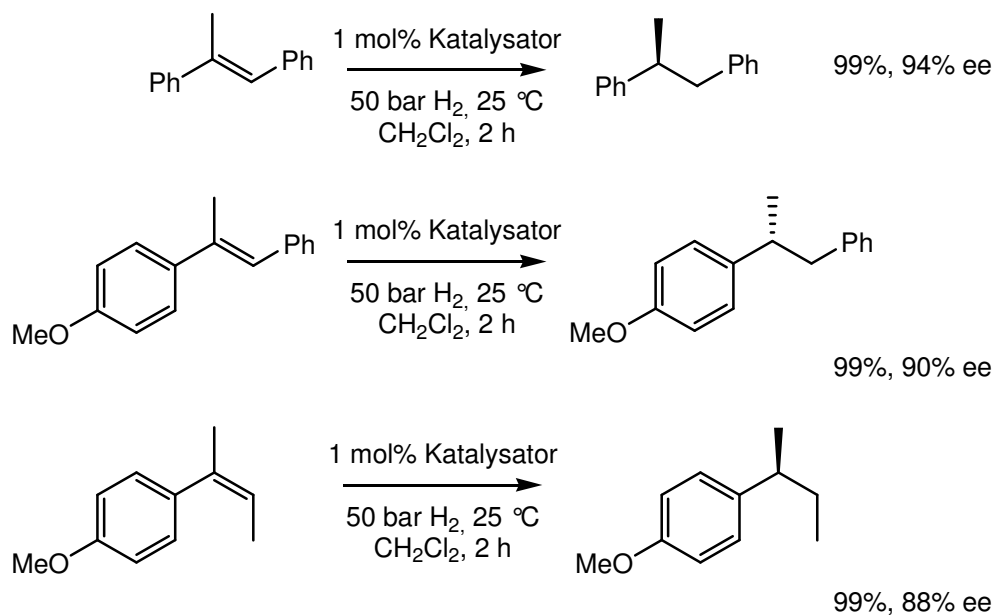


Abbildung 25: Enantioselektive Hydrierungen von Olefinen mit PHIM-Liganden

Busacca et al. testeten Liganden wie **(O)** in der asymmetrischen intramolekularen Heck-Reaktion und entdeckten einige interessante elektronische Effekte³⁴.

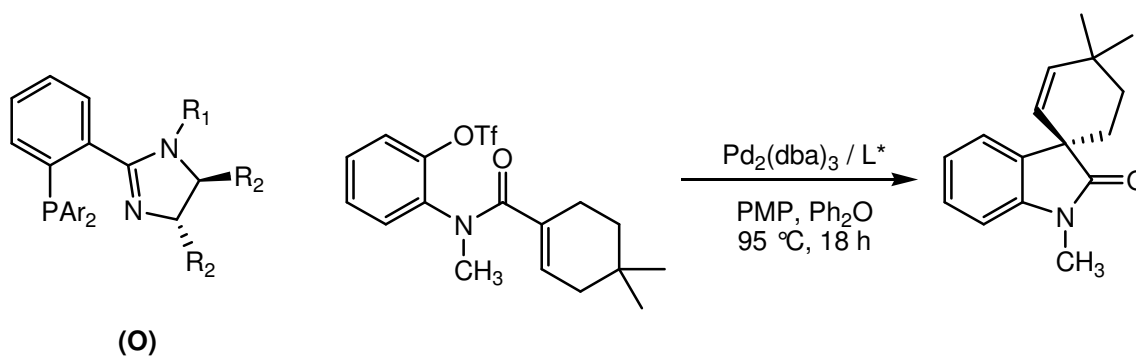


Abbildung 26: Phosphinimidazolinliganden in der asymmetrischen Heck-Reaktion

Die Verwendung basischer Liganden, bei denen der Rest R_1 durch Methyl- oder Benzylreste besetzt ist, liefert bevorzugt ein enantiomeres Produkt. Durch Austausch des Restes R_1 gegen elektronenziehende Substituenten wie Acylreste und die dadurch resultierende Delokalisierung des freien Elektronenpaares am Stickstoff sinkt die Basizität des Stickstoffatoms. Diese nicht basischen Liganden liefern im Gegensatz zu den basischen Liganden bevorzugt genau das spiegelbildliche Hauptprodukt.

Im hiesigen Arbeitskreis wurde parallel der neue, axialchirale Phosphinaminligand BIMNAP³⁵ entwickelt, der durch den sterischen Anspruch der am Stickstoff sitzenden Isopropylgruppe nicht racemisiert.

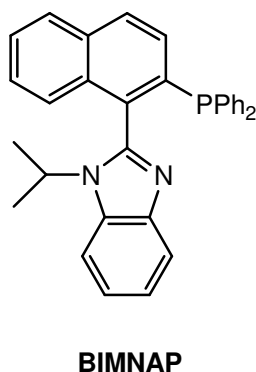


Abbildung 27: BIMNAP, ein neuer axialchiraler Phosphinaminligand

Weitere Berichte zu diesem Ligandensystem erfolgen im Rahmen dieser Arbeit.

2. ZIELSETZUNG

In vorangegangenen Diplomarbeiten wurde das System BIMNAP^{35,36} (**1**), ein atropisomerer *P,N*-Ligand, synthetisiert und charakterisiert.

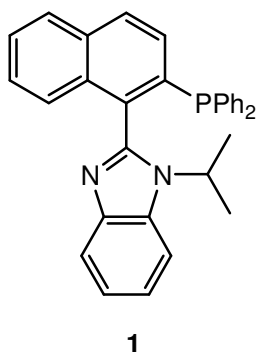


Abbildung 28: BIMNAP (**1**), atropisomerer *P,N*-Ligand

Als Gegenstand dieser Promotionsarbeit gilt es nun, BIMNAP (**1**) in seine Enantiomere zu trennen und diese auf ihre katalytische Wirksamkeit hin zu testen.

Weiterhin sollten in Anlehnung an das BINAP², das BIMNAP (**1**) sowie an die Phosphinoxazoline¹³ von *Helmchen* und *Pfaltz* weitere *P,N*-Systeme hergestellt und hinsichtlich des katalytischen Potentials untersucht werden. Zielverbindungen, die durch Änderung des oberen bzw. unteren Teils des BIMNAP (**1**) entstehen sollen, sind in Abbildung 29 dargestellt.

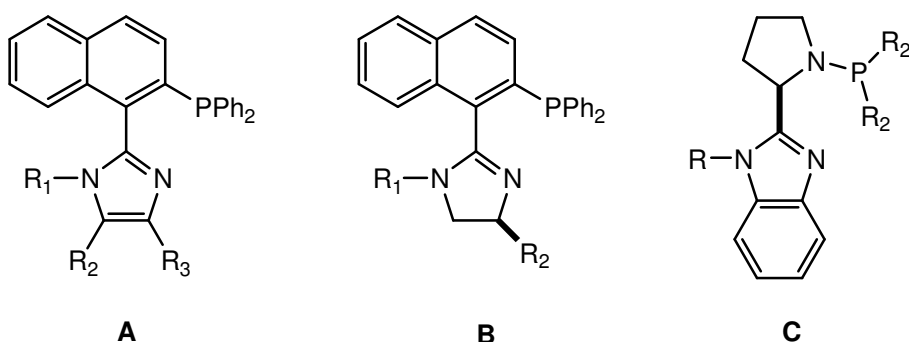


Abbildung 29: Zielverbindungen, die sich aus Leitstruktur **1** bilden lassen

Zielmoleküle vom Typ **A** sollen so konstruiert werden, dass Axialchiralität vorhanden ist. Dabei sollen die Reste R₁, R₂ und R₃ so gewählt werden, dass Protonen des Restes R₁ als NMR-Sonde dienen (Diastereotopie) und die Reste R₂ und R₃ sowohl gleich als auch

unterschiedlich sein können. Moleküle des Typs **B** sollen so dargestellt werden, dass durch vorhandene Chiralität im Vorläufermolekül, Diastereoselektivität bei der Synthese des Zielmoleküls gegeben wird. Bei Molekülen des Typs **C** soll die Chiralität aus dem Chiral Pool durch das Prolinsystem vorgegeben werden.

3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1 BIMNAP-Ligand

In vorangegangenen Diplomarbeiten von *Tielmann* und *Figge* wurde der BIMNAP-Ligand entwickelt und untersucht.^{35,36} Ausgehend von 2-Nitrophenylamin (**2**) kann man durch reduktive Aminierung mit Aceton und BH_3SMe_2 die Isopropylgruppe als Substituent an die Aminofunktion anbringen. Palladium-katalysierte Hydrierung mit Wasserstoff reduziert die Nitrogruppe zum Amin (**4**).

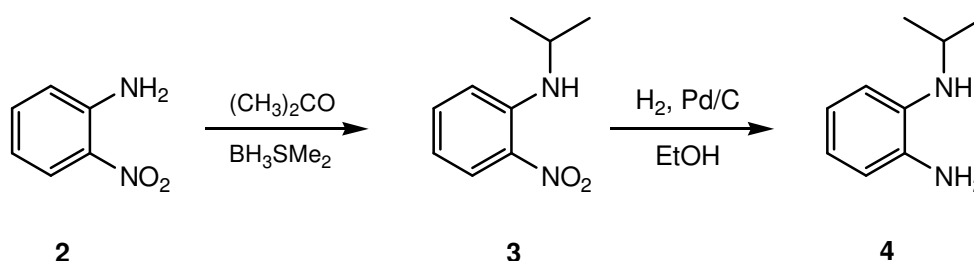


Abbildung 30: Synthese von Diamin **4**

Das so hergestellte Diamin wird dann mit dem kommerziell erhältlichen 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyd (**5**) in Methanol zum *N,N*-Acetal (**6**) kondensiert. Zur Aromatisierung des Systems wird mit Braunstein dehydriert. Dabei entsteht als Produkt das extrem schlecht lösliche Benzimidazol (**7**). Dieses kann durch Lösen in heißem DMF vom überschüssigen Braunstein abgetrennt werden.

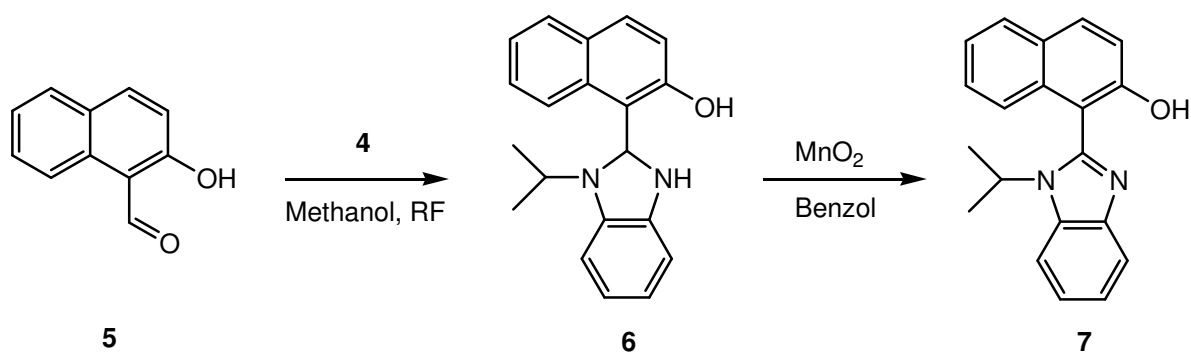


Abbildung 31: Darstellung des Benzimidazols **7**

Im ^1H -NMR Spektrum des Systems (**7**) findet man charakteristische Signale für die Isopropylgruppen. Bei einer Verschiebung von 1.58 ppm und 1.79 ppm zeigen sich zwei Dubletts für die beiden CH_3 -Gruppen und bei 4.52 ppm ein Septett für die CH-Gruppe der Isopropylgruppe. Die Aufspaltung der Signale kommt dadurch zustande, dass im Molekül Axialchiralität vorhanden ist und dadurch die beiden CH_3 -Gruppen der Isopropylgruppe diastereotop sind, diese also zwei Dubletts ergeben müssen.

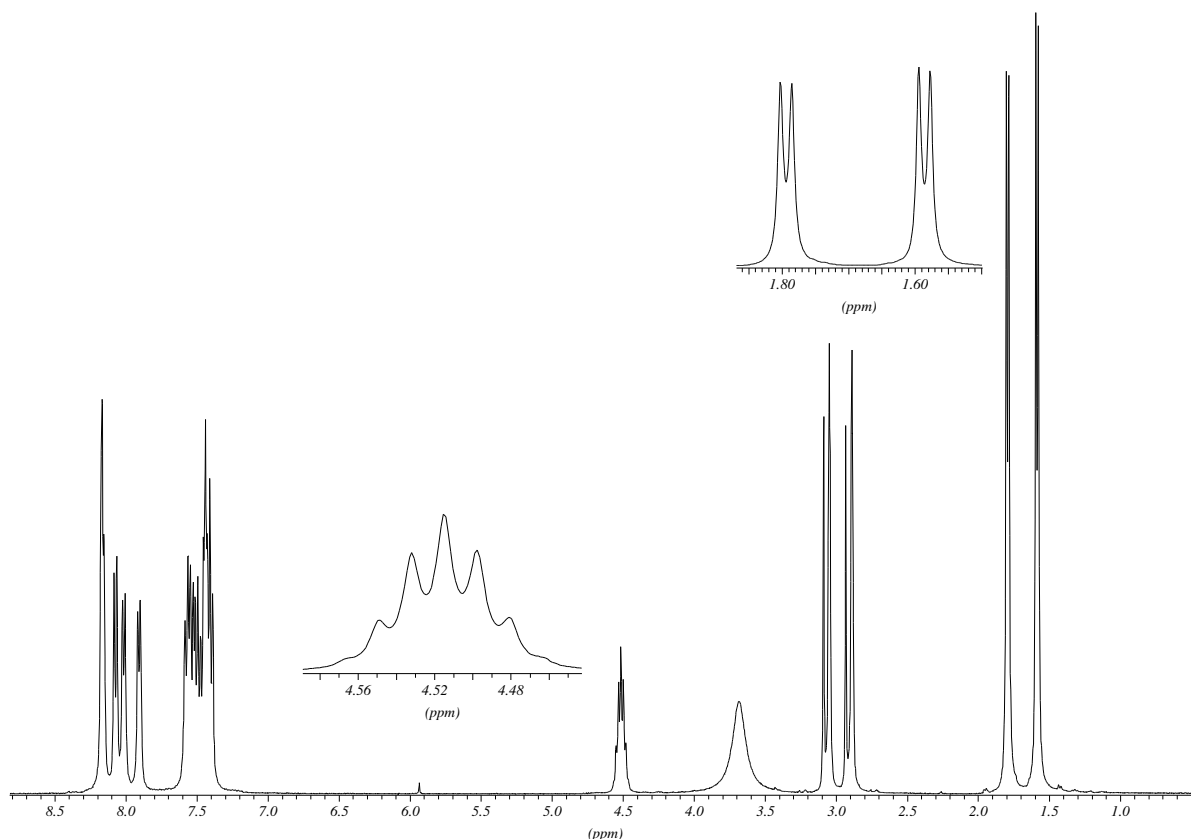


Abbildung 32: ^1H -NMR Spektrum von **7** (in $[\text{D}_6]$ -DMF)

Die beiden Enantiomere konnten analytisch auf einer chiralen HPLC-Säule getrennt werden (Chiracel ODR / ACN:Wasser 40:60 / R_t : 8.9 min und 10.6 min).

Eine Röntgenstruktur von **7** zeigt, dass sich in der Elementarzelle Wasserstoffbrücken von der OH-Gruppe zum ungesättigten Stickstoff des Imidazolringes bilden, die die schlechte Löslichkeit des Produktes erklären. Diese Wasserstoffbrückenbindungen konnten, wie schon erwähnt, gut mit DMF gelöst werden.

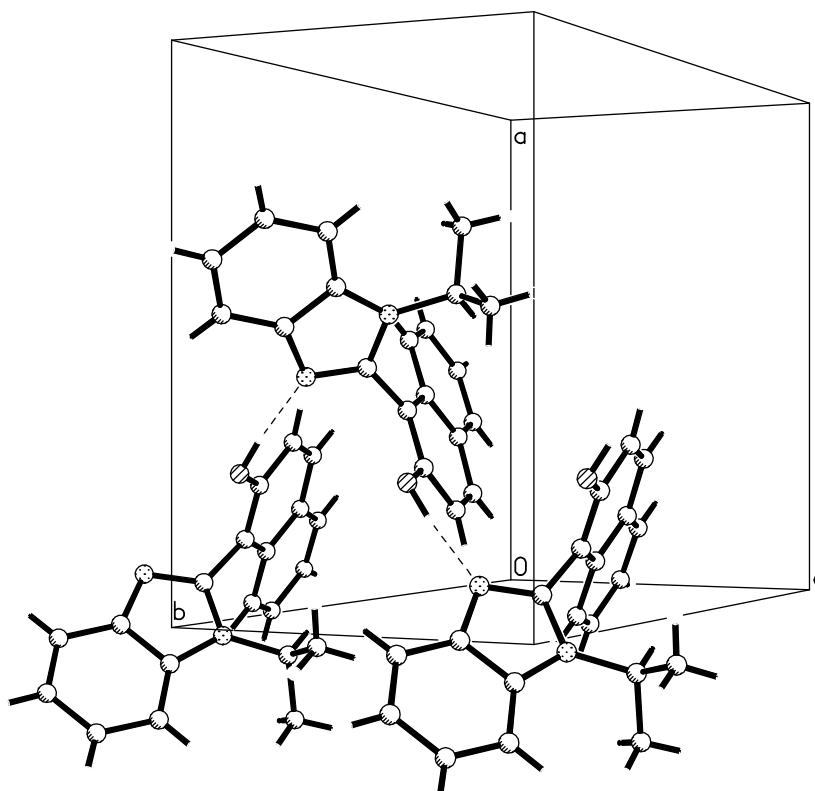


Abbildung 33: Elementarzelle von **7** (gestrichelt = Wasserstoffbrücken)

Zur weiteren Umsetzung verestert man (**7**) mit Trifluorsulfonsäure-anhydrid und 4-DMAP in Dichlormethan. Diese Veresterung liefert in nahezu quantitativer Ausbeute das Triflat (**8**). Der Diphenylphosphinsubstituent wird nach einer von Cai³⁷ etablierten Nickel-katalysierten Reaktion eingeführt. Dabei dient das Triflat als elektrophile Komponente.

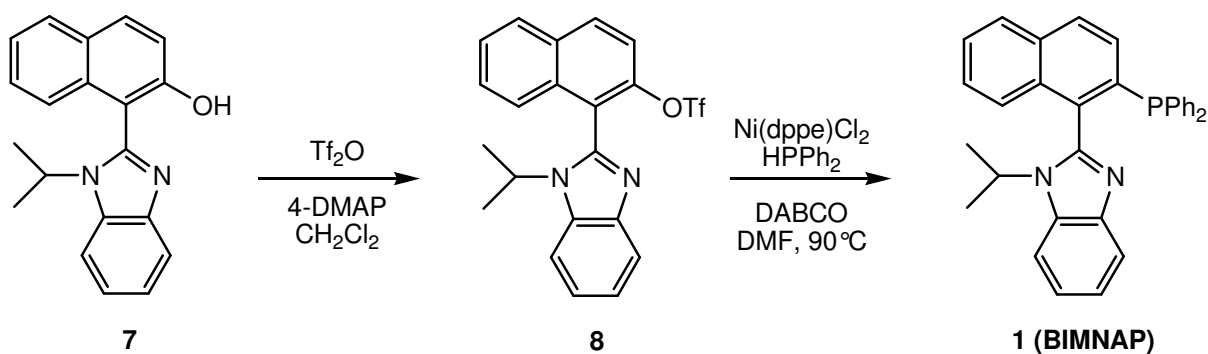


Abbildung 34: Darstellung des Phosphinsystems BIMNAP (**1**)

Auch hier kann man sowohl durch NMR-spektroskopische als auch chromatographische Untersuchungen die Chiralität der Moleküle belegen. Der Trifluormethansulfonsäureester (**8**) zeigt im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum genau wie **7** für die beiden diastereotopen CH_3 -Gruppen zwei unterschiedliche Dubletts bei 1.50 ppm und 1.70 ppm und für die CH-Gruppe ein Septett bei 4.26 ppm. Auf einer chiralen analytischen HPLC-Phase konnten beide Enantiomere ebenfalls voneinander getrennt werden (Chiracel ODR / ACN:Wasser 40:60 / R_t : 18.4 min und 20.4 min). $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Untersuchungen liefern auch beim Phosphan (**1**) charakteristische Signale, die auf Chiralität im Molekül hindeuten. So findet man hier einerseits wie oben zwei verschiedene, aber ineinanderfallende Dubletts bei 1.45 ppm und 1.48 ppm für die beiden CH_3 -Gruppen, andererseits auch wieder ein Septett bei 4.22 ppm für die CH-Gruppe. Zur weiteren Strukturaufklärung wurde durch Umsetzung mit K_2PdCl_4 in Dichlormethan ein stabiler Palladiumkomplex (**9**) generiert.

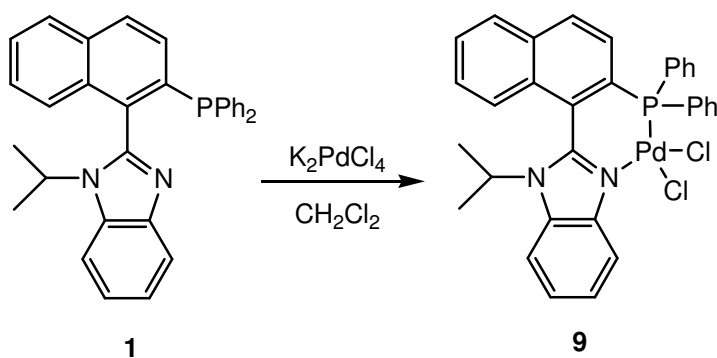


Abbildung 35: Synthese des Pd-Komplexes **9**

Aufgrund des Schwermetalls Palladium in diesem System kann man die Aufspaltung der CH_3 -Signale im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum noch intensiver beobachten. Die beiden Dubletts der CH_3 -Gruppen findet man hier bei 0.53 ppm und 1.62 ppm. Das Signal für die CH-Gruppe ist ein Septett und liegt bei 3.92 ppm.

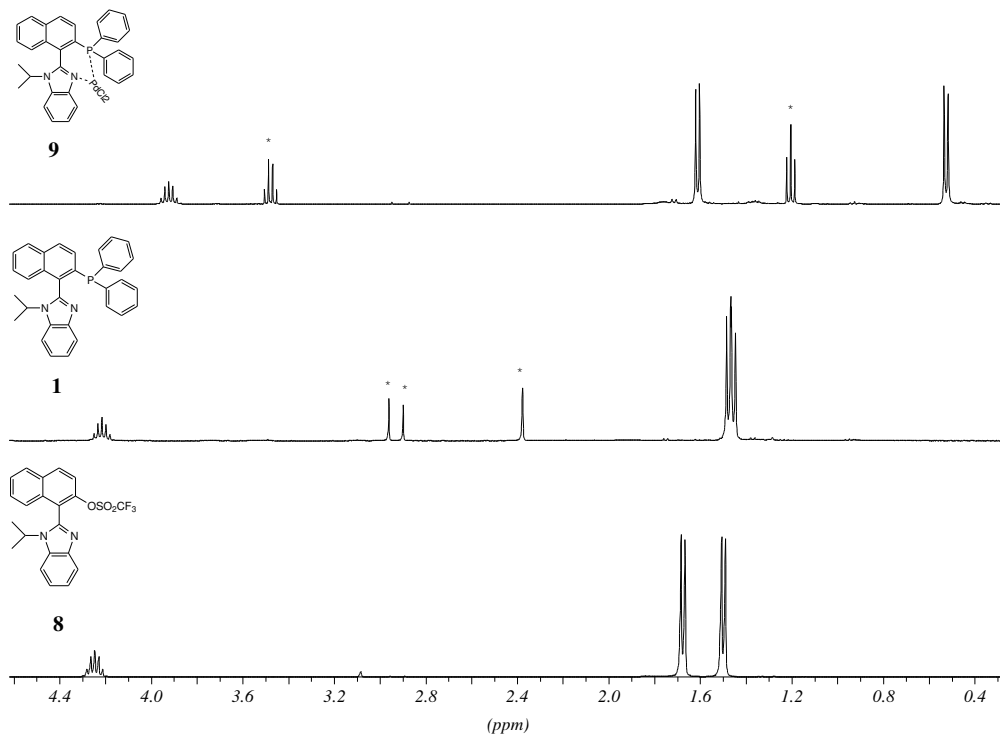


Abbildung 36: Vergleich der ^1H -NMR Signale für die Isopropylgruppe bei 8, 1 und 9 (* = LSM), alle aufgenommen in CDCl_3

Durch langsame Kristallisation in Diethylether / Dichlormethan wurden Kristalle erzeugt, von denen eine Röntgenstruktur aufgenommen werden konnte.

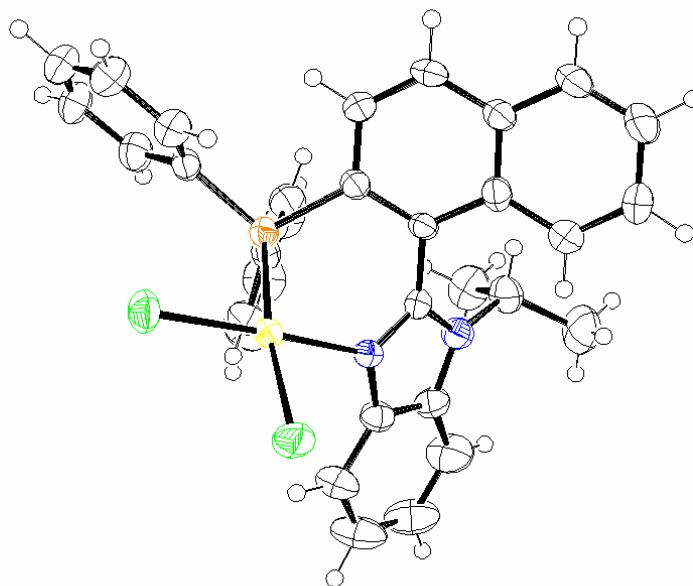


Abbildung 37: Röntgenstruktur des PdCl_2 -Komplexes (9)

Man kann hier schön sehen, wie Palladium zwischen Phosphor und Stickstoff koordiniert und nahezu eine quadratisch planare Fläche aufspannt.

3.1.1 Trennung der Enantiomere vom BIMNAP (1)

Für die Trennung axialchiraler *P,N*-Liganden gibt es inzwischen einige Beispiele. Die Bildung diastereomerer Salze mit chiralen Palladiumreagenzien⁵² hat sich dabei als sehr effektiv herausgestellt. BIMNAP (1) und (+)-Di- μ -chlorobis[2-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenyl-*C,N*]-dipalladium (10) werden dazu in Methanol gelöst. Nach Zugabe einer wässrigen Lösung von KPF_6 fallen die Diastereomere (*S,R_a*)-11 und (*S,S_a*)-11 im Gemisch als gelber Feststoff aus.

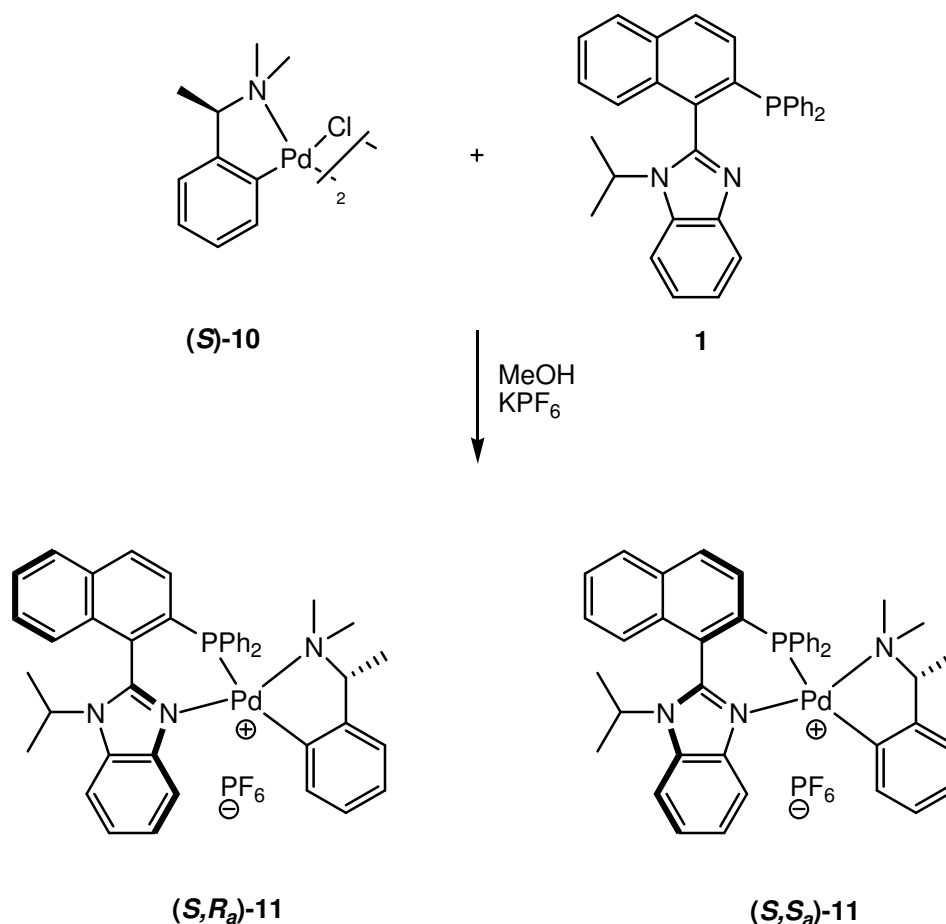


Abbildung 38: Trennung der Diastereomeren vom BIMNAP (1)

Die beiden Diastereomere kann man NMR-spektroskopisch sehr gut identifizieren. Im ^1H -NMR zeigen die benzylicchen Methin-Protonen Quartetts bei Resonanzen von 4.82 bzw. 3.55 ppm. Integriert man die Signalfächen, so stellt man ein 1:1-Verhältnis fest. Im ^{31}P -NMR

erscheinen zwei Phosphorsignale bei 38.6 und 39.1 ppm, die integriert ebenfalls ein Verhältnis von 1:1 ergeben.

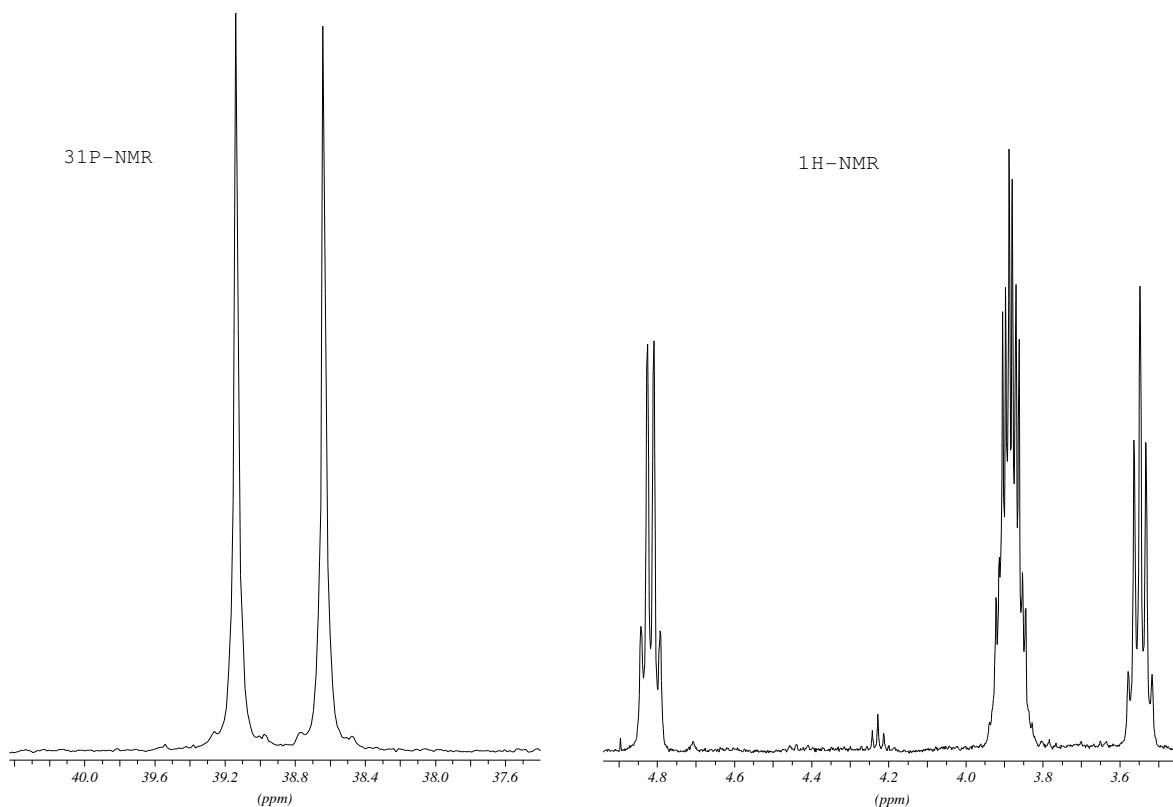
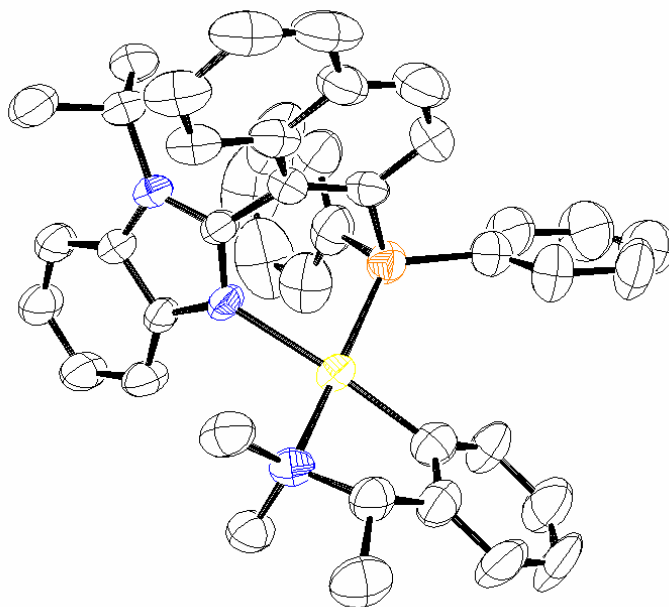


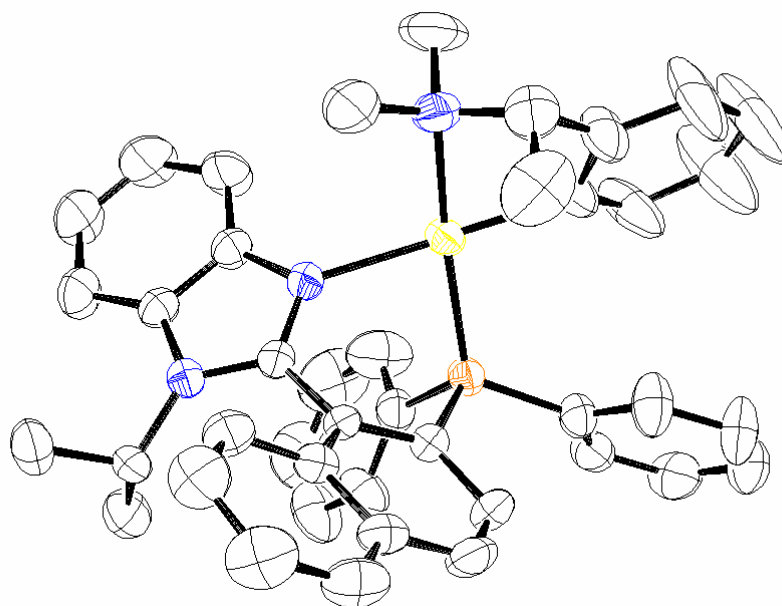
Abbildung 39: ^{31}P und ^1H NMR Ausschnitt von 11

Das Diastereomerenpaar wurde durch fraktionierte Kristallisation getrennt. Aus einem Gemisch CH_2Cl_2 / Et_2O (1:1) konnte (*S,S_a*)-11 in 40 %iger Ausbeute isoliert werden. Nach Zugabe von Ethanol fiel nach mehreren Wochen (*S,R_a*)-11 leider nicht sehr sauber aus.

Die absolute Konfiguration der Systeme (*S,S_a*)-11 und (*S,R_a*)-11 wurde durch eine Röntgenstruktur genau bestimmt. Kristalle konnten durch Diffusionskristallisation mit Diethylether und Dichlormethan erhalten werden.



(a)



(b)

Abbildung 40: Röntgenstrukturen der diastereomeren Palladiumkomplexe 11

Betrachtet man die Röntgenstrukturen in Abbildung 40, so stellt man fest, dass in der oberen Struktur (a) der *P,N*-Ligand die axiale Chiralität S_a hat, während in der unteren Struktur (b) R_a vorhanden ist. Nach der Regel zur Bestimmung der Konfiguration an axialchiralen Systemen³⁸ betrachtet man die Chiralitätsachse von oben. Man sieht dann ein „Kreuz“ wie in Abbildung 41. Man bestimmt zuerst die Prioritätsfolge der oberen Achse (P hat höhere Priorität als C), dann die höhere Priorität in der unteren Achse (das N, an dem nicht die

Isopropylgruppe sitzt hat die höhere Priorität). Im Falle von (a) kann man dann einen sich nach links drehenden, an den Prioritäten entlanglaufenden Pfeil denken und hat somit S_a Konfiguration, bei (b) dreht sich der Pfeil rechts und man hat R_a Konfiguration.

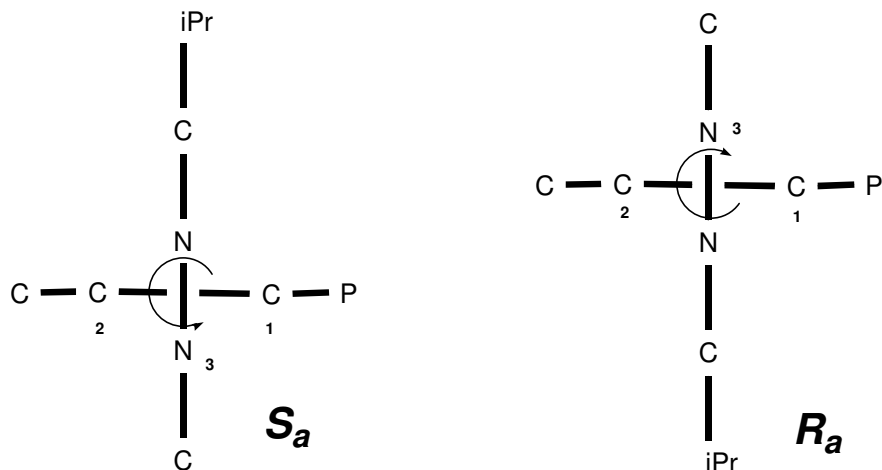


Abbildung 41: Konfigurationsbestimmung der beiden Diastereomeren (S,S_a)-11 und (S,R_a)-11

In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage, inwiefern die durch die Röntgenstruktur ermittelte absolute Konfiguration mit den spektroskopischen Daten korreliert. Zu diesem Zweck wurde ein ^1H - ^1H -NOESY Spektrum aufgenommen.

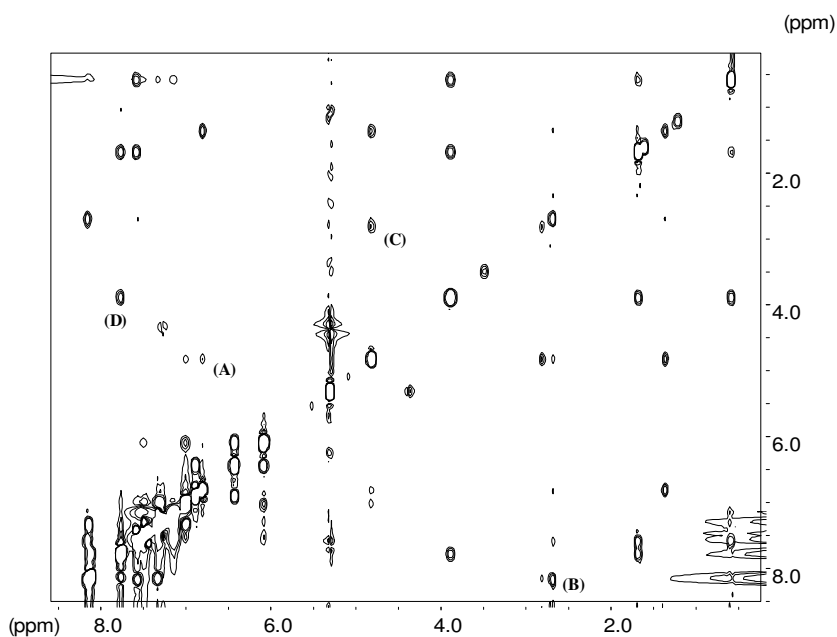


Abbildung 42: ^1H - ^1H -NOESY NMR von (S,S_a)-11

Mit Hilfe des ^1H - ^1H -NOESY-NMR Spektrums kann man sehr gut die Konformation des Ringes (Pd24-C21-C33-C41-N39) bestimmen. Der Wasserstoff an C31 im Phenylring koppelt (A) mit dem Wasserstoff der CH_3 -Gruppe C52, so dass diese equatorial stehen muss. Das an C41 zwangsläufig axial stehende Wasserstoffatom liefert eine Kopplung (C) mit einer der beiden CH_3 -Gruppen C47, die daher ebenfalls axial steht. Die dazugehörige equatorial stehende CH_3 -Gruppe C38 koppelt (B) mit dem Wasserstoff an C14 im Benzimidazolring. Zusätzlich kann man noch eine Kopplung (D) zwischen dem Wasserstoff der Isopropylgruppe an C22 und dem Wasserstoff am Naphthylring an C43 beobachten. Es ist also möglich, sowohl durch Röntgenstruktur als auch durch NOESY-Spektren aufgrund der festgelegten Stereochemie an C-41, die absolute Konfiguration zu bestimmen.

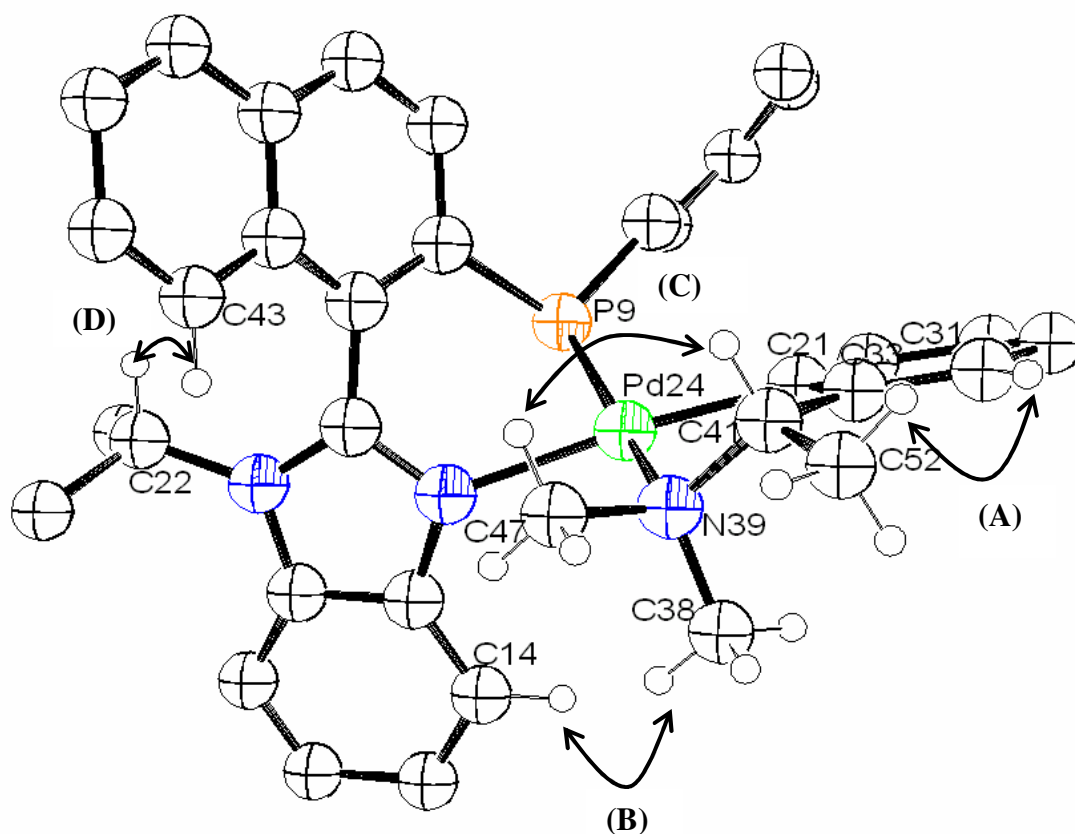


Abbildung 43: NOESY-Kopplungen im Vergleich mit der Röntgenstruktur von (S,S_a) -**11** (zur besseren Übersicht wurde die Phenylgruppe, die an P9 nach hinten steht, nicht gezeichnet)

Im Weiteren muss aus dem diastereomeren Palladiumsalz (S,S_a) -**11** das reine Enantiomer des Phosphansystems (S_a) -**1** freigesetzt werden, um dieses als P,N -Liganden einsetzen zu können.

*Brown et Al.*³⁹ beschreiben die Freisetzung chiraler Palladiumsalze, indem sie diese mit 1,2-Bis(diphenylphosphin)ethan in Dichlormethan umsetzen und dadurch den Palladiumsalzteil an das stärkere *P,N*-System binden. Aus **(*S,S*_a)-11** konnte durch Umsatz mit 1,2-Bis(diphenylphosphin)ethan der enantiomerenreine *P,N*-Ligand **(*S*_a)-1** erhalten werden (>98% ee).

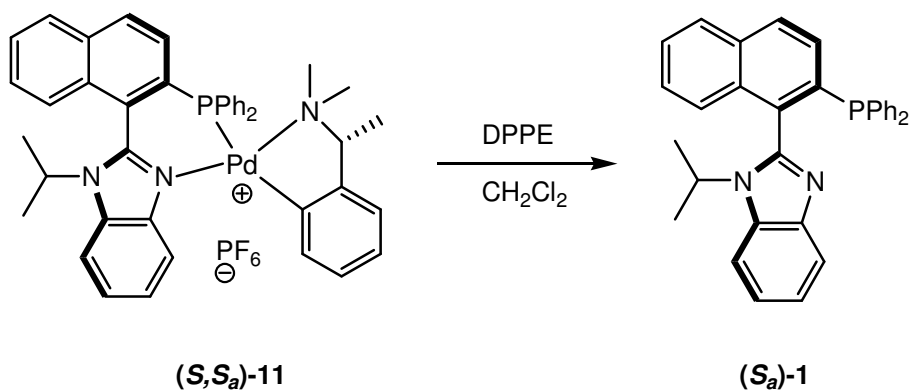


Abbildung 44: Freisetzung des enantiomerenreinen Liganden (*S*_a)-11

Durch Langzeitmessung des Drehwertes bei erhöhter Temperatur wurde das Racemisierungsverhalten von (*S*_a)-1 untersucht. Hierzu wurde sowohl eine Messung bei 60 °C in Acetonitril als auch eine Messung bei 90 °C in Dioxan durchgeführt und beobachtet, ob sich der Drehwert ändert. Dieser wurde bei Raumtemperatur mit $[\alpha]^{20} = -70^\circ$ bestimmt. Bei der Messung in Acetonitril bei 60 °C als auch bei der Messung in Dioxan bei 90 °C wurde innerhalb der Fehlergrenzen des Drehwertes keine Änderung beobachtet. Es ist daher festzustellen, dass auch bei erhöhter Temperatur in Lösung keine Racemisierung eintritt.

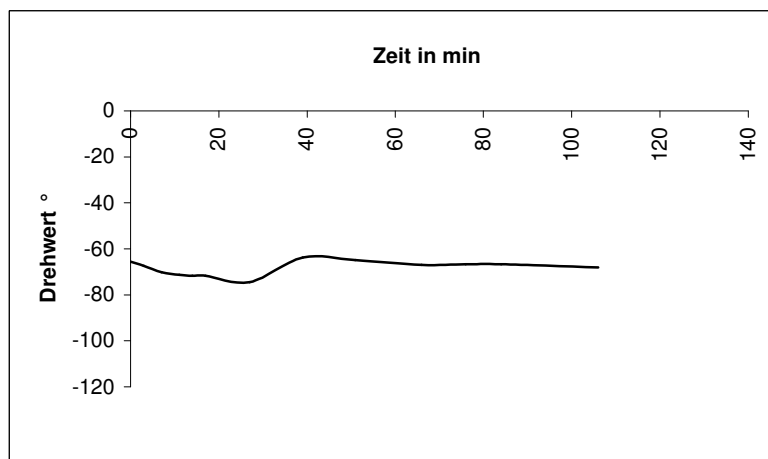


Abbildung 45: Drehwertmessung bei 60 °C in Acetonitril

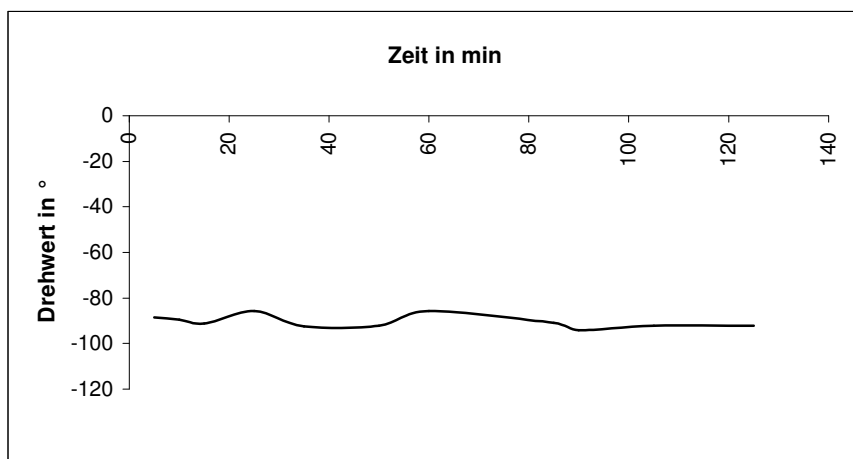


Abbildung 46: Drehwertmessung bei 90° C in Dioxan

3.2 Phosphane mit Imidazolrückgrat

Analog zum BIMNAP (**1**) ist es interessant, Systeme zu generieren, die einen Imidazolgrundkörper haben, der allerdings nicht durch einen Phenylring blockiert wird, sondern an der 4- und 5-Position noch Gruppen hat, die ein elektronisches oder sterisches Tuning erlauben.

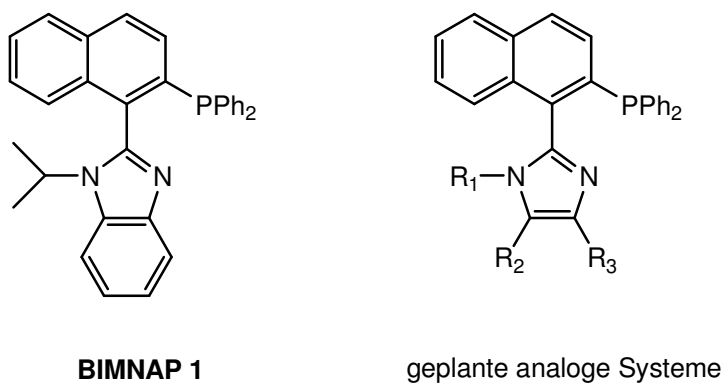


Abbildung 47: BIMNAP (**1**) und geplante Systeme

Aufgrund einer ersten retrosynthetischen Betrachtung wurde überlegt, den Imidazolring genauso wie im Falle des BIMNAP (**1**) herzustellen. Hierzu musste ein passendes Diamin gefunden werden, welches sich mit 1-Naphthaldehyden oder eventuell 1-Naphthoesäuren cyclisieren lässt.

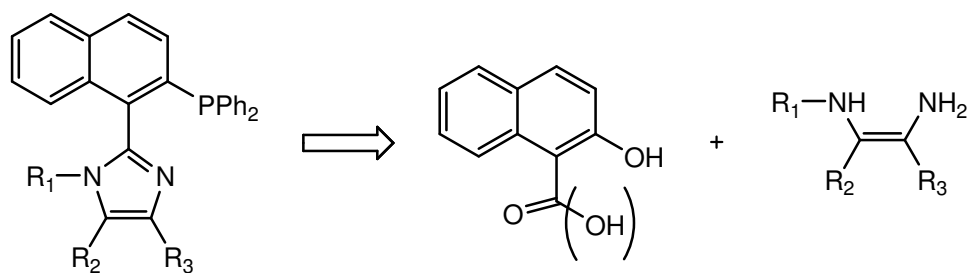


Abbildung 48: Allgemeine retrosynthetische Betrachtung der gewünschten Imidazole

Analog zu dem im hiesigen Arbeitskreis hergestellten MMI⁴⁰ und den Arbeiten von Seebach⁴¹ auf dem Gebiet des BMI wurde überlegt, Imidazoline durch Kondensation eines Naphthaldehyds mit Aminosäureamiden bzw. den entsprechenden Diaminen darzustellen.

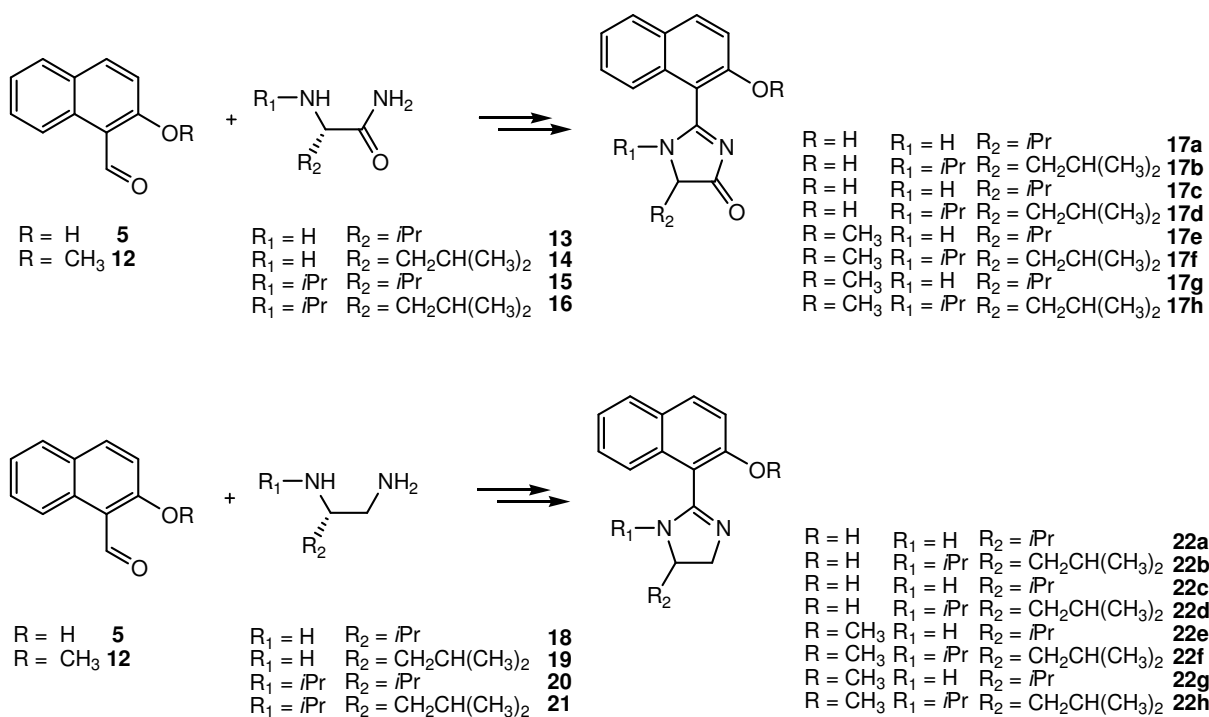


Abbildung 49: Darstellungswege mit Aminosäuren (13-16) und equivalenten Diaminen (18-21)

Als benötigtes Naphthaldehyd wurde sowohl das freie, käufliche 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**5**), als auch das durch Umsetzung mit Dimethylsulfat erhaltene, methylgeschützte System (**12**) benutzt.

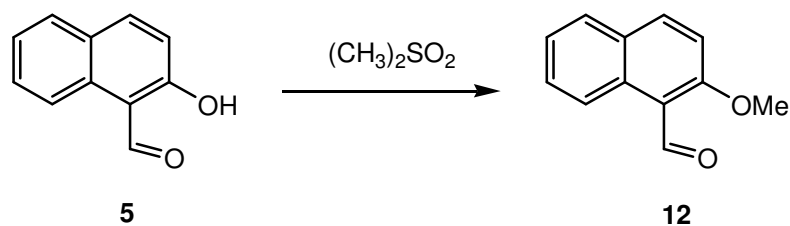


Abbildung 50

Als zweite Möglichkeit wurde versucht, Aminosäureamide sowie die äquivalenten Diamine einzusetzen. Zur Darstellung der Aminosäureamide benötigt man die Aminosäuremethylester, aus welchen durch Aminolyse mit Ammoniak die Amide dargestellt werden. Die Aminosäuremethylester können nach *Bull* durch Reaktion in Methanol mit Thionylchlorid dargestellt werden⁴². Nach *White* ist es auch möglich, die Ester durch Reaktion der Aminosäuren mit Dimethoxypropan und Salzsäure herzustellen⁴³. Bei der letzten Reaktion ist die Reaktionsführung einfacher, da man bei Raumtemperatur alles zusammengibt, 12 Stunden rührt und das Lösungsmittel entfernt. Es entstehen in nahezu quantitativer Ausbeute die Aminosäuremethylester-Hydrochloride. Die Aminosäureamide stellt man durch Umsetzen der Aminosäuremethylesterhydrochloride mit wässriger Ammoniak-Lösung dar⁴⁴. Hierbei entstehen ebenfalls die Hydrochloride. Aminosäureamide lassen sich durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF in die entsprechenden Diamine umwandeln⁴⁵. *N*-Isopropyl substituierte Aminosäuren erhält man durch reduktive Aminierung mit Aceton und $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ ³⁵.

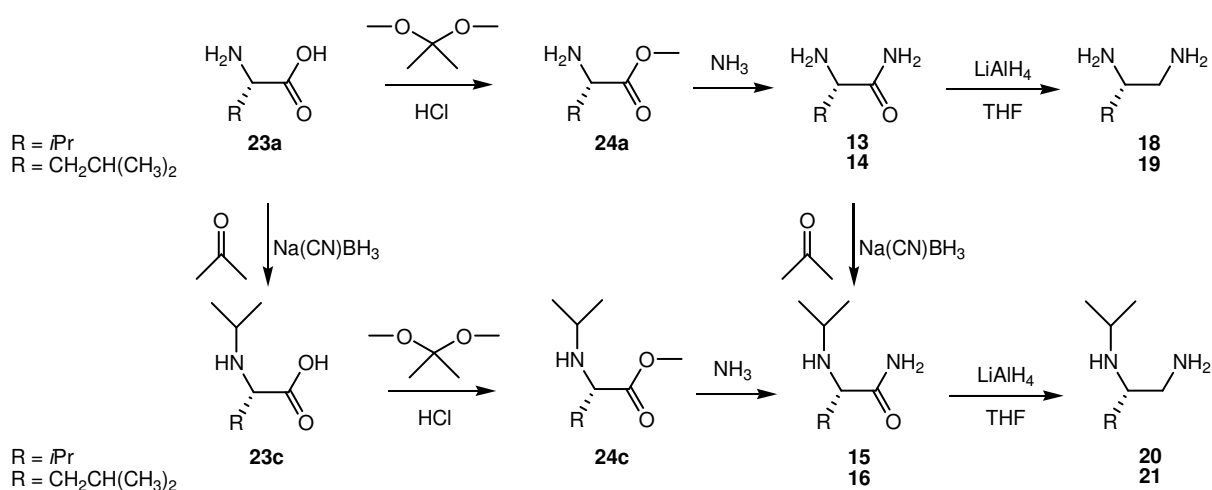


Abbildung 51

Aus Valin (**23a**) wurde nach der oben aufgeführten Vorschrift nahezu quantitativ der Methylester (**24a**) als Hydrochlorid dargestellt. Durch die Reaktion mit wässrigem

Ammoniak wurde in guten Ausbeuten Valinamid (**13**) hergestellt. Leucinamid (**14**) war käuflich zu erhalten. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führten in mässigen Ausbeuten zu den entsprechenden Diaminen (**18**) und (**19**). Ebenfalls aus Valin (**23a**) wurde durch reduktive Aminierung mit Aceton / Na(CN)BH₃ das *N*-Isopropylderivat (**23c**) der Aminosäure hergestellt. Über den bereits gezeigten Reaktionsweg konnte hier ebenfalls das entsprechende Diamin (**20**) synthetisiert werden. Aus Leucinamid konnte auch durch reduktive Aminierung das *N*-Isopropylderivat (**16**) hergestellt werden. Nun sollten die Aminosäureamide mit einem aromatischen Aldehyd in die Imidazolidinone cyclisiert werden. Dazu konnte nur eine Vorschrift gefunden werden, in der die Autoren beschreiben, wie sie erfolgreich Amide mit Benzaldehyd unter Zeolith-Katalyse in die entsprechenden Imidazolidinone cyclisieren⁴⁶. Hiernach wurden Valinamid (**13**) und Leucinamid (**14**) sowie deren *N*-Isopropylderivate (**15**) und (**16**) sowohl mit 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**5**) als auch mit 2-Methoxy-1-naphthaldehyd (**12**) dieser Reaktion unterworfen. Es wurde ebenfalls versucht, die beiden Diamine (**18**) und (**19**) sowie deren *N*-Isopropylderivate (**20**) und (**21**) nach dieser Vorschrift mit den Aldehyden (**5**) und (**12**) zu cyclisieren. Leider konnte bei keinem dieser Versuche eine Produktbildung beobachtet werden.

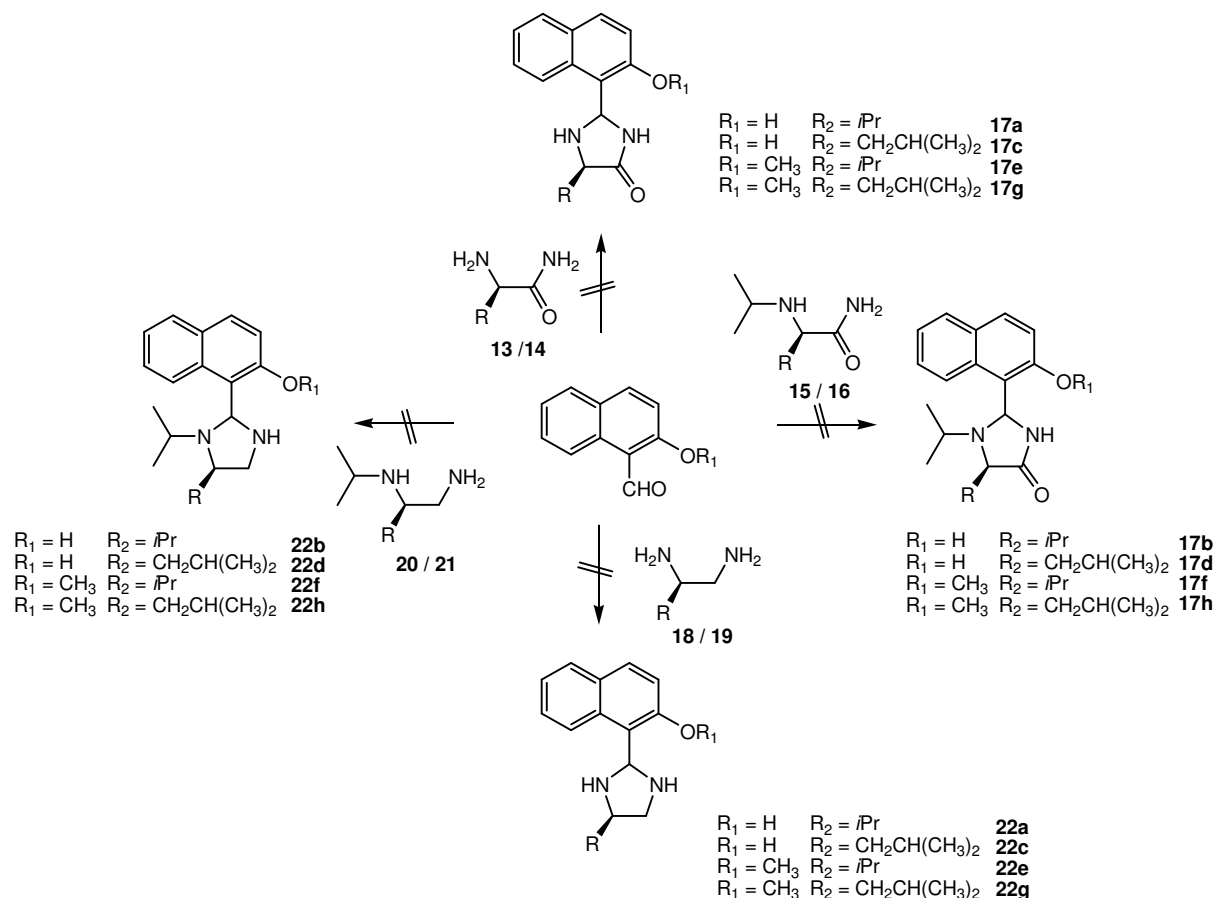


Abbildung 52

Versuche, die entsprechenden Naphthoesäuren statt der Aldehyde zu verwenden, führten ebenfalls nicht zum Erfolg.

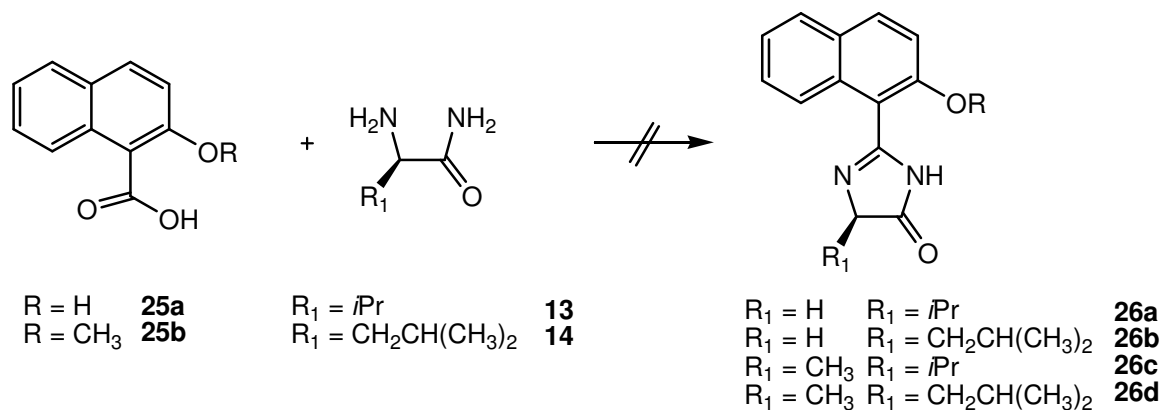


Abbildung 53

Parallel zu den Versuchen mit Aminosäuren, die immer nur gesättigte Systeme lieferten, war noch angedacht worden, ein ungesättigtes System darzustellen, um in der Cyclisierung direkt ein Imidazolsystem zu generieren.

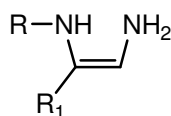


Abbildung 54: Ungesättigtes Diaminsystem

Löst man ω -Nitroacetophenon in Methanol und versetzt die Lösung mit Isopropylamin, so bildet sich zuerst das Imin (**28**), welches sofort in das konjugierte Aminsystem (**29**) tautomerisiert.

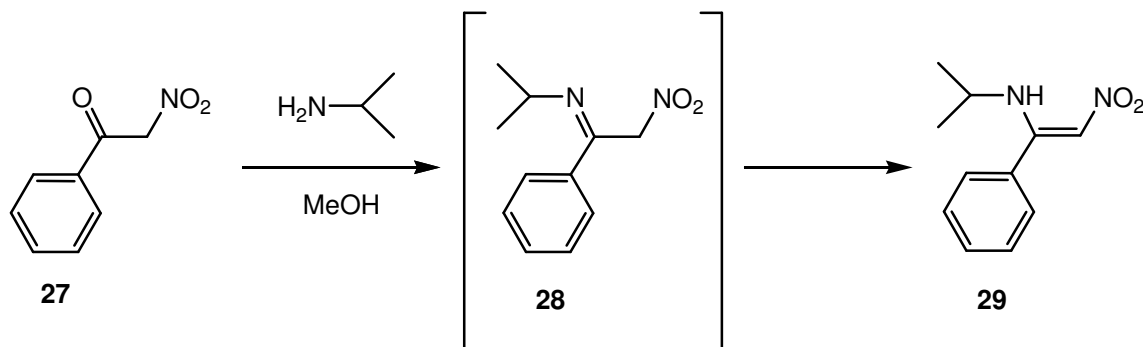


Abbildung 55

Im Folgenden musste dann die noch vorhandene Nitrogruppe in eine Aminofunktion reduziert werden. Dazu wurden fünf verschiedene Reduktionsreaktionen getestet, von denen allerdings keine einen Erfolg brachte.

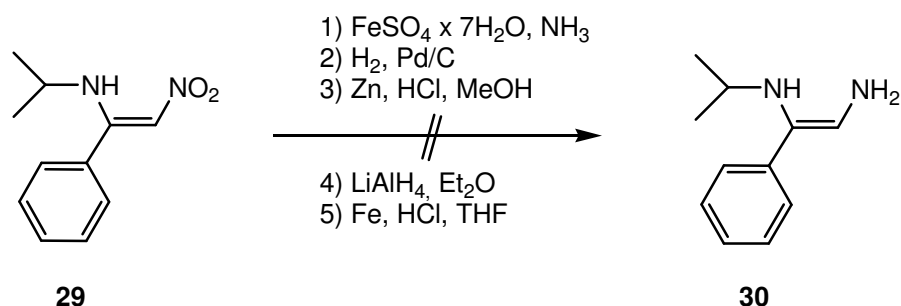


Abbildung 56

Daher wurde auch diese Reaktionsidee verworfen.

Ein weiteres in Frage kommendes Diaminsystem ist Diaminomalonitril (**31**). Dieses ist kommerziell erhältlich und lässt sich gezielt an einer Aminfunktion monofunktionalisieren. Allerdings kann man kurze Alkylreste (Methyl, Ethyl, Isopropyl) nicht direkt anbringen, weswegen in Erwägung gezogen wurde, zuerst die Imine zu synthetisieren und diese dann zu reduzieren (reduktive Aminierung). Die besten Resultate wurden mit Benzaldehyd erzielt. Nach Zugabe von Diaminomalonitril und Benzaldehyd in Methanol kristallisierte das gewünschte Imin (**32**) schon innerhalb einer Stunde. Nach Isolierung konnte es nachfolgend mit Natriumborhydrid zum Amin (**33**) reduziert werden.

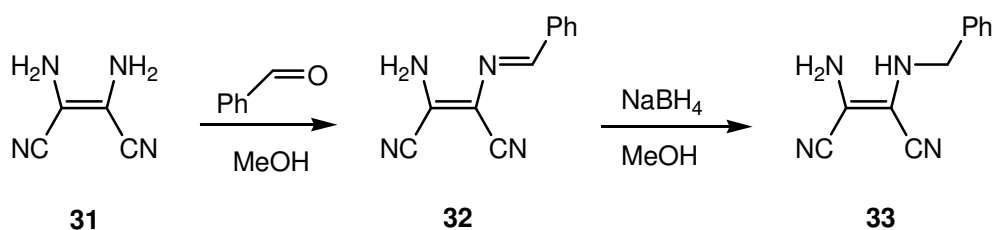


Abbildung 57: Synthese von *N*-substituiertem Diaminomalonitril

Mit dem Ziel, eine Cyclisierung zu einem Imidazol oder Imidazolin zu bewerkstelligen, wurde nun versucht, das Diamin (**33**) mit verschiedenen Substanzen zur Reaktion zu bringen.

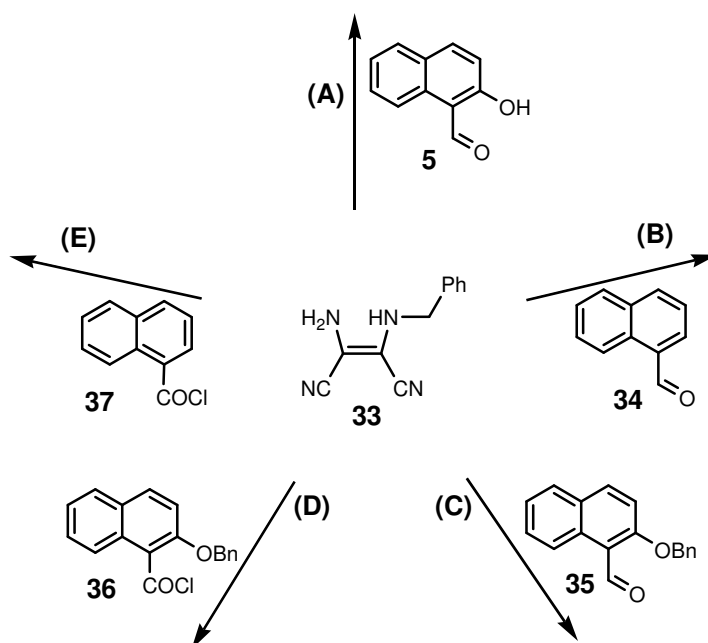


Abbildung 58: Cyclisierungsmöglichkeiten des Diamins **33** mit verschiedenen Substraten

2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**5**) reagiert sehr gut mit dem Diamin **33** (Route A). Schon nach 12 h Rühren der beiden Komponenten in Methanol bei Rückflusstemperatur fällt das Imidazolin **39** als grüner Feststoff in der Reaktionslösung aus.

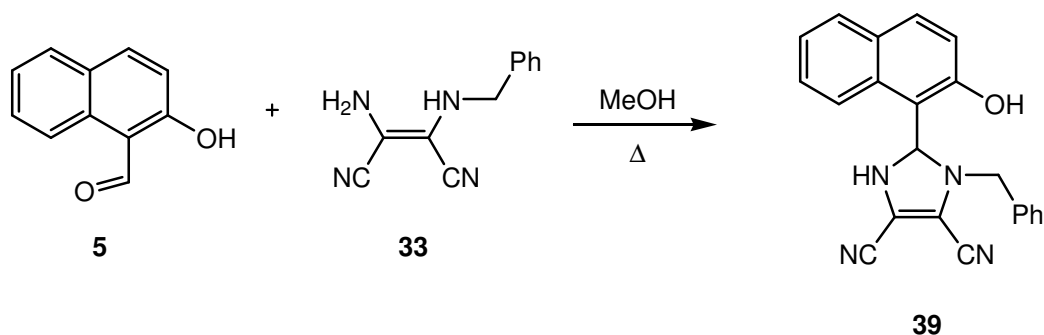


Abbildung 59

Zur Aromatisierung des Systems wird mit Braunstein in Benzol erhitzt. Dabei entsteht ein roter Feststoff (**40**), der in allen gängigen Lösungsmitteln nahezu völlig unlöslich ist. Es war nicht möglich, von diesem Feststoff ein NMR aufzunehmen. Allerdings konnte ein Massenspektrum mit einem Molpeak erhalten werden, was darauf schließen lässt, dass das gewünschte Produkt entstanden ist.

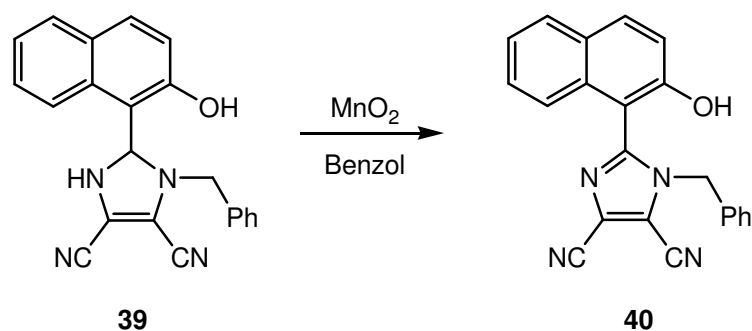


Abbildung 60

Anschließend sollte das System analog zum BIMNAP in das Diphenylphosphansystem umgesetzt werden. Dazu wurde zunächst in Dichlormethan mit DMAP als Base die Veresterung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in das Triflat **41** vorgenommen. Hierbei konnte aufgrund der nicht vorhandenen Löslichkeit in Dichlormethan nur aufgeschlämmt werden. Nach Zugabe von DMAP ging alles in Lösung und die Reaktion mit dem Trifluormethansulfonsäureanhydrid konnte somit homogen durchgeführt werden. Es entstand ein dunkles Öl (**41**). Anhand eines Massenspektrogramms wurde aufgrund des Fragmentierungsmusters und des Molpeaks bei 482 vermutet, dass es sich bei dem Produkt um das gewünschte Triflat **41** handeln musste. Durch seine schlechte Löslichkeit konnte allerdings auch hier kein NMR-Spektrum aufgenommen werden.

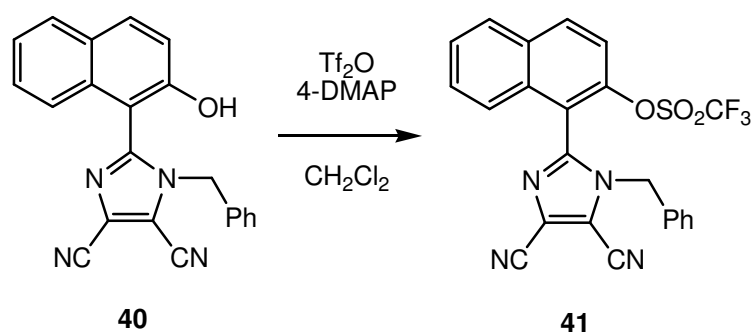


Abbildung 61

Bei der weiteren Umsetzung mit Diphenylphosphan konnte allerdings nicht das gewünschte Produkt erhalten werden, weshalb diese Route nicht weiter verfolgt wurde.

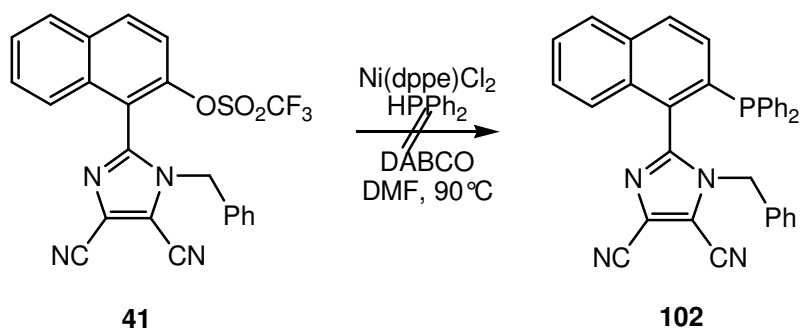


Abbildung 62

Route (B) und Route (C): Da die Substanzen, die über Route (A) hergestellt wurden, überwiegend schlechte Löslichkeiten aufwiesen, wurde überlegt, auf die OH-Gruppe bis zum Schluss zu verzichten, da sie wahrscheinlich für diese Unlöslichkeiten verantwortlich ist (vgl. BIMNAP Kap. 3.1). Daher wurde im Folgenden versucht, die Cyclisierungen entweder mit unsubstituiertem 1-Naphthaldehyd (**34**) oder mit O-Benzyl-geschütztem 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**35**) durchzuführen. Die Reaktion von **33** mit **35** unter Rückflussbedingungen in Methanol führte zu einem Produktgemisch, aus dem sich das gewünschte Produkt nicht isolieren ließ. Bei der Reaktion von **33** mit **34** war das anders. Hier bildete sich nach 20 h unter Rückflussbedingungen ein orangener Feststoff (**43**), der isoliert und getrocknet werden konnte. Dieser Feststoff war wider Erwarten ebenfalls unlöslich, so dass nur ein Massenspektrum Aufschluss über die Substanz geben konnte. Allerdings waren hier Signale für $M = 332$ und $M = 334$ zu sehen, wodurch man nicht eindeutig sagen konnte, ob es sich um das Cyclisierungsprodukt oder um das Imin handelte. Route (B) und Route (C) wurden daraufhin nicht weiter verfolgt.

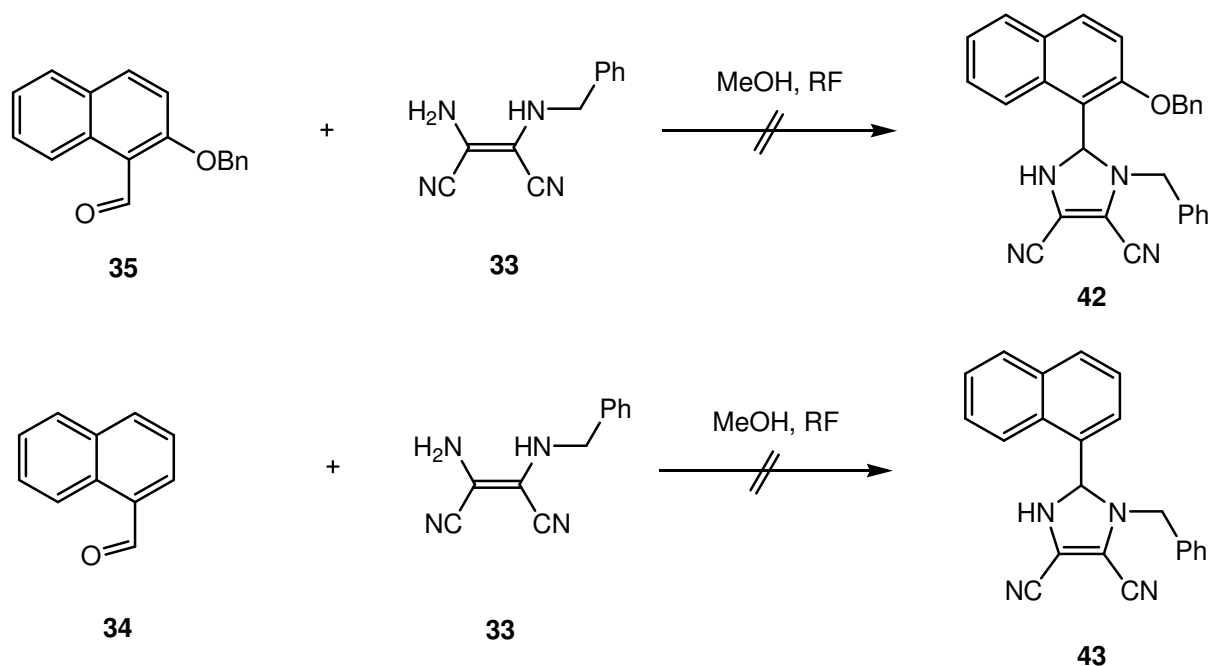


Abbildung 63

Im Falle von Route (D) und Route (E) sollte etwas anders als in den vorangegangenen Routen verfahren werden. Hierzu sollte versucht werden, die Säurechloride 1-Naphthoesäurechlorid (**37**) und 2-Benzyloxy-1-naphthoesäurechlorid (**36**) mit dem Amin (**33**) zur Reaktion zu bringen. Anschließend könnte man dann mit wasserentziehenden Substanzen versuchen, eine Cyclisierung einzuleiten. Die Säurechloride wurden in Dichlormethan und Triethylamin als Base mit dem Diamin (**33**) umgesetzt. Nach Einengen sollten die entstandenen Amide durch Erhitzen in Essigsäure cyclisiert werden. Dabei entstanden Produktgemische, die zur Aufreinigung einer Säulenchromatographie an Kieselgel unterworfen wurden. Man konnte zwar in beiden Fällen Feststoffe isolieren, deren Spektren aber nicht mit den gewünschten Produkten in Einklang zu bringen waren.

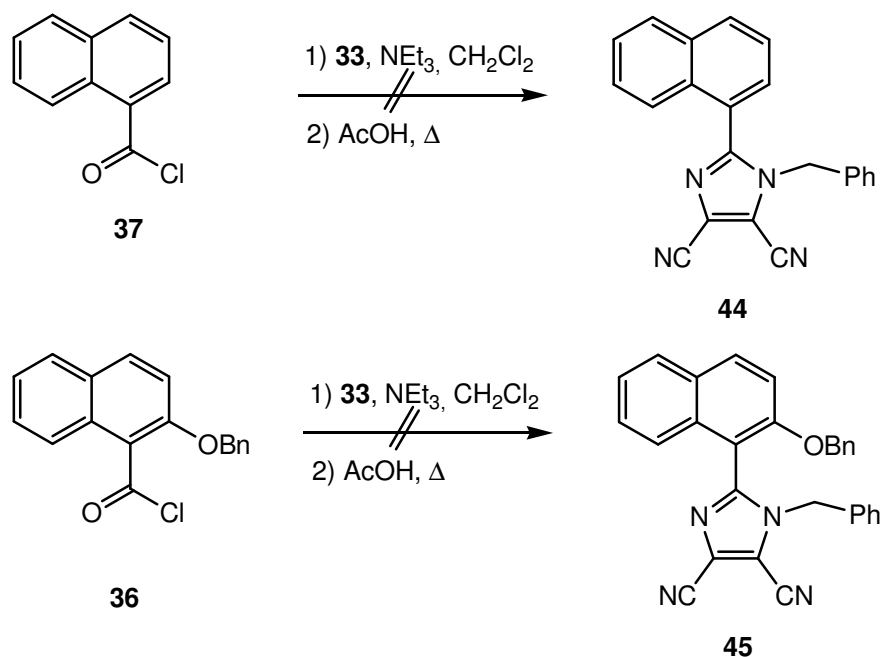


Abbildung 64

3.3 Imidazolsysteme aus Diketonen

1985 berichteten *Mahesh et. al.*⁴⁷ über die Darstellung von Imidazolen aus aromatischen Aldehyden und Diketonen mit Ammoniumacetat in Essigsäure. Auf der Grundlage dieser Reaktion konnten im Folgenden mehrere Imidazolsysteme hergestellt werden.

3.3.1 Herstellung des Naphthylimidazolgrundgerüsts

Als Ausgangssubstanz der Synthese des Naphthylimidazolgrundgerüsts wurde kommerziell erhältlicher 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**5**) eingesetzt. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde zuerst die Hydroxyfunktion durch Reaktion mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat in Aceton als Benzylether geschützt⁴⁸. Die Benzylschutzgruppe hat zudem den Vorteil, dass sie sich am Ende der Reaktionssequenz recht einfach durch Hydrierung entfernen lassen sollte.

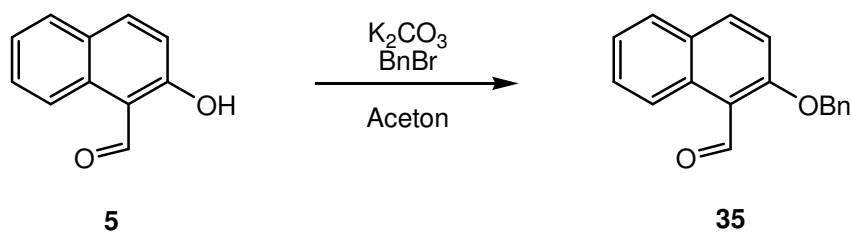


Abbildung 65: Benzylschützung von 5

Die Darstellung des Imidazolsystems erfolgte durch Reaktion des hergestellten 2-Benzyloxy-1-naphthaldehyds (**35**) mit 1,2-Diketonen und Ammoniumacetat in Essigsäure⁴⁷. Hierbei wurden verschiedene Diketone eingesetzt, von denen sich die meisten in guten Ausbeuten zu den gewünschten Imidazolen umsetzen ließen.

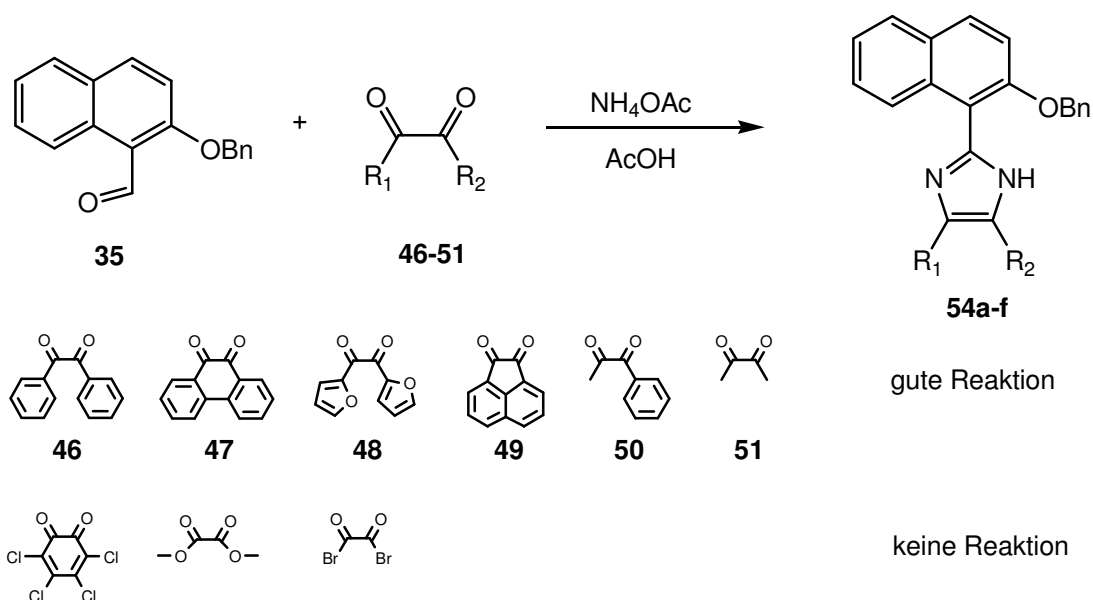


Abbildung 66: Synthese des Imidazolsystems

Aldehyd, Diketon und Ammoniumacetat wurden 24 h in Eisessig erhitzt, und anschließend die erkaltete Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen. Die Imidazolsysteme fielen aus und wurden dann abgesaugt sowie getrocknet. Mechanistisch gesehen sollten sich zunächst aus dem Aldehyd und dem Ammoniumacetat sowie aus dem Diketon und dem Ammoniumacetat Imine bilden, die dann nach dem folgenden Schema miteinander reagieren können.

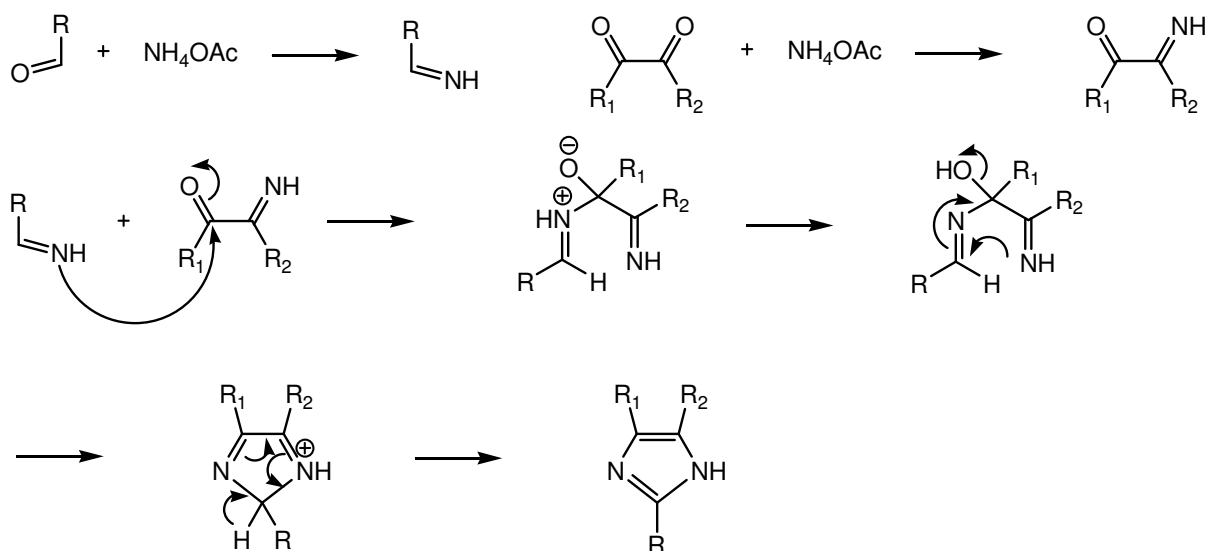


Abbildung 67: Reaktionsmechanismus der Imidazolbildung

Nach diesem Mechanismus sollte es auch möglich sein, das Diketon vorher mit einem primären Amin (z.B. Isopropylamin) in das Imin umzuwandeln und dieses dann direkt in der Reaktion einzusetzen, um das *N*-substituierte Imidazol zu erhalten. Zu diesem Zweck wurden Benzil (**46**) und Isopropylamin in Methanol zur Reaktion gebracht, wobei sich das Produkt (**52**) nach 24 h als Feststoff aus der Lösung abschied.

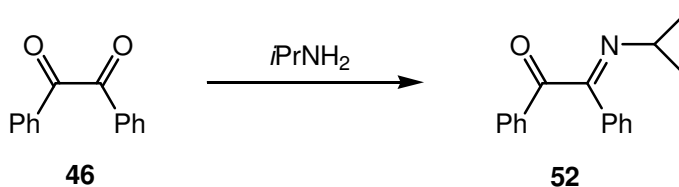


Abbildung 68

Die nachfolgende Cyclisierungsreaktion wurde wie vorher mit Ammoniumacetat in Eisessig durchgeführt, brachte aber nicht den gewünschten Erfolg, sondern lieferte nur das unsubstituierte Imidazolprodukt.

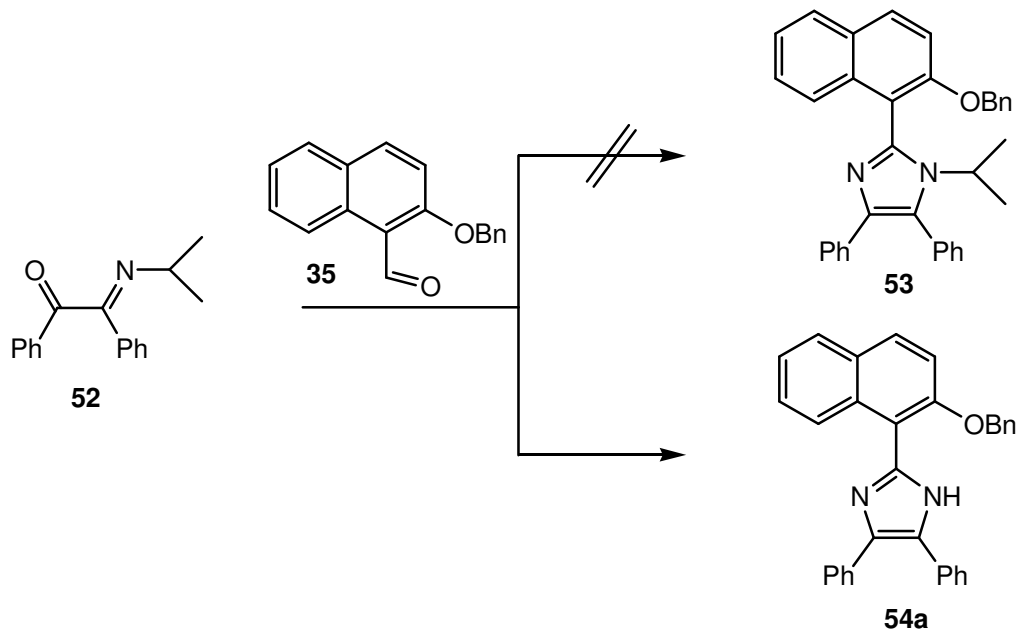


Abbildung 69

Diese Route wurde daher nicht weiter verfolgt.

Es konnte exemplarisch von (**54f**) ein Einkristall gezüchtet werden, von dem eine Röntgenstrukturanalyse gemacht werden konnte. In dieser wird sehr schön die Drehbarkeit um die C-C-Achse herausgestellt.

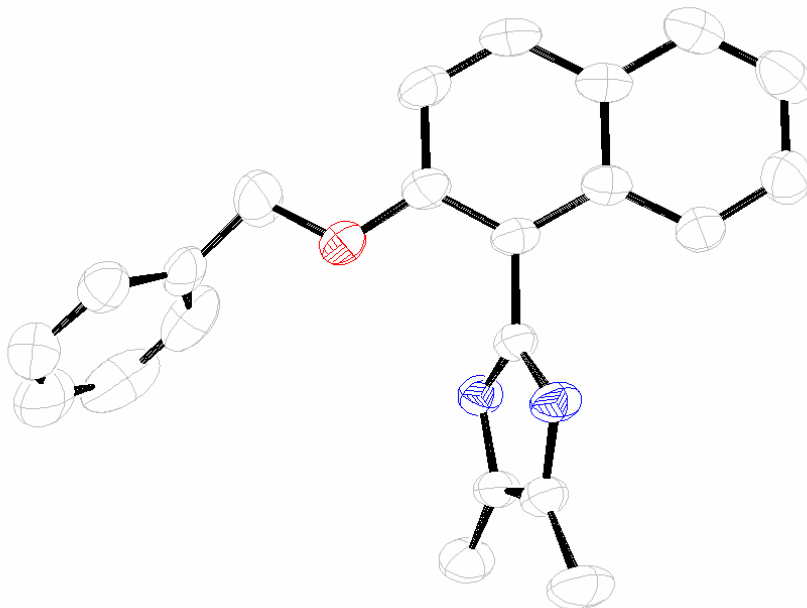


Abbildung 70: Röntgenstrukturanalyse von 54f

Im nächsten Schritt sollte eine Gruppe an den Imidazolstickstoff angebracht werden, die sowohl sterisch anspruchsvolle Eigenschaften hat, damit die freie Drehbarkeit gehindert wird, als auch solche Protonen enthält, die bei Enantiomeren als diastereotope Protonen im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum zu sehen sind. Zuerst wurde erwogen, eine Isopropylgruppe einzufügen, damit man genau wie beim BIMNAP (vgl. Kap 3.1) zwei Dubletts im $^1\text{H-NMR}$ beobachten kann. Dazu gibt es verschiedene literaturbekannte Methoden, wie man an ein Imidazol eine Isopropylgruppe anbringen kann. Die meisten beschreiben die Deprotonierung am Stickstoff und den folgenden Angriff an einem Isopropylhalogenid. Alle Versuche, das Isopropylimidazol auf diese Weise herzustellen, schlugen fehl, da wahrscheinlich in einer solchen basischen Reaktion aus dem Isopropylhalogenid Isopren entsteht. Man kann Imidazole auch durch Umsetzung mit Isopropylhalogenid und Abfangen des Halogenids mit Silber(I) in die *N*-Isopropylimidazole umwandeln. Diese Methode konnte hier ebenfalls nicht mit Erfolg angewendet werden.

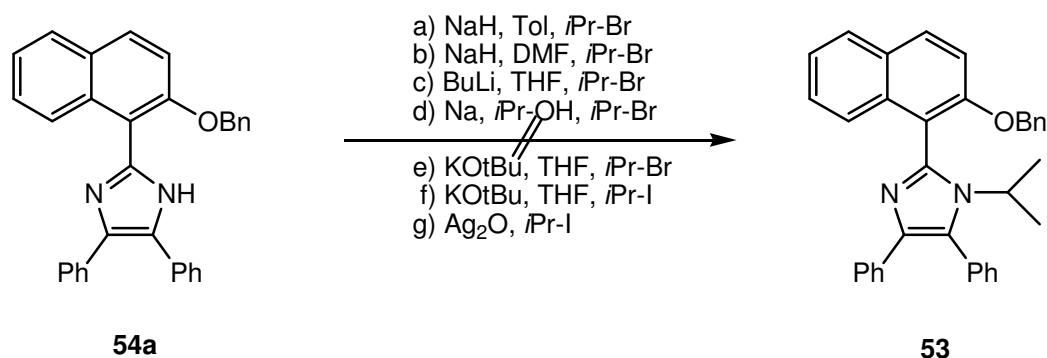


Abbildung 71: Versuche zur *N*-Isopropylimidazolsynthese

Im Gegensatz zur Isopropylgruppe ließ sich eine Ethylgruppe ohne Probleme in das System einführen. Hierzu wurden die Imidazolsysteme in THF gelöst und durch Zugabe von Kalium-tert.butylat deprotoniert. Nach der Zugabe von Ethylidodid entstand innerhalb kürzester Zeit eine graue Suspension. Diese wurde 4 h nachgerührt, dann abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

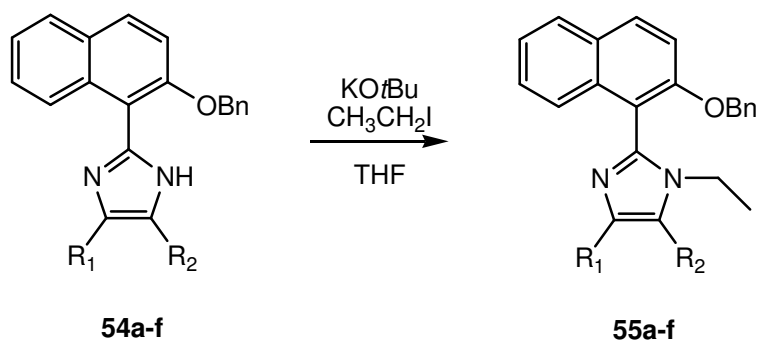


Abbildung 72: Synthese von N-Ethylimidazolsystemen

Bei der qualitativen Analyse des Produktes kann man mittels chiraler HPLC zwei Signale beobachten, die als Enantiomere identifiziert werden können. Des Weiteren kann man durch $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie die Atropisomerie des Moleküls zeigen. Atropisomere Moleküle zeichnen sich durch sterisch gehinderte Drehbarkeit und somit Chiralität aus. Speziell die Protonen von CH_2 -Gruppen in einem chiralen Molekül können im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum als charakteristische Signale gefunden werden.

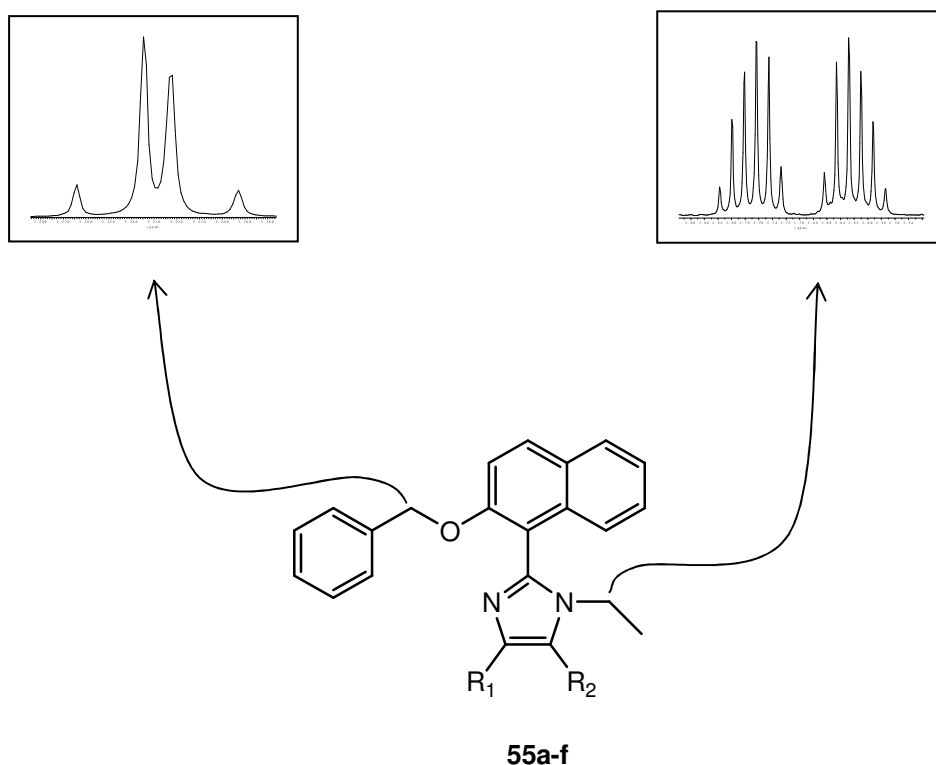


Abbildung 73: Diastereotope Methylengruppen im $^1\text{H-NMR}$

So beobachtet man für die CH_2 -Gruppe des Benzylrestes kein einfaches Singulett, sondern aufgrund der Diastereotopie der beiden Protonen ein AB-System. Je nach Resten am Imidazol

findet man unterschiedliche Kopplungskonstanten. Des Weiteren kann man für die Protonen der Ethyl-CH₂-Gruppe ein AB-Spektrum beobachten. Allerdings unterscheiden sich die AB-Signale der anderen Substanzen sehr deutlich voneinander und bilden nicht immer einen sauber getrennten A- und B-Teil, sondern fallen auch mehr oder weniger zusammen und bilden eine Art „Pseudoquartett“ (**55b**).

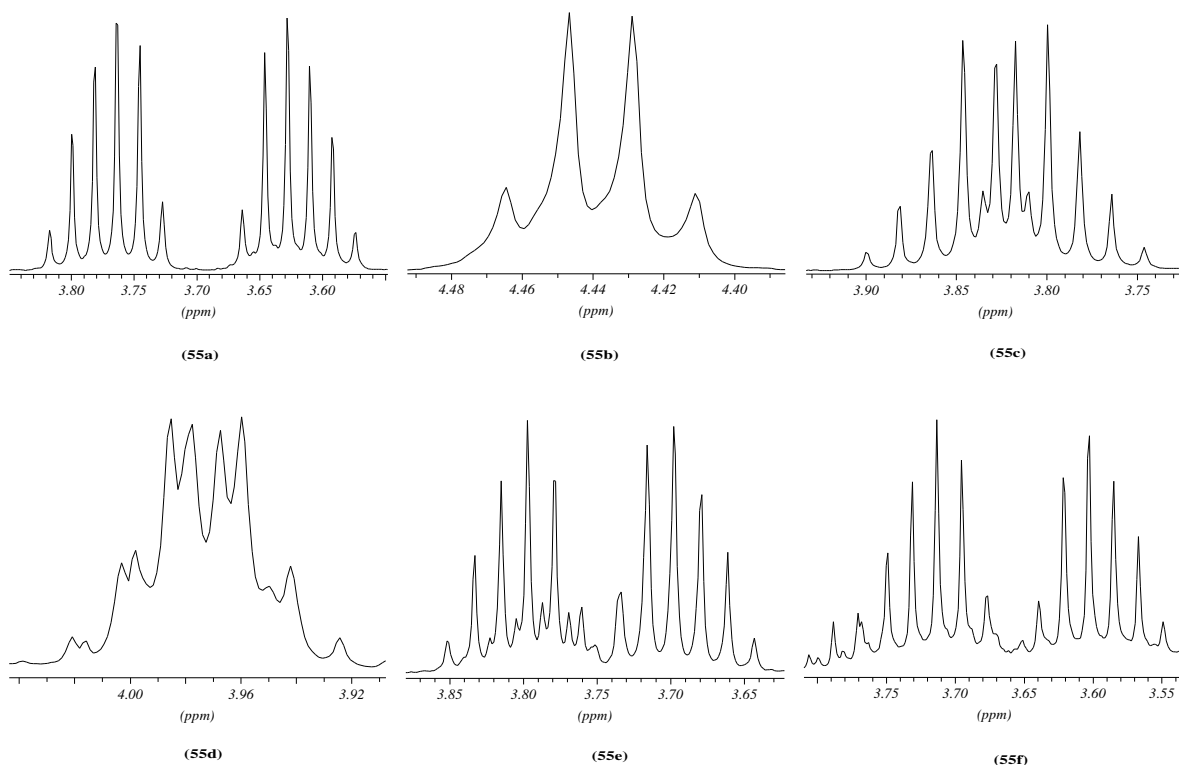


Abbildung 74: AB-Systeme der Benzylgeschützten Systeme 55a-f

Um zu testen, wie stark die Hinderung der Rotation des Moleküls ist, wurden von **54a** ¹H-NMR Spektren in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen. Hierzu wurde bei 20, 40, 50, 60, 70 und 80°C jeweils ein ¹H-NMR Spektrum aufgenommen und die beiden oben gezeigten Signale beobachtet. Sollte sich das AB-System der benzylichen CH₂-Gruppe in ein Singulett und das AB-System der Ethylgruppe in ein Quartett umwandeln, wäre dies ein Zeichen für die Überwindung der Rotationsbarriere.

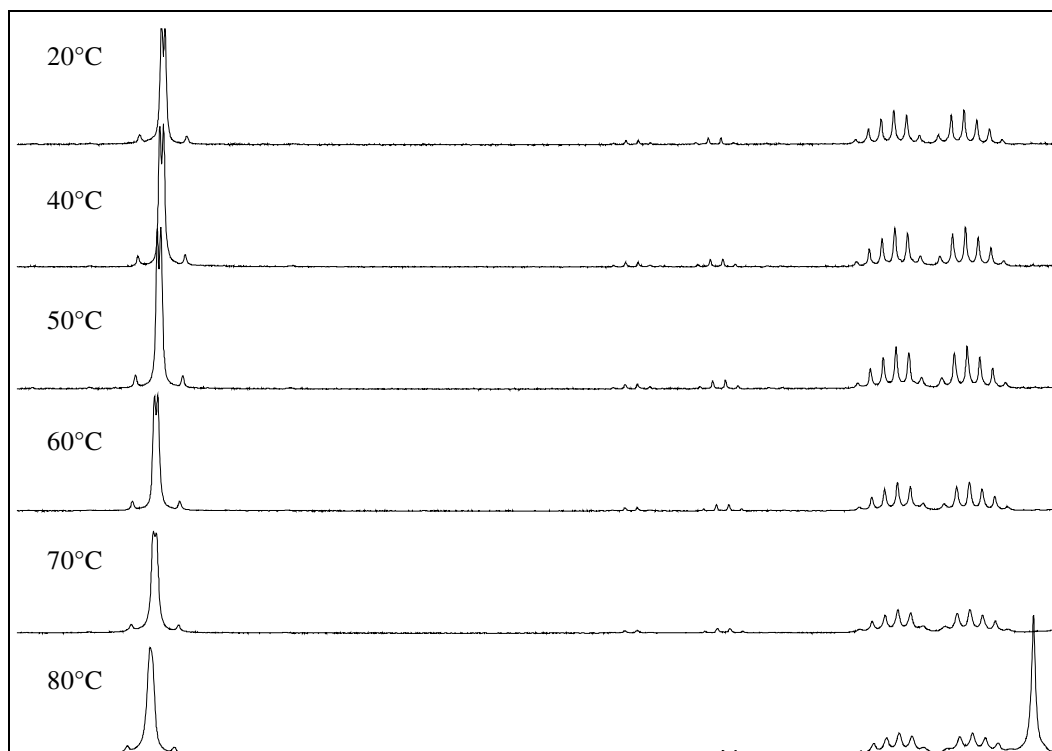


Abbildung 75: ¹H-NMR Spektren von **54a** bei unterschiedlichen Temperaturen

Bei 80°C kann man bei dem Signal für die benzyliche CH₂-Gruppe sehen, dass es sich andeutungsweise zu einem breiten Singulett ändert, das AB-Spektrum für die Ethyl-CH₂-Gruppe ändert sich allerdings nicht sehr stark. Es ist also bis mindestens 80°C axiale Chiralität gegeben, erst bei höheren Temperaturen ist eine Drehung des Systems um die Einfachbindung möglich und somit die Chiralität aufgehoben.

Exemplarisch konnte auch hier von **54a** ein Einkristall gezüchtet werden, von dem eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt wurde. Diese zeigt sehr anschaulich die axiale Chiralität, die durch die Behinderung der Drehbarkeit um die C-C-Achse zustande kommt.

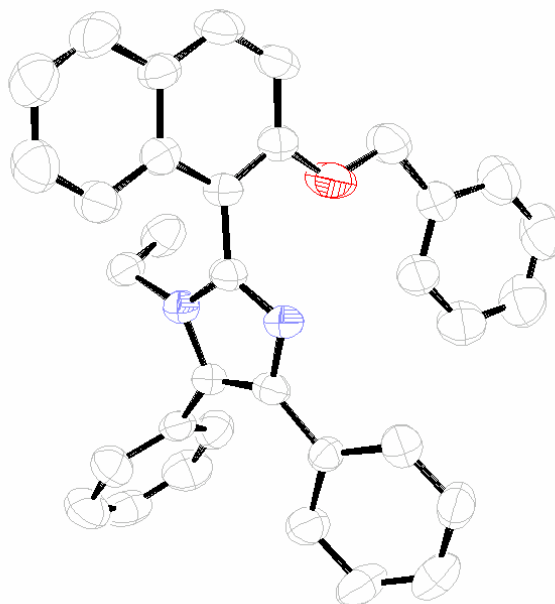
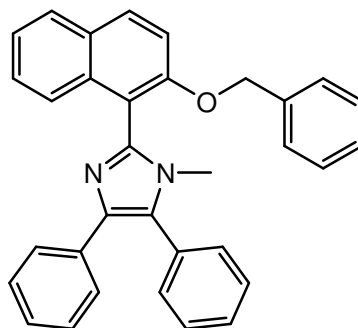


Abbildung 76: Röntgenstruktur von 54a

Über die gleiche Syntheseroute wurde dann noch das *N*-Methyl-imidazol-Derivat (**56**) dargestellt, um festzustellen, ob eine Methylgruppe als Hinderung für die Rotation reicht.



56

Abbildung 77

Bei der Beobachtung des $^1\text{H-NMR}$ Signals der Benzyl- CH_2 -Gruppe konnte man feststellen, dass bei Raumtemperatur auch eine AB-System-Aufspaltung zu beobachten war. Die Behinderung der Rotation liegt hier also wahrscheinlich mehr am Rest, der an der Hydroxygruppe ist, als an dem Rest, der an das Imidazol kondensiert ist.

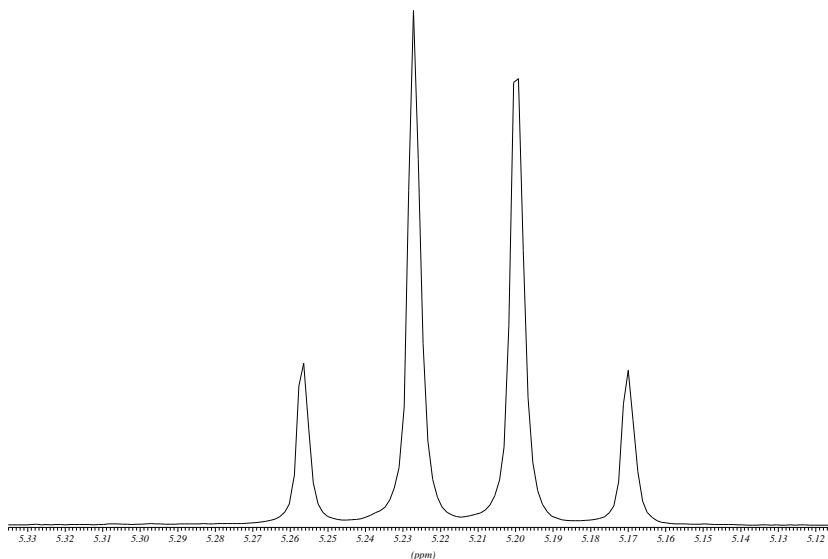


Abbildung 78: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (Ausschnitt Benzyl- CH_2) vom Methylderivat 56

Die Benzylschutzgruppe wurde durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff an Pd/C in Ethanol quantitativ entfernt⁴⁹. Dazu wurde das Edukt in Ethanol oder Essigester gelöst, eine Spatelspitze Palladium auf Aktivkohle hinzugegeben und mit Wasserstoff bei Normaldruck hydriert. Anschließend wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Hierbei wurden kristalline Feststoffe erhalten.

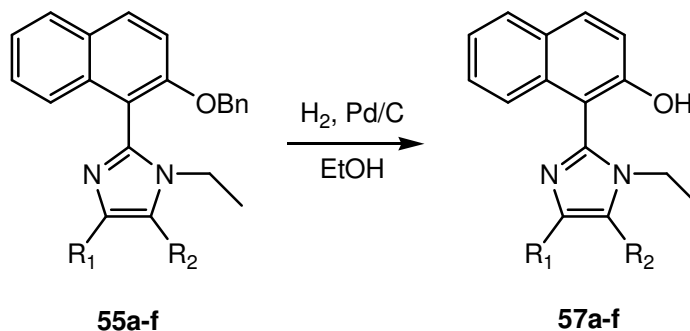


Abbildung 79: Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch katalytische Hydrierung

Auch hier beobachtet man für die Ethyl- CH_2 -Gruppen AB-Spektren, die sich auch wieder mehr oder weniger stark unterscheiden.

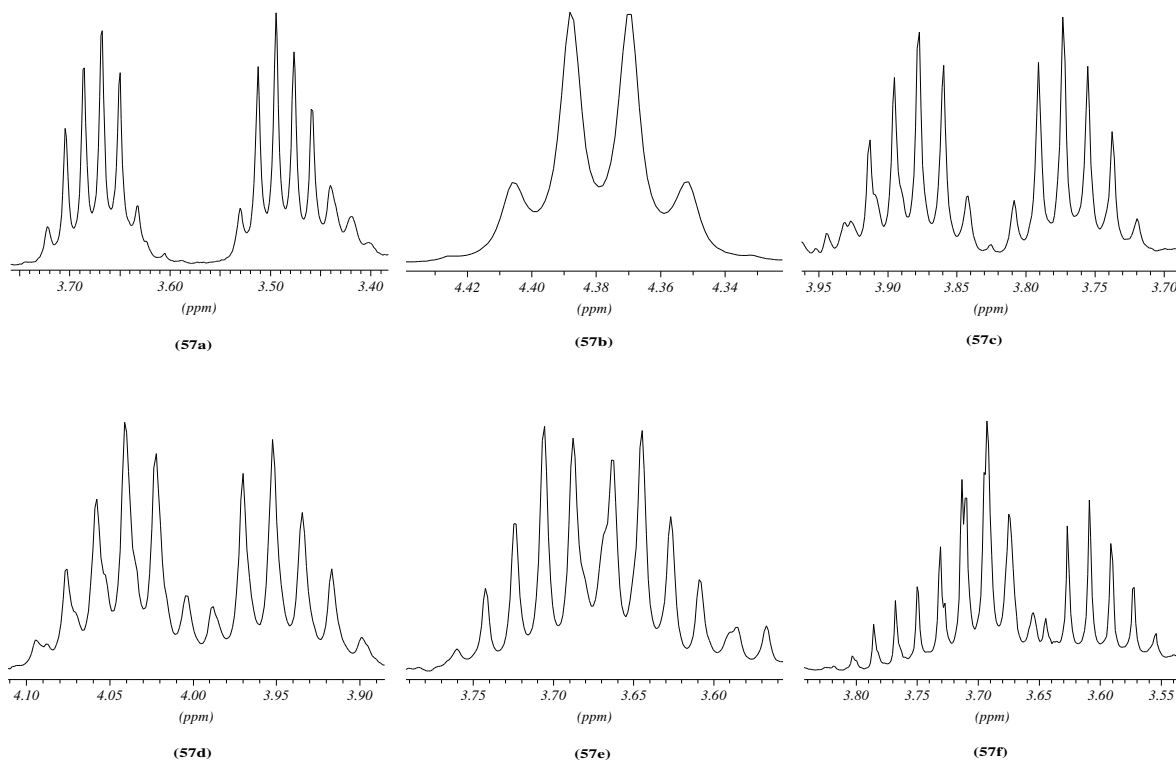


Abbildung 80: AB-Systeme der Naphtholderivate 57a-f

Zu **57a** wurde auch wieder ein temperaturabhängiges ¹H-NMR Experiment durchgeführt. Man beobachtet nun bei ca. 90°C eine deutliche Änderung des AB-Spektrums in ein einfacheres Signal. Die Koaleszenztemperatur des Systems liegt im Bereich von 80 bis 100 °C. Würde man die Temperatur noch weiter erhöhen, müsste sich ein Quartett als Signal für die CH₂-Gruppe ergeben. Diese Tatsache bestätigt die Vermutung, dass die Eigenschaft der axialen Chiralität von der Art der Gruppe abhängt, die an der 2-Position des Naphthylrestes angebracht ist.

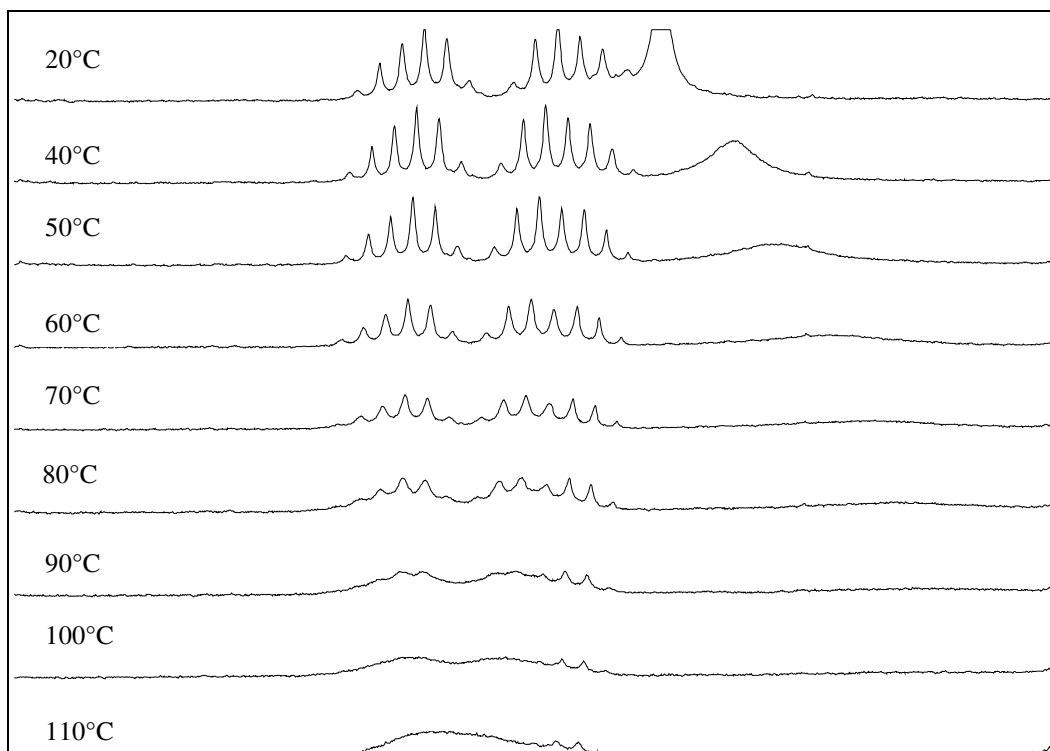


Abbildung 81

Man beobachtet bei allen hergestellten Systemen diese NMR-Eigenschaften. Lediglich bei dem Hydrierungsprodukt, das eine Phenanthrylgruppierung trägt (**57b**), wie auch schon vorher beim *O*-Benzyl-geschützten Derivat (**54b**) (siehe Abbildung 74 und Abbildung 80), beobachtet man für die Ethyl-CH₂-gruppe schon bei Raumtemperatur ein „Quartett-Signal“. Betrachtet man das Quartett für die CH₂-Gruppe allerdings intensiver, so sieht man, dass es sich nicht um ein scharfes Signal handelt, sondern um ein verbreitertes. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass zufällig das Verhältnis von Kopplung zur Verschiebung so ist, dass die AB-Signale zu einer Art Quartett zusammenfallen.

Quantenchemische Berechnungen bestätigen diese Aussage. Von **57a** und **57b** wurden zwei Arten von Berechnungen durchgeführt⁵⁰. Zuerst wurden Geometrieoptimierungen auf einem ab-initio Niveau (HF/3-21G) durchgeführt. Danach wurden Energierechnungen für diese Geometrien auf einem Dichtefunktional-Niveau (B3LYP/6-31G*) durchgeführt. Bei Berücksichtigung der HF/3-21G-Nullpunktskorrektur beträgt die Rotationsbarriere auf dem B3LYP-Niveau 19.5 kcal/mol für **57a** und 24.4 kcal/mol für **57b**. Die Rotationsbarriere von **57b** ist also trotz „Quartett“-Struktur weit größer als die von **57a**. Betrachtet man die errechneten Übergangszustände so sieht man, dass bei **57a** die bewegliche Phenylgruppe, die

sich in Nachbarschaft zur Ethylgruppe befindet, aus der Molekülebene herausgedreht wird, was mehr Platz für das „Vorbeirutschen“ der Ethylgruppe schafft.

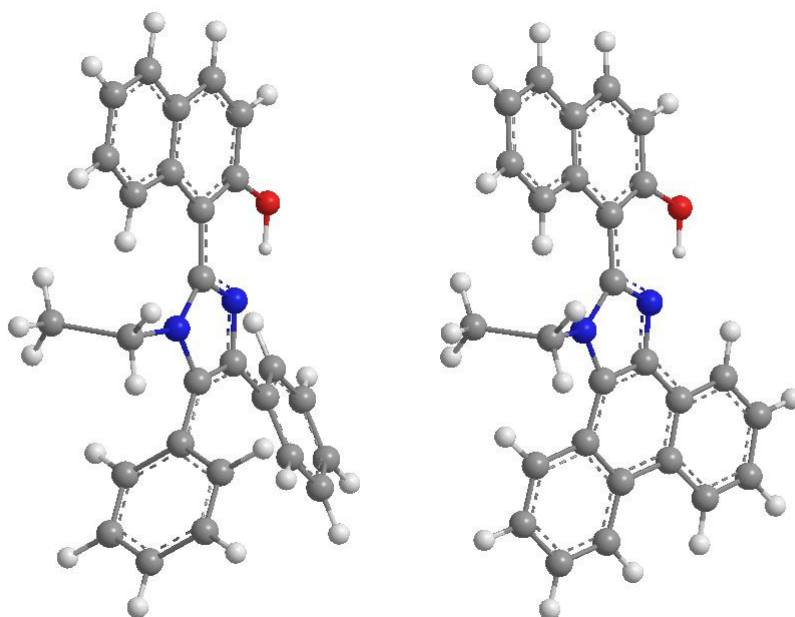


Abbildung 82: Berechnete Übergangszustände der Moleküle 57a und 57b

Zu **57a** wurde noch exemplarisch eine winkelabhängige Berechnung der Energie durchgeführt. Dazu wurde mit der Geometrie des Übergangszustandes gestartet, jeweils in 10° Schritten um die Chiralitätsachse gedreht und die Energie berechnet. Dabei erhält man ein Diagramm, welches die Energie in Abhängigkeit vom Diederwinkel zeigt.

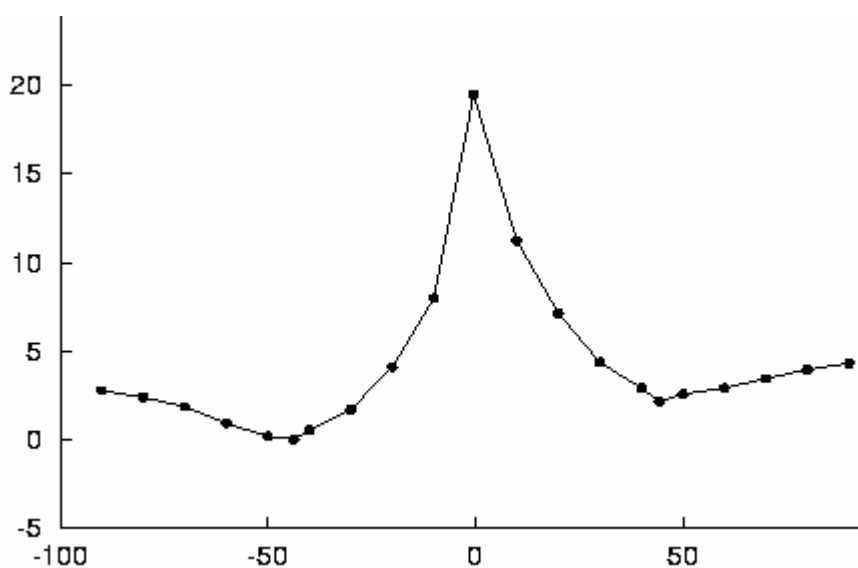


Abbildung 83: Rotationsbarriere von 57a in Abhängigkeit vom Diederwinkel

Die Rotationsbarriere von 19-20 kcal/mol entspricht bei einer raschen Abschätzung der Eyring-Gleichung etwa einer Temperatur von 100-110°C (373-383 K), was sich recht gut mit den NMR-Meßdaten vergleichen lässt. Man kann durch Kombination mehrerer Methoden (NMR, Berechnungen, HPLC...) sagen, dass es sich sehr wahrscheinlich um Enantiomere handelt.

Es wurde zudem auch wieder das *N*-Methyl-substituierte System **58** hergestellt. Man hat in diesem Fall allerdings keine „Sonde“ mehr, durch die man einfach sagen kann, ob es sich um Chiralität im Molekül handelt oder nicht. Da auch durch HPLC keine Enantiomerentrennung bewerkstelligt werden konnte, wurde sich im Folgenden nur noch auf die ethylsubstituierten Systeme konzentriert.

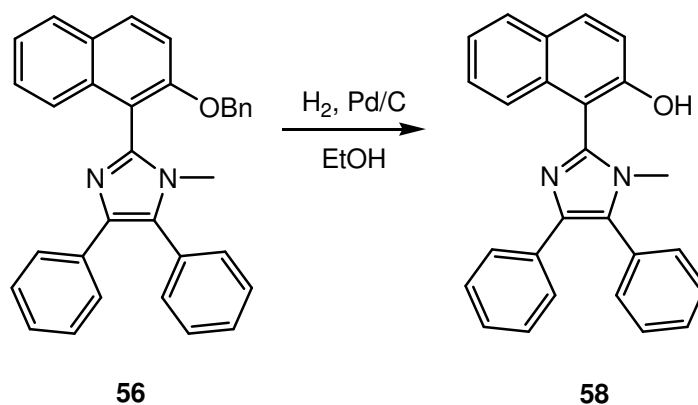


Abbildung 84

3.3.2 Enantiomerentrennung über diastereomere Camphersulfonsäureester

Wie in der vorausgegangenen Diplomarbeit³⁶ sollte versucht werden, die Enantiomere der Naphtholderivate mit enantiomerenreinem Camphersulfonylchlorid in diastereomere Ester zu überführen und diese dann durch Säulenchromatographie zu trennen. Dazu wurden exemplarisch die Systeme **57a** und **57c** mit Camphersulfonsäurechlorid und Triethylamin in Dichlormethan umgesetzt. Man erhielt hellbraune kristalline Feststoffe. Dabei konnte das Camphersulfonat **59c** analytisch im DC und im HPLC in zwei Diastereomere getrennt werden.

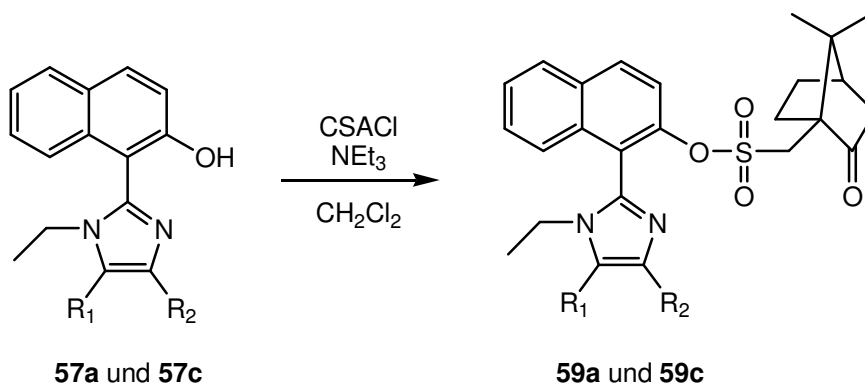


Abbildung 85: Diastereomerenbildung als Camphersulfonat

Die Diastereomere konnten durch präparative Chromatographie getrennt werden, jedoch trat bei der Entfernung des Lösungsmittels sowohl in der Wärme als auch bei Raumtemperatur vollständige Racemisierung ein. Da auch schon im Falle des BIMNAP (**1**) aus dem enantiomerenreinen Naphthylalkoholsystem nicht das enantiomerenreine Phosphansystem hergestellt werden konnte³⁶, wurde hier auf weitere Versuche der Enantiomertrennung verzichtet und die Bildung der Diastereomere nur noch als weiterer Beweis für die Atropisomerie herangezogen.

3.3.3 Darstellung der Phosphansysteme

Nach einer Vorschrift von *Alcock*⁵¹ konnte aus dem racemischen Arylalkoholsystem mittels Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 4-DMAP in Dichlormethan das Triflat hergestellt werden. Dazu löst man das Arylalkoholsystem in Dichlormethan, gibt 4-DMAP als Base hinzu und tropft unter Eiskühlung Trifluormethansulfonsäureanhydrid in die Lösung. Nach wässriger Aufarbeitung erhält man die Triflate als helle Pulver.

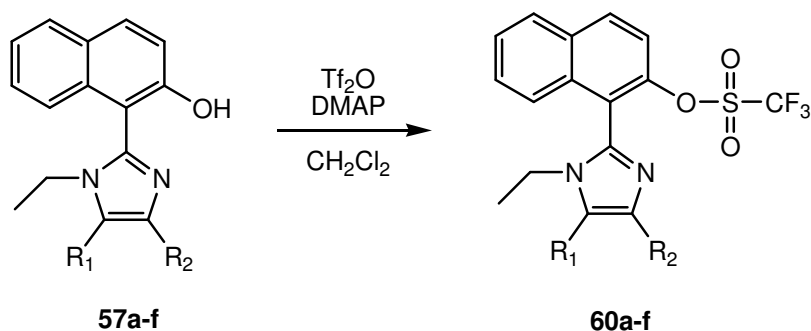


Abbildung 86: Darstellung des Trifluormethansulfonsäureesters

Im Falle der hier dargestellten Triflate differiert das Aussehen der AB-Systeme ebenfalls sehr stark. Das System mit den beiden frei drehbaren Phenylringen **60a** zeigt hier nur noch ein breites Quartett bei 3.7 ppm, wohingegen das System mit dem Phenanthrylrest **60b** ein „schönes“, klassisches AB-System mit zwei Signalgruppen bei 4.4 und 4.5 ppm zeigt. **60c** bildet ein AB-System, welches schon etwas zusammenfällt, wobei **60f** ein breites Quartett zeigt. **60d** bildet ein Multiplet bei 4.1 ppm und **60e** ergibt ein breites Quartett, bei dem man in den Spitzen allerdings noch eine Aufspaltung sehen kann.

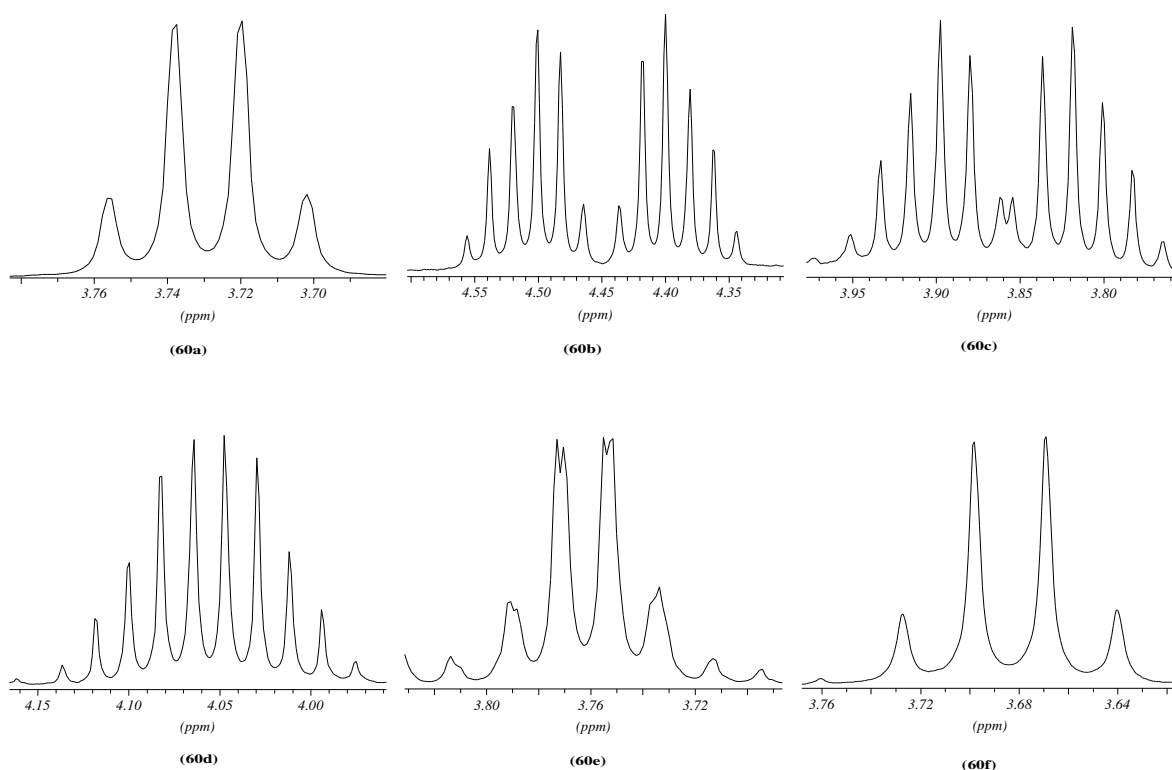


Abbildung 87: AB-Systeme der Triflate **60a-f**

Nach der Vorschrift von Cai³⁷ konnten die Triflate durch Umsetzung mit Ni(dppe)Cl₂, DABCO und Diphenylphosphan in DMF in die Naphthyldiphenylphosphansysteme umgewandelt werden. Allerdings ließ sich das System **60d** nicht in das Phosphan umwandeln, im Falle des Systems **60f** gelang es nur, das oxidierte Produkt herzustellen.

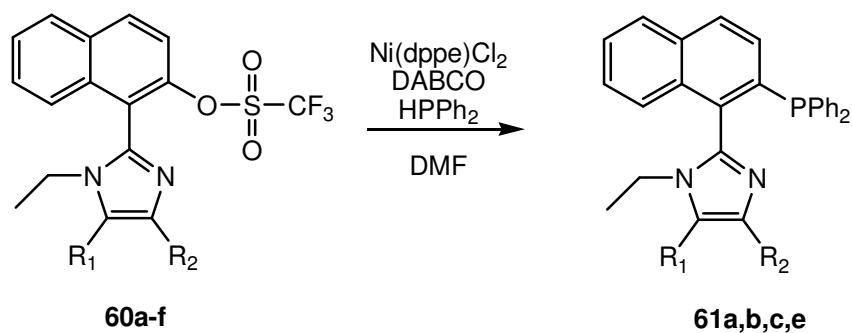
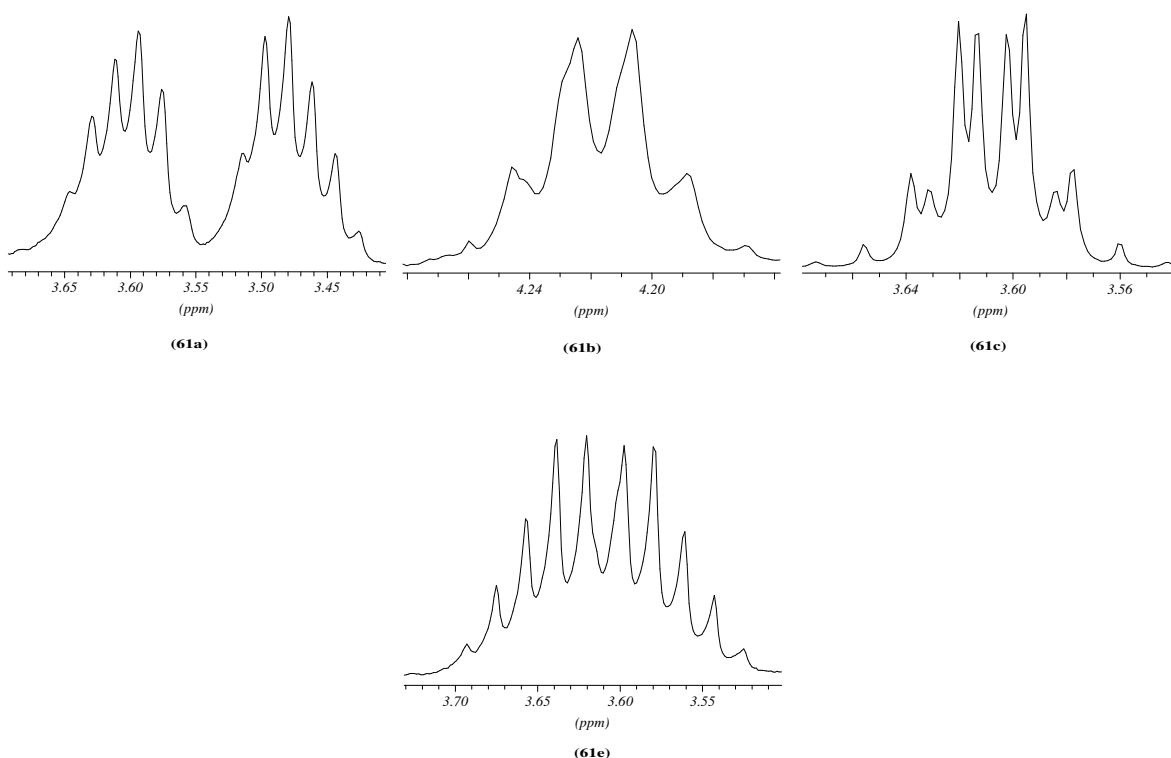


Abbildung 88

Auch in diesem Fall kann man wieder große Unterschiede in den AB-Systemen sehen. Nur das System mit den beiden frei drehbaren Phenylgruppen (**60a**) zeigt ein AB-System mit eindeutig zuweisbarem A- und B-Teil. Alle Anderen zeigen mehr oder weniger zusammenfallende AB-Systeme. Die ^{31}P -NMR Signale liegen alle im Bereich von -11 ppm.

Abbildung 89: AB-Systeme der Phosphane **61a,b,c,e**

Als weiterer Strukturbeweis für die Phosphane konnte wie schon beim BIMNAP-System (**1**) von **61a** der Palladium-Chlorid-Komplex (**62**) synthetisiert werden. Hierzu wurde das

Phosphan in Dichlormethan gelöst und mit K_2PdCl_4 versetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man einen gelben, feinkristallinen Feststoff.

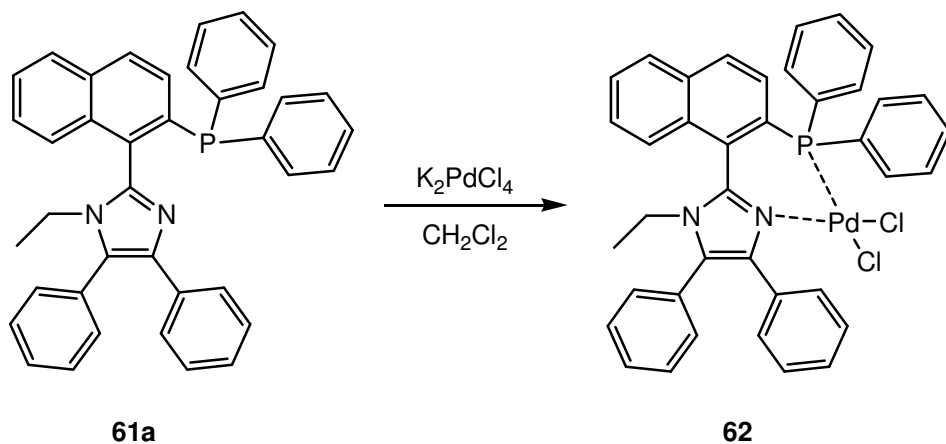


Abbildung 90

Von diesem konnte dann im Folgenden ein Einkristall gezüchtet werden, der röntgenkristallographisch vermessen wurde.

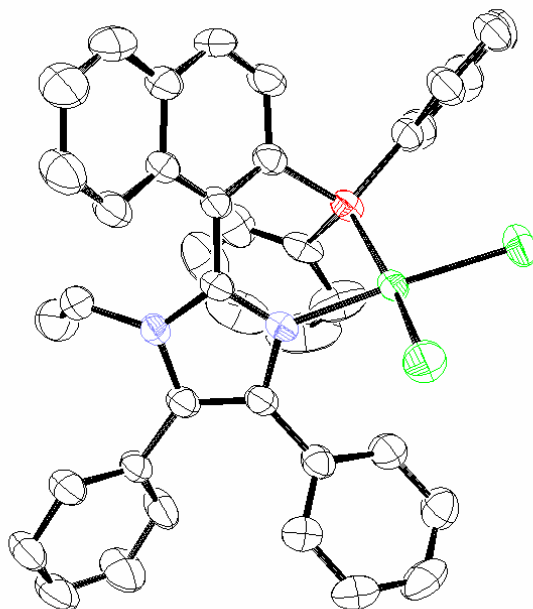


Abbildung 91: Röntgenstruktur von 62

Er zeigt sehr schön die axiale Chiralität des Systems und auch wie mit dem Palladium ein 6-Ring aufgespannt wird.

3.3.4 Enantiomertrennung über diastereomere Palladiumsalze

Racemische, axialchirale *P,N*-Liganden können durch Diastereomerenbildung mit enantiomerenreinen Palladiumsalzen in ihre Enantiomere getrennt werden⁵². Hierzu wird der racemische Ligand mit (+)-Di- μ -chlorobis[2-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-*C,N*]-dipalladium in Methanol gelöst und mit KPF_6 das entsprechende Salz ausgefällt. Leider konnten hier nur von **61a** und **61e** die entsprechenden chiralen Palladiumsalze erhalten werden.

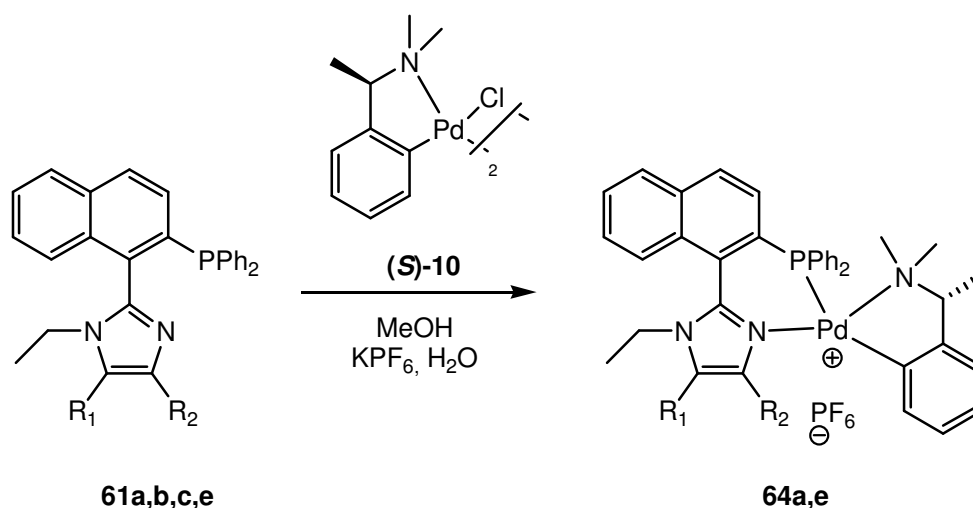


Abbildung 92:

Im ^{31}P -NMR Spektrum der Verbindungen lässt sich zeigen, dass sie als Diastereomere vorliegen. Die Systeme zeigen zwei Signale direkt nebeneinander bei etwa 35 ppm.

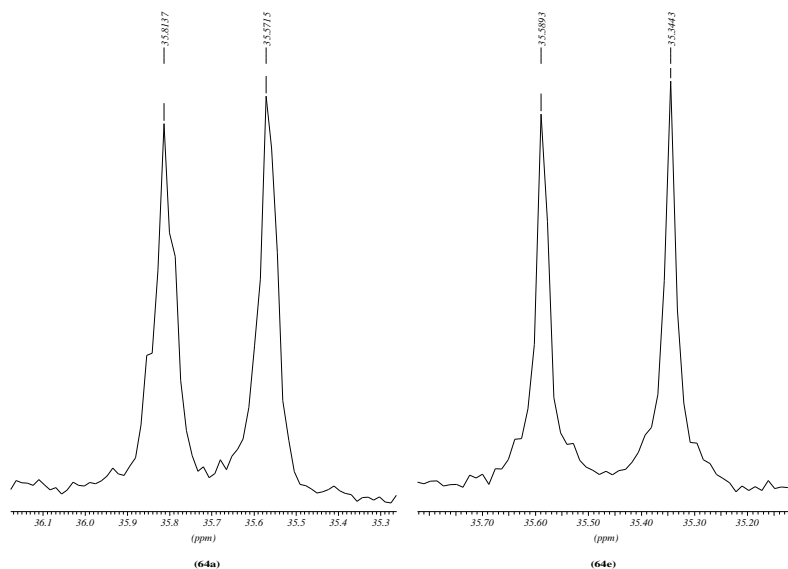


Abbildung 93: ^{31}P -NMR Signale für 64a und 64e

Alle Trennversuche durch Kristallisation der Diastereomere mit verschiedenen Lösungsmitteln bzw. Lösungsmittelgemischen schlugen fehl, so dass die einzelnen Diastereomere nicht rein isoliert werden konnten. Exemplarisch konnten von **64e** Kristalle gezüchtet werden, von denen eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt wurde und die sehr schön beide Diastereomere im Kristall zeigt.

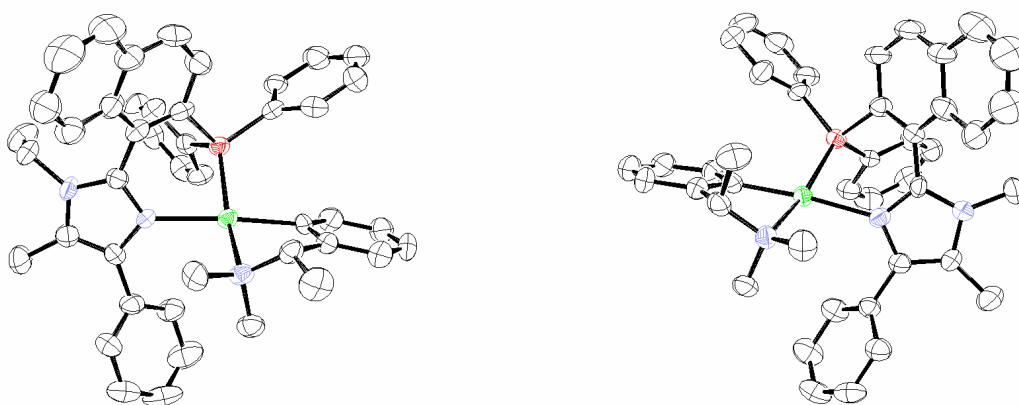


Abbildung 94: Röntgenstrukturen der beiden Diastereomere von 64e (Anionen wurden zur besseren Übersicht weggelassen)

Nachträglich konnte dadurch auch noch die Regiochemie am Imidazolring des Methyl-Phenyl-Systems nachgewiesen werden.

Als ein weiteres Reagenz zur Darstellung diastereomerer Palladiumsalze von *P,N*-Liganden hat sich das verwandte Naphthylethylaminderivat **67** bewährt⁵³. Dieses muss allerdings zuerst hergestellt werden, da es nicht kommerziell erhältlich ist. Dazu wird *(R)*-1-(1-Naphthylethylamin) (**65**) in Ameisensäure mit Formaldehyd zum *N,N*-Dimethyl-Derivat (**66**) umgesetzt⁵⁴.

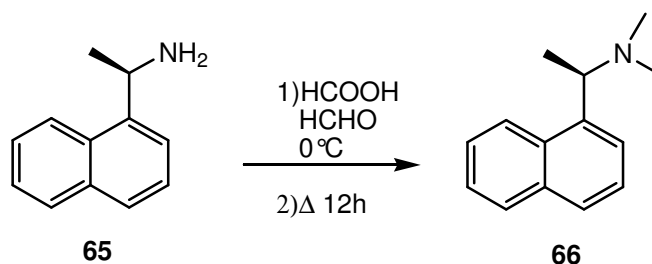


Abbildung 95

Dieses Produkt kann dann mit $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$ in Methanol in den dimeren Palladiumkomplex **67** umgesetzt werden, mit dem anschließend dann die *P,N*-Liganden diastereomere Komplexe bilden können.

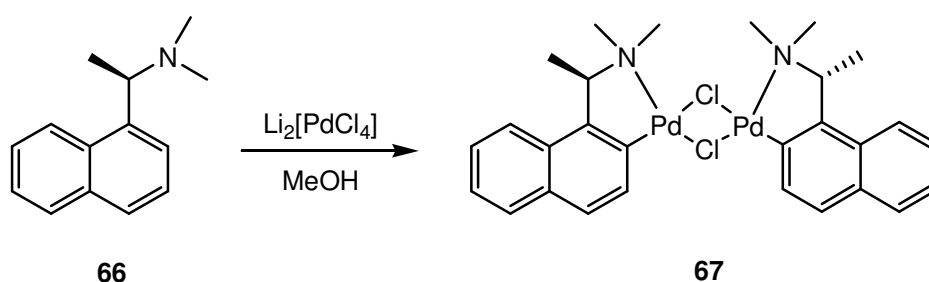


Abbildung 96

Genau wie mit dem Phenylderivat lassen sich auch mit dem Naphthylderivat und den *P,N*-Liganden die diastereomeren Salze bilden, die mit KPF_6 ausgefällt werden können. Mit dem Reagenz **67** wurden die beiden Phosphansysteme **61a** und **61e** umgesetzt. Dabei konnten, wie schon bei den Versuchen mit **63**, gelbe kristalline Feststoffe erhalten werden.

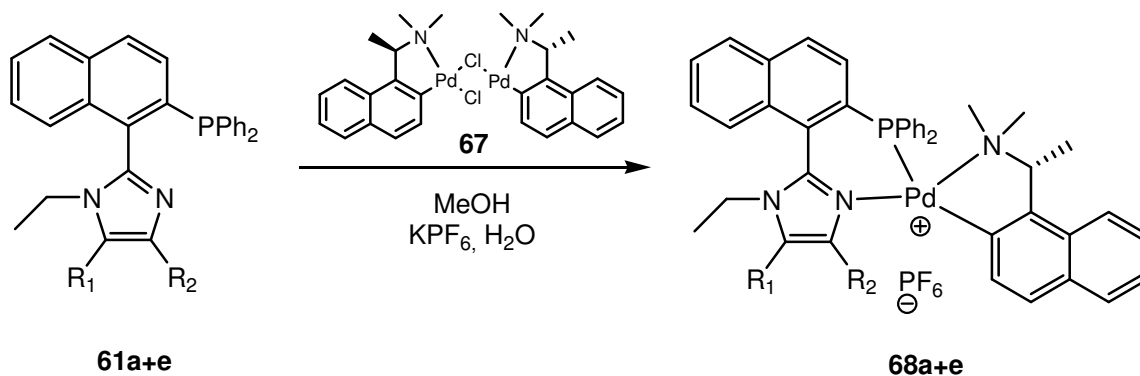


Abbildung 97

Auch hier deuten die ^{31}P -NMR Verschiebungen darauf hin, dass es sich um zwei Diastereomere handelt. **68a** zeigt zwei nebeneinanderliegende Signale bei 35.05 ppm und 35.37 ppm, **68e** zeigt zwei Signale bei 34.82 ppm und 35.03 ppm. Leider war es auch hier nicht möglich, die beiden Diastereomere durch Kristallisation zu trennen.

In Zusammenarbeit mit Prof. Belder vom Max Planck Institut für Kohlenforschung in Mühlheim an der Ruhr wurde versucht, die Phosphanantipoden **61a** und **61e** durch präparative, chirale HPLC zu trennen. Dabei wurde festgestellt, dass die Enantiomeren auf einer analytischen Säule [Chiracel ODH] mit Retentionszeiten von 10-13 Minuten sehr gut differenzierbar sind, aber auch dass die Phosphane im Laufe der Trennung schon zu den Phosphanoxiden aufoxidiert werden. Diese haben Retentionszeiten von 14-17 Minuten, lassen sich aber nicht mehr Basislinien trennen und konnten daher auch auf der präparativen HPLC nicht separiert werden.

3.4 Imidazolsysteme abgeleitet aus Oxazolinsystemen

Eine weitere Idee war, an Stelle des Imidazolringes ein Imidazolinderivat zu plazieren, das ein Stereozentrum trägt.

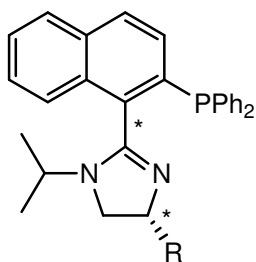


Abbildung 98

Ein Stereozentrum (in Abbildung 98 mit dem Rest R besetzt) erlaubt einerseits eine Art „elektronisches tuning“ des heterocyclischen Substituenten, andererseits sollte es auch dirigierend auf die Diastereoselektivität wirken und von vorneherein Diastereomere generieren.

2002 stellten *Casey et. al.*⁵⁵ eine Methode zur Darstellung von Imidazolinsystemen aus Aminoalkoholen vor. Dabei wird aus einem Aminoalkohol und einem Säurechlorid ein Amid synthetisiert, dessen Hydroxyfunktion im folgenden Schritt in situ mittels Thionylchlorid gegen Chlor ausgetauscht wird. Gleichzeitig wird die Carbonsäureamidfunktion in das Imidoylchlorid überführt. Durch Reaktion mit primären Aminen entstehen Amidinhydrochloride, welche im Folgenden durch Behandlung mit wässriger Natronlauge der Cyclisierung zu den entsprechenden Imidazolinen unterliegen.

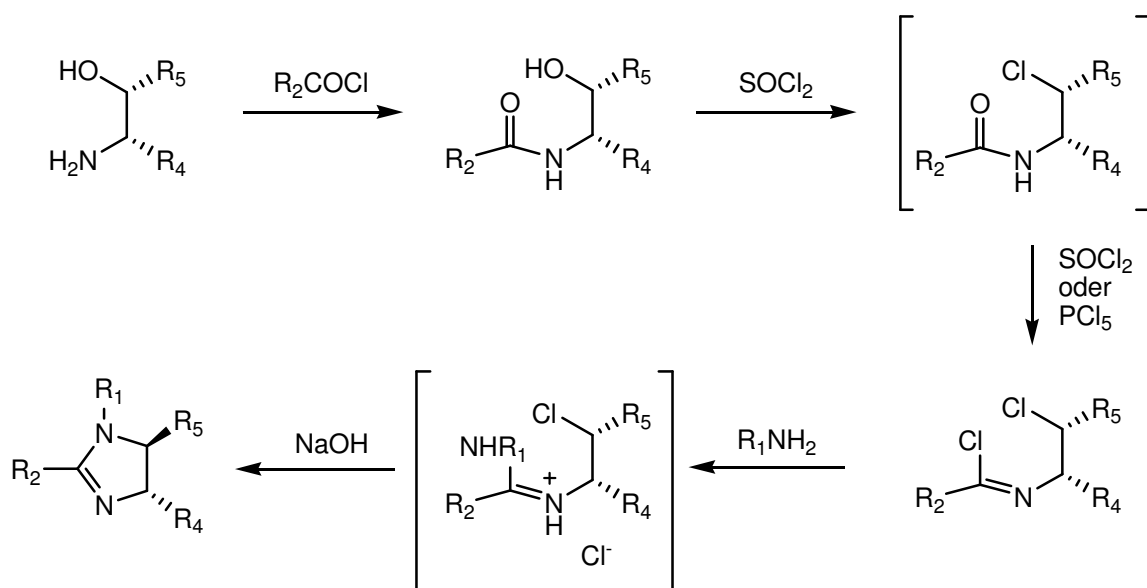


Abbildung 99: Darstellung von Imidazolinen aus Aminoalkoholen

Retrosynthetisch betrachtet kann die Darstellung der gewünschten Systeme über zwei Routen geschehen.

Route A: Ausgehend von dem bereits bekannten *O*-Benzyl-naphthoesäurechlorid (**36**) wird mit Aminoalkohol das Amid generiert und auf dem von *Casey* oben vorgestellten Weg mit Thionylchlorid und Amin das Imidazolin synthetisiert. Die Benzylschutzgruppe wird durch

katalytische Hydrierung mit Wasserstoff an Palladium auf Kohle entfernt. Die Einführung der Phosphingruppierung erfolgt über das Triflat und anschließende Nickel-katalysierte elektrophile aromatische Substitution mit Diphenylphosphan.

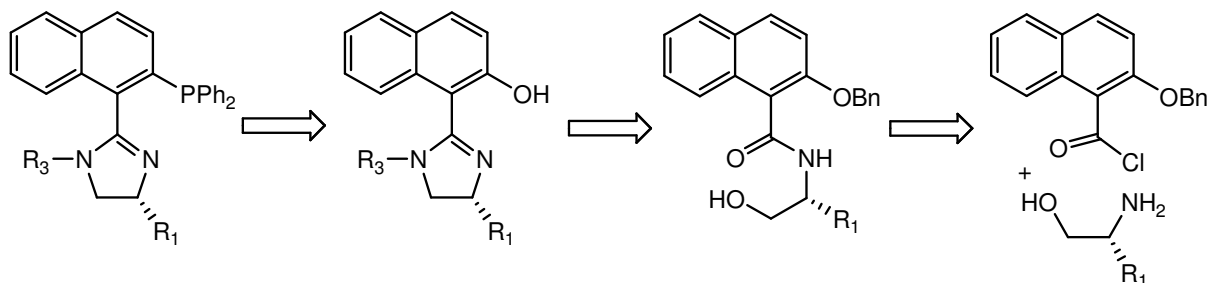


Abbildung 100: Retrosynthese Route A

Route B: Ausgehend von dem unsubstituierten Naphthoesäurechlorid (**37**) und dem Aminoalkohol wird das Amid generiert und bildet das Imidazolin auf dem von Casey oben vorgestellten Weg. Dabei findet eine ortho-Lithiierung als Schlüsselschritt am Ende gefolgt von anschließender Substitution mit Chlordiphenylphosphan statt.

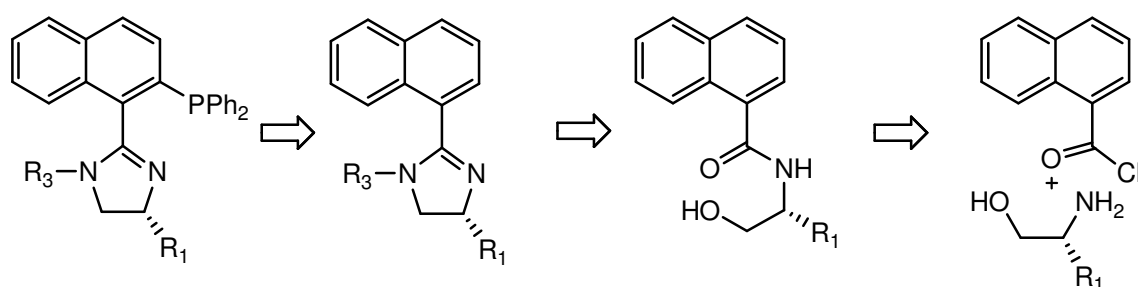


Abbildung 101: Retrosynthese Route B

Zunächst wurde *Route A* besprochen. Als Ausgangssubstanz stand das *O*-benzylgeschützte Naphthoesäurechlorid (**36**) zur Verfügung, das mit kommerziell erhältlichem (*R*)-(-)-2-Amino-butanol (**69a**) und dem leicht zugänglichen L-Valinol (**69b**) zu Carbonsäureamiden **70a** und **70b** abreagierte. In Dichlormethan ließ sich dieses in nahezu quantitativer Ausbeute durch Zusatz von Triethylamin als Hilfsbase bewerkstelligen.

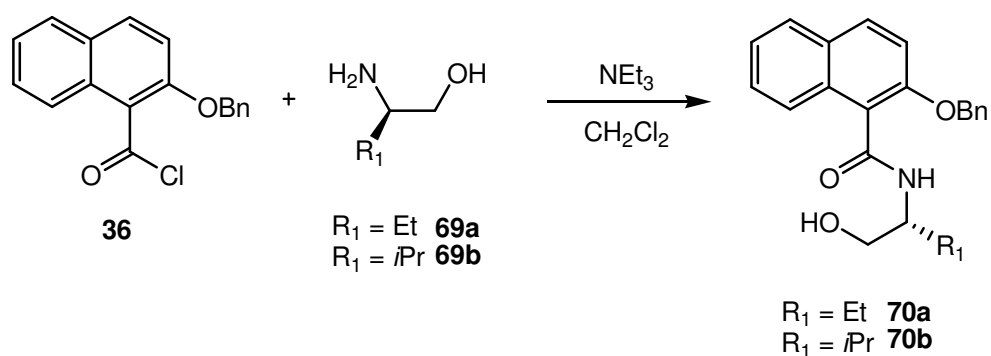


Abbildung 102

Die generierten Chloralkylimidoylchloride **70a** und **70b** konnten nach Isolierung mit Isopropylamin umgesetzt werden und ergaben nach wässriger basischer Aufarbeitung die Imidazoline **71a** und **71b**. Dabei musste die Originalvorschrift dahin abgewandelt werden, dass bei der wässrigen, basischen Aufarbeitung die etherische Phase eingengt und durch Dichlormethan ersetzt werden musste. In Ether schied sich das Produkt sonst ölig ab und löste sich nicht in der organischen Phase.

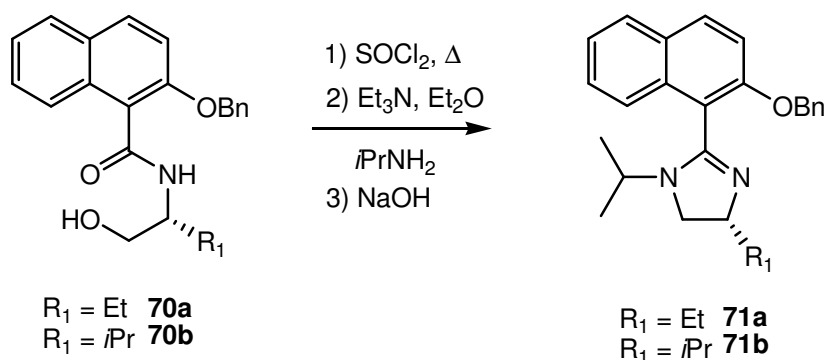


Abbildung 103

Durch eine Verdopplung der ^{13}C -NMR Signale von **71a** und **71b** konnte festgestellt werden, dass die Reaktion nicht diastereoselektiv verläuft.

Die anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe bereitete größere Schwierigkeiten als zunächst angenommen. So dauerte die Hydrierung mehrere Tage und benötigte größere Mengen Katalysator als erwartet. Nur dann gelang es, die Hydrierung vollständig ablaufen zu lassen.

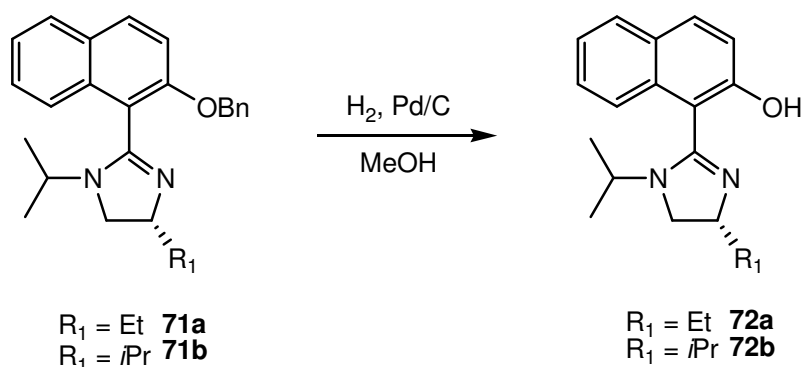


Abbildung 104

Durch Reaktion mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Dichlormethan mit DMAP konnten die Triflate **73a** und **73b** generiert werden. Das Triflat **73a** zeigt im ^{19}F -NMR Spektrum zwei Signale bei -73.73 ppm und bei -73.70 ppm, deren Integrale in dem Verhältnis 1:1 stehen, das Triflat **73b** liefert zwei Signale bei -73.80 ppm und -73.81 ppm, dessen Integrale in einem Verhältnis 1:2 stehen. Es liegen also Diastereomere vor, wobei im Falle von **73b** sogar ein leichter Überschuss eines Diastereomers zu erkennen ist.

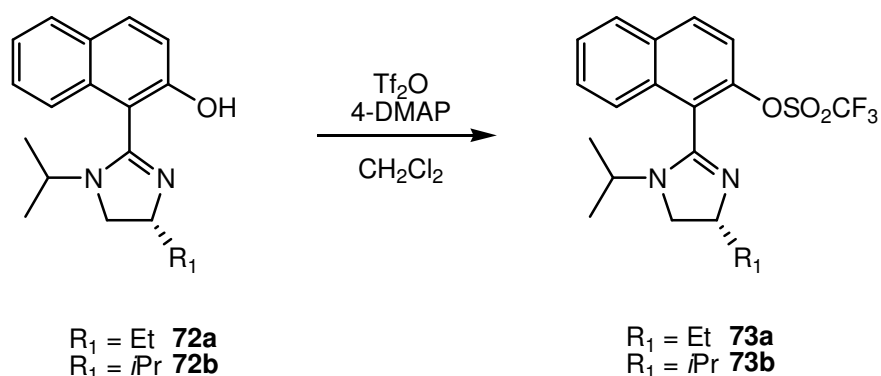


Abbildung 105

Es ist also vermutlich so, dass die Isopropylgruppe durch ihren sterischen Anspruch die Triflatierung diastereoselektiv steuert, wohingegen der sterische Einfluss der Ethylgruppe offensichtlich nicht ausreicht, um unter den gegebenen Reaktionsbedingungen eine Diastereoselektion zu bewirken.

Als Nächstes sollte, wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, die Einführung des Diphenylphosphanrestes durch Nickel-katalysierte elektrophile aromatische Substitution erfolgen. Das Erhitzen der Triflate **73a** und **73b** mit $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$, DABCO und Diphenylphosphan in DMF zeigte allerdings nicht die Bildung des gewünschten Produktes, so dass diese Strategie verworfen wurde.

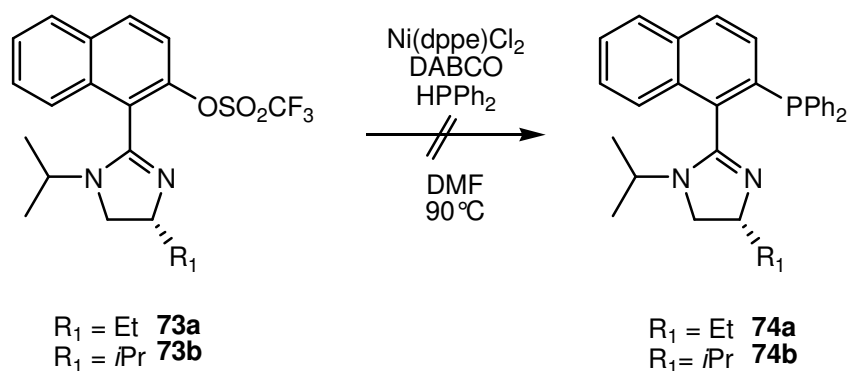


Abbildung 106

*Williams et. al.*⁵⁶ beschreiben eine alternative Methode zur Darstellung von Phosphinen aus Aryltriflaten. Durch Eintropfen einer Lösung des Triflats in eine heiÙe Kaliumdiphenylphosphidlösung und anschließender Aufarbeitung konnten sie das gewünschte Produkt erhalten. Die Umsetzung der Triflate **73a** und **74a** nach dieser Vorschrift, ließ nach Entfernen des Lösungsmittels zwei Substanzgemische resultieren, welche jedoch nicht charakterisiert werden konnten.

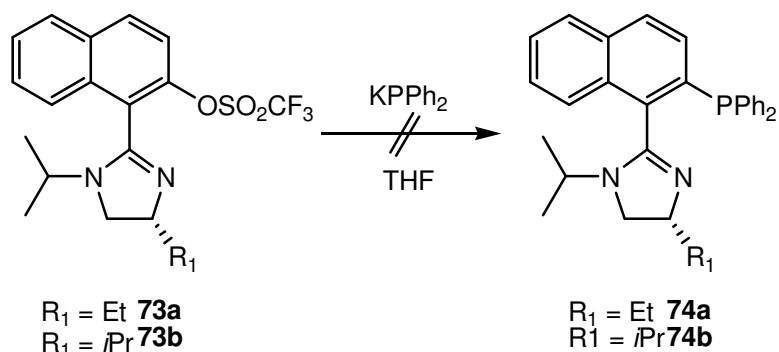


Abbildung 107

Aufgrund der geschilderten Schwierigkeiten, die sich bei dem nukleophilen aromatischen Substitutionsschritt zur Generierung von **74a** und **74b** ergaben, wurde diese Synthesestrategie an dieser Stelle beendet.

Gemäß *Route B* wurde in Anlehnung an *Route A* das kommerziell erhältliche 1-Naphthoesäurechlorid (**37**) mit den Aminoalkoholen **69a** und **69b** derivatisiert.

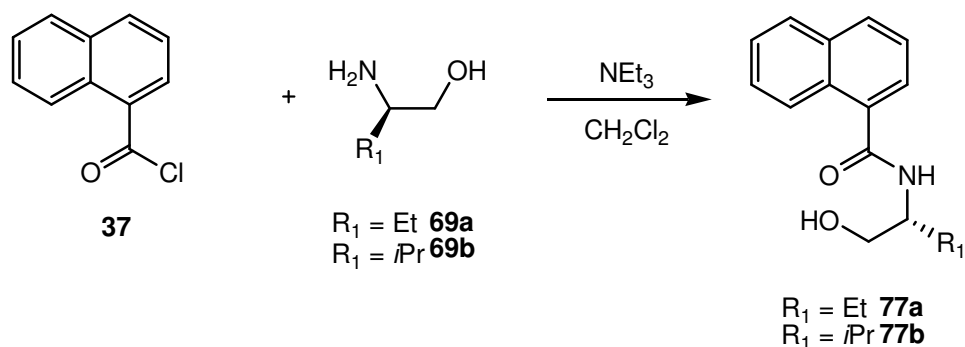


Abbildung 108

Auch hier konnten nach Casey durch Erhitzen in Thionylchlorid die Imidoylchloride **77a** und **77b** gebildet sowie die Substitution des Alkohols durch Chlor vollzogen werden. Die anschließende Cyclokondensation mit Isopropylamin gefolgt von wässrig basischer Aufarbeitung ergab die Imidazoline **78a** und **78b**.

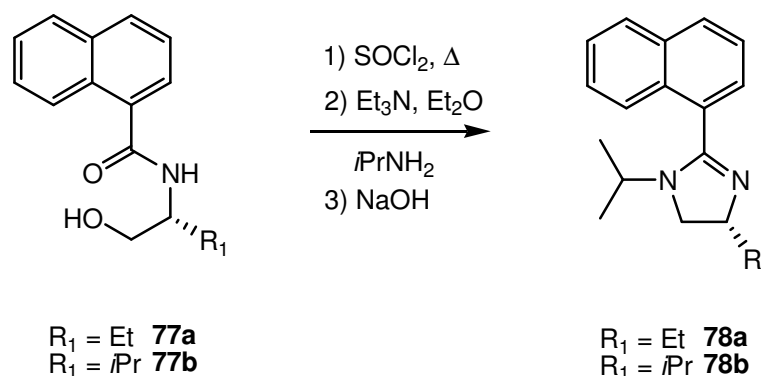


Abbildung 109

Durch ortho-Lithiierung und anschließende Reaktion mit Chlordiphenylphosphin sollte nun versucht werden, die Phosphinimidazole **74a** und **74b** herzustellen.

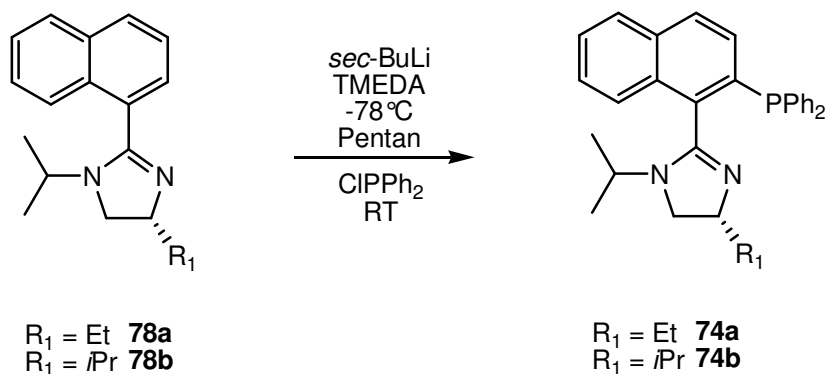


Abbildung 110

3.4.1 Exkurs: Elektrophile Substitutionen in ortho-lithiierten Benzol- und Naphthalinderivaten⁵⁷

Eine regioselektive ortho-Lithiierung an Benzol- und Naphthalinderivaten lässt sich dann durchführen, wenn in ortho-Stellung eine metallierungs-dirigierende Gruppe (MDG) gebunden ist. Starke metallierungs-dirigierende Gruppen enthalten ein Sauerstoffatom, welches für die Chelatisierung des Lithiumkations benötigt wird.

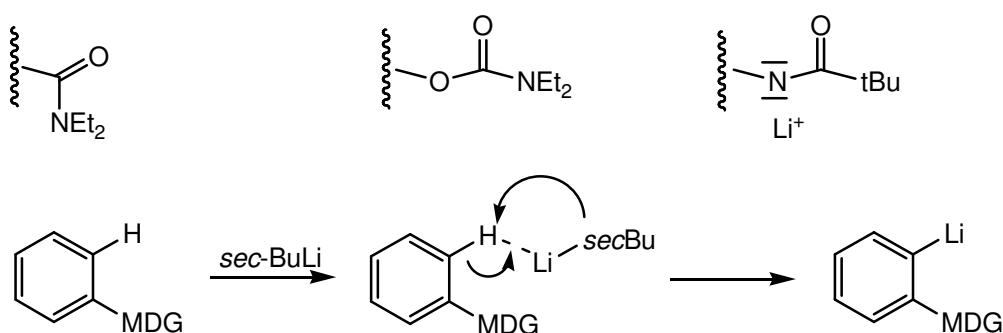


Abbildung 111

Bei schwächeren metallierungs-dirigierenden Gruppen gibt man TMEDA hinzu. Dieses Additiv verwandelt hexameres *sec*-BuLi in ein 2:2 Addukt $(sec\text{-BuLi})_2(\text{TMEDA})_2$. Aus diesem verdrängt die MDG des Aromaten ein Molekül TMEDA, wodurch sich der in Abbildung 112 gezeigte Komplex bildet.

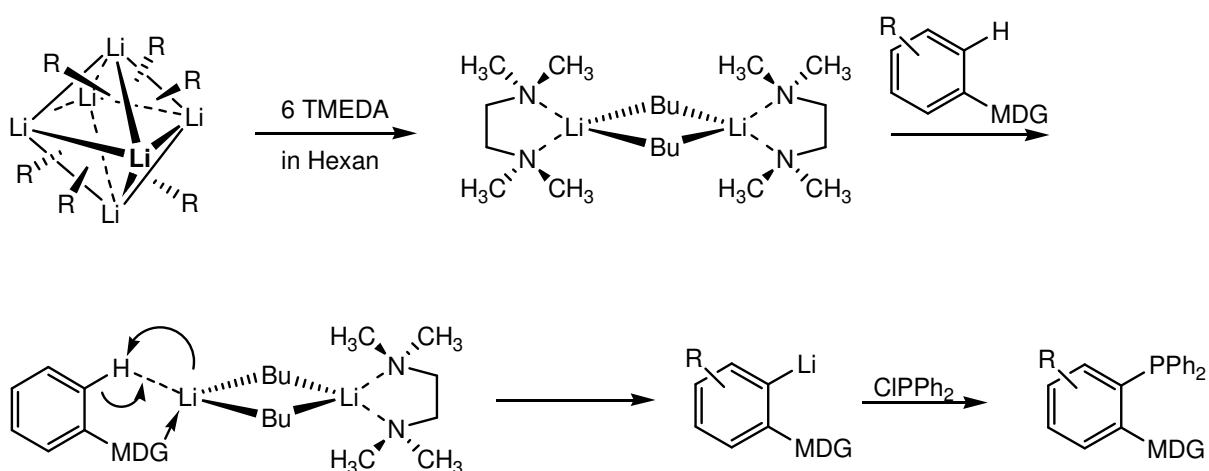


Abbildung 112

Schließlich kann das ortho-lithiierte Nucleophil im Sinne einer S_N -Reaktion in das Phosphan überführt werden.

Diese beschriebene ortho-Lithiierung wendeten Pfaltz et. al.⁵⁸ inzwischen erfolgreich in der Synthese von Phosphinimidazolinliganden an, die sich strukturell von den bereits bekannten Phosphinoxazolinliganden ableiten.

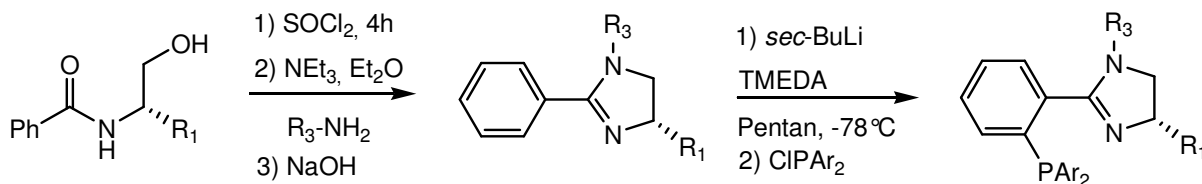


Abbildung 113

Bei der ortho-Lithiierung von **74a** mit *sec*-BuLi / TMEDA in Pentan und anschließender Substitution mit ClPPh_2 entstand nach Aufarbeitung ein gelbes Öl, welches im ^{31}P -NMR Spektrum zwei Signale bei -12.59 ppm und -13.26 ppm zeigt. Es liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei diesen beiden Signalen um Diastereomere im Verhältnis 1 : 0.66 handelt. Somit verlief die Reaktion aufgrund des festen Stereozentrums des Aminoalkohols leicht diastereoselektiv. Bei der Synthese von **74b** entstand ebenfalls ein gelbes Öl, welches im ^{31}P -NMR Spektrum neben einem großen Hauptsignal bei -2.34 ppm noch zwei Signale bei -12.28 ppm und -12.80 ppm zeigt. Diese beiden Signale stehen im Verhältnis 1 : 0.3 und deuten auf eine etwas bessere Diastereoselektivität hin, die sich durch die größere Gruppe am Imidazolinring (Isopropylrest) erklären lässt.

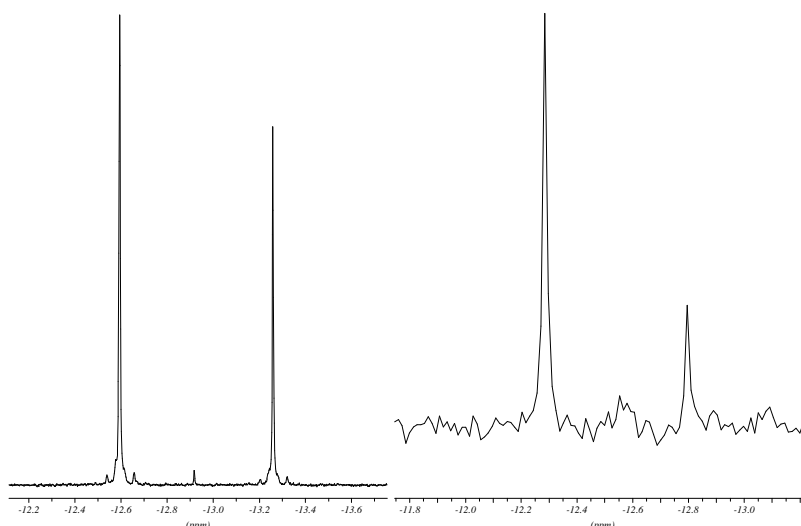


Abbildung 114: ^{31}P -NMR Ausschnitt von **74a** und **74b**

Des Weiteren wurden nach der Vorschrift von Pfaltz³³ die Iridiumkomplexe **75a** und **75b** synthetisiert. Das Phosphan wird gemäß dieser Publikation mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ in

Dichlormethan erhitzt und anschließend mit NaBAR_F^{59} und Wasser versetzt. Nach der Aufarbeitung erhält man tiefrote Feststoffe.

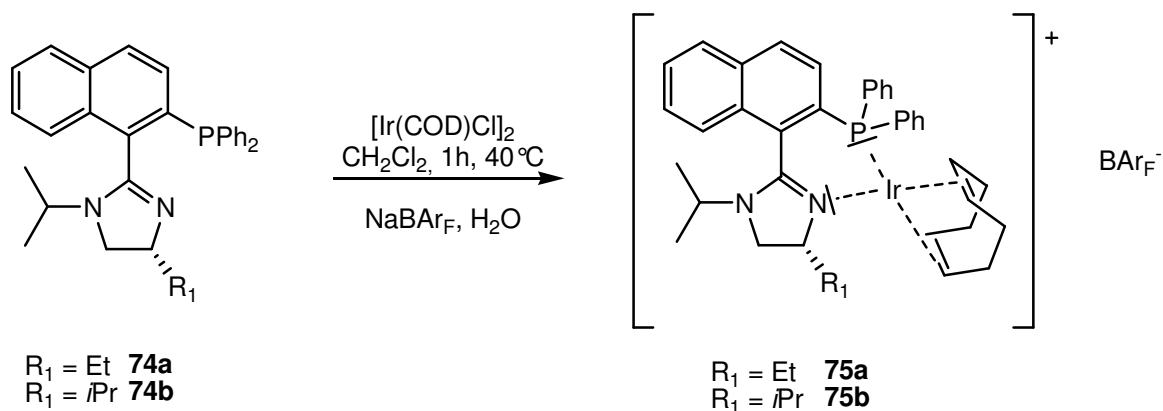


Abbildung 115

Das ^{31}P -NMR Spektrum zeigte im Falle von **75a** zwei Signale bei 20.48 ppm und 20.68 ppm, deren Integrale in einem Verhältnis von 1:2.7 stehen. Im Falle von **75b** wird nur ein Signal bei 22.11 ppm sichtbar, welches auf nur ein Diastereomeres hindeutet. Dies lässt die Vermutung zu, dass sich eines der beiden Diastereomere von **75a** kinetisch schneller mit dem Iridiumkomplex umsetzt als das andere.

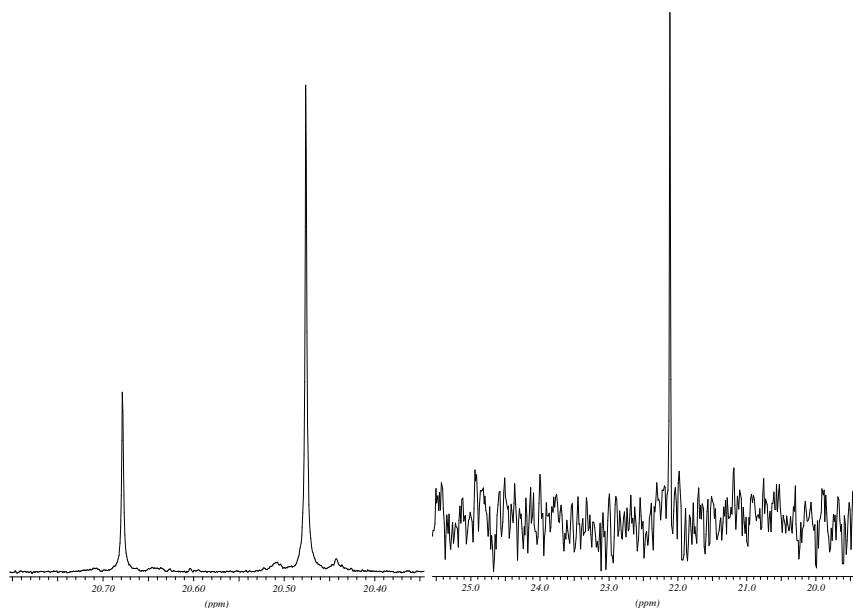


Abbildung 116: ^{31}P -NMR Spektren von **75a** und **75b** (Ausschnitte)

Leider waren diese Ergebnisse nicht reproduzierbar, da bei der ortho-Lithiierung zahlreiche Nebenprodukte entstanden sind, die in Summe teilweise die Hauptprodukte überwiegen. Ein weiteres Problem war die schlechte Löslichkeit der Imidazolsysteme **78a** und **78b**, die sich nur schlecht in Pentan lösen. Unter Verwendung von THF als Lösungsmittel konnte allerdings überhaupt kein Produkt nachgewiesen werden. Es konnten keine sauberen Produkte isoliert werden, die man in Katalysereaktionen einsetzen konnte.

3.5 Tetrazolsysteme

(Das Kapitel „Tetrazolsysteme“ wurde in enger Zusammenarbeit mit einer Examensarbeit für Lehramt SEK I durchgeführt⁶⁰)

Die Anwendung chiraler *P,N*-Liganden, dessen Stickstoffatom Bestandteil eines Tetrazolsystems ist, ist in der homogenen asymmetrischen Katalyse bisher noch nicht beschrieben. Aufgrund dieser Tatsache sollte ein neues System auf Tetrazolbasis entwickelt werden.

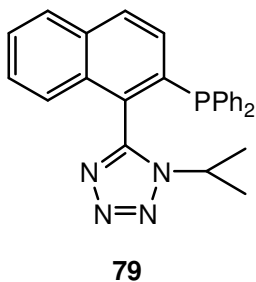


Abbildung 117: geplantes Tetrazolsystem

3.5.1 Retrosynthetische Betrachtung

Wie beim BIMNAP (**1**) ist geplant, die Synthese so durchzuführen, dass das Phosphan (**79**) nach *Cai* aus dem Triflat dargestellt wird, welches aus dem Naphtholderivat synthetisiert werden kann.

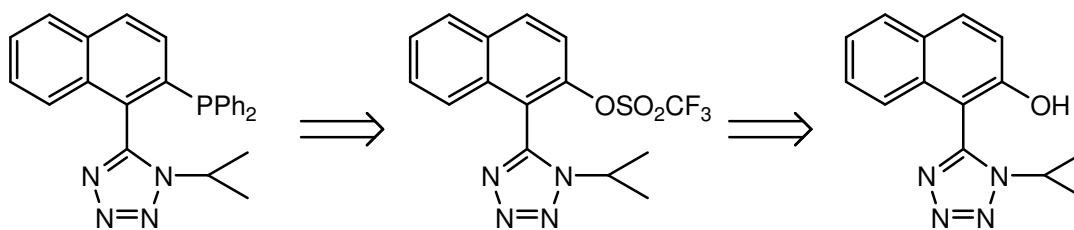


Abbildung 118: Retrosynthetische Betrachtung des Phosphansystems

Retrosynthetische Betrachtungen und intensives Studium der Literatur ließen darauf schließen, dass man die Synthese auf das entsprechende Isopropylamid **80** zurückführen kann^{61,62,63,64}.

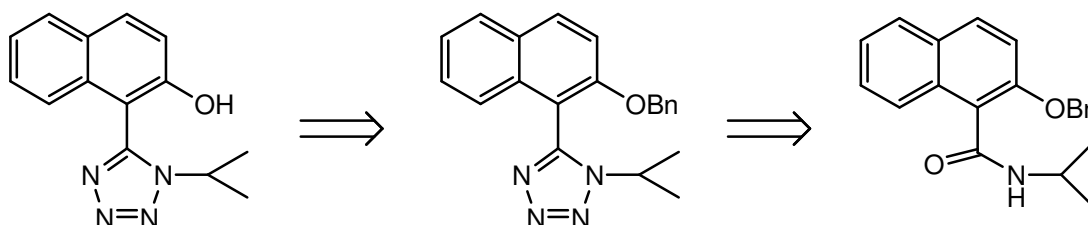
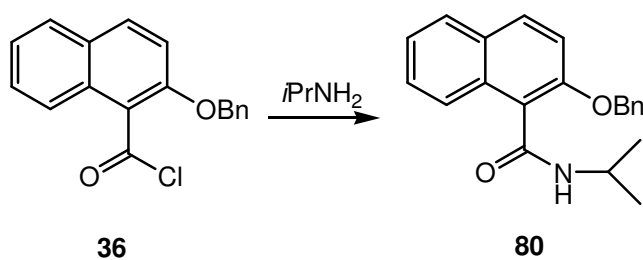


Abbildung 119: Retrosynthetische Betrachtung des Tetrazols

3.5.2 Synthese des Tetrazolsystems

Dieses Isopropylamid ist leicht aus dem bereits bekannten Säurechlorid **36** generierbar.

Abbildung 120: Darstellung des *N*-Isopropylamids **80**

Das Isopropylamid **80** sollte als Ausgangssubstanz für die geplante Tetrazolsynthese dienen. Für die Synthese von Tetrazolen gibt es mehrere Möglichkeiten. *Hegarty et. al.* beschreiben den Zugang ausgehend von einem Isopropylamid, aus dem mit Thionylchlorid das

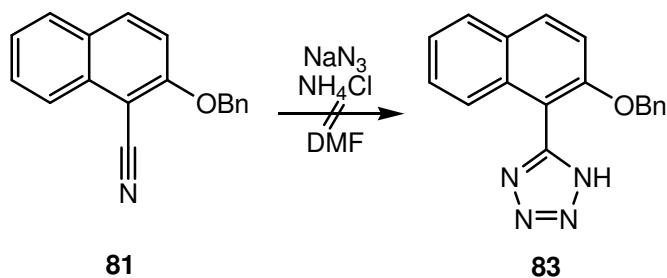


Abbildung 123

Letztendlich lieferte eine vierte Methode nach *Duncia et. al.*⁶⁴ das erwünschte Tetrazol **82**. Dabei wird unter Mitsunobu-Bedingungen aus dem Isopropylamid durch Reaktion mit Triphenylphosphin, DEAD und Trimethylsilylazid in THF in 70 %iger Ausbeute das Tetrazol **82** isoliert.

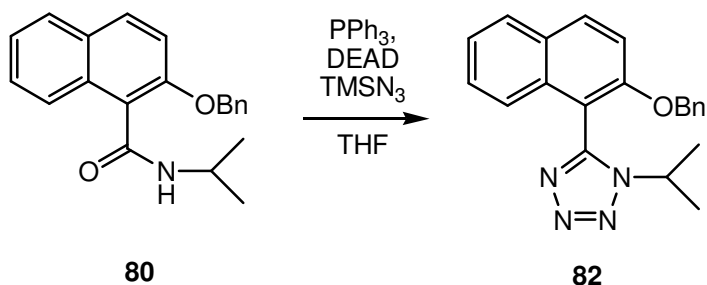


Abbildung 124

Mechanistisch betrachtet könnte die Reaktion wie folgt verlaufen.

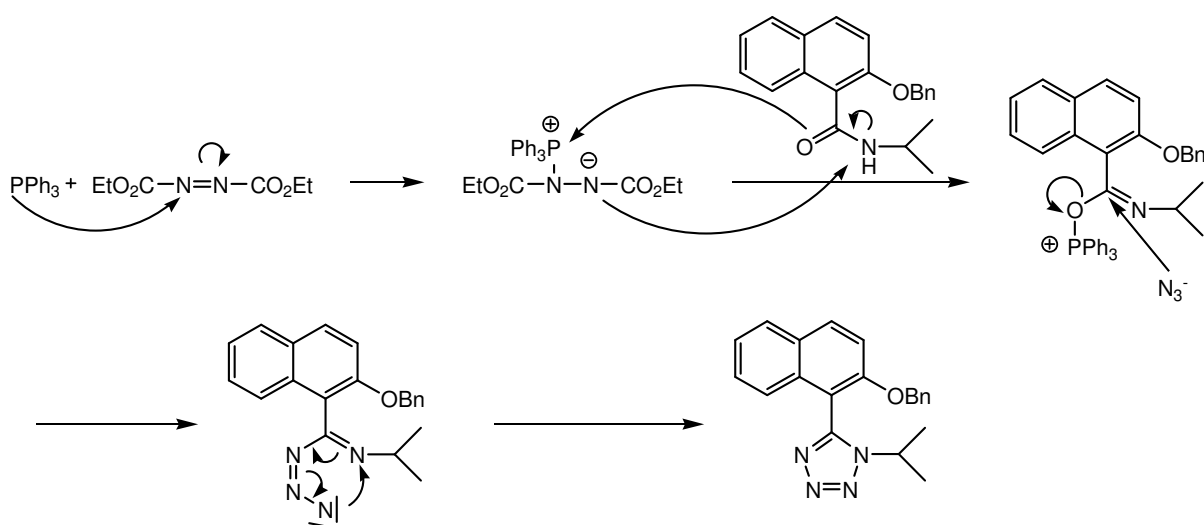


Abbildung 125: Mechanismus der Tetrazolbildung

Triphenylphosphin greift nukleophil am Diethylazodicarboxylat (Michael-Akzeptor-System) an und erzeugt dadurch ein Addukt mit stark basischen Eigenschaften. Die starke Base deprotoniert das Amid und lässt das Imidoyltriphenylphosphinoxid entstehen. Durch nukleophilen Angriff mit Azid wird Triphenylphosphinoxid abgespalten und durch Tautomerie entsteht das aromatische Tetrazol.

Anhand des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums lässt sich die Atropisomerie erkennen. Die Methylgruppen des Isopropylrestes erzeugen aufgrund ihrer Diastereotopie zwei scharfe Dubletts bei $\delta = 1.4$ ppm und $\delta = 1.5$ ppm. Charakteristisch ist auch das Septett des zugehörigen Protons bei $\delta = 4.4$ ppm. Des Weiteren erscheinen die beiden Methylenprotonen aufgrund der Diastereotopie der benzyllischen CH_2 -Gruppe als AB-Signal bei $\delta = 5.2$ ppm.

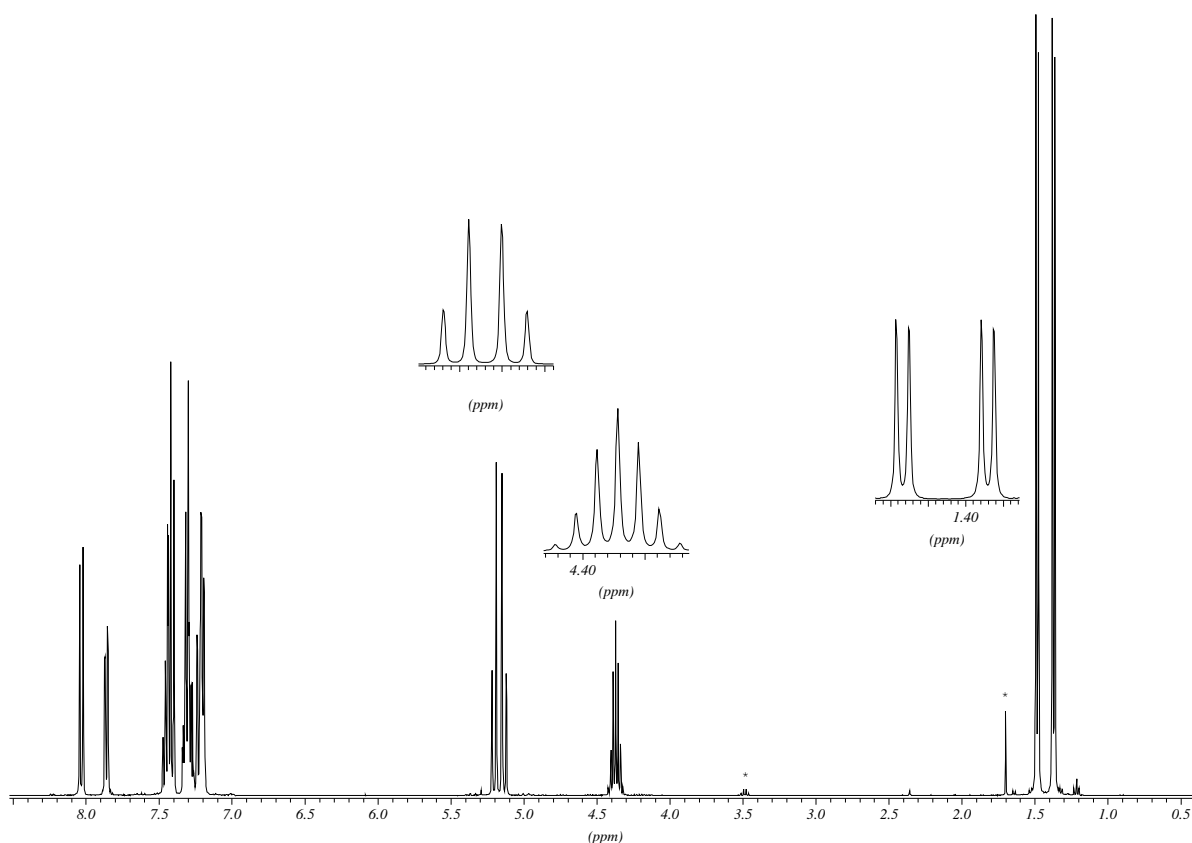


Abbildung 126: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von 82

Die Entschützung des Systems durch Abhydrieren der Benzylschutzgruppe mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle in einer Ethanol / Ethylacetat Mischung lief ohne nennenswerte Probleme ab.

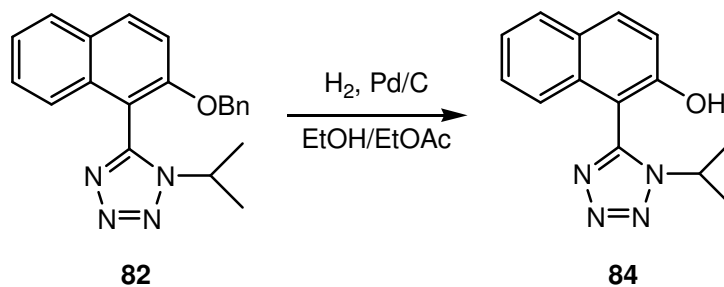


Abbildung 127: Entschützung von 82

Auch hier zeigen sich im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum wieder Signale, die auf axialchirale Eigenschaften hinweisen. Man kann erneut für die beiden CH_3 -Gruppen der Isopropylgruppe zwei Dubletts bei $\delta = 1.40$ ppm und $\delta = 1.50$ ppm beobachten, das Septett des dazugehörigen Protons ist bei $\delta = 4.35$ ppm zu finden.

Wie in den vorherigen Kapiteln soll auch dieses System über die bewährte Reaktion nach *Cai*³⁷ über das Triflat in das Diphenylphosphan umgesetzt werden. Dazu wird mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid erst das Sulfonat des Naphtholderivates gebildet, das anschließend in einer elektrophilen Substitution mit Diphenylphosphan unter Nickelkatalyse in das Phosphanderivat **79** umgesetzt wird.

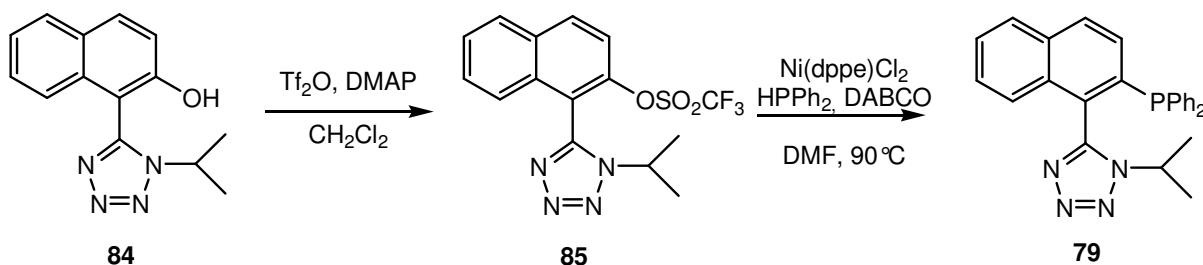


Abbildung 128: Synthese des Phosphansystems 79

Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum zeigt wiederum die beiden typischen Dubletts bei $\delta = 1.4$ ppm und $\delta = 1.5$ ppm sowie das Septett für das Isopropylproton bei $\delta = 4.2$ ppm. Atropisomerie liegt somit auch hier vor.

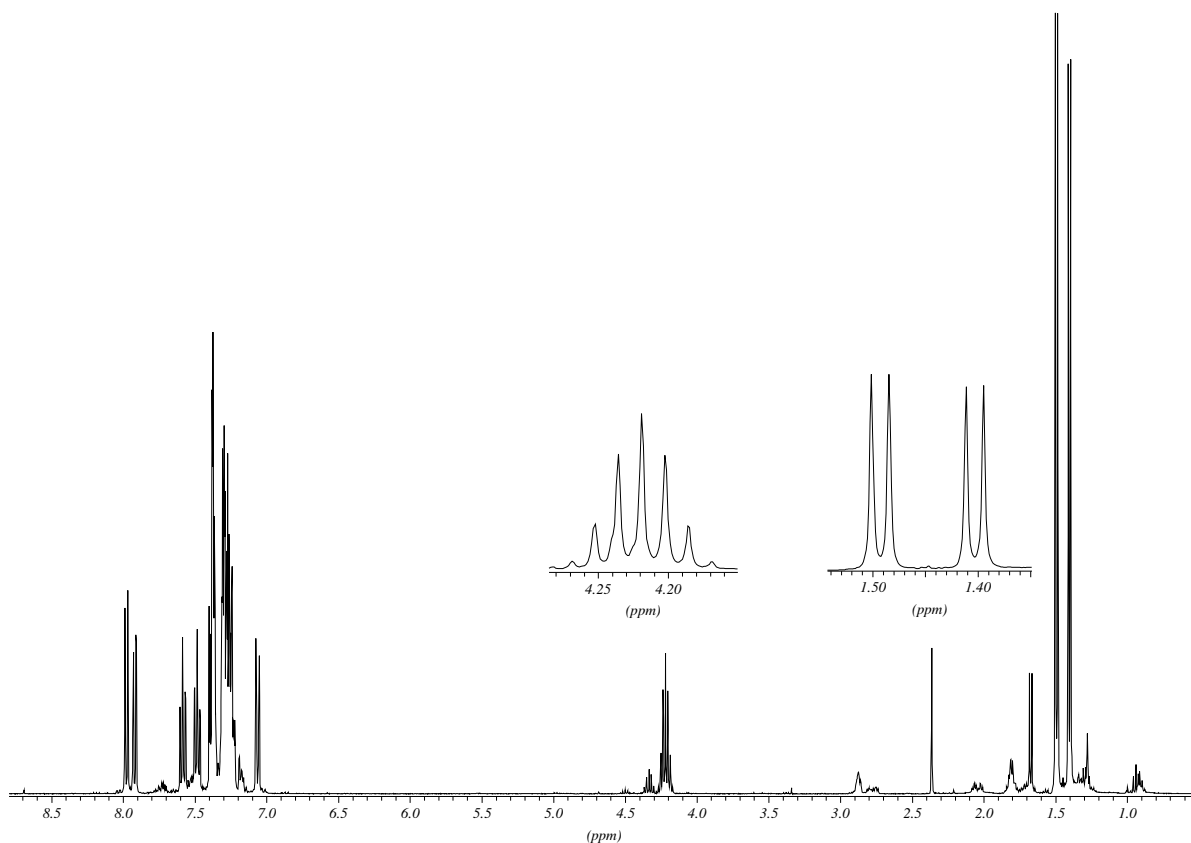


Abbildung 129: ^1H -NMR Spektrum von **79**

3.5.3 Enantiomerentrennung über diastereomere Palladiumsalze

Auch im Falle des Tetrazolsystems wurde versucht, die Enantiomere durch fraktionierte Kristallisation diastereomerer Palladiumsalze zu trennen. Zu diesem Zweck wurde der racemische *P,N*-Ligand **79** mit enantiomerenreinem (+)-Di- μ -chlorobis[2-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-*C,N*]dipalladium (**S**)-**10** in Methanol umgesetzt und durch Zugabe wässriger KPF_6 -Lösung das resultierende Salz als gelber Feststoff ausgefällt.

Im ^{31}P -NMR Spektrum sind deutlich zwei Phosphor-Signale bei $\delta = 37.35$ ppm und $\delta = 37.94$ ppm zu erkennen, die integriert in einem Verhältnis 1:1 stehen. Es könnte sich also hierbei um die gewünschten Diastereomeren handeln. Allerdings erscheinen im ^1H -NMR Spektrum zu viele Signale, die eine eindeutige Zuweisung nicht ermöglichen.

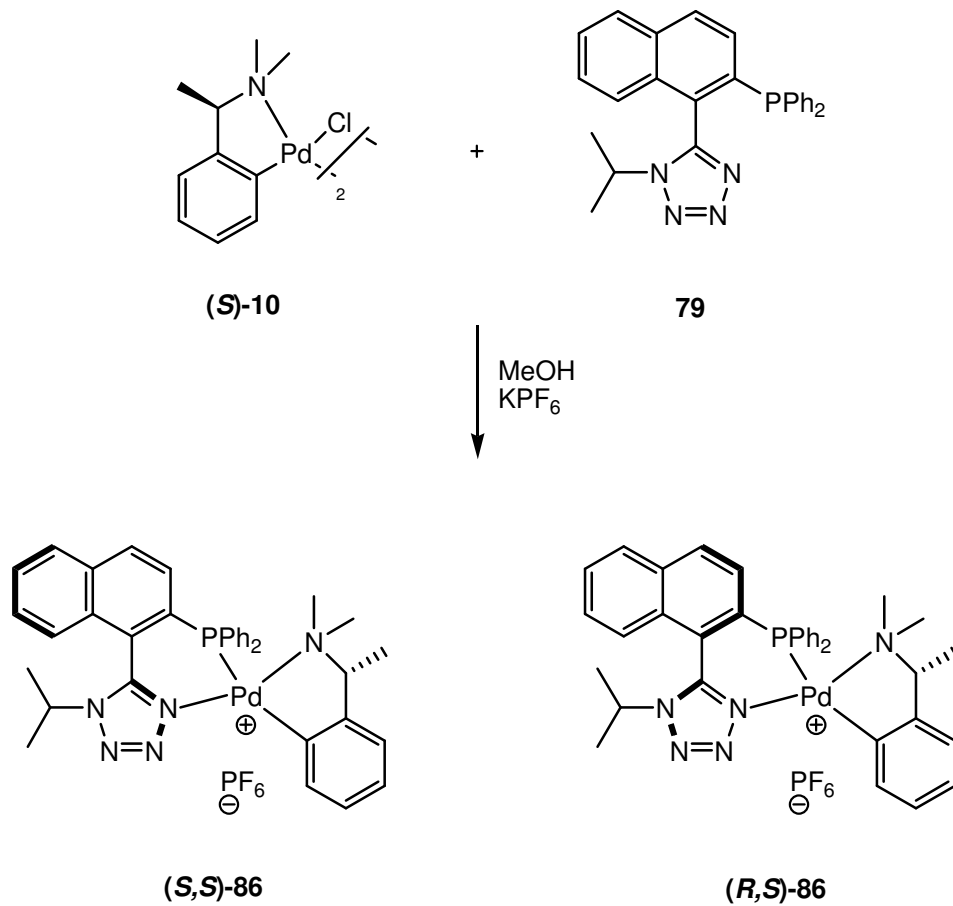
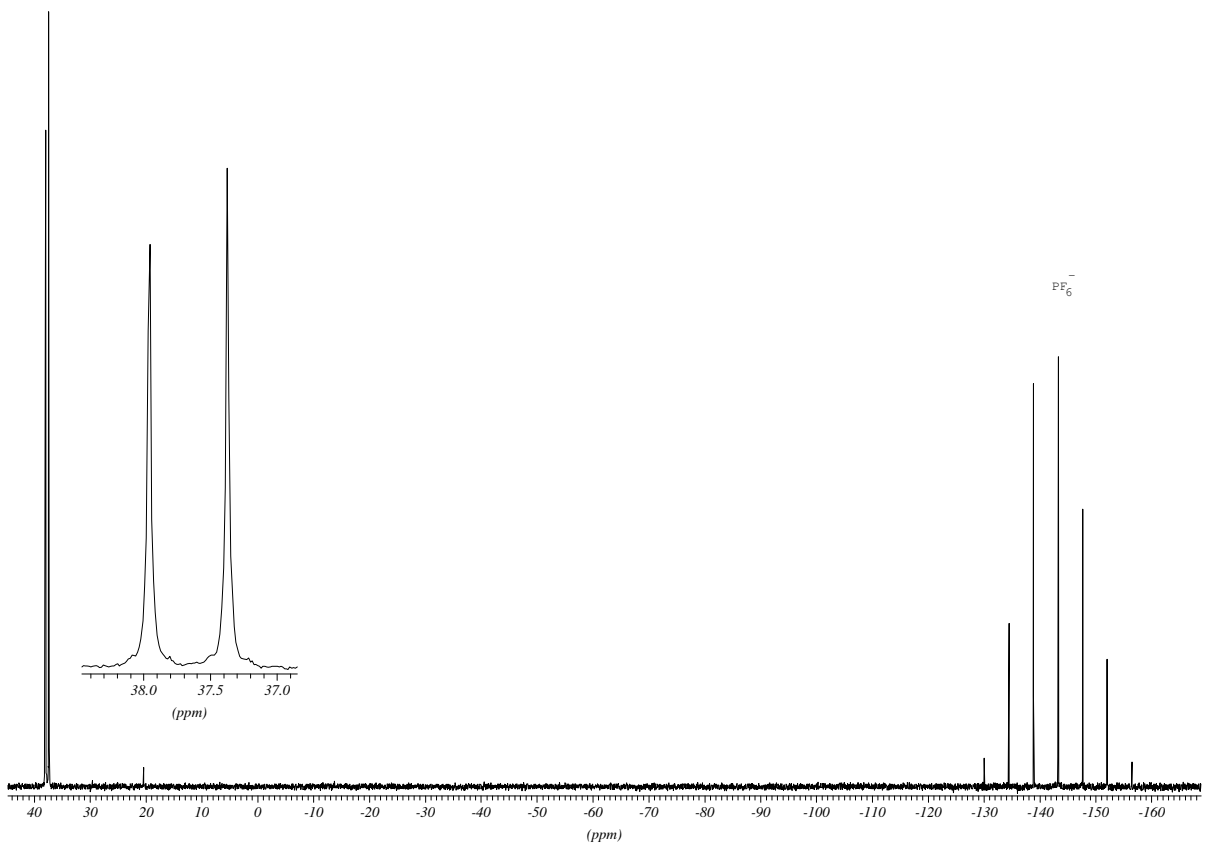


Abbildung 130: Generierung des chiralen Palladiumsalzes 86

Abbildung 131: ³¹P-NMR Spektrum von 86

Um eine fraktionierte Kristallisation zu erreichen, wurde das Hexafluorophosphatsalz **86** in mehreren Versuchen mit Diethylether, Isopropanol und Methyl-tert.butylether überschichtet und jeweils durch Zugabe von etwas Dichlormethan in Lösung gebracht. Durch langsames Verdampfen des Dichlormethans sollte dann möglichst ein Diastereomer ausfallen. Zwar bildeten sich in allen Versuchen Kristallisate, diese beinhalteten aber keine reinen Diastereomere. Durch Umkristallisation aus Methanol und Ethanol konnten ebenfalls keine diastereomerenreinen Verbindungen erhalten werden.

3.6 Darstellung von Phosphoramiditen abgeleitet vom Prolin

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es erst sehr wenige Imidazol(in)-haltige *P,N*-Liganden. Prolin-haltige *P,N*-Liganden sind bisher nur auf die bereits erwähnten, von *Gilbertson et. al.* synthetisierten Systeme³² beschränkt. Die weitere Überlegung bestand nun darin, ein System analog BIMNAP (**1**) zu generieren, welches ein *N*-Alkyl-substituiertes Benzimidazol als Baustein trägt. Zudem sollte ein System analog der PHOX-Liganden generiert werden, das einen Imidazolinteil enthält. Beide Systeme sollen den Phosphor entweder als Phosphinamin oder als Phosphoramidit direkt am Stickstoff tragen.

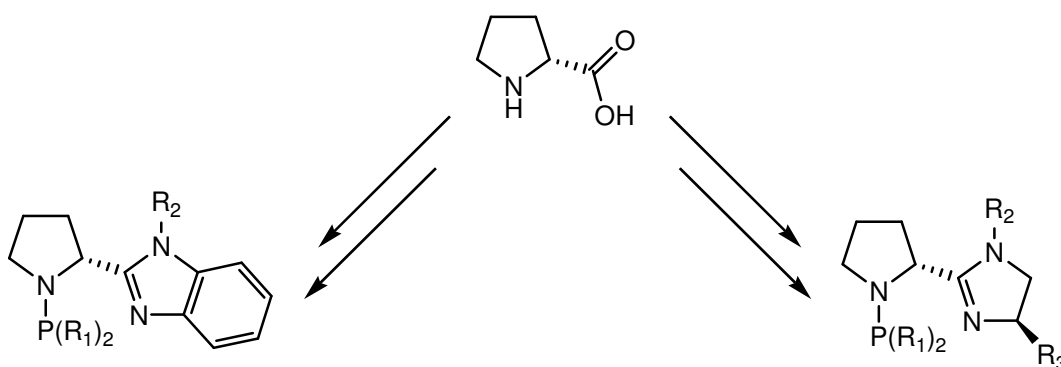


Abbildung 132

Für die beiden geplanten Systeme gibt es unterschiedliche Synthesestrategien auf Basis eines *N*-geschützten Prolins.

3.6.1 Imidazolsystem auf Prolinbasis

Die retrosynthetische Betrachtung des ungesättigten Systems zeigt, dass die Synthese als Schlüsselschritt eine Cyclisierung zum Imidazol beinhaltet.

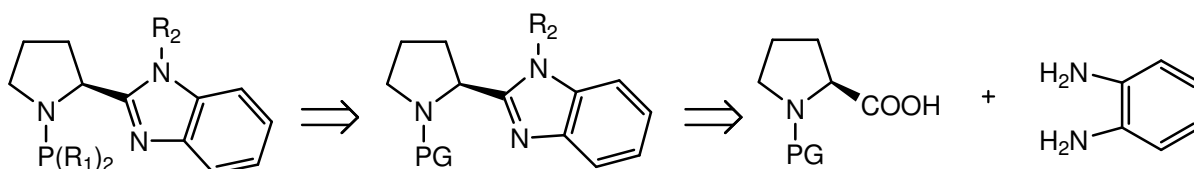


Abbildung 133: Retrosynthetische Betrachtung

Als Schutz für die Stickstofffunktion im Prolin wurden verschiedene Gruppen in Betracht gezogen (Benzyl, Z, BOC, Fmoc). Hierbei haben sich sowohl BOC-*L*-Prolin (**87a**) als auch *Z*-*L*-Prolin (**87b**) als gute Edukte erwiesen. Der Vorteil von BOC-*L*-Prolin liegt darin, dass man die BOC-Schutzgruppe unter Bildung des Hydrochlorids leicht abspalten kann, bei *Z*-*L*-Prolin kann das freie Amin erhalten werden, indem man die *Z*-Schutzgruppe durch Hydrierung entfernt. Um *N*-geschütztes Prolin mit Phenylendiamin (**88**) zu cyclisieren, gibt es verschiedene Möglichkeiten. α -Hydroxycarbonsäuren wie Milch- und Mandelsäure können sehr leicht in einer Phillipskondensation durch Erhitzen in 4N Salzsäure mit *o*-Phenylendiamin zum Imidazol cyclisieren⁶⁵. Leider konnte sowohl mit den geschützten Prolinsystemen als auch zu Vergleichszwecken mit dem ungeschützten Prolin kein Cyclisierungsprodukt erhalten werden.

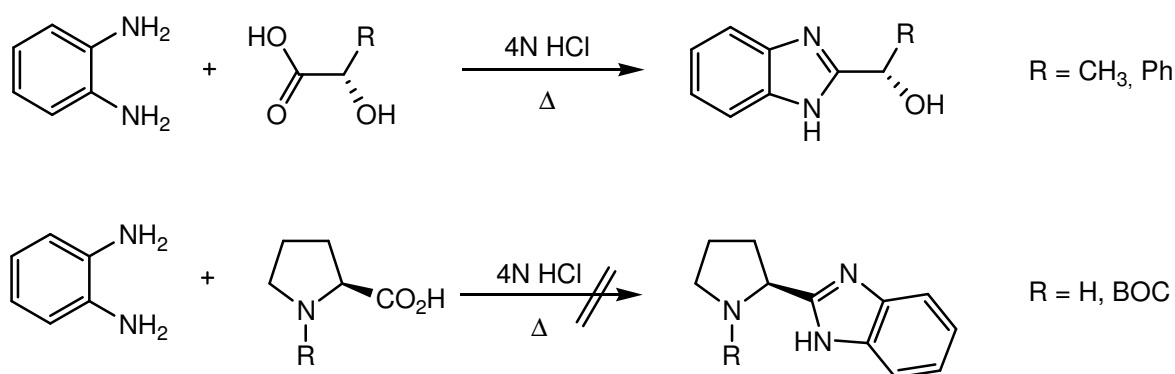


Abbildung 134

Einen indirekten Weg der Cyclisierung zeigen *Joyeau et. al.*⁶⁶. Sie bildeten zunächst in einer DCC unterstützten Kupplungsreaktion aus *Z*-L-Prolin mit *o*-Phenyldiamin (**88**) das entsprechende Prolinamid, um dann durch Erhitzen in Eisessig zum Imidazol zu cyclisieren. BOC-L-Prolin (**87a**) und *Z*-L-Prolin (**87b**) wurden in dieser Reaktion eingesetzt und lieferten die gewünschten Prolin-imidazolsysteme **90a** und **90b**. Dabei wurde in der Amidbildung HOBt verwendet, um Racemisierung am Prolinsystem zu verhindern.

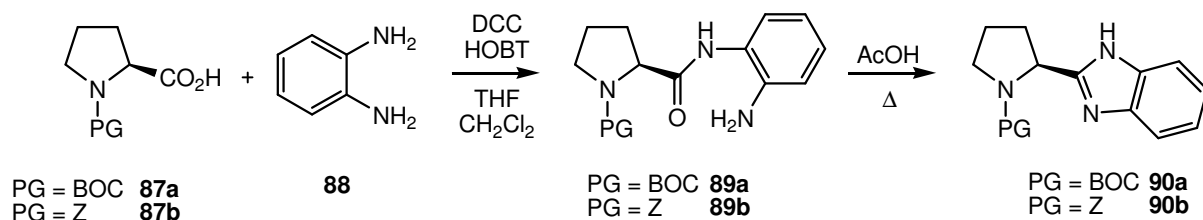


Abbildung 135

Analog zu den Imidazolsystemen aus Kapitel 3.3 wurde auch hier das Imidazol **90a** mit Kalium-*tert.*-butylat deprotoniert und eine Ethylgruppe eingeführt. Dabei entstand ein schaumiges Produkt, welches durch Chromatographie an Kieselgel (CH / EE 1:1) gereinigt werden konnte.

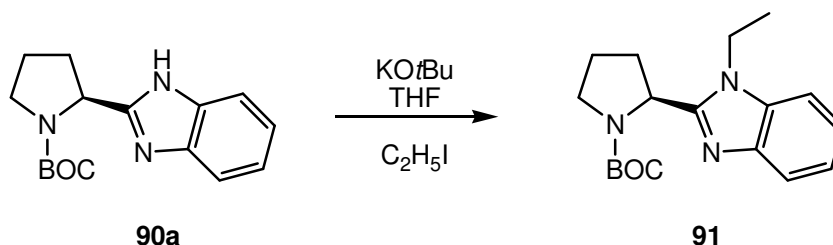


Abbildung 136

Eine klassische Methode der Abspaltung einer BOC-Schutzgruppe ist die Umsetzung mit gesättigter methanolischer Salzsäure⁶⁷. Hierbei kann man auf einen Trick zurückgreifen. Man gibt Acetylchlorid unter Eiskühlung in Methanol. Dabei entsteht Essigsäuremethylester und Salzsäure, die in Methanol gelöst wird. Mit Hilfe dieser in Methanol gelösten Salzsäure ist es möglich, die BOC-Schutzgruppe quantitativ abzuspalten und gleichzeitig das Amin in das Hydrochlorid zu überführen. So konnte ein kristalliner, hygroskopischer Feststoff erhalten werden. Zu analytischen Zwecken wurde das Amin freigesetzt, welches dann per HPLC vermessen werden konnte. Dabei konnte ebenfalls die Enantiomerenreinheit des Produktes nachgewiesen werden.

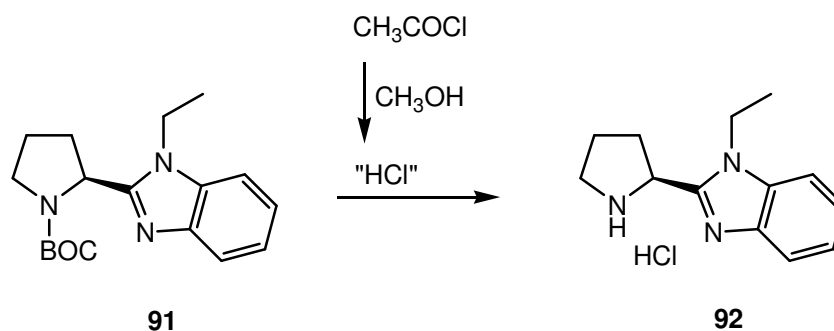


Abbildung 137

Als weiterer Hinweis auf die Enantiomerenreinheit wurde durch Umsetzen von **92** und enantiomerenreinem Camphersulfonsäurechlorid das Camphersulfonamid **104** gebildet. HPLC- und NMR-Untersuchungen bestätigen hier eine Diastereomerenreinheit, die auf eine Enantiomerenreinheit des Amins **92** zurückzuführen ist.

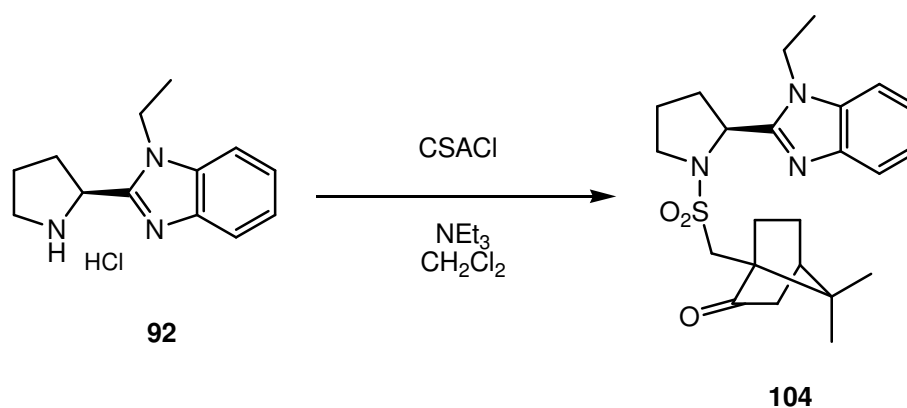


Abbildung 138

Ziel der Synthesesequenz war es, phosphorhaltige Liganden herzustellen. Dazu wurde **92** unter basischen Bedingungen (Et_3N) in situ vom Hydrochlorid befreit und mit Chlordiphenylphosphan sowie Chlordialkylphosphiten zur Reaktion gebracht, so dass sich die entsprechenden Phosphanamine bzw. Phosphoramidite bilden konnten.

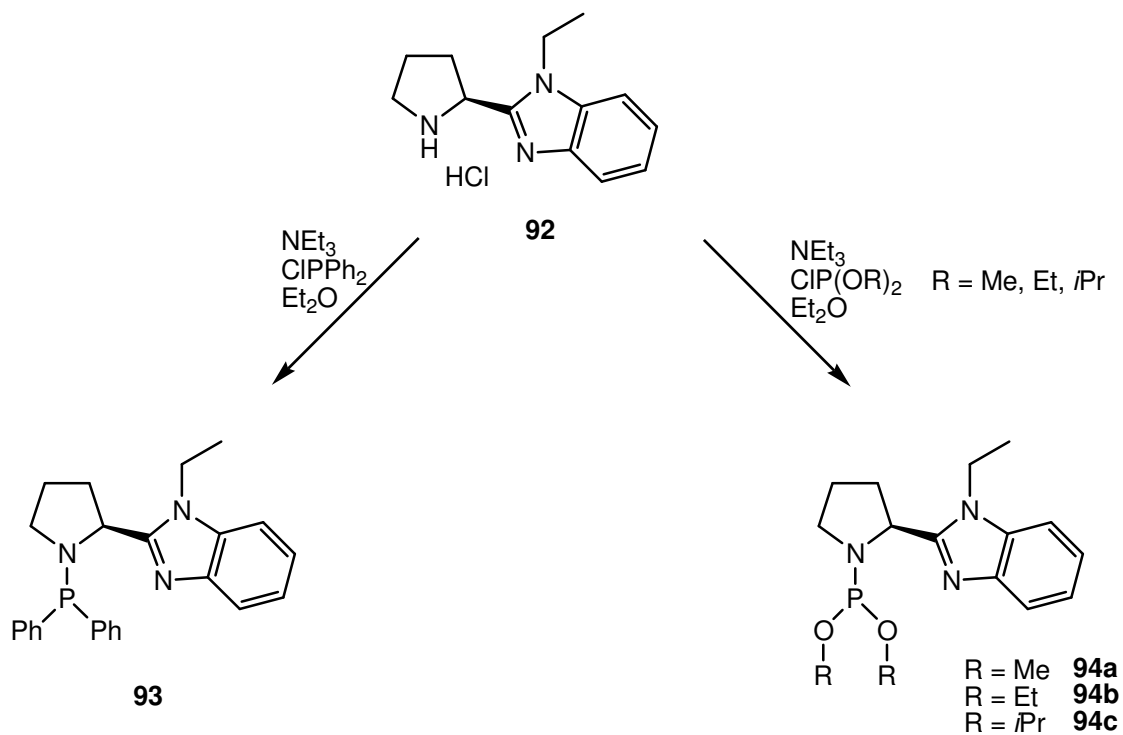


Abbildung 139

Im Falle des Diphenylphosphinamids bildet sich ein gelber Schaum, dessen ^{31}P -NMR Verschiebung bei 50.56 ppm (**93**) liegt. Im Falle der Phosphoramidite werden braune Öle, isoliert, deren ^{31}P -NMR Verschiebungen bei 148.58 ppm, 145.32 ppm und 143.73 ppm (**94a**, **94b**, **94c**) liegen.

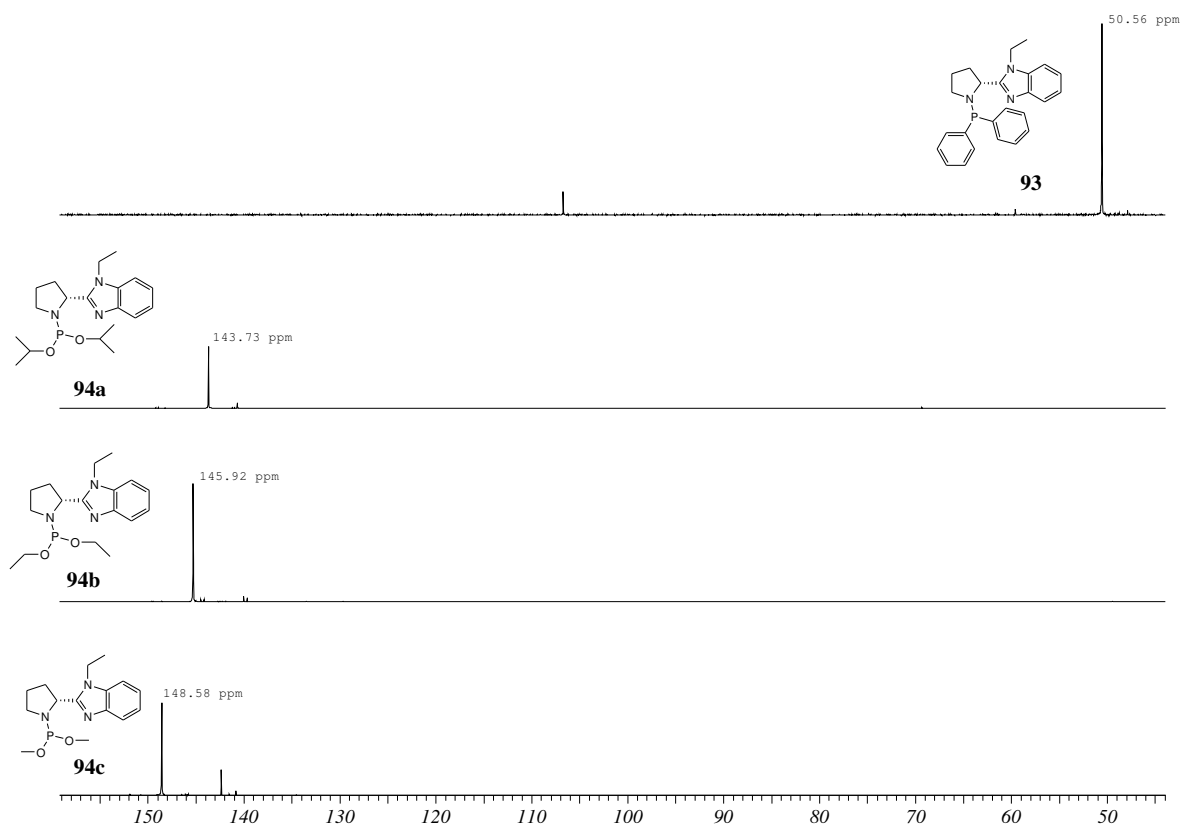


Abbildung 140: ³¹P-NMR Spektren (Ausschnitt) von 93, 94a, 94b, 94c

Die so hergestellten Systeme wurden ohne weitere Aufreinigung in Katalyseversuchen (Kap. 3.7) verwendet.

3.6.2 Imidazolinsystem auf Prolinbasis

Die retrosynthetische Betrachtung des Imidazolinsystems zeigt auf, dass hier der Schlüsselschritt eine Cyclisierung zum Imidazolin sein sollte. Dies könnte durch die bereits erwähnte Methode nach Casey realisierbar sein.

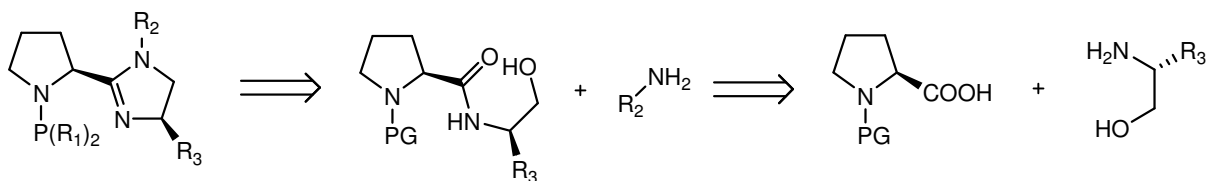


Abbildung 141

Es wurde versucht, die Synthesesequenz analog dem ungesättigten System mit der BOC-Schutzgruppe durchzuführen. Hierbei wurden als Edukte die *N*-geschützten Proline BOC-*L*-Prolin (**87a**), *Z*-*L*-Prolin (**87b**) und Fmoc-*L*-Prolin (**87c**) eingesetzt. Eine direkte Bildung des Säurechlorids durch Erhitzen in Thionylchlorid gelang nicht, da hierbei immer schwarze, teerartige Massen entstanden. Durch Reaktion der *N*-geschützten *L*-Proline mit Oxalylchlorid und DMF in Toluol bei 0°C und anschließender Umsetzung mit dem Aminoalkohol **69** konnten im Falle von BOC-*L*-Prolin (**87a**) und *Z*-*L*-Prolin (**87b**) die Amide als Feststoffe erhalten werden. Im Falle des Fmoc-*L*-Prolin (**87c**) entstand eine gelbe, gummiartige, polymere Masse, die sich nicht mehr lösen ließ.

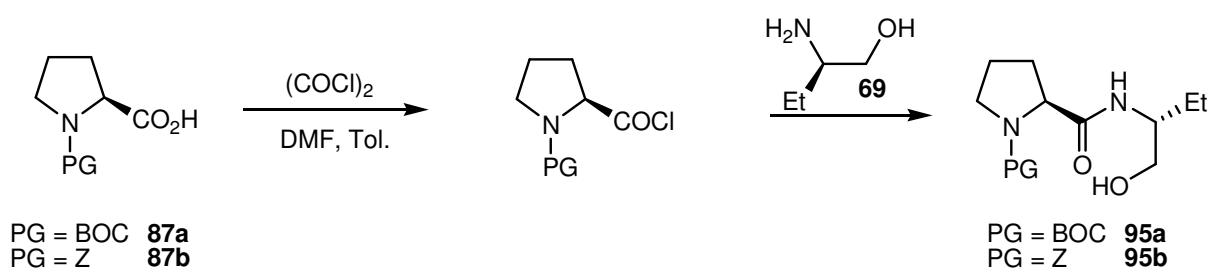


Abbildung 142

Nachdem sich röntgenfähige Kristalle aus Chloroform gewinnen ließen, konnte die Struktur von **95a** durch die folgende Röntgenstruktur bestätigt werden.

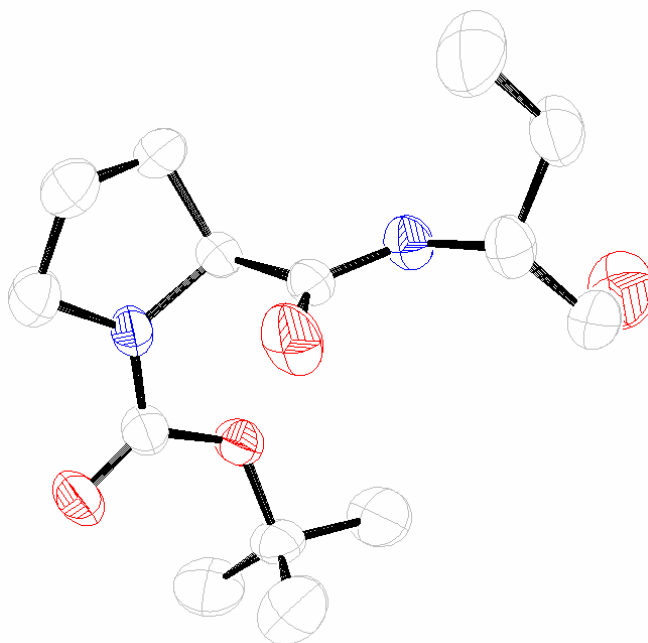


Abbildung 143: Röntgenstruktur von **95a**

Die Substanzen konnten auch in diesem Fall nicht durch Erhitzen in Thionylchlorid in die Imidoylchloride überführt werden, da auch hier wieder teerige Feststoffe entstanden. Auch Versuche, die Cyclisierung mit Thionylchlorid in verdünnten Lösungen durchzuführen scheiterten.

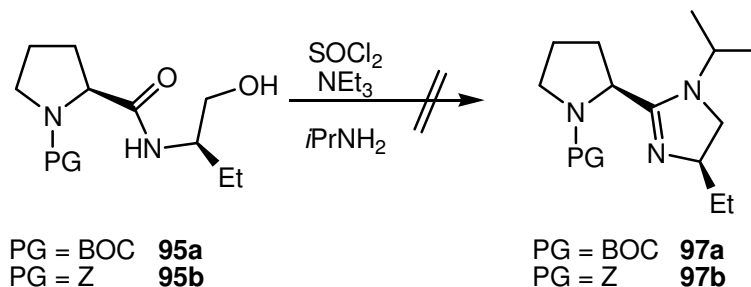


Abbildung 144

3.7 Katalysetest mit den hergestellten Liganden

3.7.1 Nucleophile allylische Substitution

Übergangsmetall-katalysierte allylische Substitutionen (sog. allylische Alkylierungen oder auch Allylierungen) sind sehr vielfältig einsetzbare Reaktionen, die in der organischen Synthese ein Standard geworden sind und die sich für den Test und den Vergleich der Effektivität von neuen chiralen Liganden etabliert haben.

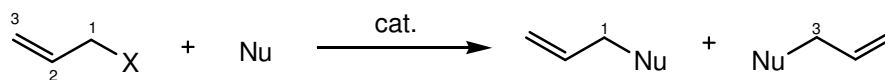


Abbildung 145: Allgemeines Schema für nucleophile allylische Substitutionen

Diese Reaktionen verlaufen unter viel mildereren Bedingungen als S_N2 - oder S_N2' - Reaktionen. Typische Abgangsgruppen sind Acetate und Carbonate, seltener Halogenide und Sulfonate. Durch Änderung von Metall oder Ligand ist es häufig möglich, die erforderlichen Parameter für die gegebenen Reaktionen einzustellen. Es gibt eine Vielzahl von Übergangsmetallkomplexen, die diese Reaktionen katalysieren; die am meisten benutzten sind Palladiumkomplexe, deren Struktur und Wirkungsweise sind auch am besten untersucht.

Erste Arbeiten zur enantioselektiven allylischen Substitution wurden 1977 von Trost und Strege veröffentlicht⁶⁸. Seit ihrer Entdeckung, dass man mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in Anwesenheit des chiralen Diphosphans DIOP in der asymmetrischen Alkylierung leicht Enantiomerenüberschüsse erreicht, wurden große Anstrengungen unternommen, für die Praxis brauchbare, enantioselektive Katalysatoren herzustellen. Es dauerte mehrere Jahre, die Probleme der Enantioselektivität in allylischen Substitutionen zu lösen, da diese viel komplexer sind, als bei allen anderen Metall-katalysierten Reaktionen.

Die wichtigste Klasse allylischer Reaktionen sind Palladium-katalysierte Reaktionen mit weichen Nucleophilen, wie stabilen Carbanionen oder Aminen. Der Mechanismus dieser Reaktion ist sehr vielseitig untersucht worden, so dass heute sehr klare Vorstellungen bezüglich des Katalysezyklus existieren.

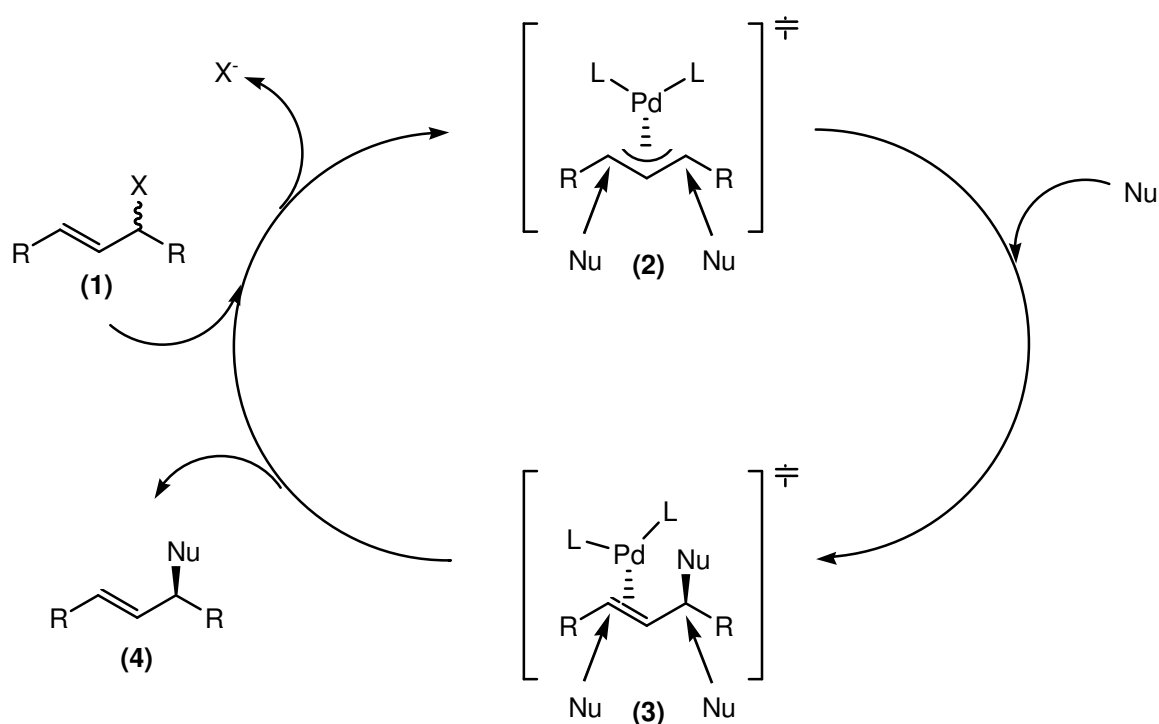


Abbildung 146: Katalysezyklus einer allylischen Substitution

Ein allylisches Substrat (1), reagiert mit dem Katalysator der Oxidationsstufe $\text{Pd}(0)$. Sowohl $\text{Pd}(0)$ - als auch $\text{Pd}(\text{II})$ -Komplexe können als Präkatalysatoren eingesetzt werden, da $\text{Pd}(\text{II})$ einfach in situ in die aktive $\text{Pd}(0)$ -Spezies reduziert werden kann.



Abbildung 147: Generierung des Katalysators aus dem Präkatalysator

Vermutlich beginnt die Katalyse mit der Bildung eines π -Komplexes, aus dem die Abgangsgruppe X^- eliminiert und ein $(\eta^3\text{-Allyl})\text{palladium(II)}$ -Komplex (**2**) gebildet wird. Das elektrophile Pd(II)-Zentrum aktiviert das Allylsystem, so dass der nukleophile Angriff an den Allyltermini erleichtert ist. Addition eines Nucleophils generiert einen instabilen Pd(0)-Komplex (**3**) der durch Dekomplexierung sowohl das gewünschte Produkt (**4**) ergibt als auch die aktive Pd-Spezies zurückbildet, die den Katalysezyklus von neuem startet.

Als Katalysetests wurden allylische Alkylierungen mit Dimethylmalonat an Diphenylallylacetat durchgeführt.

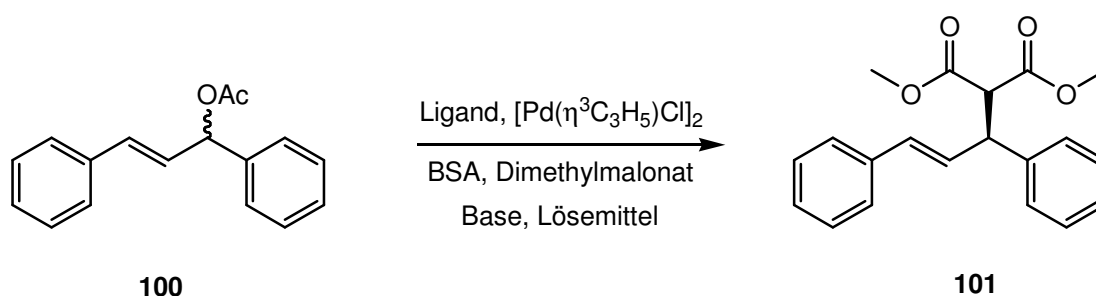


Abbildung 148: Erste Versuche zur asymmetrischen Alkylierung

Dabei beachte man, dass es sich hierbei um eine Reaktion mit einem neutralen Nucleophil handelt, welches zuerst aktiviert werden muss. Statt eines anionischen Nucleophils (z.B. Alkalisalz des Dimethylmalonats), wird die protonierte Form (Dimethylmalonat) zusammen mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)amid (BSA) eingesetzt. Die Reaktion wird durch katalytische Mengen Acetationen gestartet. Der Silyltransfer vom BSA zum Acetat generiert das Anion von *N*-(Trimethylsilyl)acetamid, welches dann Dimethylmalonat deprotoniert. In der darauffolgenden allylischen Substitution wird ein Equivalent Acetat (als Abgangsgruppe) generiert, welches erneut mit BSA reagiert. BSA hat den Vorteil, dass nur katalytische Mengen Base im Gleichgewicht vorliegen und dass deshalb das neutrale, protonierte Nucleophil Dimethylmalonat benutzt werden kann, welches im Gegensatz zu seinem Natriumsalz auch in unpolaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan und Benzol löslich ist und somit homogenkatalytische Bedingungen garantiert.

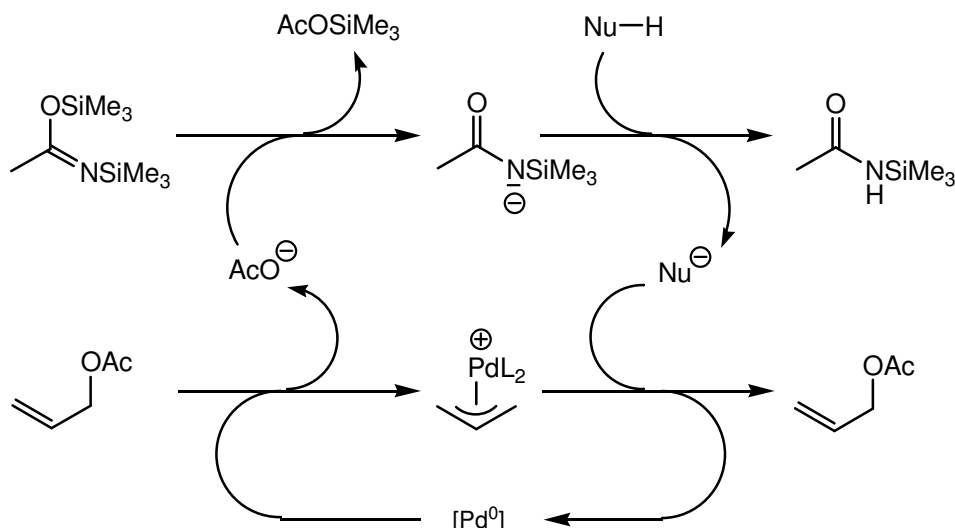


Abbildung 149: BSA Katalysezyklus

Zuerst wurde das in Kap. 3.1 beschriebene (*S_a*)-**1** (BIMNAP) in einer allylischen Alkylierung (siehe Reaktion Abbildung 148) auf seine katalytische Wirksamkeit getestet. Mit 4 mol% (*S_a*)-**1** konnte mit LiOAc als Base und Diethylether als Lösungsmittel nach 24 h eine chemische Ausbeute von 80% und ein Enantiomerenüberschuss von 84% ee erhalten werden. In einem weiteren Versuch wurde die Reaktion in THF durchgeführt und nach 24 h ein Umsatz von 55% und ein Enantiomerenüberschuss von 72% gemessen. Weitere Versuche mit BIMNAP wurden nicht unternommen.

Lösemittel	Umsatz (%)	ee (%)
Et₂O	80	84
THF	55	72

Tabelle 1: Katalytische asymmetrische Alkylierung mit (*S_a*)-**1**

Die Ergebnisse einer ersten Probereaktion unter Verwendung der Liganden **93**, **94a**, **94b**, und **94c** in Diethylether mit Lithiumacetat sind in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführt.

Ligand	Umsatz	ee (%)
94a	89	11
94b	90	22
94c	92	33
93	90	3

Tabelle 2: Katalytische asymmetrische Alkylierung

Mit steigendem sterischen Anspruch des am Phosphor gebundenen Alkylrestes war eine Enantioselektivitätssteigerung zu beobachten, nur im Falle eines Arylrestes (Phenyl) war kaum ein Enantiomerenüberschuss festzustellen. Bei den Reaktionen in Ether war festzustellen, dass keine homogene Reaktionslösung sondern eher eine Suspension vorlag, woraufhin im Folgenden die Lösungsmittel geändert wurden.

Danach wurden Katalysen mit BSA und Lithiumacetat durchgeführt, bei denen das Lösungsmittel (THF, CH₂Cl₂ und Dioxan) variiert wurde. Auch hier war im Falle von Dioxan wieder eine Suspension zu beobachten.

Ligand	ee (THF) (%)	ee (CH ₂ Cl ₂) (%)	ee (Dioxan) (%)
94a	52	17	21
94b	63	7	16
94c	74	19	0
93	17	14	16

Tabelle 3: Katalytische asymmetrische Alkylierung (Lösungsmittelabhängigkeit)

THF scheint hier ein sehr gutes Lösungsmittel zu sein, so dass es im Folgenden weiterhin eingesetzt wurde und nur noch die Base variiert wurde. Bei allen Variationsversuchen der Base konnte allerdings nur eine Abnahme der Enantioselektivität gemessen werden.

Ligand	ee (LiOAc) (%)	ee (NaOAc) (%)	ee (KOAc) (%)	ee (CsOAc) (%)
94a	52	2	3	11
94b	63	38	31	34
94c	74	52	27	36
93	17	10	9	0

Tabelle 4: Katalytische asymmetrische Alkylierung (Basenabhängigkeit)

3.7.2 Asymmetrische Hydroborierung

Die Hydroborierung von Alkenen und Alkinen ist eine der vielseitigsten Synthesetechniken, da die Organoborane in die verschiedensten Systeme umgewandelt werden können⁶⁹. Hydroborierungen von Alkenen mit chiralen Hydroborierungsreagenzien (z.B.: Diisopinocampheylboran) erlauben es sehr effektiv, stereokontrolliert enantiomerenreine Organoborane herzustellen⁷⁰. Normalerweise wird für die Hydroborierung keine Katalysator benötigt. Ein Zusatz einer katalytisch agierenden Spezies kann aber speziell bei Hydroborierungen mit Sauerstoff- oder Stickstoffatom beinhaltenden Hydroboranen zur deutlichen Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit beitragen. 1985 wurde gezeigt, dass die Hydroborierung mit Catecholboran durch einen Rhodium-phosphan Komplex katalysiert werden kann⁷¹.

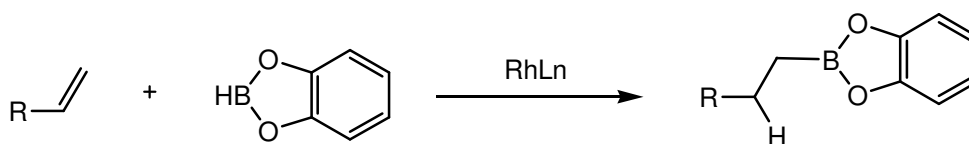


Abbildung 150

Seitdem besteht gesteigertes Interesse an der Entwicklung von Liganden für katalytische Hydroborierungsreaktionen⁷².

Mechanismus:

Die katalytische Hydroborierung beinhaltet eine Hydrido-boryl-rhodium(III)-spezies (**2**), die durch oxidative Addition des Hydroborans, z.B. des Catecholborans, an den Rhodium(I)-ligand Komplex entsteht. Die Alkyl-boryl-spezies (**3**) entsteht durch Koordination an ein Olefin mit anschließender Insertion in die Rhodium-Wasserstoff-Bindung. Reduktive Eliminierungen der Alkyl- und Borangruppen aus (**3**) formen das Hydroborierungsprodukt und regenerieren den Katalysator.

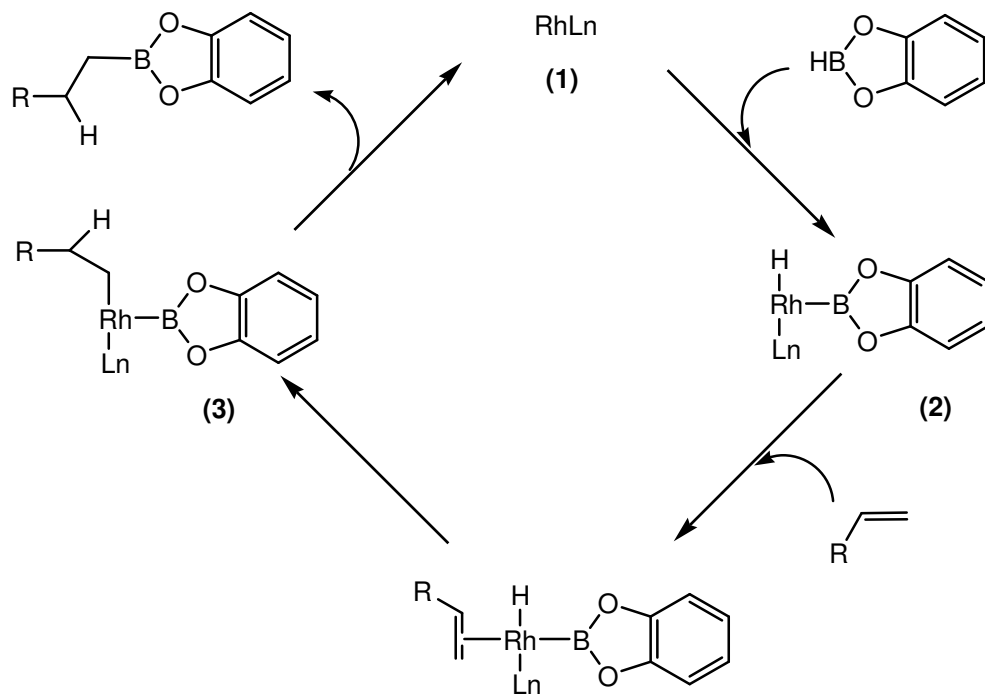


Abbildung 151: Katalysezyklus der asymmetrischen Hydroborierung

Die Regioselektivität ist abhängig von dem Katalysator sowie dem Substituenten am Olefin. Alkylsubstituierte Olefine ergeben meist lineare, achirale Isomere, wohingegen Styrolisomere meistens verzweigte, chirale Produkte ergeben⁷³.

Bei der Hydroborierungsreaktion von Olefinen entsteht, wie oben dargestellt, eine neue Kohlenstoff-Bor-Bindung, die durch verschiedene Transformationsreaktionen unter Erhaltung der Stereochemie in andere funktionelle Gruppen überführt werden kann.

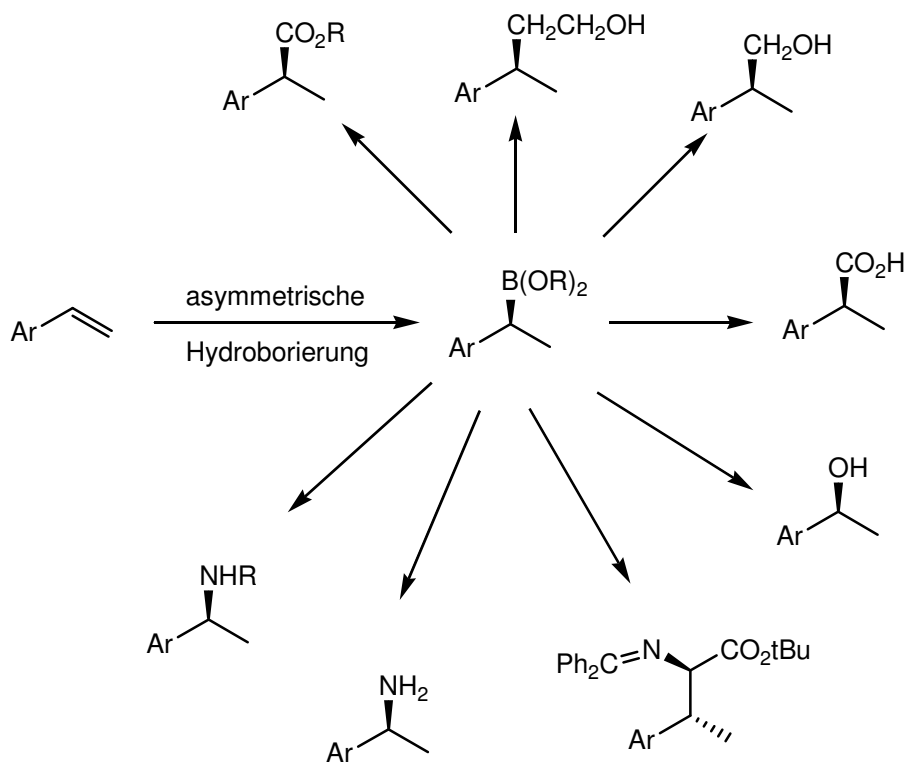


Abbildung 152: Transformationsmöglichkeiten der Kohlenstoff-Bor-Bindung

Die am häufigsten studierte asymmetrische Hydroborierungsreaktion ist die Überführung des Styrols in 1-Phenyl-ethanol, nachdem das Hydroborierungsprodukt 1-Phenyl-1,3,2-benzodioxaborol mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung behandelt wurde.

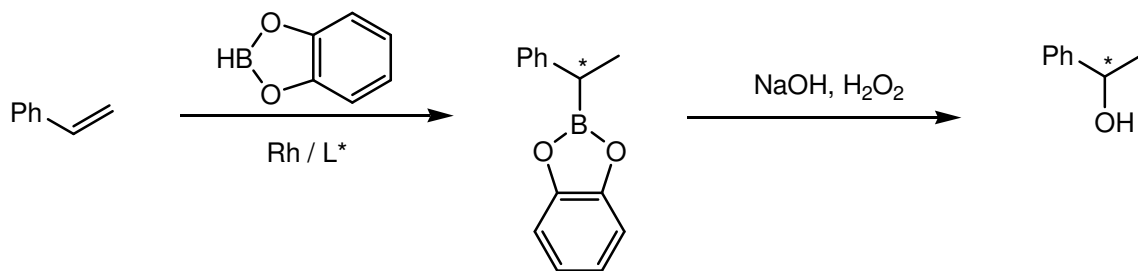


Abbildung 153: Hydroborierungsreaktion von Styrol

Die Katalysen wurden durchgeführt, indem der Ligand und äquimolare Menge Metallkomplex [hier $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{Tf}$] in THF gerührt und anschließend Styrol und Catecholboran zugeführt wurden. Nach 24 h Rühren wurde mit 35 % H_2O_2 und 3 M NaOH gequenchet. Nach Zugabe von Dichlormethan konnte die organische Phase per HPLC und GC untersucht werden. Es entstanden allerdings in nicht unerheblichem Ausmaß Nebenprodukte. Die Ansätze zeigten auch nach 24 h keine quantitative Reaktion. Neben dem chiralen 1-

Phenylethanol entstand gleichzeitig das Markownikow-Produkt 2-Phenylethanol. Desweiteren konnte das Hydrierungsprodukt Ethylbenzol nachgewiesen werden.

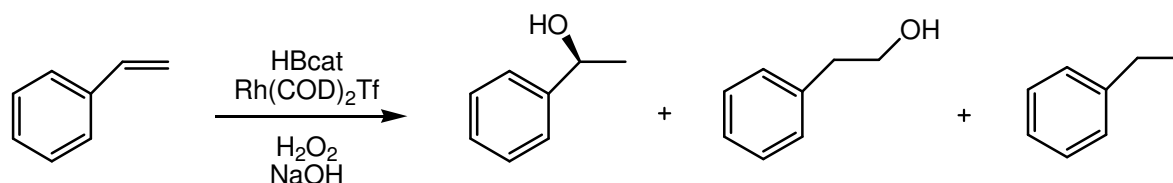


Abbildung 154: Nebenprodukte bei der Hydroborierung von Styrol

Es wurden Katalysen mit 1 mol%, 3 mol% und 5 mol% Ligand-Katalysator durchgeführt. In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse aufgezeigt.

Ligand	Styrol	1-Phenylethanol	2-Phenylethanol	Ethylbenzol	ee
94a	54.8 %	18.2 %	7.6 %	19.4 %	24.8 %
94b	57.2 %	22.6 %	5.3 %	14.9 %	5.2 %
94c	51.1 %	26.6 %	6.0 %	16.2 %	3.2 %
94d	46.5 %	44.4 %	4.7 %	4.4 %	19.6%
BIMNAP	52.9 %	8.0 %	19.5 %	19.5 %	37.2 %

Tabelle 5: Asymmetrische Hydroborierung mit 1 mol% Ligand-Katalysator

Ligand	Styrol	1-Phenylethanol	2-Phenylethanol	Ethylbenzol	ee
94a	52.6 %	19.8 %	8.1 %	19.4 %	18.3 %
94b	39.5 %	25.3 %	8.0 %	27.3 %	17.9 %
94c	55.5 %	24.4 %	5.1 %	15.1 %	11.1 %
94d	43.8 %	38.2 %	6.0 %	12.0 %	18.5 %

Tabelle 6: Asymmetrische Hydroborierung mit 3 mol% Ligand-Katalysator

Ligand	Styrol	1-Phenylethanol	2-Phenylethanol	Ethylbenzol	ee
94a	52.6 %	17.8 %	8.4 %	21.2 %	50.1 %
94b	25.2 %	26.4 %	9.6 %	38.8 %	(48%)
94c	45.9 %	19.6 %	5.8 %	28.7 %	1 %
94d	47.4 %	32.5 %	6.7 %	13.4 %	3.4 %

Tabelle 7: Asymmetrische Hydroborierung mit 5 mol% Ligand

Die Variation der Ligandenkonzentration scheint keinen großen Einfluss auf den Umsatz und die Regioselektivität zu haben. Alle Umsätze liegen nach 24 h in einem Bereich von ca. 45%. Die Beurteilung der Regioselektivität in Abhängigkeit vom Katalysator, lässt erkennen, dass **94d** das gewünschte 1-Phenylethanol am gezieltesten liefert (44%). Andererseits liefert **94a** die besten Enantiomerenüberschüsse (50% ee). Auch mit BIMNAP wurde ein Umsatz von ca. 50% erzielt, dieser bestand allerdings zu fast 40% aus den ungewünschten Nebenprodukten. Zusammenfassend lässt sich hier sagen, dass die Liganden **94a-d** sowie BIMNAP keine guten Liganden für die asymmetrische Hydroborierung von Styrol sind.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht worden:

Figge, A., Altenbach, H.J., Brauer, D.J., Tielmann, P.;
Tetrahedron: Asymmetry, **2002**, *13*, 137-144

Das Kapitel zur Organokatalyse wurde aus patentrechtlichen Gründen nicht aufgeführt und wird zu einem späteren Zeitpunkt nachveröffentlicht.

4. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden zahlreiche neue, auf dem Imidazolgrundgerüst beruhende Substanzen hergestellt, die in katalytischen Reaktionen getestet wurden. Das bereits in der Diplomarbeit hergestellte System BIMNAP³⁵ ließ sich in seine Enantiomere trennen und mit dem reinen (*S*)-Enantiomer konnte erfolgreich eine allylische Alkylierung katalysiert werden.

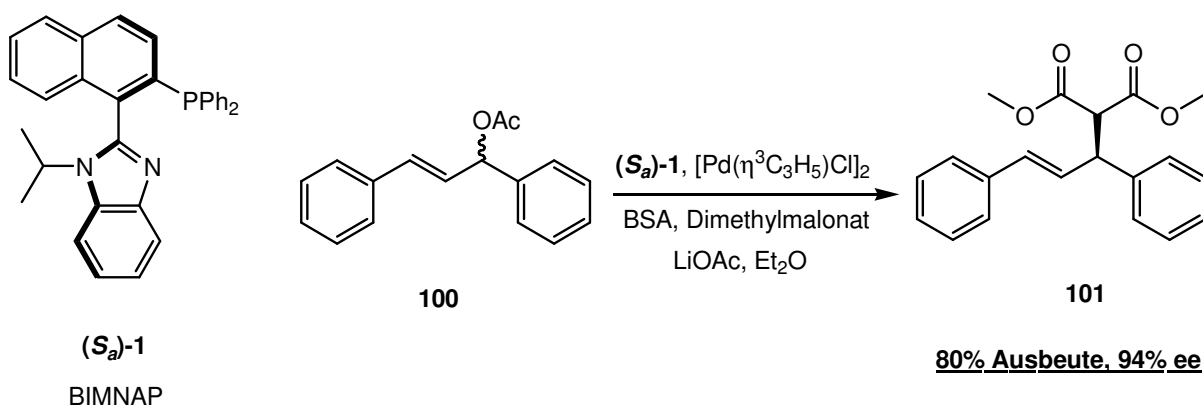


Abbildung 155

Analoge Systeme, die durch die Umsetzung von Naphthoesäurederivaten mit Aminosäurederivaten hergestellt werden sollten, konnten allerdings nicht synthetisiert werden.

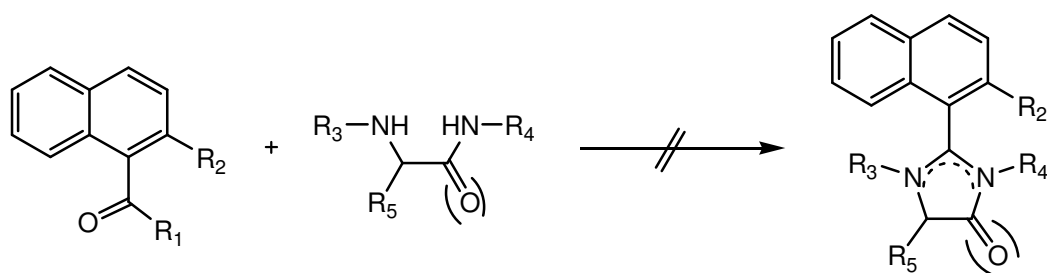


Abbildung 156

Auch ein Versuch, ähnliche Systeme aus Naphthoesäurederivaten und einem Diaminomalonitrilderivat herzustellen, konnte nicht erfolgreich beendet werden. Zwar ließ sich die gewünschte Vorstufe darstellen, das Zielmolekül **102** selbst wurde aber nicht isoliert.

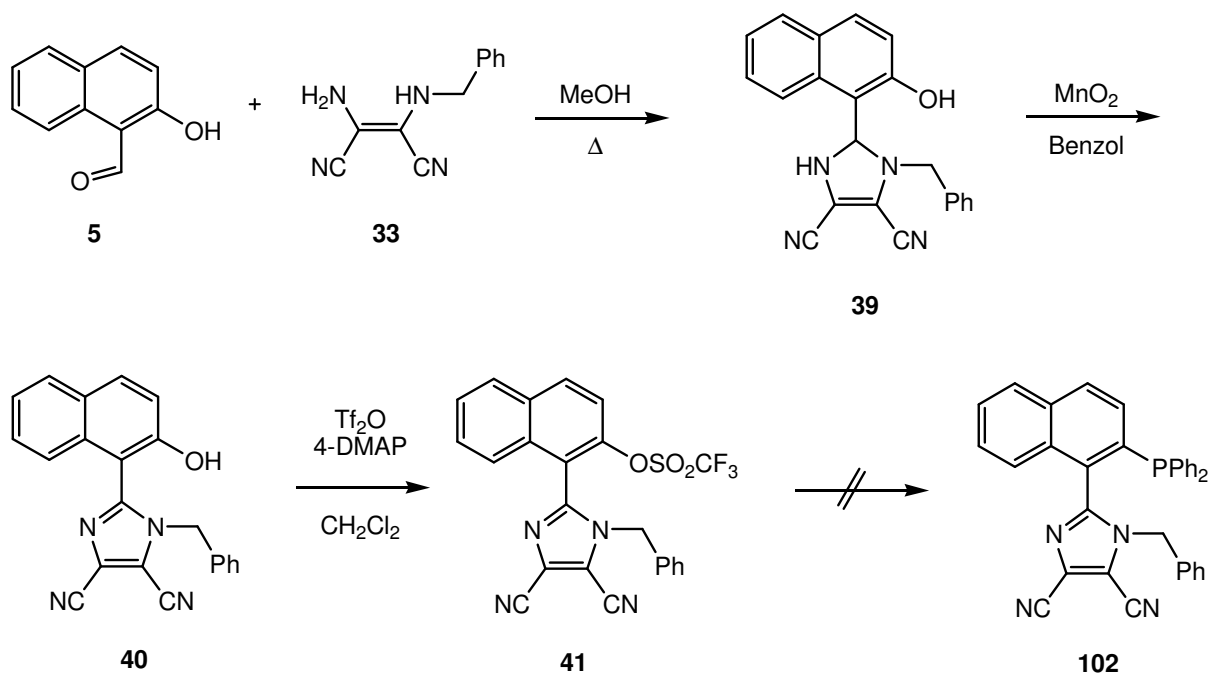


Abbildung 157

Aus **35** und den 1,2-Diketoverbindungen **46-51** konnten weitere Imidazolsysteme hergestellt werden, die so modifiziert werden konnten, dass sie axiale Chiralität aufwiesen. Die Darstellung von Phosphanverbindungen ähnlich wie **102** und **1** gelang ebenfalls. Allerdings ließ sich die Trennung in die Enantiomere nicht bewerkstelligen, weswegen auch keine Katalyseversuche mit diesen Verbindungen durchgeführt wurden.

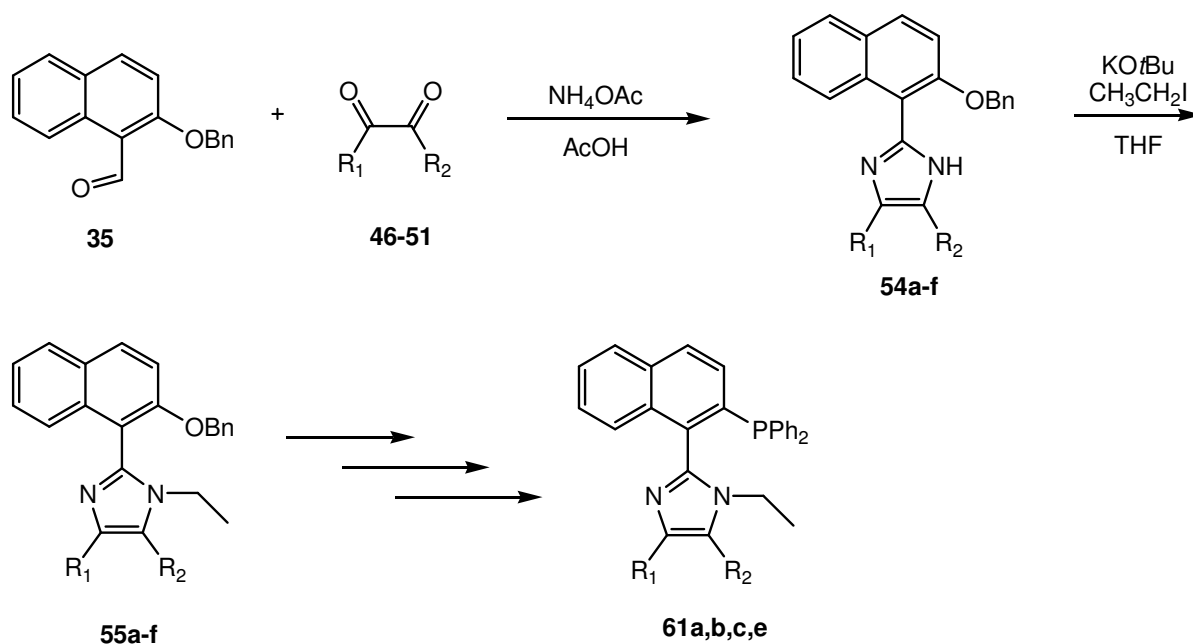


Abbildung 158

Als weitere interessante Moleküle erschienen Imidazolsysteme **74a/b**, bei denen der Aufbau der axialen Chiralität durch ein festes Stereozentrum gesteuert werden sollte. Auch hier konnte das Grundsystem recht zuverlässig nach einer Sequenz von Casey⁵⁵ aufgebaut werden, das Phosphan ließ sich jedoch nicht auf die schon oben beschriebene Weise herstellen.

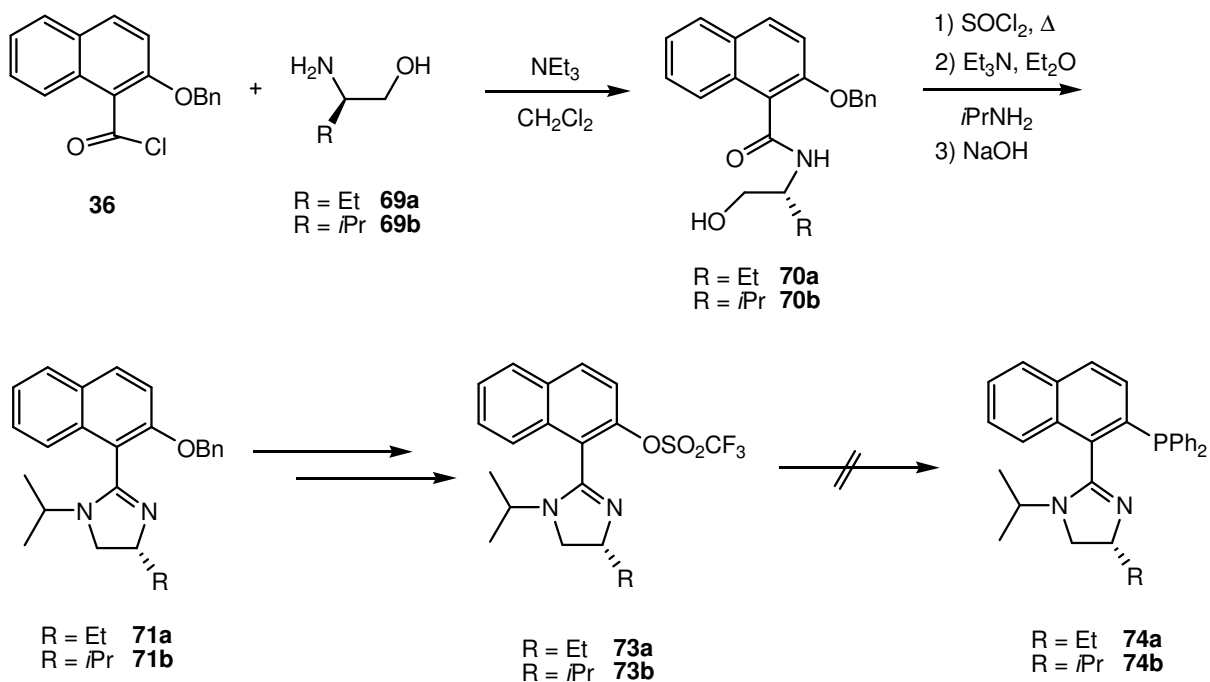


Abbildung 159

Da jedoch während der aktuellen Forschung an den oben genannten Systemen Pfaltz et. al.³¹ ein sehr ähnliches Phosphinimidazol veröffentlichten, wurde versucht, den Syntheseweg dieses Moleküls zu adaptieren. Mit Hilfe der hier vorgestellten ortho-Lithiierung und dem anschließenden Abfangen des Anions mit Diphenylphosphinchlorid gelang es zwar Produkte zu synthetisieren, die NMR-spektroskopisch den beiden erwarteten Diastereomeren entsprachen, jedoch war es nicht möglich, diese Produkte in einer akzeptablen Ausbeute und Reinheit zu erhalten.

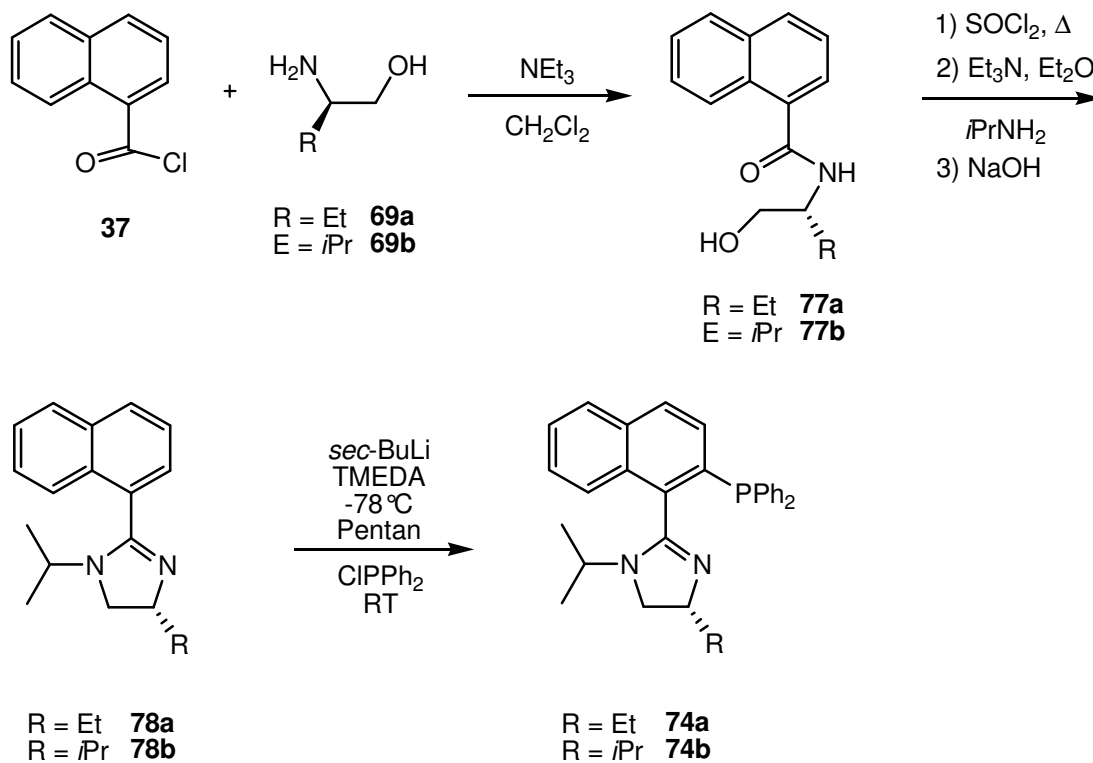


Abbildung 160

In enger Kooperation mit einer Examensarbeit für Lehramt SEK I konnte das dem BIMNAP (**1**) analoge Tetrazolsystem **79** hergestellt werden. Leider konnten auch bei diesem System nicht die beiden Enantiomere voneinander getrennt werden.

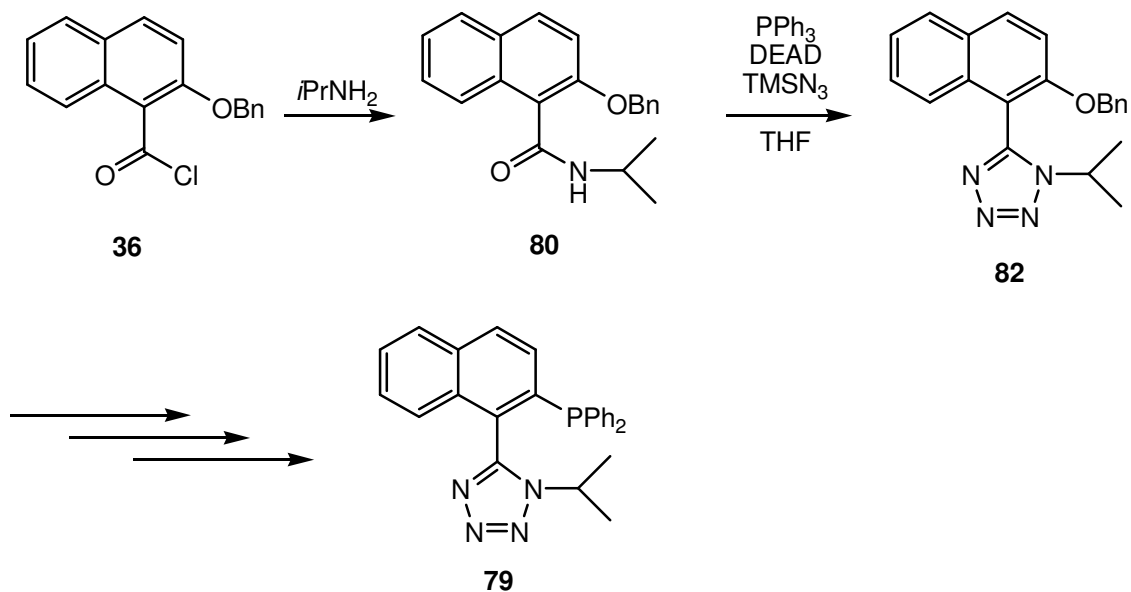


Abbildung 161

Im Folgenden wurden weitere Imidazolsysteme, nun aber auf Prolinbasis, entwickelt. Durch eine recht einfache Synthesestrategie konnten die *P,N*-Liganden **93**, **94a**, **94b** und **94c** hergestellt werden.

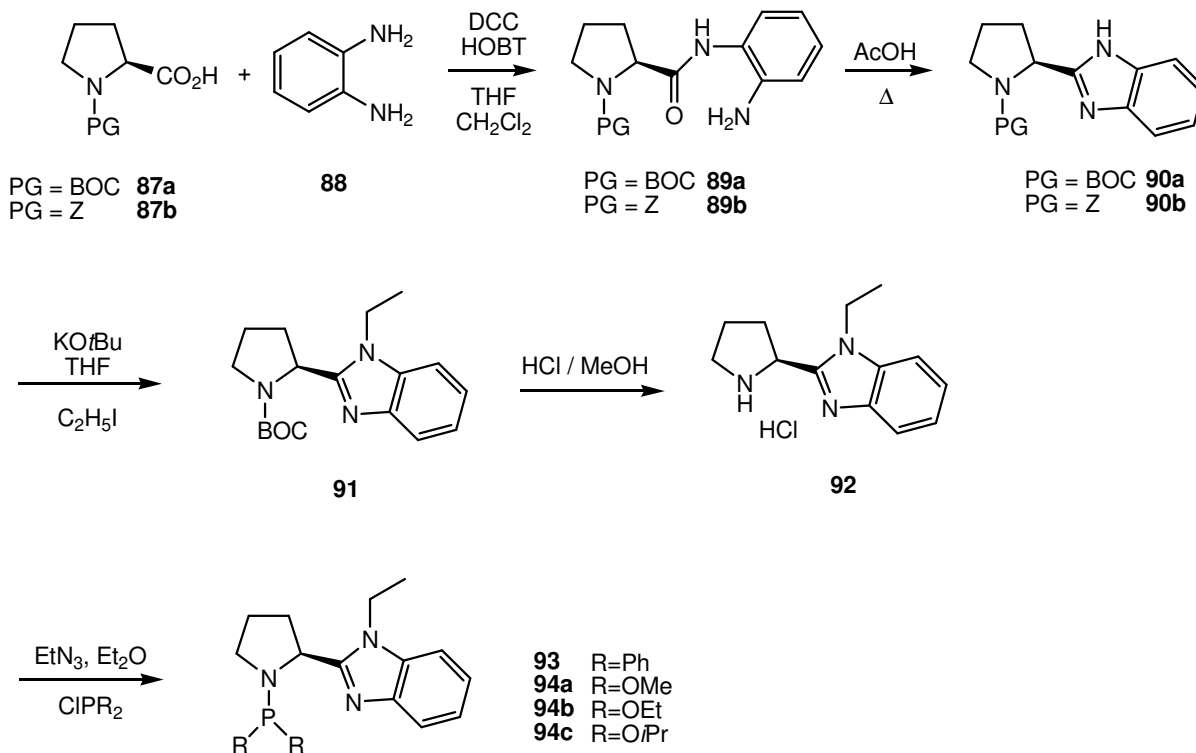


Abbildung 162

Diese Liganden waren in der Lage, die asymmetrische, allylische Alkylierung (s. Abbildung 155) von **100** mit Dimethylmalonat mit bis zu 74% Enantiomerenüberschuss zu katalysieren. In der asymmetrischen Hydroborierung von Styrol mit Catecholboran konnten immerhin noch Enantiomerenüberschüsse bis zu 50% ee erreicht werden. Der Umsatz betrug allerdings nur 50%.

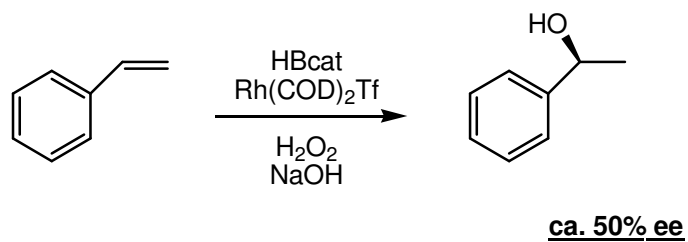
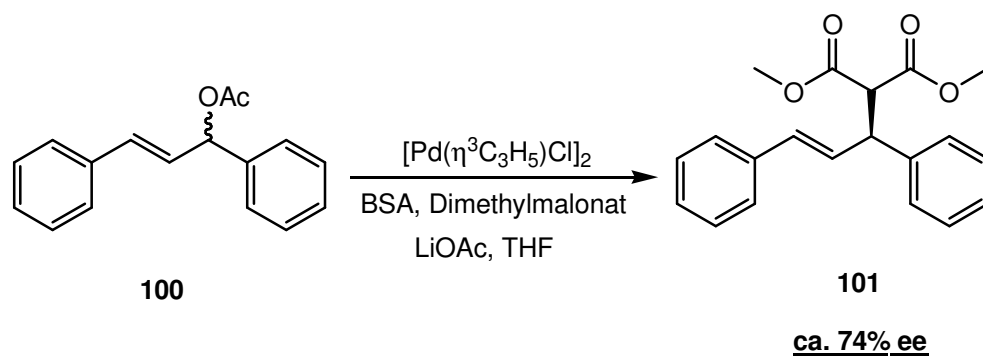


Abbildung 163

5. EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messmethoden:

Die Reaktionen mit feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in inertisierten, geschlossenen Systemen mit Druckausgleich unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Der Verlauf der Reaktionen wurde in der Regel mittels Dünnschichtchromatographie und teilweise Gaschromatographie verfolgt (siehe auch chromatographische Methoden).

Bei der Standardaufarbeitung wurde die organische Phase nach wässriger Extraktion, falls nicht anders angegeben, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und anschließend an einem Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingengt. Lösungsmittelreste wurden im Folgenden im Hochvakuum entfernt. Zur Extraktion wurden fast ausschließlich destillierte Lösungsmittel verwendet.

Es wurden die im Folgenden aufgeführten Geräte und Materialien eingesetzt:

IR-Spektroskopie:

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem FT-IR-Spektrometer Avatar 360 der Firma Nicolet. Zur Beschreibung der Intensitäten der angegebenen Absorptionsbanden werden die Symbole s (stark), m (mittel) sowie w (wenig intensiv) verwendet.

Massenspektrometrie:

Für die Aufnahme der Massenspektren wurde ein Varian MAT 311 A eingesetzt.

Kernresonanzspektroskopie:

Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Gerät ARX 400 der Firma Bruker aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Protonen- und Kohlenstoffspektren sind als δ -Werte bezogen auf das verwendete Lösungsmittel als interner Standard angegeben. Die Verschiebung der ^{31}P -NMR-Spektren beziehen sich auf 85 %ige Phosphorsäure, die ^{19}F -NMR-Spektren auf CFCl_3 als externer Standard. Zur Beschreibung der Signalmultiplizität werden die Symbole s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), Ψ t (Pseudotriplett), q (Quartett),

quin. (Quintett), sext. (Sextett), sept. (Septett) und m (Multiplett) verwendet. Die Wasserstoff- und Kohlenstoffatome wurden durch Aufnahme von 2-D-COSY-Spektren (^1H - ^1H und ^1H - ^{13}C) sowie DEPT-Spektren zugeordnet. Die Nummerierung der Kohlenstoff- und Wasserstoffatome entsprechen in der Regel nicht den geltenden IUPAC-Regeln.

Chromatographische Verfahren:

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumfolien der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte über Fluoreszenzlöschung im UV-Licht der Wellenlängen 254 und 360 nm, Anfärben in einer Iod-Kammer und Besprühen mit einer Lösung von Vanillin in Schwefelsäure (1:100) oder Phosphormolybdänsäurehydrat (in EtOH) und anschließendes Erwärmen mittels Heißluftföhn.

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40 bis 63 μm) der Firma Merck, Darmstadt eingesetzt. Das Massenverhältnis von zu trennendem Substanzgemisch zu Adsorptionsmittel betrug im Allgemeinen 1:100, der Säulendurchmesser je nach Substanzmenge, 15 bis 40 mm und die Füllhöhe 20 bis 50 cm. Die eingesetzten Elutionsgemische werden an entsprechender Stelle angegeben.

Zur analytischen Gaschromatographie wurde ein Shimadzu GC-1A mit einer Kapillarsäule SE 52 (l=25 m) eingesetzt. Die Injektortemperatur betrug 250° C, die Detektortemperatur betrug 280° C. Als Trägergas wurde Wasserstoff (Druck 0.5 bar) benutzt. Die verwendeten Temperaturprogramme sind an den entsprechenden Stellen angegeben.

In der analytischen HPLC wurde für die Enantiomerentrennung die chirale Säule Chiracel OD-R verwendet. Als Eluent wurde ein Gemisch Acetonitril / Wasser 60:40 eingesetzt. Für die Trennung von Diastereomeren wurde die Säule Phenomenex C18 Aqua verwendet. Hier wurde als Eluent ein Gemisch Methanol / Wasser 80:20 eingesetzt. Die Trennungen wurden auf einem Merck Lachrom-System (Pumpe L7100, UV-Integrator L7400, Windows basiertes Integrationsprogramm) durchgeführt.

Schmelzpunktbestimmung:

Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren mit einem Gerät MFB-595 der Firma Gallenkamp bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Optische Rotation:

Die gemessenen Drehwerte wurden mit einem Gerät der Firma Perkin Elmer, Typ Polarimeter 241 bestimmt. Der in der Formel zur Berechnung des spezifischen Drehwertes $[\alpha] = 100 \times \alpha / (l \times c)$ auftretende Betrag für c beziffert die Konzentration der vermessenden Lösung in einer Einheit von Gramm je 100 ml Lösung [g / 100 ml]. Die Größe l ist die Küvettenlänge und wird in dm gemessen. Der spezifische Drehwert besitzt die Dimension $10^{-1} \text{ Grad cm}^2 \text{ g}^{-1}$ und wird folgend nicht mit aufgeführt.

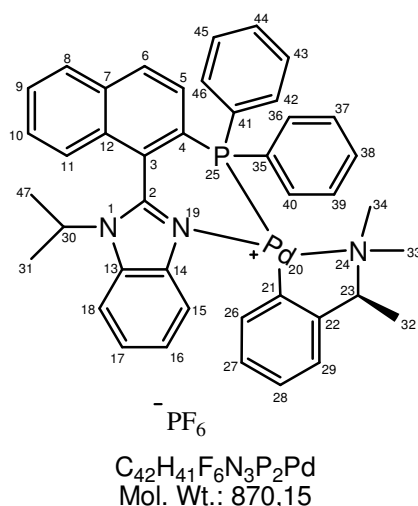
Röntgenstrukturen:

Die Datensammlung erfolgte an einem automatischen Vierkreisdiffraktometer P4 der Firma Siemens unter Verwendung von MoK_α -Strahlung ($\lambda=0.71073\text{\AA}$). Die Kristallstrukturen wurden mit dem Programm ShellXS86 gelöst und mit ShellXL93 verfeinert.

5.2 Vorschriften zu Kapitel 3.1

Synthese von **11**

1 g (+)-Di- μ -chlorobis[2-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-*C,N*]dipalladium (1.72 mmol) (**63**) und 1.62 g 2-(2-Diphenylphosphanyl-naphthalen-1-yl)-1-isopropyl-1*H*-benzimidazol (**rac-1**) (3.44 mmol) werden in 100 ml entgastem Methanol gerührt, bis sich alles gelöst hat. Es wird eine Lösung von 630 mg (3.44 mmol) Kaliumhexafluorophosphat in 110 ml entgastem Wasser zugegeben, wobei das Produkt gelb ausfällt. Nach 60 min wird abgesaugt und der enthaltene Feststoff am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 2.7 g (90 %) **11** als gelbes Pulver. Durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 / EtOH erhält man eines der beiden Diastereomere als Reinsubstanz.



11

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.59 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-31/47), 1.37 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-32), 1.68 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-31/47), 2.69 (d, $^3J = 3.05$ Hz, 3 H; H-33/34), 2.81 (d, $^3J = 3.05$ Hz, 3 H; H-33/34), 3.89 (m, 1 H; H-30), 4.82 (q, $^3J = 6.61$ Hz, 1 H; H-23), 6.08 (m, 1 H), 6.43 (m, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.98-7.03 (m, 2 H), 7.14 (m, 2 H), 7.27-7.35 (m, 4 H), 7.43-7.59 (m, 6 H), 7.76 (m, 3 H), 8.12 (m, 3 H),

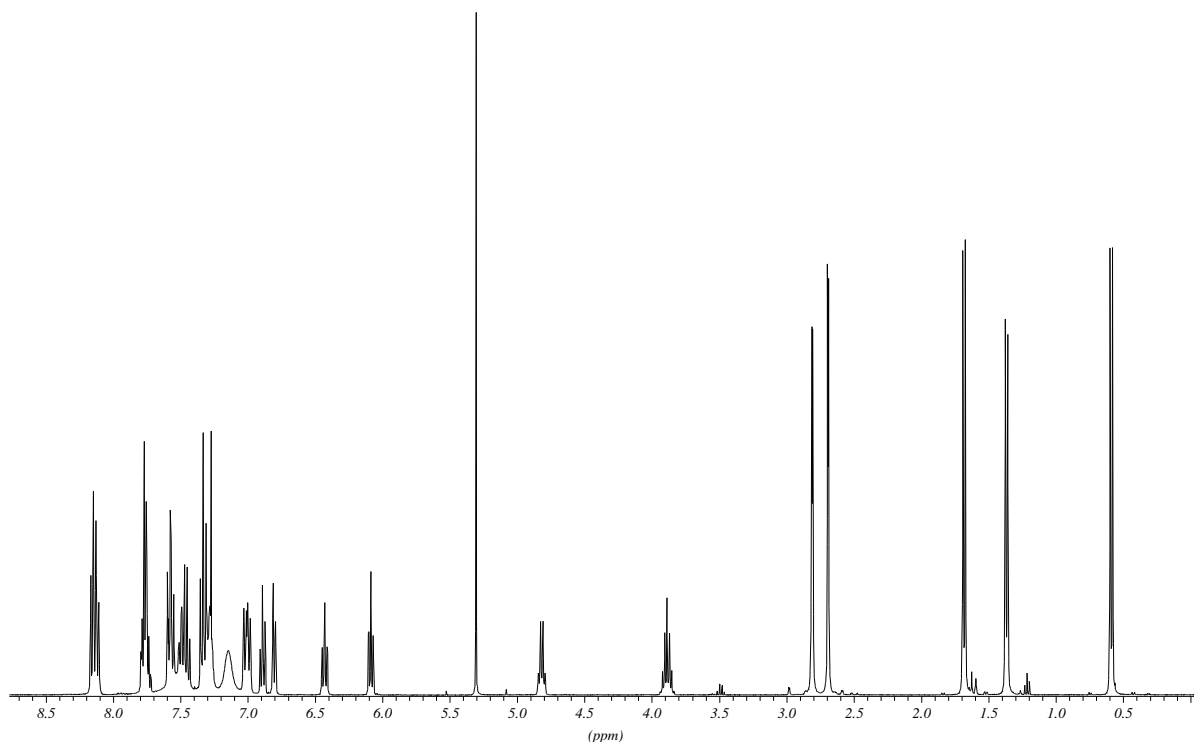


Abbildung 164: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von (*S,S_a*)-11

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.04 (C-32), 20.15, 20.51 (C-31, C-47), 42.58, 42.60, 48.52, 48.55 (C-33, C-34), 50.78 (C-30), 72.02, 72.04 (C-23), 113.99, 117.42, 122.13, 123.54, 124.06, 124.44, 124.82, 125.14, 125.46, 125.59, 125.65, 125.95, 126.79, 126.85, 128.44, 128.55, 129.11, 129.20, 129.29, 130.11, 130.22, 131.75, 131.83, 131.97, 132.09, 132.17, 132.49, 132.54, 133.71, 134.10, 135.12, 135.23, 138.25, 138.35, 140.16, 149.24, 149.31, 152.01, 154.76

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ 39.14, 143.14 (sept., $J = 712.44$ Hz, PF_6^-)

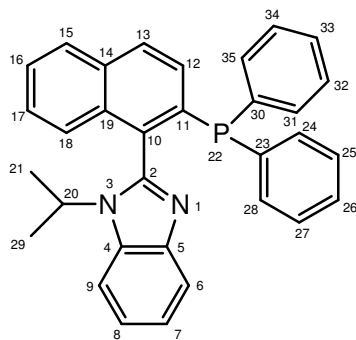
IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3440, 3065, 2985, 1635, 1456, 1437, 1406, 1101, 840, 747, 557

ESI-HR-MS: berechnet: 720.2088

gefunden: 720.2085

Synthese von (*S_a*)-1

270 mg (*S,S_a*)-11 (0.31 mmol) und 247 mg Bisdiphenylphosphinoethan (0.62 mmol) werden in 20 ml CH₂Cl₂ 24 h gerührt. Die Lösung wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand chromatographisch [Tol/EE 5:1] aufgereinigt. Man erhält so 145 mg (98 %) (*S_a*)-1 als weißes Pulver mit einem Enantiomerenverhältnis von 96:3 (94 % ee).



C₃₂H₂₇N₂P
Mol. Wt.: 470,54

(*S_a*)-1

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.44 (d, ³J = 7.12 Hz, 3 H; H-21, H-29), 1.48 (d, ³J = 7.12 Hz, 3 H; H-21, H-29), 4.20 (sept., ³J = 6.90 Hz, 1 H; H-20), 7.2-7.3 (m, 15 H), 7.51 (m, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.8-7.9 (m, 3 H),

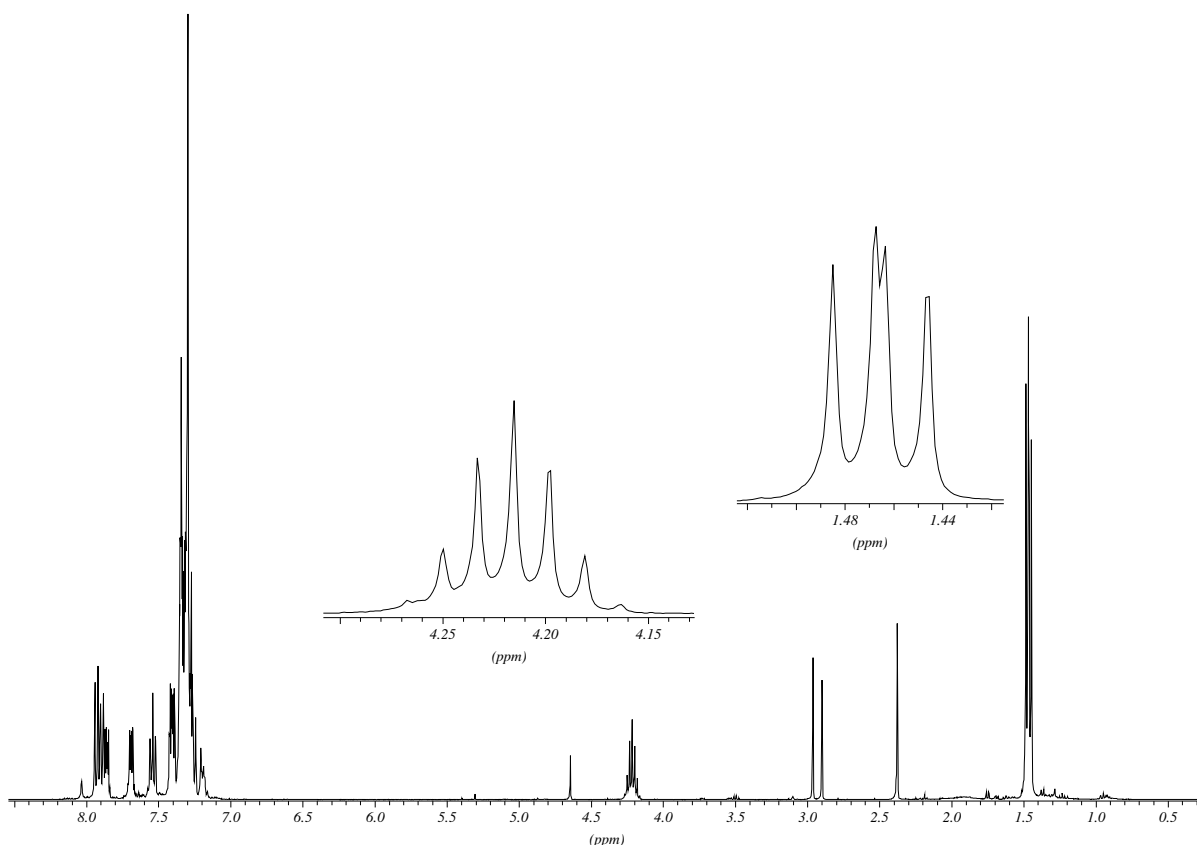


Abbildung 165: ^1H -NMR Spektrum von (S_a)-1

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 21.1, 21.7 (C-21, C-29), 49.2 (C-20), 112.1, 120.7, 121.1, 121.7, 122.2, 126.1, 127.1, 127.3, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 129.9, 130.0, 132.7, 133.1, 133.3, 133.4, 136.8, 137.4, 137.6, 144.2, 151.5

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ -13.05

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3050, 2970, 1450 (C-P)

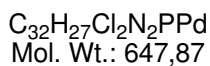
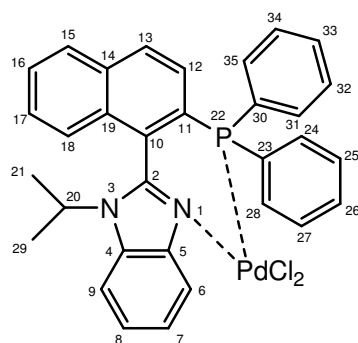
MS (70eV), m/z (%): 470 (15), 351 (25), 273 (50), 213 (50)

EI-HR-MS: berechnet: 486.1861
 gefunden: 486.1844

$[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2)

Synthese des Palladiumchlorid-Komplexes **9**

760 mg (1.6 mmol) **rac-1** werden in 60 ml Dichlormethan gelöst und mit 791 mg (2.4 mmol) K_2PdCl_4 versetzt. Nach 12 h Rühren wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das entstandene gelbe Pulver wird in heißem Diethylether verrührt und abfiltriert. Man erhält so 800 mg (80 %) **9** als gelbes Pulver.



9

1H -NMR (DMSO): δ 0.50 (d, 3H, $^3J=6.6$ Hz, H-21, H-29), 1.64 (d, 3H, $^3J=6.6$ Hz, H-21, H-29), 3.90 (sept. 1H, H-20), 7.1-7.4 (m, 8H), 7.5-7.8 (m, 8H), 7.90 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.78 (d, 1H)

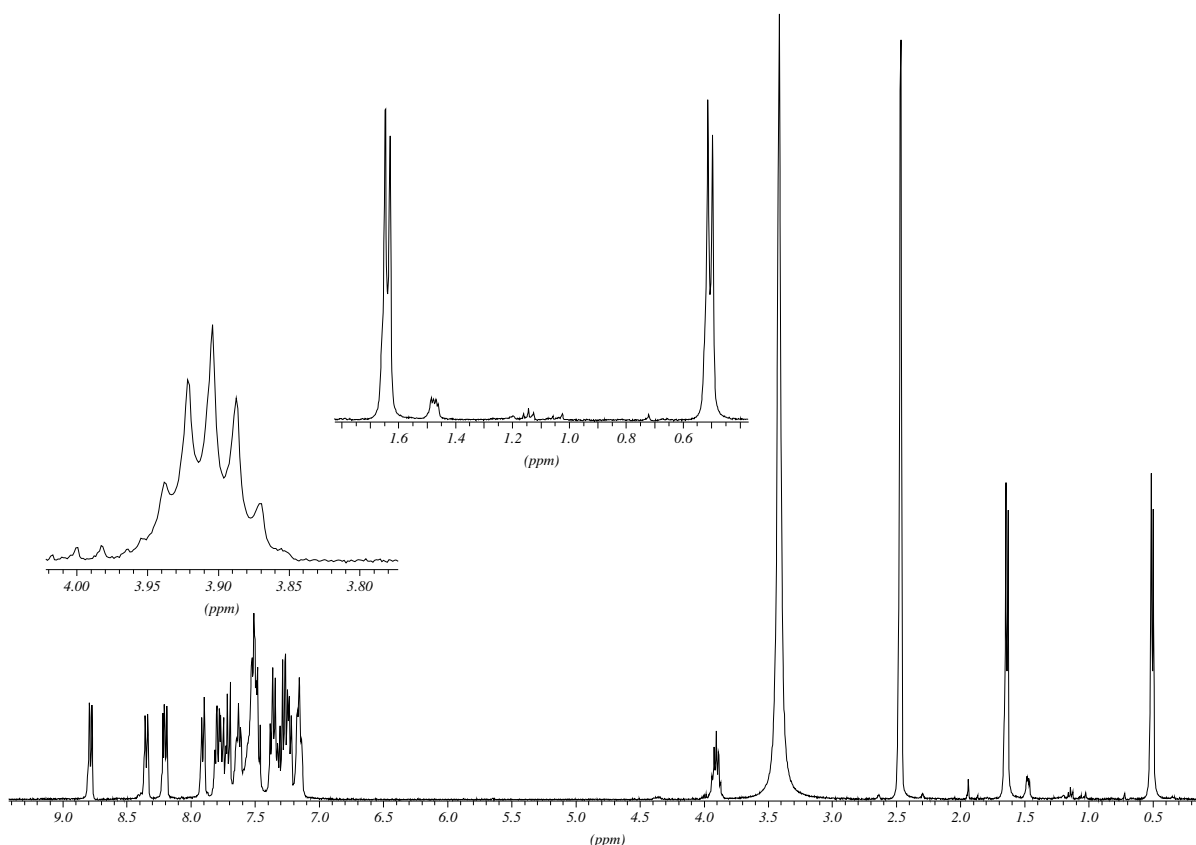


Abbildung 166: ^1H -NMR Spektrum von **9**

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 19.43, 20.08 (C-21, C-29), 51.14 (C-20), 113.46, 121.83, 122.41, 123.71, 124.64, 124.74, 125.01, 126.36, 128.06, 128.18, 128.81, 128.93, 129.13, 129.20, 129.54, 130.37, 130.49, 131.15, 131.96, 132.24, 132.43, 133.78, 134.01, 134.63, 134.73, 139.90

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 31.95

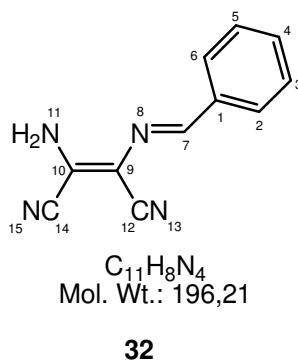
IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3454, 3054, 2987, 1620, 1455, 1436, 1410, 1101, 748, 715, 701, 693

MS (70eV), m/z (%): 470 (2.7, M-PdCl₂), 428 (12), 427 (57), 285 (12), 273 (16), 214 (11), 183 (11), 112 (16), 77 (17), 44 (18), 43 (18), 41 (12), 38 (30), 36 (100), 35 (13)

5.3 Vorschriften zu Kapitel 3.2

Synthese von 2-Amino-3-(benzyliden-amino)-but-2-endinitril **32**

20 g (185 mmol) Diaminomalonitril **31** werden in 60 ml Methanol gelöst. Man gibt 18.6 ml (19.5 g, 185 mmol) Benzaldehyd zu und lässt 24 h rühren. Das entstandene Produkt wird abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 26.4 g (72 %) **32** als braunes Pulver.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ 7.40-7.50 (m, 3 H; H-3, H-4, H-5), 7.88 (s, 2 H; NH_2), 7.97-8.02 (m, 2 H; H-2, H-6), 8.24 (s, 1 H; H-7)

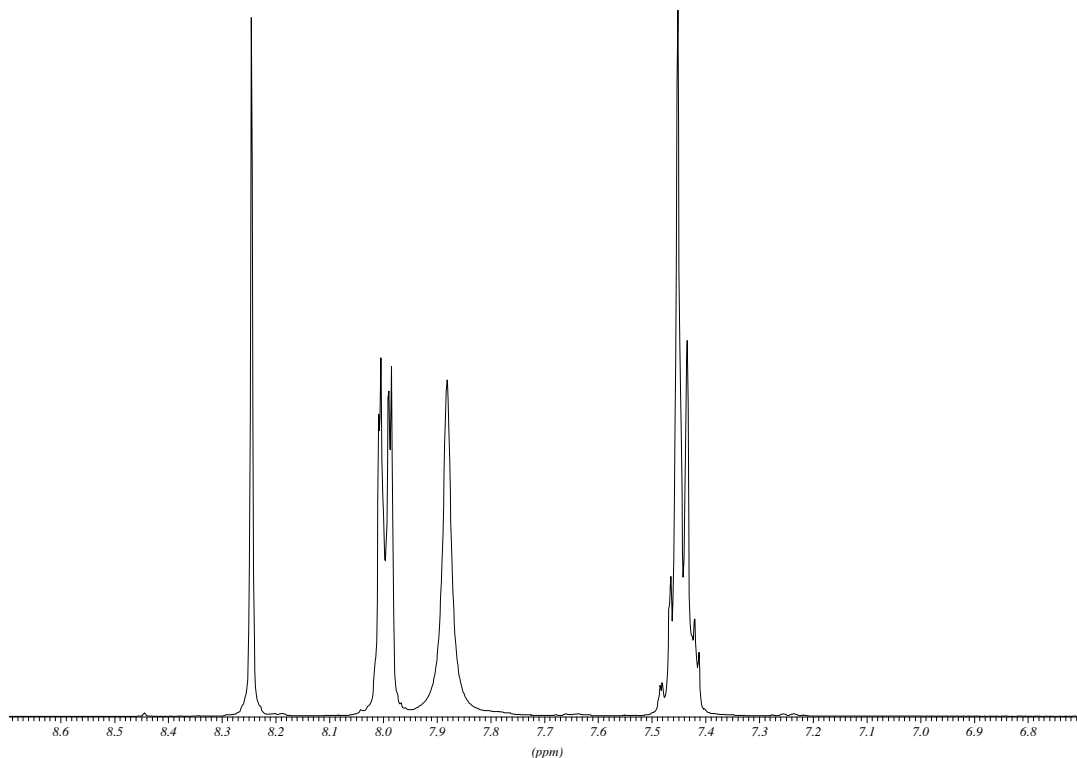


Abbildung 167: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **32**

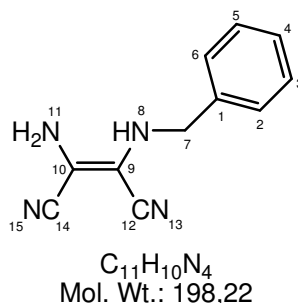
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): δ 102.6 (C-10), 113.6 (C-12), 114.3 (C-14), 126.9 (C-9), 128.6 (C-2, C-6), 128.9 (C-3, C-5), 131.4 (C-4), 135.4 (C-1), 155.0 (C-7)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3407, 3296, 3195, 2359, 2238, 2204, 1607, 1579, 1376

MS (70eV), m/z (%): 197 (6), 196 (64), 195 (49), 119 (100), 116 (13), 115 (12), 104 (20), 90 (18), 89 (38), 78 (94), 77 (45), 63 (10), 51 (13)

Synthese von 2-Amino-3-benzylamino-but-2-enedinitril **33**

26.4 g (134.7 mmol) **32** werden in 300 ml Methanol und 450 ml THF gelöst. Man gibt portionsweise 5.1 g (134.7 mmol) NaBH_4 zu. Man lässt 48 h rühren und gießt dann die Reaktionslösung auf 150 ml Eiswasser. Die organische Phase wird eingeeengt, der entstandene Feststoff abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 24.4 g (92 %) **33** als braunes Pulver.



33

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.22 (d, $^3J = 6.10$ Hz, 2 H; H-7), 4.73 (s, 2 H; NH_2), 5.21 (s, 1 H; NH), 7.20-7.30 (m, 5 H; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6)

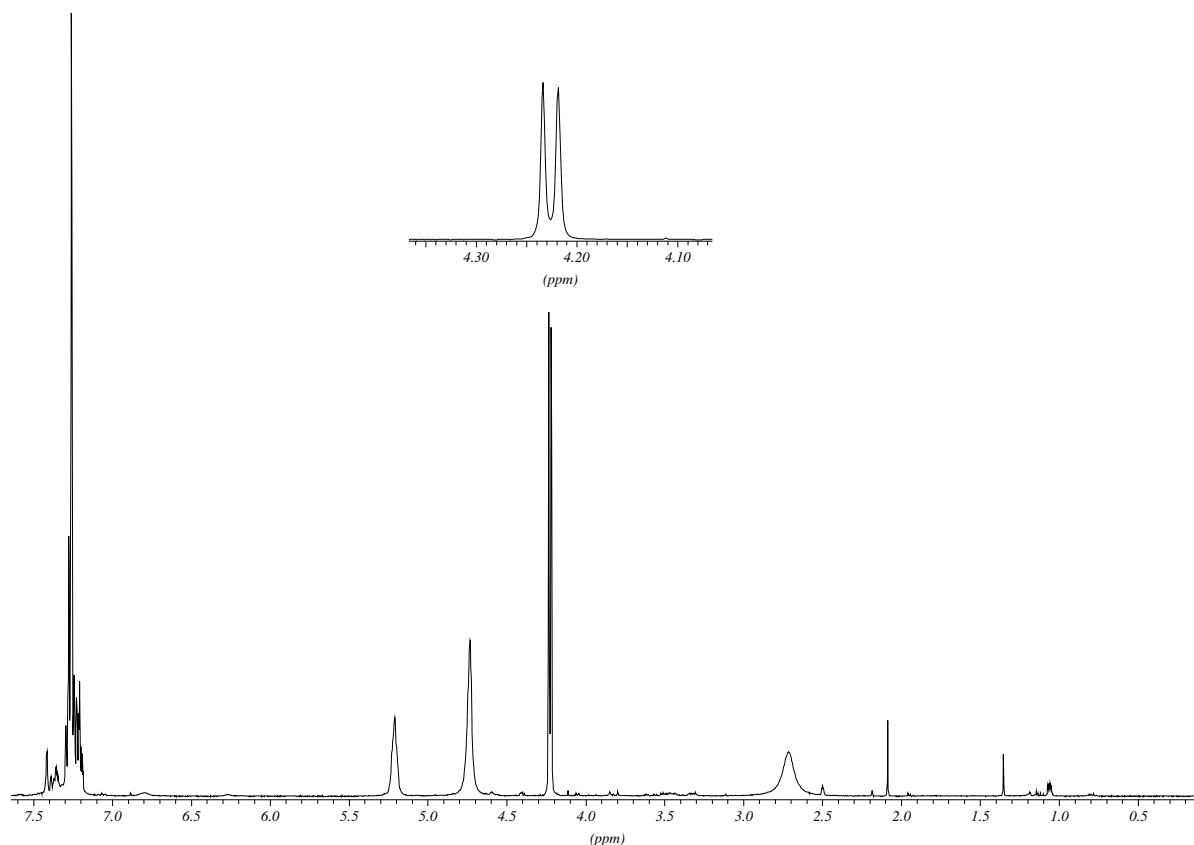


Abbildung 168: ^1H -NMR Spektrum von **33**

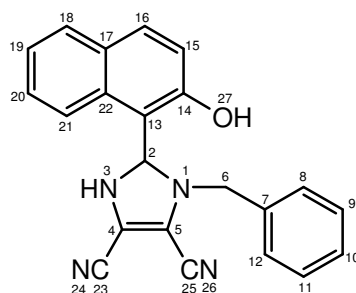
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 54.66 (C-7), 112.52 (C-9), 114.55 (C-14), 120.02 (C-12), 121.50 (C-10), 132.42, 133.33 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 143.55 (C-1)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3431, 3346, 3028, 2933, 2360, 2342, 2208, 1623, 1603,

MS (70eV), m/z (%): 198 (16), 119 (30), 92 (18), 91 (100), 89 (13), 78 (26), 77 (15), 65 (27), 40 (13)

Synthese von 1-Benzyl-2-(2-hydroxy-naphthalen-1-yl)-1H-imidazol-4,5-dicarbonitril **39**

24.4 g (123.2 mmol) **33** werden in 400 ml Methanol gelöst. Man gibt 21.2 g (123.2 mmol) 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd zu und hält 8 h auf Rückfluss. Nach Abkühlen saugt man den entstandenen Feststoff ab und trocknet am Hochvakuum. Man erhält 30 g (69 %) **39** als grün-braunen Feststoff.



$C_{22}H_{16}N_4O$
Mol. Wt.: 352,39

39

1H -NMR (DMSO): δ 4.66 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 2 H; H-6), 5.91 (m, 1 H; H-2), 7.13 (d, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.41 (m, 3 H), 7.59 (m, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 9.44, 13.00 (NH, OH)

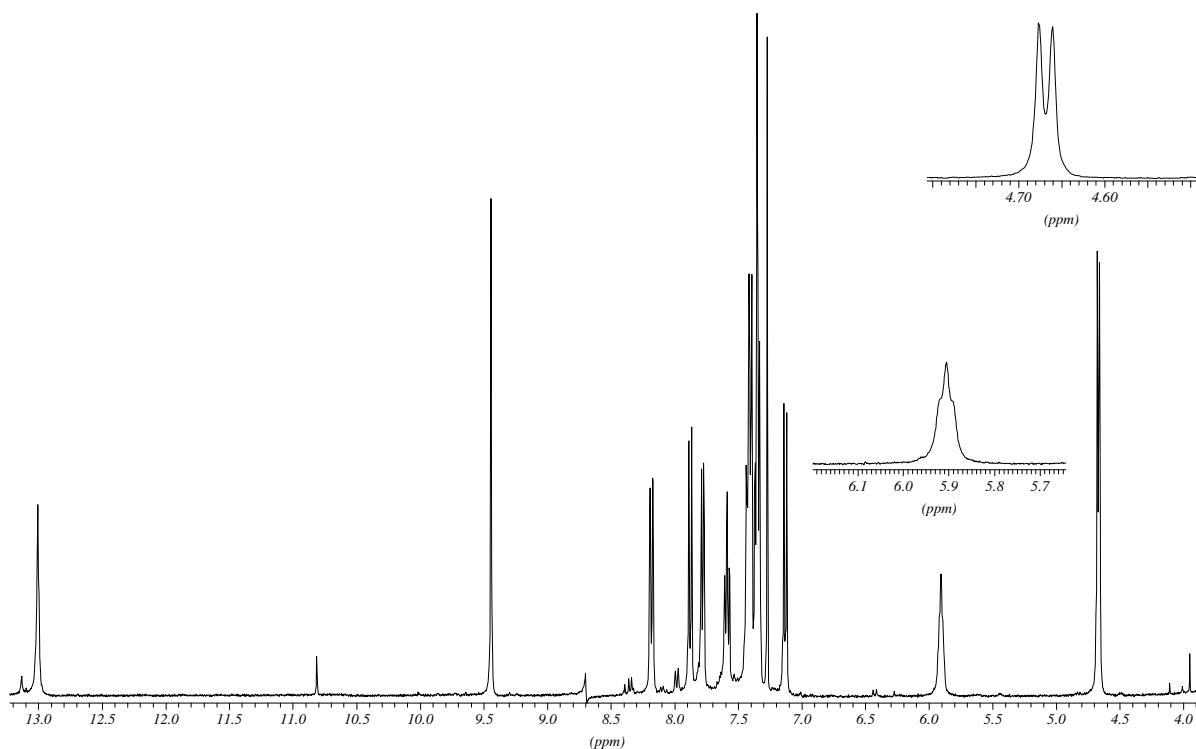
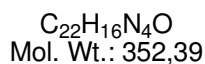
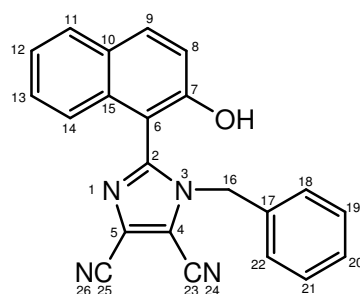


Abbildung 169: 1H -NMR Spektrum von **39**

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 50.39 (C-6), 50.66 (C-2), 105.82, 109.75, 112.34, 112.84, 118.57, 119.81, 124.44, 125.58, 127.38, 128.25, 128.44, 128.65, 129.18, 129.34, 132.35, 136.46, 136.60, 157.19, 161.46 (s, 1 C)

Synthese von 1-Benzyl-2-(2-hydroxy-naphthalen-1-yl)-1H-imidazol-4,5-dicarbonitril **40**

30 g (85 mmol) **39** und 30 g Braunstein werden 48 h in 500 ml Benzol am Wasserabscheider auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Braunstein-Produkt-Gemisch abgesaugt und im Soxhlett-Extraktor mit Toluol 48 h extrahiert. Nach Abkühlen und Absaugen der Toluolphase erhält man 2.1 g (7 %) **40** als rote schwerlösliche Kristalle.

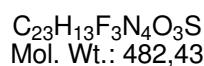
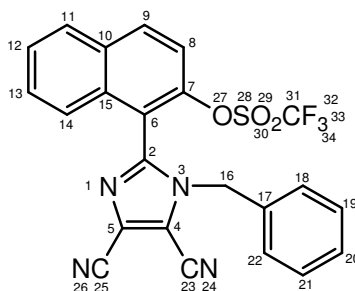


40

MS (70eV), m/z (%): 352 (2), 351 (14), 350 (57), 348 (11), 319 (12), 207 (13), 180 (58), 170(18), 169 (18), 157 (76), 156 (100), 128 (71), 127 (14), 115 (18), 105 (10), 104 (24), 91 (17), 44 (29)

Synthese von 1-(1-Benzyl-4,5-dicyano-1H-imidazol-2-yl)naphthalen-2-yl-trifluoromethansulfonat **41**

200 mg **40** (0.57 mmol) und 209 mg 4-DMAP (1.7 mmol) werden in 2 ml Dichlormethan aufgeschlämmt und im Eisbad auf 0° C gekühlt. Man gibt 241 mg (144 µl, 0.86 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung wird dreimal mit 20 ml 1N Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man so 120 mg (44 %) **41** als braunen schwerlöslichen Feststoff.



41

MS (70eV), m/z (%): 482 (30, M⁺), 414 (14), 350 (12), 349(49), 271(21), 231 (11), 208 (15), 207 (100), 181 (35), 180 (41), 157 (13), 156 (10), 144 (10)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1 (Darstellung von Aminosäuremethylester-Hydrochlorid)

15 mmol Aminosäure werden in 120 ml Dimethoxypropan gelöst. Nach Zugabe von 15 ml konz. Salzsäure lässt man 24 h bei RT rühren. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand heftig in 100 ml Diethylether gerührt. Der Rückstand wird abgesaugt und mit Diethylether weiß gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 2 (Reduktive Aminierung von Aminosäuren bzw. Aminosäurederivaten)

24 mmol Aminosäure bzw. Aminosäurederivat werden in 25 ml Methanol aufgeschlämmt. Man gibt 1.1 g (17.5 mmol) Na(CN)BH₃ und 1.97 ml (26.5 mmol) Aceton zu. Nach 8 h Rühren bei RT wird abgesaugt und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält einen weißen Feststoff.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 3 (Aminolyse von Aminosäuremethylestern)

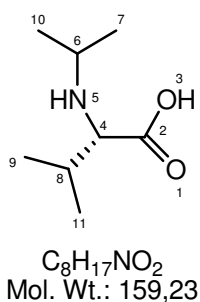
4.8 mmol Aminosäuremethylester werden in 5 ml konz. Ammoniaklösung für 48 h gerührt. Die klare Lösung wird eingeeengt und der Rückstand in Ethanol verrührt. Das Produkt wird abgesaugt und am HV getrocknet. Man erhält einen weißen Feststoff.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 4 (Reduktion von Aminosäureamiden)

3.15 mmol Aminosäureamid werden in 15 ml THF aufgeschlämmt und auf 0 °C gekühlt. Es werden vorsichtig 826 mg LiAlH_4 zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird wieder auf 0 °C gekühlt und mit 1N Natronlauge und Wasser gequenched. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein klares Öl.

Synthese von *N*-Isopropyl-L-valin **23c**

Nach AAV 2 wird 10 g L-Valin in 100 ml Methanol mit 3.8 g $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ und 7 ml Aceton umgesetzt. Man erhält 8.2 g **23c** als weißen Feststoff.

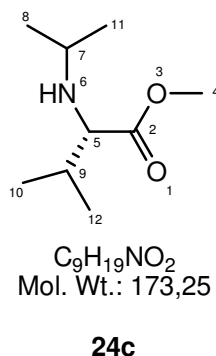
**23c**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]: 0.93 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-9/H-11), 0.95 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-9/H-11), 1.22 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-7/H-10), 1.26 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-7/H-10), 2.13 (m, 1 H; H-8), 3.31 (sept. 1 H; H-6), 3.44 (d, $^3J = 4.58$ Hz, 1 H; H-4), 4.66 (breit, NH, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 19.74, 19.86 (C-9, C-11), 20.13, 21.25 (C-7, C-10), 31.67 (C-8), 53.60 (C-6), 67.91 (C-4), 175.46 (C-2)

Synthese von N-Isopropyl-L-valinmethylester-Hydrochlorid 24c

Nach AAV 1 werden 3 g N-Isopropyl-L-Valin (**23c**) in 150 ml Dimethoxypropan und 20 ml konz. Salzsäure umgesetzt. Man erhält 2.5 g (77 %) **24c** als weißes Pulver.



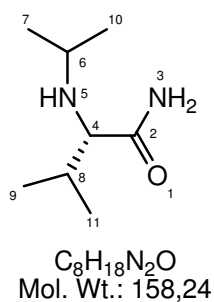
1H -NMR (CDCl₃): δ 0.96 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-10/H-12), 1.03 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-10/H-12), 1.28 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-8/H-11), 1.33 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-8/H-11), 2.48 (m, 1 H; H-9), 3.22 (s, 3 H; H-4), 3.26 (m, 1 H; H-7), 3.57 (d, $^3J = 3.56$ Hz, 1 H; H-5)

^{13}C -NMR (CDCl₃): δ 17.02, 19.35 (C-10/C-12), 17.73, 19.28 (C-8/C-11), 28.73 (C-9), 49.22 (C-4), 50.65 (C-7), 62.48 (C-5), 168.91 (C-2)

MS (70eV), m/z (%): 159 (M-CH₃), 144 (8), 116 (83), 114 (100), 98 (14), 74 (69), 72 (70), 55 (31), 44 (12), 43 (39), 38 (22), 36 (75)

Synthese von N-Isopropyl-L-valinamid 15

Nach AAV 3 wird 1 g N-Isopropyl-L-Valinmethylester-hydrochlorid (**24c**) in 5 ml konz. Ammoniak-Lösung umgesetzt. Man erhält 660 mg (80 %) weißen Feststoff.

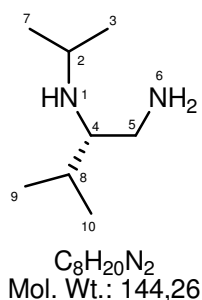
**15**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.98 (m, 6H, H-9, H-11), 1.27 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3H, H-7, H-10), 1.30 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3H, H-7, H-10), 2.18 (m, 1H, H-8), 3.36 (m, 1H, H-6), 3.49 (d, $^3J = 3.56$ Hz, 1H, H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 19.76, 20.17 (C-9, C-11), 19.88, 21.24 (C-7, C-10), 31.69 (C-8), 53.74 (C-6), 67.93 (C-4), 175.36 (C-2)

Synthese von (*S*)-*N*-Isopropyl-3-methylbutan-1,2-diamin **20**

Nach AAV 4 werden 545 mg **15** in 15 ml THF mit 826 mg LiAlH_4 umgesetzt. Man erhält 330 mg (67 %) **20** als weißes Pulver.

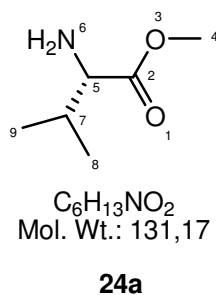
**20**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.88 (d, 3H, $^3J = 7.12$ Hz, H-9 / H-10), 0.94 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3H, H-9 / H-10), 1.02 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3H, H-3 / H-7), 1.05 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3H, H-3 / H-7), 1.76 (m, 2H, H-8), 2.44 (m, 1H, H-4), 2.88 (m, 1H, H-2), 3.22 (m, 1H, H-5), 3.52 (m, 1H, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 18.30, 19.44 (C-9 / C-10), 23.48, 23.74 (C-3 / C-7), 29.73 (C-8), 46.48 (C-2), 60.88 (C-5), 61.22 (C-4)

Synthese von L-Valinmethylester-Hydrochlorid **24a**

Nach AAV 1 werden 3 g L-Valin **23a** in 150 ml Dimethoxypropan und 20 ml konz. Salzsäure umgesetzt. Man erhält 3.4 g (80 %) **24a** als weißes Pulver.



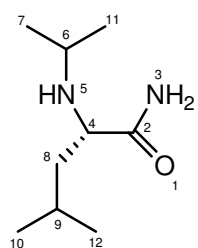
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ 0.89 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-8, H-9), 0.94 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-8, H-9), 2.17 (m, 1 H; H-7), 3.69 (s, 3 H; H-4), 3.75 (d, $^3J = 5.09$ Hz, 1 H; H-5), 8.65 (breit; NH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): δ 17.54, 18.52 (C-8/C-9), 29.26 (C-7), 52.59 (C-4), 57.33 (C-5), 169.10 (C-2)

MS (70eV), m/z (%): 131 (M-HCl), 88 (28), 72 (100), 56 (11), 55 (29), 38 (10), 36 (34)

Synthese von N-Isopropyl-L-leucinamid **16**

Nach AAV 2 wird 1 g L-Leucinamid-Hydrochlorid (**14**) in 7 ml Methanol mit 265 mg $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ und 492 μl Aceton umgesetzt. Man erhält 1.2 g **16** als weißen Schaum.



$C_9H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 172,27

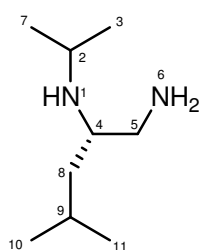
16

1H -NMR (CDCl₃): δ 0.94 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-10/H-12), 0.97 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-10/H-12), 1.16 (d, $^3J = 1.12$ Hz, 3 H; H-7/H-11), 1.18 (d, $^3J = 1.12$ Hz, 3 H; H-7/H-11), 1.50-1.60 (m, 2 H; H-8), 1.70 (m, 1 H; H-9), 2.99 (m, 1 H; H-6), 3.53 (m, 1 H; H-4), 4.77 (b; NH₂)

^{13}C -NMR (CDCl₃): δ 20.44, 22.15 (C-7/C-11), 22.71, 23.22 (C-10/C-12), 25.88 (C-9), 42.84 (C-8), 49.56 (C-6), 58.67 (C-4), 176.60 (C-2)

Synthese von (*S*)-*N*-isopropyl-4-methylpentan-1,2-diamin **21**

Nach AAV 4 werden 2.47 g (**16**) in 55 ml THF mit 3.80 g LiAlH₄ umgesetzt. Man erhält 1.4 g (62.5 %) **21** als klares Öl.



$C_9H_{22}N_2$
Mol. Wt.: 158,28

21

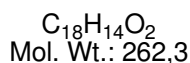
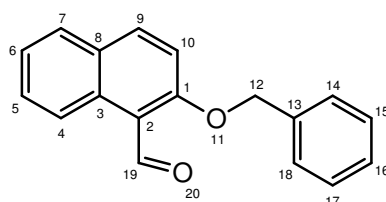
1H -NMR (CDCl₃): δ 0.88 (m, 6H, H-10, H-11), 1.02 (m, 6H, H-3, H-7), 1.21 (m, 2H, H-8), 1.62 (m, 1H, H-9), 2.45 (m, 1H, H-2), 2.56 (m, 1H, H-4), 2.73 (m, 2H, H-5)

^{13}C -NMR (CDCl₃): δ 22.77, 23.08 (C-10, C-11), 23.57, 23.64 (C-3, C-7), 24.90 (C-9), 42.80 (C-8), 45.37 (C-5), 45.78 (C-2), 54.42 (C-4)

5.4 Vorschriften zu Kapitel 3.3

Synthese von 2-Benzyloxy-naphthalin-1-carbaldehyd **35**

60 g 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**5**) (348 mmol) werden in 1500 ml Aceton gelöst. Es werden dann 53.1 g Kaliumcarbonat (384 mmol) und 59.6 g (348 mmol) Benzylchlorid zugefügt und die Mischung 4 h auf Rückfluss erhitzt. Man lässt erkalten, filtriert ab und befreit vom Lösungsmittel. Der Rückstand wird in 250 ml Ethanol verrührt, abgesaugt und mit Ethanol nachgewaschen. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 47 g (51.6 %) **35** als gelbes Pulver.



35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.33 (s, 2H; H-12), 7.30 – 7.50 (m, 7H, H-6, H-10, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18), 7.64 (Ψt , 1H; H-5), 7.77 (d, 1H; H-7), 8.03 (d, 1H; H-9), 9.31 (d, 1H; H-4), 10.99 (s, 1H; H-19)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 71.50 (C-12), 113.98 (C-10), 117.34 (C-2), 124.89, 124.99 (C-4, C-6), 127.34, 128.17, 128.37, 128.71, 128.76, 129.82 (C-5, C-6, C-7, C-8, C-15, C-16, C-17, C-18), 131.55 (C-3), 135.94 (C-13), 137.38 (C-9), 163.13 (C-1), 191.90 (C-19)

IR (Film): n [cm^{-1}] = 3083, 3060, 3034, 2941, 2875, 2798, 1667, 1619, 1512, 1436, 1343, 1244, 1154, 1053, 1022, 811, 750, 728, 694

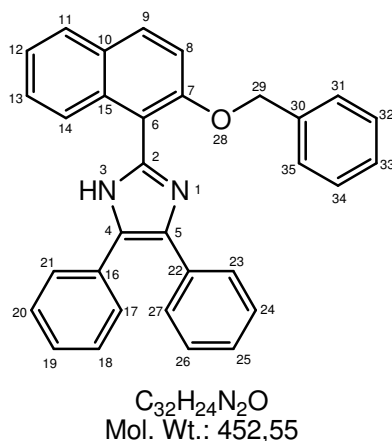
MS (70eV), m/z (%): 262 (M^+ , 34), 170 (12), 91 (100), 65 (13)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 5 (Kondensation des Aldehyds 35 mit einem Diketon)

9.5 mmol 2-Benzyloxy-naphthalin-1-carbaldehyd (**35**) und 14.3 mmol 1,2-Diketon werden mit 5.75 g Ammoniumacetat in 30 ml Eisessig 24 h Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen gibt man die Reaktionslösung auf Eiswasser und saugt die entstandene Suspension ab. Der Filtrerrückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Sollte sich das Produkt bei Eingießen in Eiswasser ölig abscheiden, so wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und mit ges. NaHCO_3 -Lösung gegengeschüttelt.

Synthese von 2-(2-Benzyloxy-naphthalin-1-yl)-4,5-diphenyl-1H-imidazol 54a

Nach AAV5 werden 15 g (57.3 mmol) 2-Benzyloxy-naphthalin-1-carbaldehyd **35** und 20 g (95.0 mmol) Benzil (**46**) mit 34.5 g Ammoniumacetat in 175.5 ml Eisessig umgesetzt. Man erhält 17 g (66 %) **54a** als braunen Feststoff.

**54a****DC [CH / EE 5:1]** $R_f = 0.16$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.21 (s, 2 H; H-29), 7.20 – 7.60 (m, 18 H), 7.78 – 7.90 (m, 2 H), 9.46 (d, 1 H)

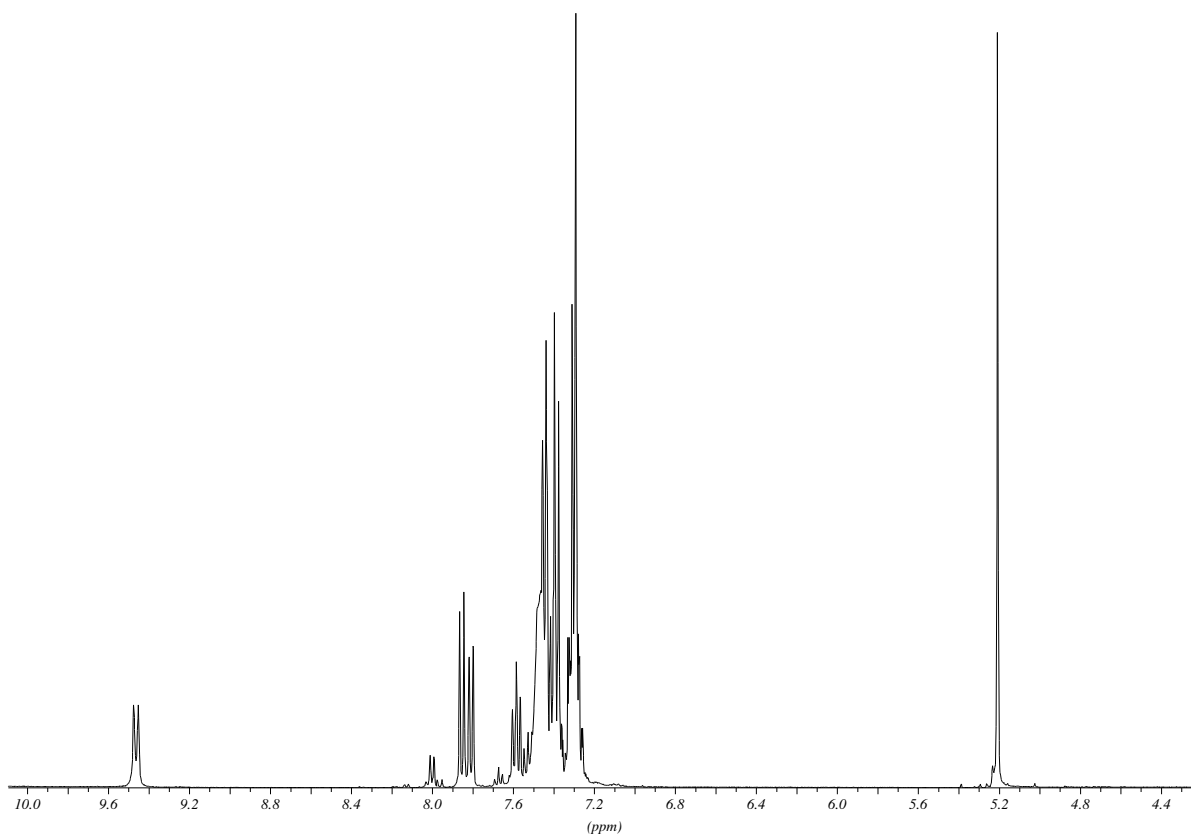


Abbildung 170: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **54a**

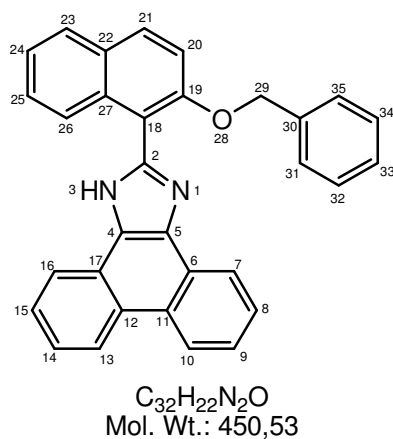
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 72.51 (C-29) 112.77, 114.35, 124.44, 126.98, 127.13, 127.60, 127.68, 127.92, 128.35, 128.43, 128.56, 128.91, 128.97, 129.86, 129.91, 130.93, 132.50, 136.05, 142.39, 154.24

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3420, 3056, 2932, 2360, 2342,

MS (70eV), m/z (%): 453 (19), 452 (57), 363 (13), 362 (100), 361 (89), 333 (23), 202 (10), 165 (14), 127 (15), 92 (11), 91 (31)

Synthese von 2-(2-Benzoyloxy-naphthalin-1-yl)-1H-phenanthro[9,10-d]imidazol **54b**

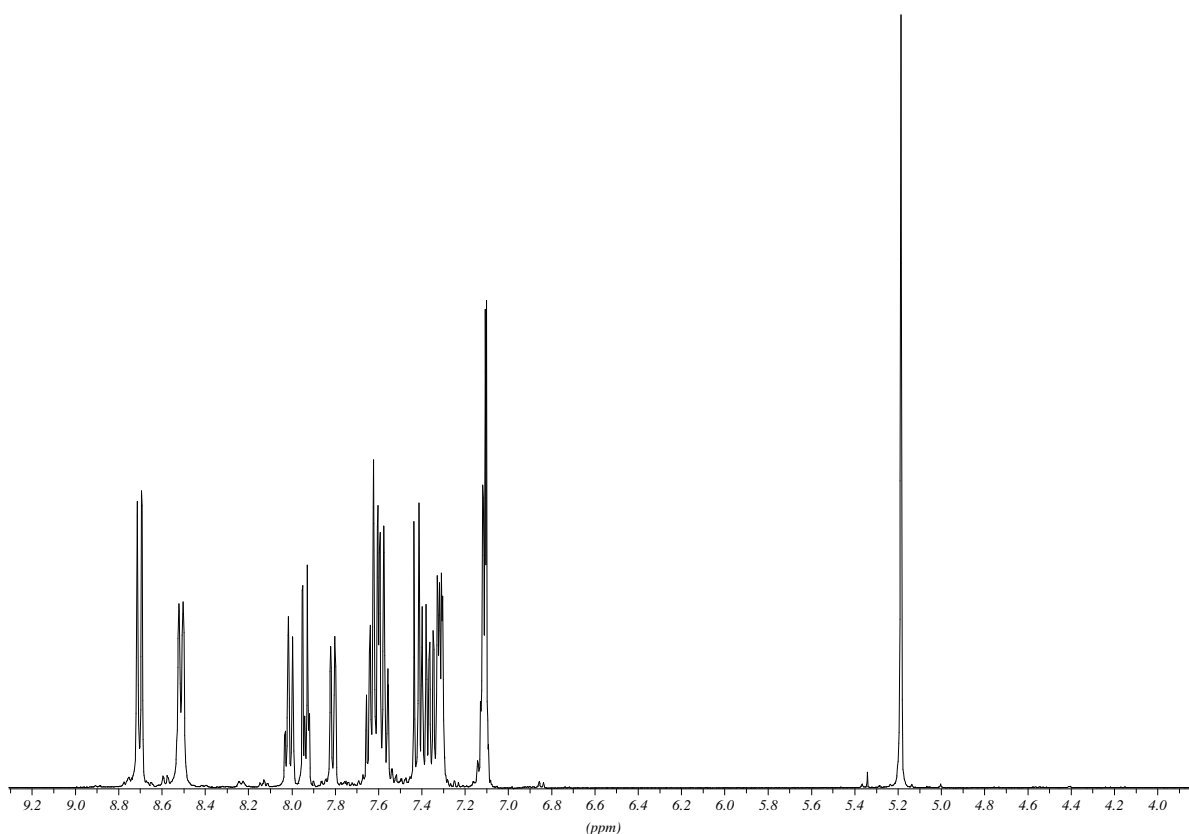
Nach AAV5 werden 2.5 g 2-Benzoyloxy-naphthalin-1-carbaldehyd (**35**) (9.5 mmol), 2.97 g (14.25 mmol) 9,10-Phenanthrenchinon (**47**) und 5.75 g (71.3 mmol) Ammoniumacetat in 30 ml Eisessig umgesetzt. Man erhält 3.3 g (77 %) **54b** als braunen Feststoff.

**54b**

DC [CH / EE 5:1]

 $R_f = 0.11$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.19 (s, 2 H; H-29), 7.08 – 7.14 (m, 3 H), 7.28 – 7.45 (m, 5 H), 7.54 – 7.66 (m, 4 H), 7.81 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.51 (d, 2 H), 8.71 (d, 2 H)

**Abbildung 171: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von 54b**

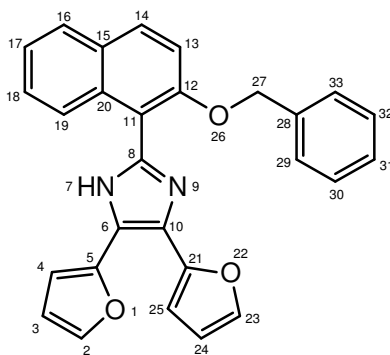
$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 71.08 (C-29), 114.64, 114.76, 121.69, 123.01, 123.63, 123.81, 124.62, 126.44, 126.72, 126.92, 127.22, 127.42, 127.81, 128.51, 128.89, 129.36, 131.07, 133.28, 135.44, 136.20, 144.62, 154.93

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3419, 3060, 2916, 2360, 2341, 1623, 1594

MS (70eV), m/z (%): 450 (29), 360 (41), 359 (100), 331 (19), 91 (15)

Synthese von 2-(2-Benzoyloxy-naphthalin-1-yl)-4,5-di-furan-2-yl-1H-imidazol 54c

Nach AAV5 werden 2.5 g (9.5 mmol) 2-Benzoyloxy-naphthalin-1-carbaldehyd (**35**), 2.72 g (14.25 mmol) Fural (**48**) und 5.75 g (71.3 mmol) Ammoniumacetat in 30 ml Eisessig umgesetzt. Man erhält 2.0 g (50 %) **54c** als grauen Feststoff.



$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$
Mol. Wt.: 432,47

54c

DC [CH / EE 5:1]

$R_f = 0.15$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.26 (s, 2 H; H-27), 6.58 (m, 2 H), 6.78-6.84 (m, 2 H), 7.22 – 7.30 (m, 3 H), 7.36 – 7.50 (m, 4 H), 7.57 – 7.64 (m, 2 H), 7.73 (m, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H)

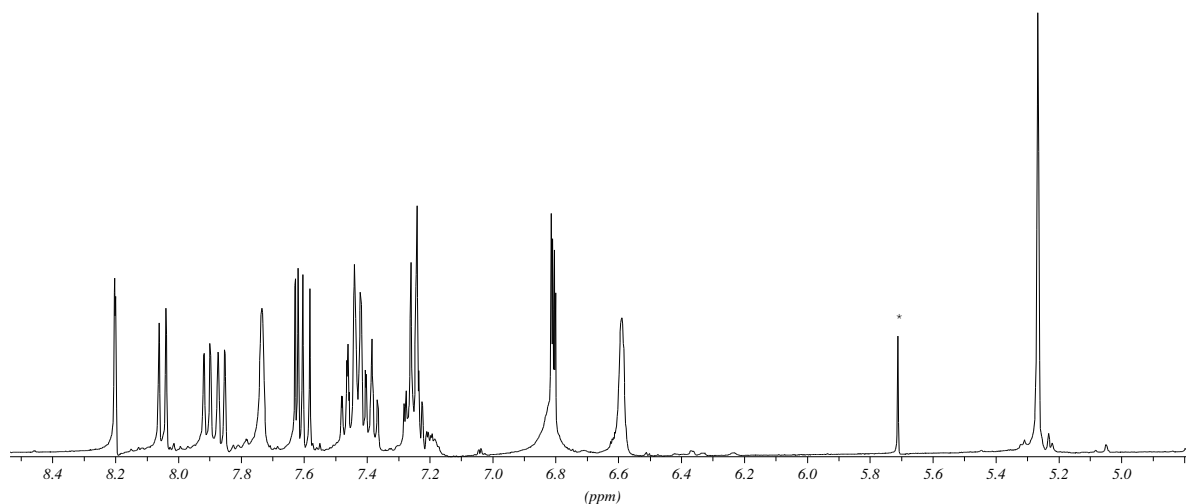


Abbildung 172: ^1H -NMR Spektrum von **54c**

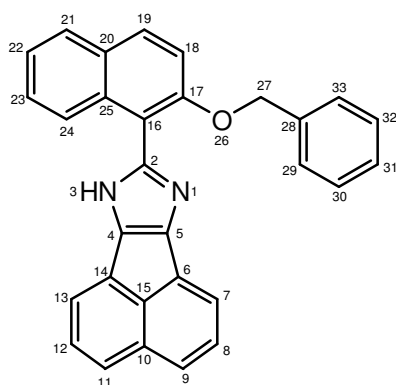
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 70.44 (C-27), 113.49, 114.26, 115.10, 123.91, 124.70, 127.07, 127.17, 127.57, 127.87, 128.16, 128.46, 130.99, 133.16, 137.05, 142.21, 148.60, 150.82, 154.91, 172.04, 177.76

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3421, 3056, 2920, 2360, 2341

MS (70eV), m/z (%): 433 (23), 432 (56), 342 (58), 341 (28), 313 (19), 266 (16), 190 (29), 96 (11), 95 (100), 91 (18), 67 (11), 45 (12), 43 (15), 39 (49)

Synthese von 8-(2-Benzyloxy-naphthalin-1-yl)-7H-acenaphtho[1,2-d]imidazol **54d**

Nach AAV5 werden 2.5 g 2-Benzyloxy-naphthalin-1-carbaldehyd (**35**) (9.5 mmol), 2.6 g (14.25 mmol) Acenaphthenchinon (**49**) und 5.75 g (71.3 mmol) Ammoniumacetat in 30 ml Eisessig umgesetzt. Man erhält 2.0 g (49.6 %) **54d** als roten Feststoff.



$C_{30}H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 424,49

54d

DC [CH / EE 5:1]

$R_f = 0.07$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.19 (s, 2 H; H-27), 6.5 – 8.5 (m, 17 H)

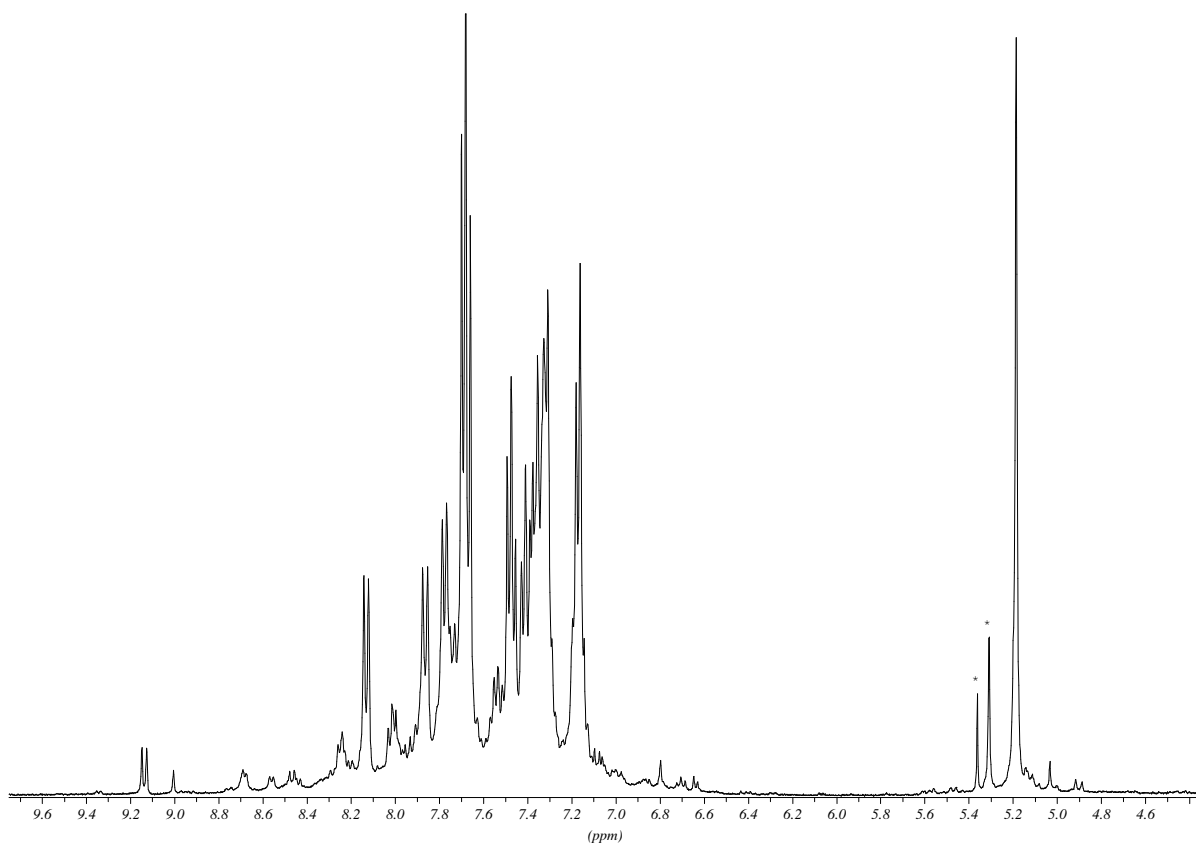


Abbildung 173: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von 54d

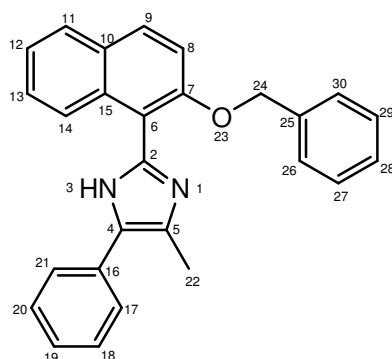
$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 71.18 (C-27), 113.80, 114.98, 119.26, 123.73, 124.78, 125.79, 126.65, 126.73, 126.80, 126.93, 127.21, 127.37, 127.72, 127.82, 128.10, 128.58, 128.87, 130.60, 130.86, 133.01, 136.25, 144.40, 154.49

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3444, 3374, 3054, 2360, 2341

MS (70eV), m/z (%): 424 (20), 361 (22), 345 (10), 344 (33), 334 (43), 333 (100), 305 (10), 91 (19)

Synthese von 2-(2-Benzyloxy-naphthalin-1-yl)-4-methyl-5-phenyl-1H-imidazol 54e

Nach AAV5 werden 2.5 g 2-Benzyloxy-naphthalen-1-carbaldehyd (**35**) (9.5 mmol), 2.12 g (14.3 mmol) 1-Phenyl-1,2-propandion (**50**) und 5.75 g (71.3 mmol) Ammoniumacetat in 30 ml Eisessig umgesetzt. Man erhält 3.5 g (94.6 %) **54e** als braunen Feststoff.



$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$
Mol. Wt.: 390,48

54e

DC [CH / EE 5:1]

$R_f = 0.07$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.46 (s, 3 H; H-22), 5.14 (s, 2 H; H-24), 7.24 – 7.32 (m, 3 H), 7.34 – 7.42 (m, 7 H), 7.46 – 7.55 (m, 3 H), 7.77 (m, 2 H), 9.19 (d, 1 H)

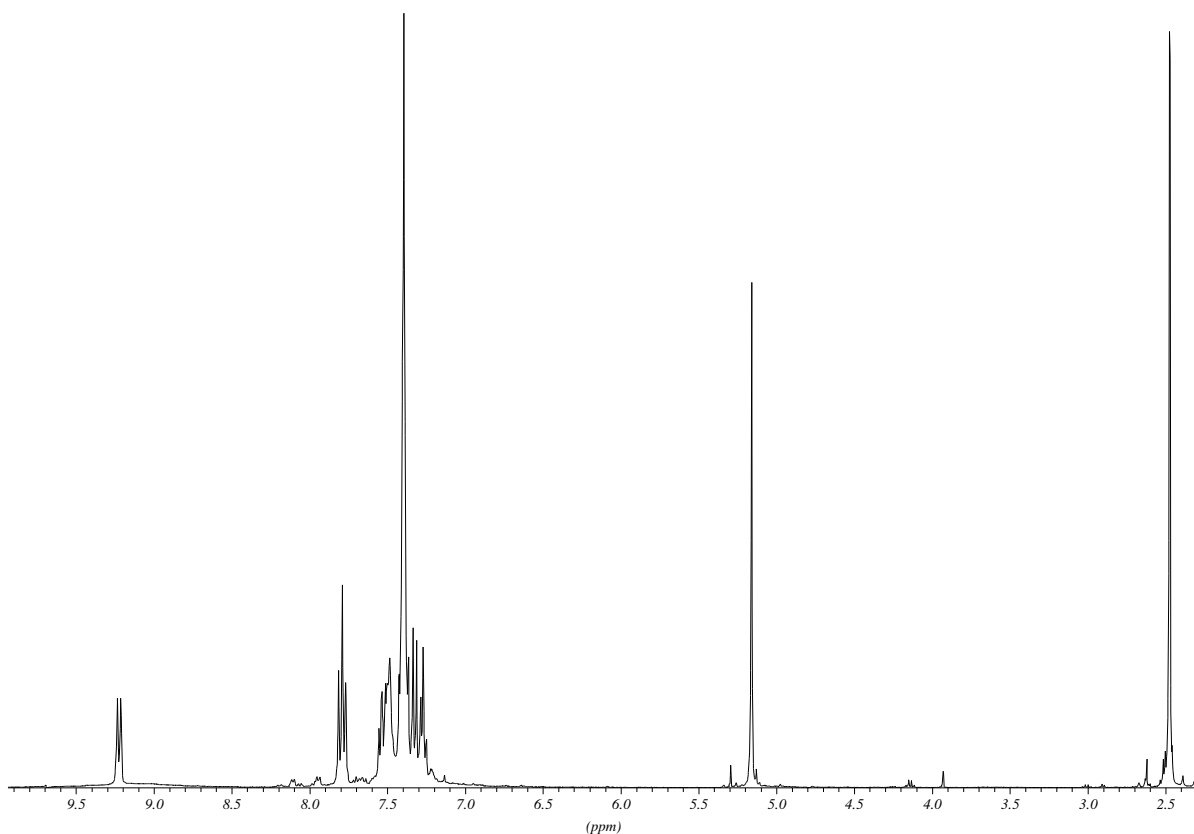


Abbildung 174: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **54e**

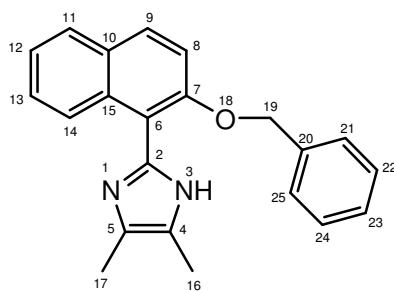
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 12.70 (C-22), 72.46 (C-24), 113.42, 114.67, 124.33, 126.10, 126.20, 126.29, 126.75, 127.37, 127.81, 128.00, 128.30, 128.41, 128.50, 128.61, 128.70, 128.79, 129.82, 132.53, 136.27, 140.86, 154.00

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3421, 3058, 3033, 2939, 2920, 2866, 1622, 1593,

MS (70eV), m/z (%): 390 (31), 300 (29), 299 (100), 234 (22)

Synthese von 2-(2-Benzoyloxy-naphthalin-1-yl)-4,5-dimethyl-1H-imidazol **54f**

Nach AAV1 werden 2.5 g 2-Benzoyloxy-naphthalin-1-carbaldehyd (**35**) (9.5 mmol), 1.23 g (14.3 mmol, 1.25 ml) Butan-2,3-dion (**51**) und 5.75 g (71.3 mmol) Ammoniumacetat in 30 ml Eisessig umgesetzt. Man erhält 2.1 g (67.3 %) **54f** als braunen Schaum.



$C_{22}H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 328,41

54f

DC [CH / EE 5:1]

$R_f = 0.02$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.20 (s, 6 H; H-16, H-17), 5.11 (s, 2 H; H-19), 7.20-7.55 (m, 8 H; H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-8, H-12, H-13), 7.7-7.8 (m, 2 H; H-9, H-11), 8,91 (d, 1 H; H-14)

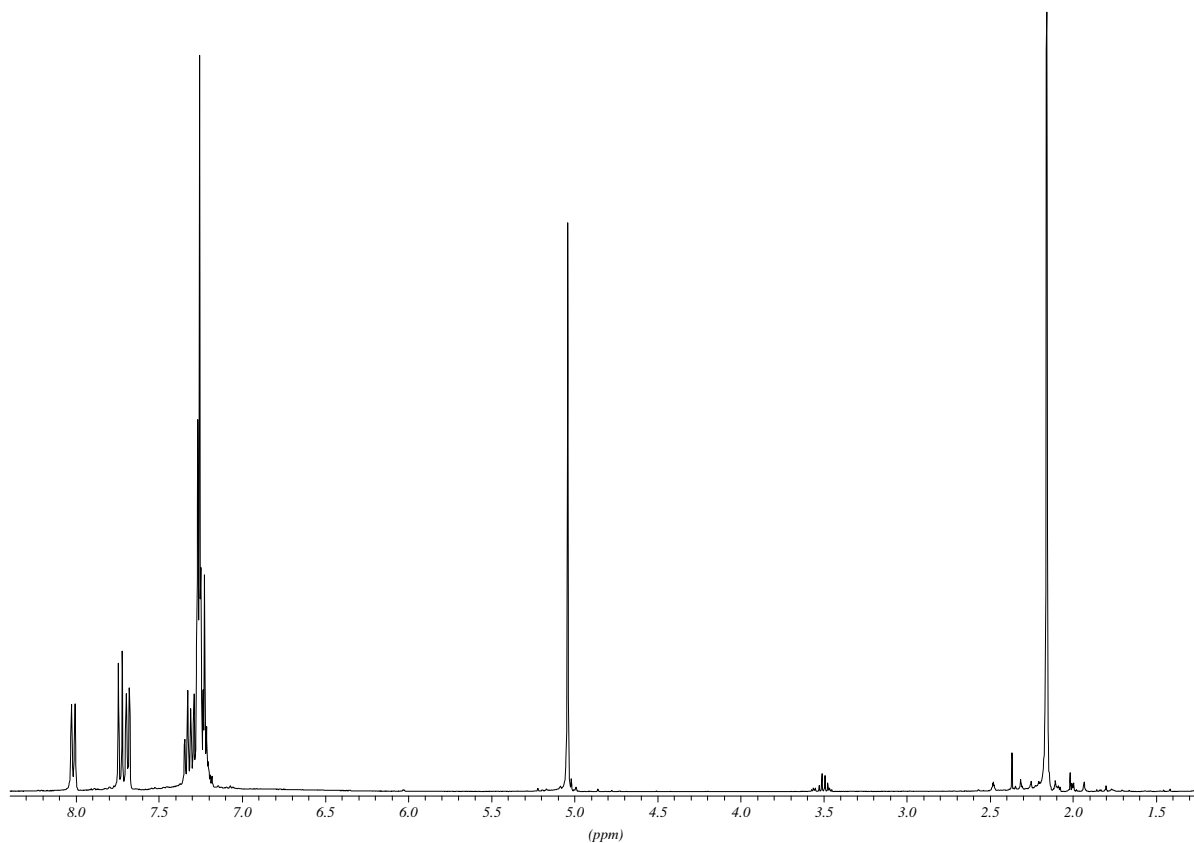


Abbildung 175: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 54f

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 10.74 (C-16, C-17), 72.53 (C-19), 113.96, 114.66, 115.30, 124.27, 124.86, 124.95, 126.61, 127.14, 127.31, 127.59, 127.68, 128.19, 128.33, 128.62, 128.73, 129.81, 130.14, 132.67, 136.60, 137.38, 139.43, 153.73

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3431, 3056, 2921, 2360, 2341, 1629, 1593

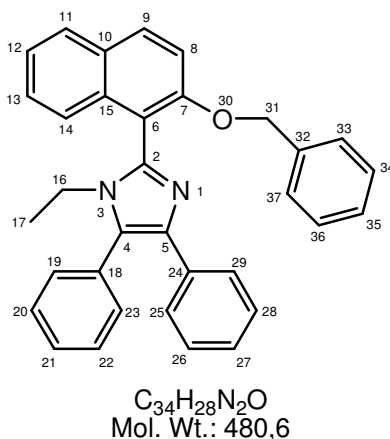
MS (70eV), m/z (%): 328 (19), 238 (17), 237 (100), 209 (13), 91 (24), 36 (16)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV6 (Einführung einer Ethylgruppe am Imidazol)

Aus AAV5 erhaltenes Imidazol (**54a-f**) (1.1 mmol) wird in 12 ml THF gelöst. Man gibt 370 mg (3.3 mmol) Kalium-tert.butylat hinzu und lässt 20 min bei Raumtemperatur rühren. Nun werden 312 μ l (3.85 mmol) Ethyliodid zugegeben und die Reaktionsmischung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Suspension wird abgesaugt, und das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit Wasser, 1N HCl-, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das entstandene Produkt wird im Hochvakuum getrocknet.

Synthese von 1-(1-Ethyl-4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl)-naphthalin-2-ol **55a**

Nach AAV6 werden 6.4 g **54a** (14.1 mmol) in 160 ml Tetrahydrofuran mit 4.7 g (42.3 mmol) Kalium-tert.Butylat und 7.7 g (44.9 mmol, 4 ml) Ethyliodid umgesetzt. Man erhält 5 g (74%) **55a** als braunen Schaum.

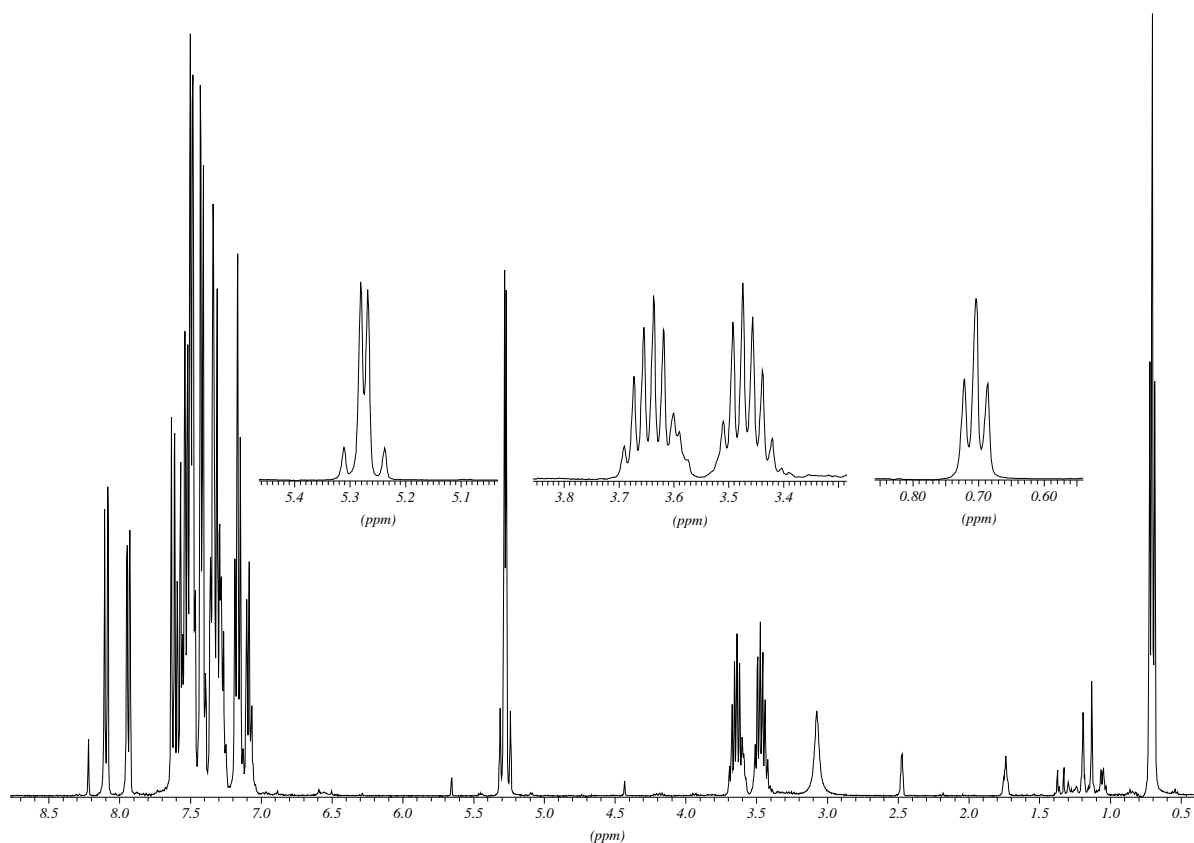


55a

DC [Tol / EE 1:1]

 $R_f = 0.65$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.82 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3H; H-17), 3.70 (AB, 2H; H-16), 5.23 (AB, 2H; H-31), 7.0 – 8.0 (m, 21 H)

Abbildung 176: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 55a

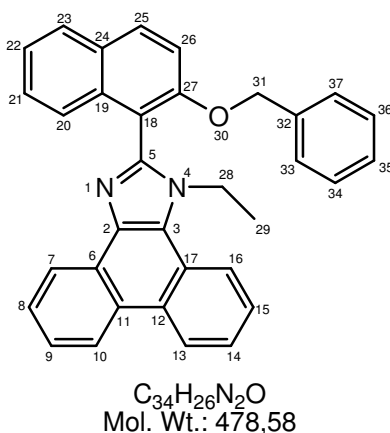
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 16.13 (C-17), 39.52 (C-16), 72.00 (C-31), 76.68, 77.00, 77.20, 77.31, 115.64, 124.33, 125.11, 126.03, 126.78, 127.01, 127.37, 127.74, 127.87, 127.98, 128.41, 128.49, 128.70, 128.99, 129.55, 131.04, 131.51, 134.76, 137.15, 142.39, 155.52

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3442, 3060, 2977, 2934, 2871, 2359, 2341

MS (70eV), m/z (%): 480 (100, M^+), 479 (22), 463 (14), 403 (18), 390 (31), 389 (87), 374 (19), 373 (57), 361 (22), 117 (10), 105 (20), 91 (13)

Synthese von 2-(2-Benzoyloxy-naphthalin-1-yl)-1-ethyl-1*H*-phenanthro[9,10-d]imidazol 55b

Nach AAV6 werden 3.3 g **54b** (7.3 mmol) in 100 ml Tetrahydrofuran mit 2.7 g (24.1 mmol) Kalium-tert. Butylat und 3.76 g (24.1 mmol, 1.95 ml) Ethyliodid umgesetzt. Man erhält 3 g (86 %) **55b** als grauen Schaum.

**55b****DC [Tol / EE 1:1]** $R_f = 0.58$

1H -NMR (CDCl₃): δ 1.40 (t, $^3J_{H,H} = 7.12$ Hz, 3 H; H-29), 4.44 (q, $^3J_{H,H} = 7.12$ Hz, 2 H; H-28), 5.24 (s, 2 H; H-31), 7.15 – 7.20 (m, 2 H), 7.23 – 7.30 (m, 2 H), 7.35 – 7.50 (m, 4 H), 7.55 – 7.80 (m, 5 H), 7.85 – 7.91 (m, 1 H), 7.98 – 8.06 (d, 1 H), 8.32 – 8.40 (d, 1 H), 8.75 – 8.80 (d, 1 H), 8.87 – 8.95 (m, 2 H)

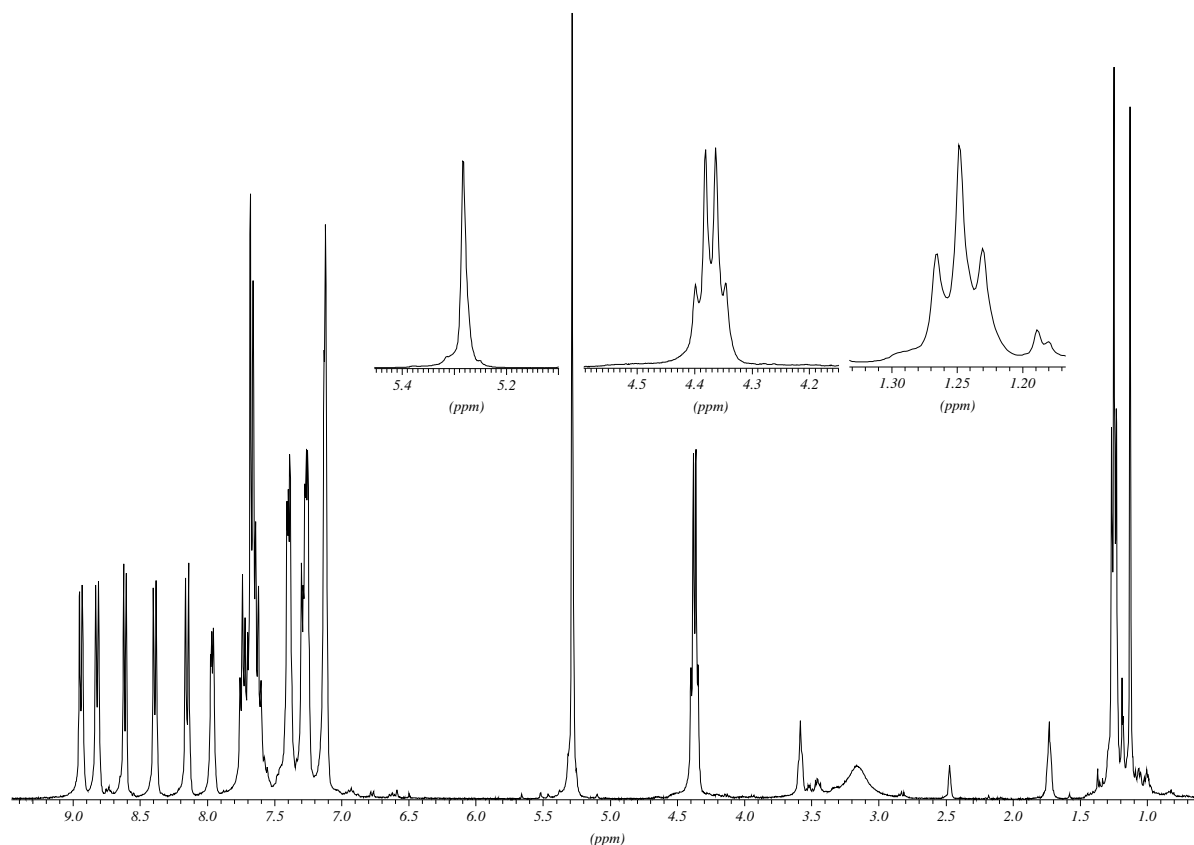


Abbildung 177: ^1H -NMR Spektrum von **55b**

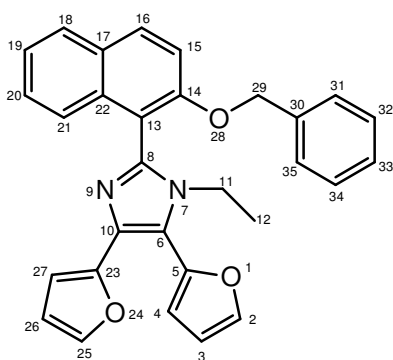
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.67 (C-29), 41.61 (C-28), 71.66 (C-31), 115.22, 120.72, 122.84, 122.99, 123.47, 124.39, 124.59, 124.78, 125.23, 125.57, 126.73, 126.87, 127.15, 127.54, 127.68, 127.92, 128.40, 129.01, 129.29, 131.91, 134.90, 136.81, 147.46, 155.85

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3442, 3058, 2980, 2936, 2873, 2360, 2326, 1952, 1805, 1716

MS (70eV), m/z (%): 479 (38), 478 (100), 477 (16), 401 (10), 397 (14), 388 (29), 387 (33), 372 (20), 371 (48), 369 (10), 359 (33), 358 (12), 331 (14), 221 (11), 91 (21)

Synthese von 2-(2-Benzoyloxy-naphthalin-1-yl)-1-ethyl-4,5-di-furan-2-yl-1H-imidazol **55c**

Nach AAV6 werden 475 mg **54c** (1.1 mmol) in 12 ml Tetrahydrofuran mit 370 mg (3.3 mmol) Kalium-tert.butylat und 600 mg (3.85 mmol, 312 μl) Ethyliodid umgesetzt. Man erhält 185 mg (36 %) **55c** als braunen Schaum.



$C_{30}H_{24}N_2O_3$
Mol. Wt.: 460,52

55c

DC [Tol / EE 1:1]

$R_f = 0.54$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.97 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-12), 3.82 (AB, 2 H; H-11), 5.21 (AB, 2 H; H-29), 6.43 (m, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 6.77 (m, 1 H), 7.22 – 7.49 (m, 9 H), 7.58 – 7.65 (m, 2 H), 7.83 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H)

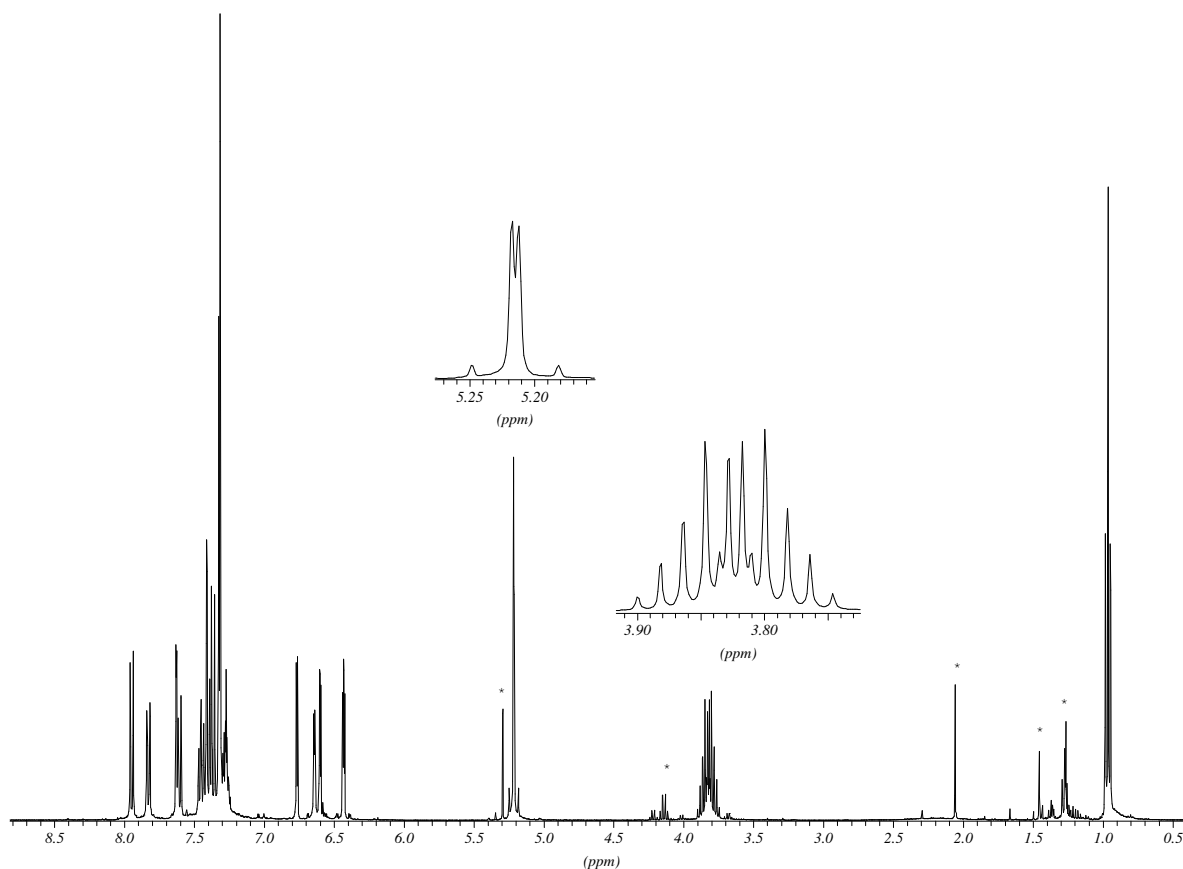


Abbildung 178: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von 55c

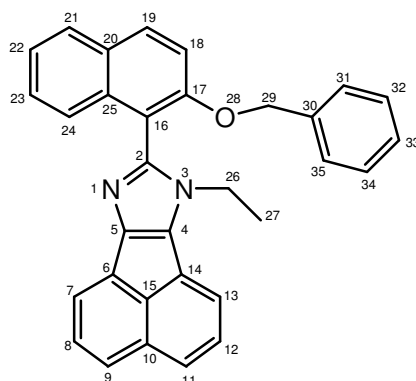
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.83 (C-12), 40.52 (C-11), 71.68 (C-29), 106.10, 110.97, 111.17, 112.07, 115.25, 118.46, 124.29, 124.92, 126.87, 127.42, 127.69, 127.80, 128.43, 129.26, 131.65, 134.62, 136.98, 141.16, 142.98, 143.79, 144.10, 155.46

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3442, 3060, 3029 2975, 2934, 2866, 2360, 2337

MS (70eV), m/z (%): 460 (100), 443 (13), 370 (16), 369 (62), 353 (20), 341 (13)

Synthese von 8-(2-Benzyloxy-naphthalin-1-yl)-7-ethyl-7H-acenaphtho[1,2-d]imidazol 55d

Nach AAV6 werden 2.0 g **54d** (4.7 mmol) in 60 ml Tetrahydrofuran mit 1.74 g (15.5 mmol) Kalium-tert. Butylat und 2.42 g (15.5 mmol, 1.3 ml) Ethyliodid umgesetzt. Man erhält 2.1 g (98%) **55d** als rotbraunen Schaum.



$\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$
Mol. Wt.: 452,55

55d

^1H -NMR (CDCl_3): δ 1.17 (t, 3H, $^3J_{\text{H}} = 7.12$ Hz, H-27), 3.97 (m, 2H, H-26), 5.30 (m, 2H, H-29), 7.15 – 7.25 (2H), 7.28 – 7.34 (2H), 7.35 – 7.44 (3H), 7.51 – 7.59 (3H), 7.60 – 7.65 (1H), 7.72 – 7.82 (4H), 7.90 – 7.95 (1H), 8.07 – 8.13 (1H)

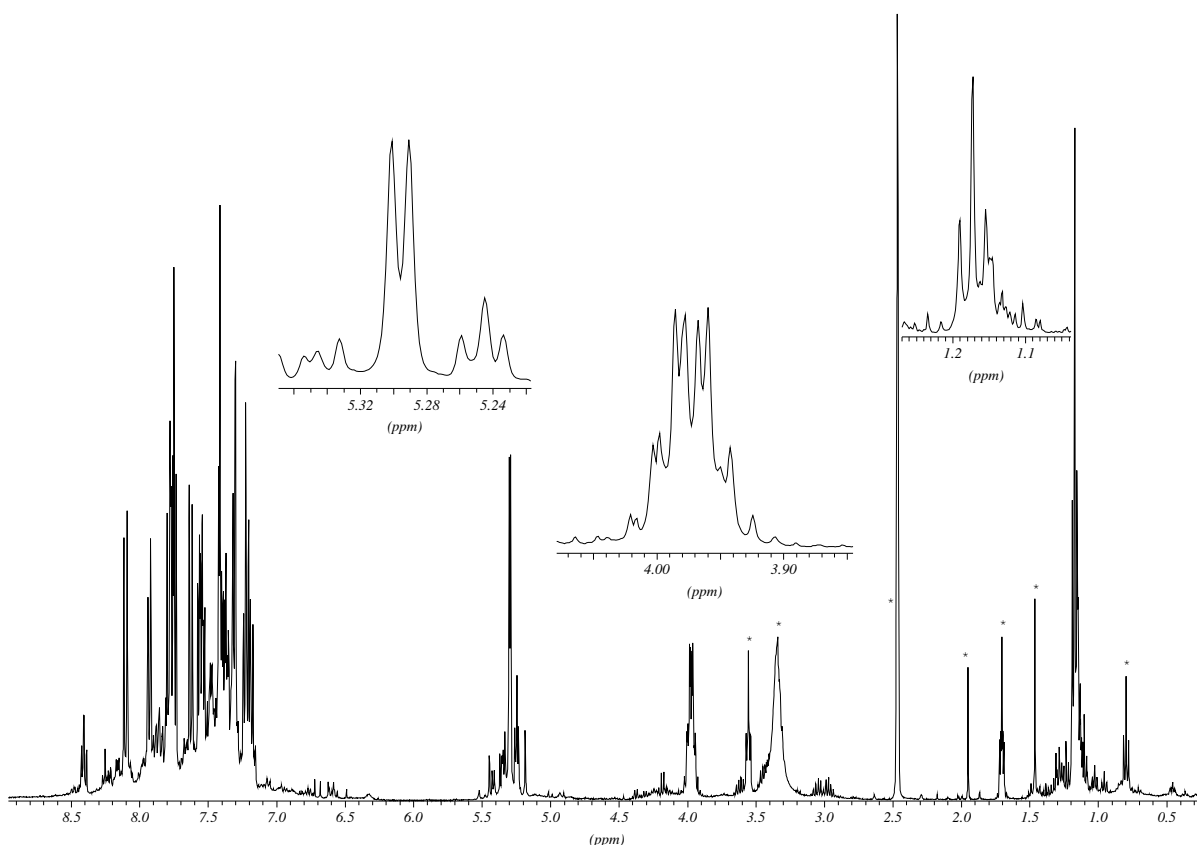


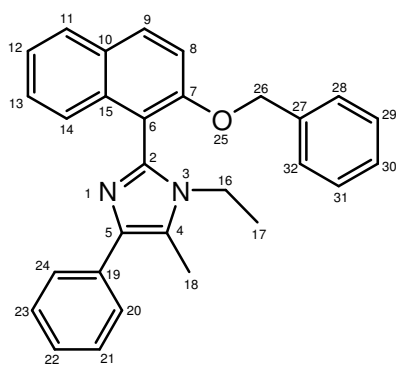
Abbildung 179: ^1H -NMR Spektrum von **55d**

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.39 (C-27), 40.56 (C-26), 70.16 (C-29), 113.44, 114.90, 119.43, 119.73, 124.08, 124.27, 126.05, 126.49, 126.79, 127.16, 127.22, 127.36, 127.52, 127.58, 127.74, 127.81, 127.86, 128.05, 128.37, 128.49, 129.20, 130.45, 130.97, 131.65, 134.18, 135.74, 136.92, 146.08, 155.18 (s, 1 C)

MS (70eV), m/z (%): 453 (18), 452 (51), 362 (21), 361 (68), 333 (15), 92 (14), 91 (100), 72 (11)

Synthese von 2-(2-Benzoyloxy-naphthalin-1-yl)-1-ethyl-5-methyl-4-phenyl-1*H*-imidazol **55e**

Nach AAV6 werden 24.7 g **54e** (12.0 mmol) in 120 ml Tetrahydrofuran mit 3.52 g (31.35 mmol) Kalium-tert. Butylat und 4.89 g (31.35 mmol, 2.55 ml) Ethyliodid umgesetzt. Man erhält 3.1 g (61.7 %) **55e** als braunen Schaum.



$C_{29}H_{26}N_2O$
Mol. Wt.: 418,53

55e

DC [Tol / EE 1:1]

$R_f = 0.35$

1H -NMR (CDCl₃): δ 1.08 (t, $^3J_{H,H} = 7.38$ Hz, 3 H; H-17), 2.56 (s, 3 H; H-18), 3.75 (m, $^3J_{H,H} = 7.59$ Hz, 2 H; H-16), 5.18 (m, 2 H; H-25), 7.22 – 7.32 (m, 5 H), 7.34 – 7.47 (m, 8 H), 7.80 – 7.87 (m, 3 H)

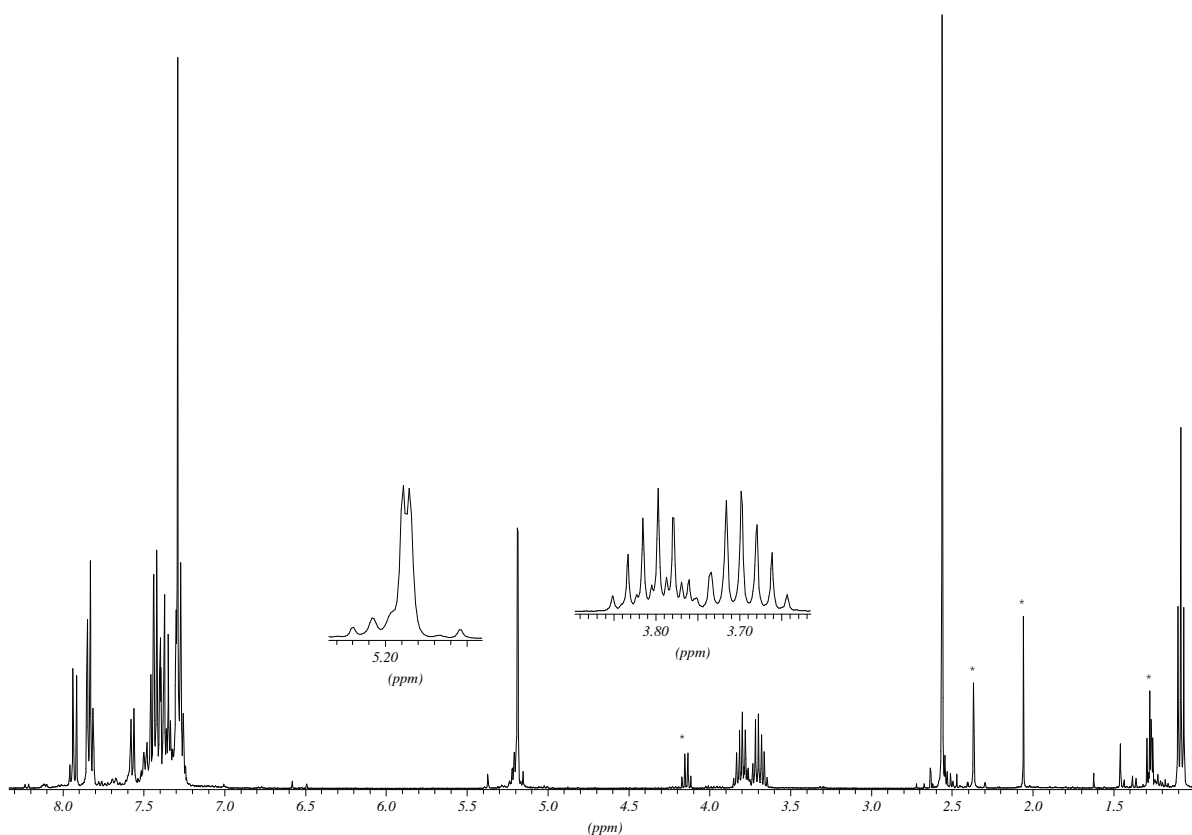


Abbildung 180: 1H -NMR Spektrum von 55e

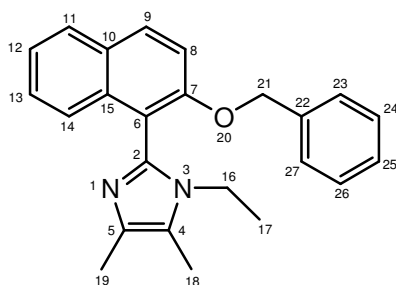
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.53 (C-17), 15.83 (C-18), 39.16 (C-16), 72.07 (C-26), 115.87, 123.09, 124.22, 125.12, 125.91, 126.97, 127.05, 127.14, 127.25, 127.64, 127.74, 128.22, 128.36, 128.43, 128.72, 129.45, 130.10, 131.28, 135.00, 137.22, 141.44, 155.64

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3405, 3057, 3033, 2978, 2932, 2873, 2360, 2322, 1953

MS (70eV), m/z (%): 419 (29), 418 (100), 417 (21), 401 (18), 341 (19), 328 (22), 327 (88), 312 (15), 311 (45), 299 (20), 91 (37),

Synthese von 2-(2-Benzoyloxy-naphthalin-1-yl)-1-ethyl-4,5-dimethyl-1H-imidazol 55f

Nach AAV6 werden 2.1 g **54f** (6.4 mmol) in 80 ml Tetrahydrofuran mit 2.37 g (21.1 mmol) Kalium-tert. Butylat und 3.29 g (24.1 mmol, 1.71 ml) Ethyliodid umgesetzt. Man erhält 1.0 g (44.0 %) **55f** als braunen Schaum.



$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$
Mol. Wt.: 356,46

55f

DC [Tol / EE 1:1]

$R_f = 0.52$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.00 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.12$ Hz, 3 H; H-17), 2.26 (s, 3 H; H-18), 2.30 (s, 3 H; H-19), 3.64 (AB, $^3J_{\text{H,H}} = 7.22$ Hz, 2 H; H-16), 5.13 (AB, 2 H; H-21), 7.21 – 7.41 (m, 8 H), 7.46 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H)

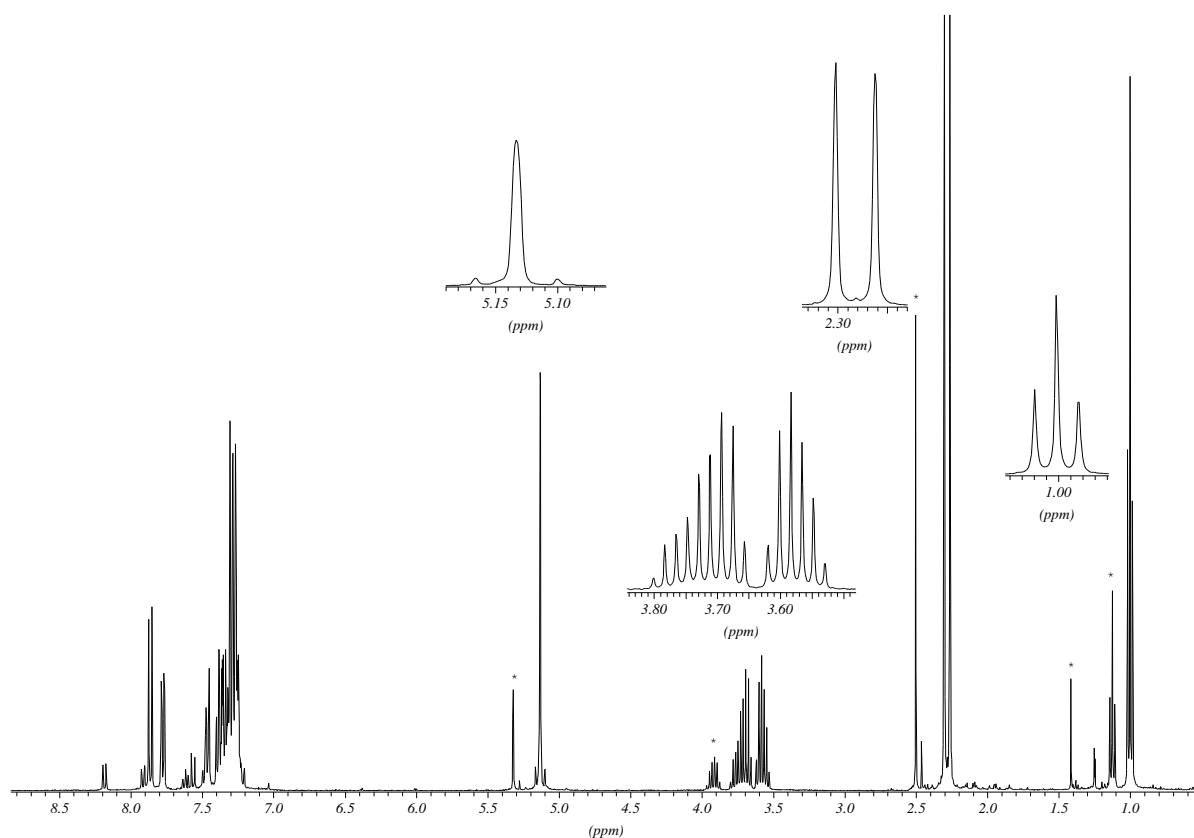


Abbildung 181: ^1H -NMR Spektrum von **55f**

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 8.95 (C-18, C-19), 15.85 (C-17), 39.05 (C-16), 71.81 (C-21), 115.69, 121.81, 124.04, 125.08, 126.88, 126.98, 127.34, 127.55, 127.62, 128.28, 128.86, 129.25, 130.96, 134.95, 137.27, 139.96, 155.32

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3395, 3058, 3025, 2977, 2936, 2916, 2873, 2359, 2333

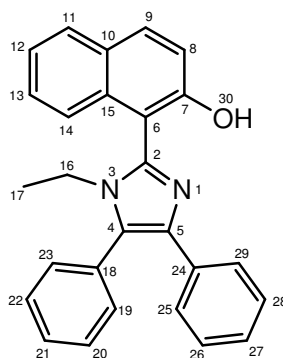
MS (70eV), m/z (%): 356 (13), 265 (15), 249 (10), 234 (20), 205 (10), 115 (12), 92 (82), 91 (100), 65 (24), 57 (23), 43 (13)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV7 (Entfernung der Benzylschutzgruppe durch Hydrierung)

Vom in AAV6 erhaltenen Ethylimidazolbaustein (**55a-f**) werden 10.4 mmol in 350 ml Ethanol gelöst und mit H_2 unter Zugabe von Palladium auf Aktivkohle hydriert. Falls die Substanz in Ethanol ausfällt, wird soviel Ethylacetat zugegeben, bis alles gelöst ist. Man trennt den Katalysator über Kieselgur ab, befreit vom Lösungsmittel und trocknet am HV.

Synthese von 1-(1-Ethyl-4,5-diphenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-naphthalin-2-ol 57a

Nach AAV7 werden 5 g **55a** (10.4 mmol) in 350 ml Ethanol hydriert. Man erhält 4.0 g (99%) **57a** als weißes Pulver.



$C_{27}H_{22}N_2O$
Mol. Wt.: 390,48

57a

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.74 (t, $^3J_{H,H} = 7.12$ Hz, 3 H; H-17), 3.57 (AB, $^3J_{H,H} = 7.21$ Hz, 2 H; H-16), 7.02 – 7.10 (m, 1 H), 7.11 – 7.19 (m, 2 H), 7.25 – 7.59 (m, 11 H), 7.80 – 7.88 (d, 1 H), 7.89 – 7.97 (d, 1 H), 10.16 (s, 1 H; OH)

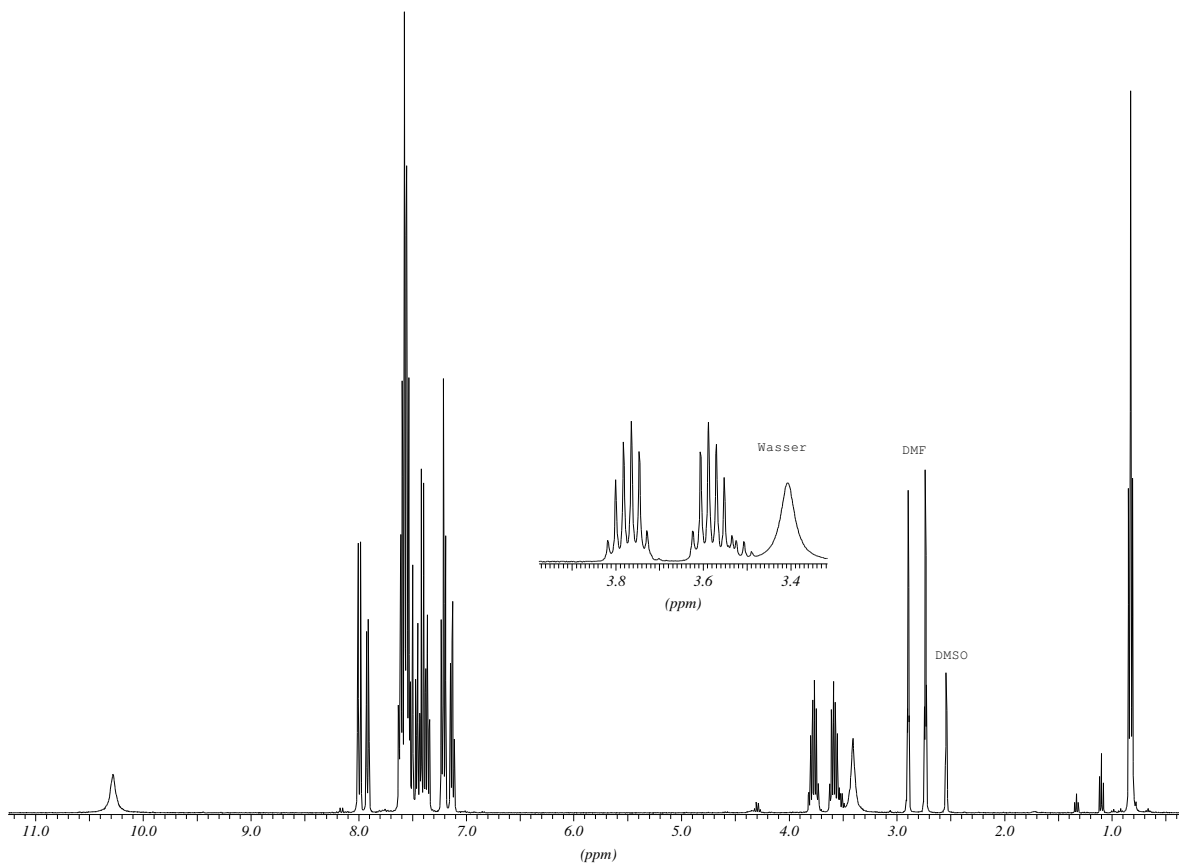


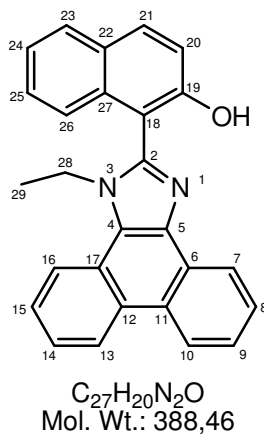
Abbildung 182: ^1H -NMR Spektrum von **57a**

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.47 (C-17), 38.91 (C-16), 118.17, 122.89, 123.91, 125.71, 125.85, 126.78, 127.86, 128.48, 128.62, 129.08, 130.77, 130.93, 131.59, 134.66, 142.36, 154.42

MS (70eV), m/z (%): 390 (91), 389 (100), 374 (19), 373 (26), 362 (12), 361 (14), 105 (15)

Synthese von 1-(1-Ethyl-1*H*-phenanthro[9,10-*d*]imidazol-2-yl)-naphthalin-2-ol (**57b**)

Nach AAV7 werden 3.0 g **55b** (6.4 mmol) in 250 ml Ethanol hydriert. Man erhält 1.2 g (48.4 %) **57b** als weißes Pulver.

**57b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-29), 4.38 (q, $J = 7.29$ Hz, 2 H; H-28), 7.17-7.35 (m, 4 H), 7.5-7.7 (m, 4 H), 7.79 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 8.60 (m, 1 H), 8.69 (m, 1 H), 8.82 (m, 1 H), 10.17 (s; OH)

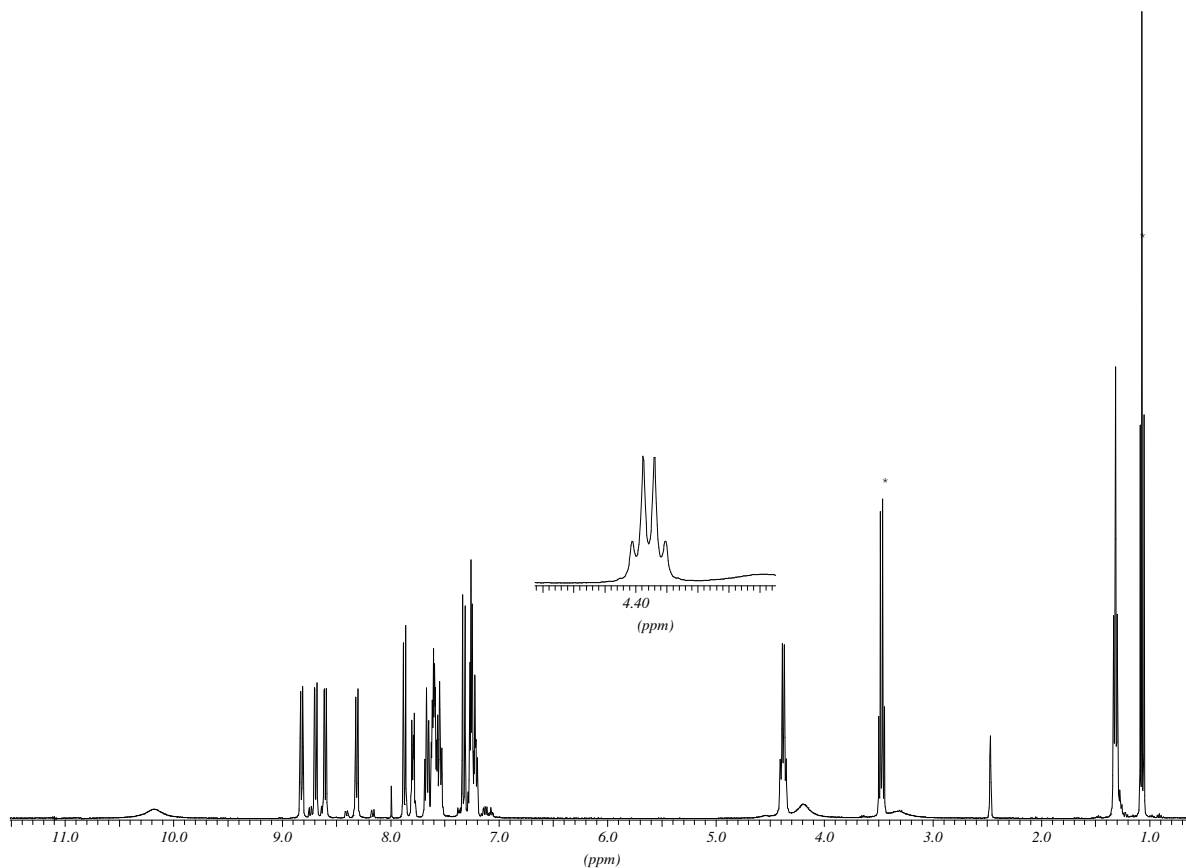


Abbildung 183: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 57b

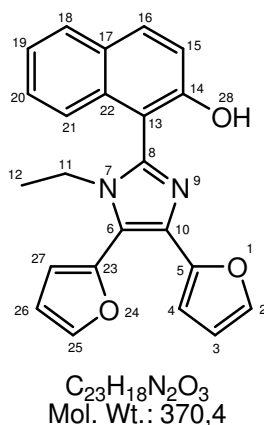
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.17 (C-29) 40.90 (C-28) 109.61, 117.96, 120.47, 121.75, 122.72, 122.88, 123.48, 123.92, 124.39, 124.84, 124.99, 126.64, 126.74, 126.88, 127.17, 127.58, 127.93, 131.05, 134.44, 137.27, 147.63, 154.66

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3058, 2979, 2927, 2866, 2572, 2360, 2333, 1621, 1516, 1367, 1349, 819, 750, 723

MS (70eV), m/z (%): 389 (23), 388 (93), 387 (100), 373 (11), 372 (17), 371 (22), 360 (15), 359 (20), 331 (15), 36 (14)

Synthese von 1-(1-Ethyl-4,5-di-furan-2-yl-1H-imidazol-2-yl)-naphthalin-2-ol (**57c**)

Nach AAV7 werden 150 mg **55c** (0.33 mmol) in 15 ml Ethanol hydriert. Man erhält 90 mg (74 %) **57c** als gelbes Pulver.



57c

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.11 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-12), 3.98 (m, $^3J = 7.04$ Hz, 2 H; H-11), 6.66 (m, 1 H), 6.70 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.45-7.65 (m, 4 H), 7.74 (d, 1 H), 8.06 (m, 2 H), 8.16 (m, 1 H), 10.71 (s; OH)

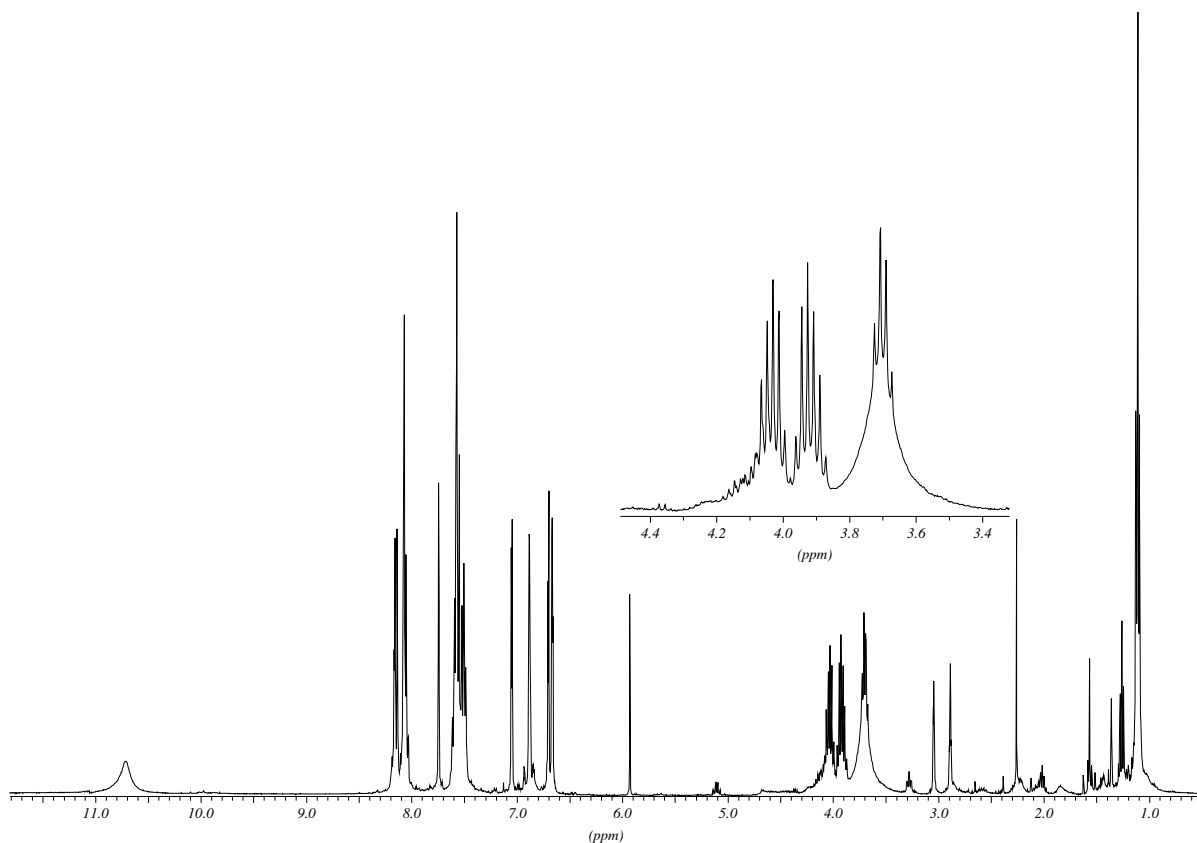


Abbildung 184: ^1H -NMR Spektrum von **57c**

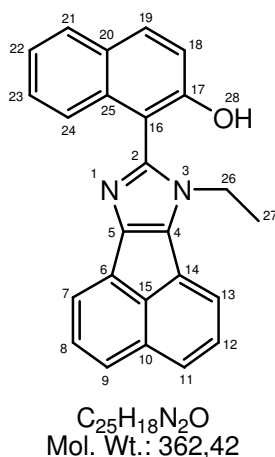
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.92 (C-12), 40.75 (C-11), 106.54, 110.80, 111.71, 112.02, 112.85, 118.95, 119.29, 123.74, 124.47, 127.60, 128.70, 128.86, 132.03, 133.62, 135.40, 142.18, 144.13, 144.45, 145.08, 150.85, 155.60

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3122, 3059, 2978, 2935, 2862, 2695, 2588, 1625, 1348, 1020, 819, 744

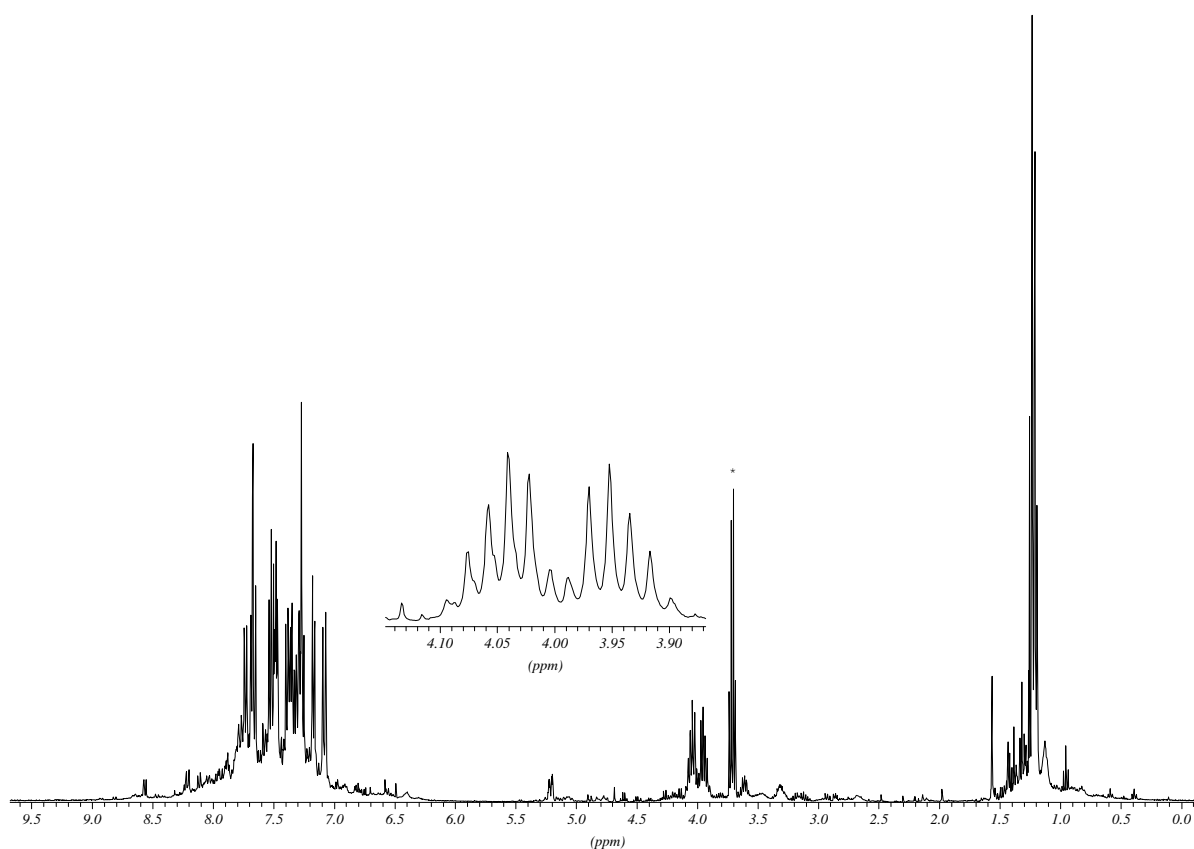
MS (70eV), m/z (%): 371 (21), 370 (95), 369 (100), 354 (18), 353 (12), 341 (13), 44 (11)

Synthese von 1-(7-Ethyl-7H-acenaphtho[1,2-d]imidazol-8-yl)-naphthalin-2-ol (**57d**)

Nach AAV7 werden 2.0 g **55d** (4.4 mmol) in 150 ml Ethanol hydriert. Man erhält 1.3 g (81%) **57d** als beiges Pulver.

**57d**

1H -NMR (CDCl₃): δ 1.21 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 3 H; H-27), 3.99 (m, 2 H; H-26), 7.08 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.24-7.41 (m, 4 H), 7.45-7.55 (m, 3 H), 7.64-7.70 (m, 2 H), 7.71-7.76 (m, 1 H)

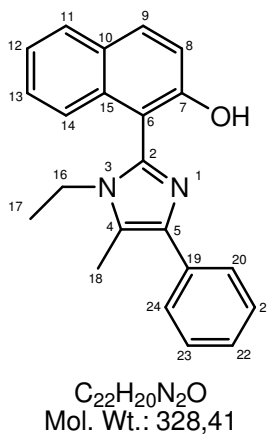
**Abbildung 185: 1H -NMR Spektrum von 57d**

^{13}C -NMR (CDCl₃): δ 15.17 (C-27), 41.49 (C-26), 109.28, 118.64, 119.94, 120.04, 123.15, 123.93, 126.29, 126.43, 126.61, 126.79, 126.87, 126.93, 126.97, 127.31, 127.96, 128.40, 129.17, 130.04, 131.06, 131.54, 134.12, 136.08, 146.47, 155.49

MS (70eV), m/z (%): 362 (100), 361 (75), 345 (16), 333 (19), 243 (17), 215 (16), 198 (18), 197 (15), 196 (10), 181 (10), 171 (32), 170 (50), 169 (31), 168 (17), 144 (25), 142 (10), 141 (10), 128 (15), 127 (19), 115 (39), 114 (21), 91 (43), 72 (65), 58 (36), 57 (13), 44 (10)

Synthese von 1-(1-Ethyl-5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-naphthalin-2-ol (57e)

Nach AAV7 werden 3.1 g **55e** (7.4 mmol) in 250 ml Ethanol hydriert. Man erhält 2.35 g (97%) **57e** als weißes Pulver.



57e

1H -NMR (DMSO): δ 0.96 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-17), 2.47 (s, 3 H; H-18), 3.67 (m, 2 H; H-16), 7.15-7.50 (m, 5 H), 7.67 (d, 2 H), 7.81 (d, 2 H), 7.88 (d, 2 H), 10.1 (s; OH)

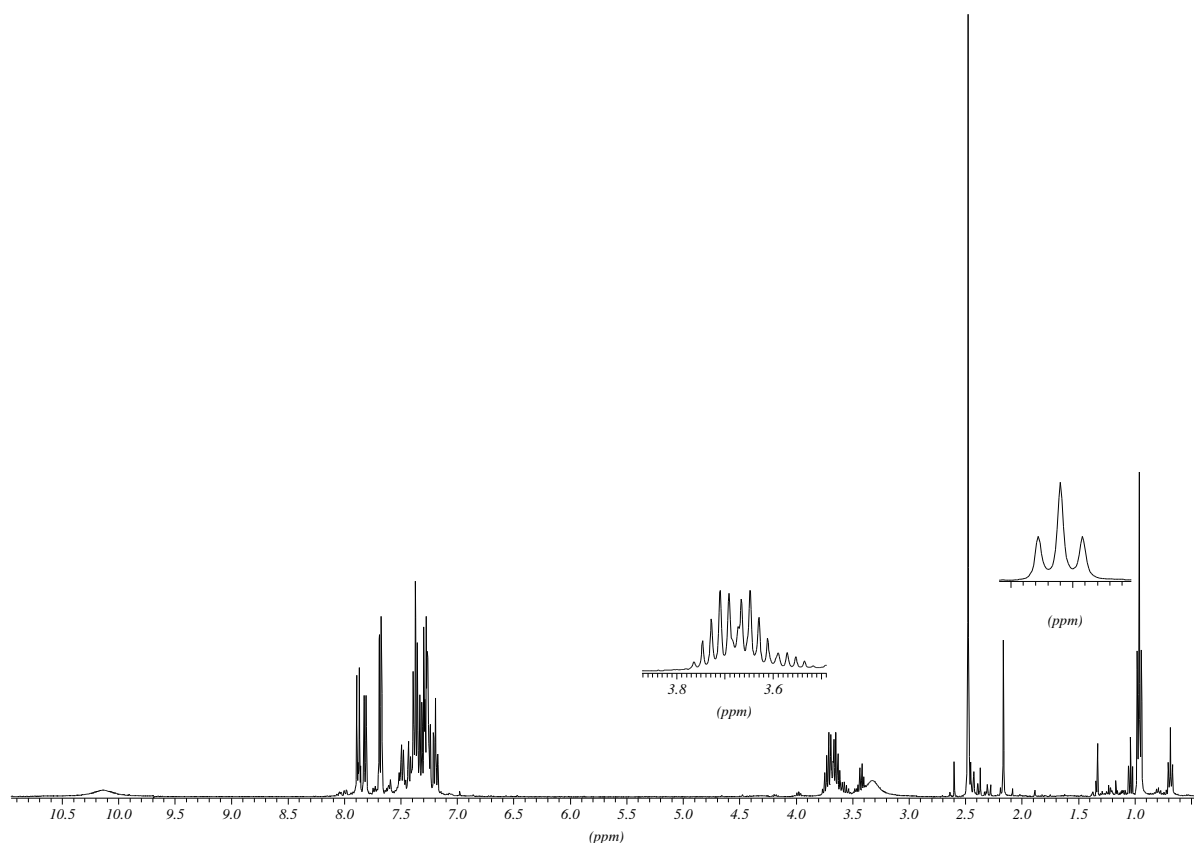


Abbildung 186: ^1H -NMR Spektrum von **57e**

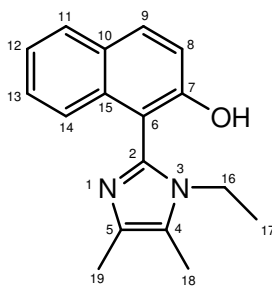
^{13}C -NMR (DMSO): δ 10.21 (C-17), 15.52 (C-18), 38.41 (C-16), 110.85, 118.04, 122.79, 123.25, 123.89, 125.43, 126.27, 126.61, 127.64, 127.78, 128.17, 128.67, 129.52, 130.66, 134.68, 135.84, 136.08, 141.23, 154.14

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3052, 2974, 2932, 2877, 2257, 2129, 1625, 1347, 1047, 1024, 996

MS (70eV), m/z (%): 328 (100), 313 (20), 312 (48), 311 (67), 300 (21), 299 (23), 105 (11), 104 (10)

Synthese von 1-(1-Ethyl-4,5-dimethyl-1*H*-imidazol-2-yl)-naphthalin-2-ol (**57f**)

Nach AAV7 werden 1.0 g **55f** (2.7 mmol) in 80 ml Ethanol hydriert. Man erhält 350 mg (48.7 %) **57f** als weißen Schaum.



$C_{17}H_{18}N_2O$
Mol. Wt.: 266,34

57f

1H -NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-17), 2.13 (s, 3H, H-18), 2.20 (s, 3H, H-19), 3.59 (AB, 2H, H-16), 4.07 (OH), 7.13 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)

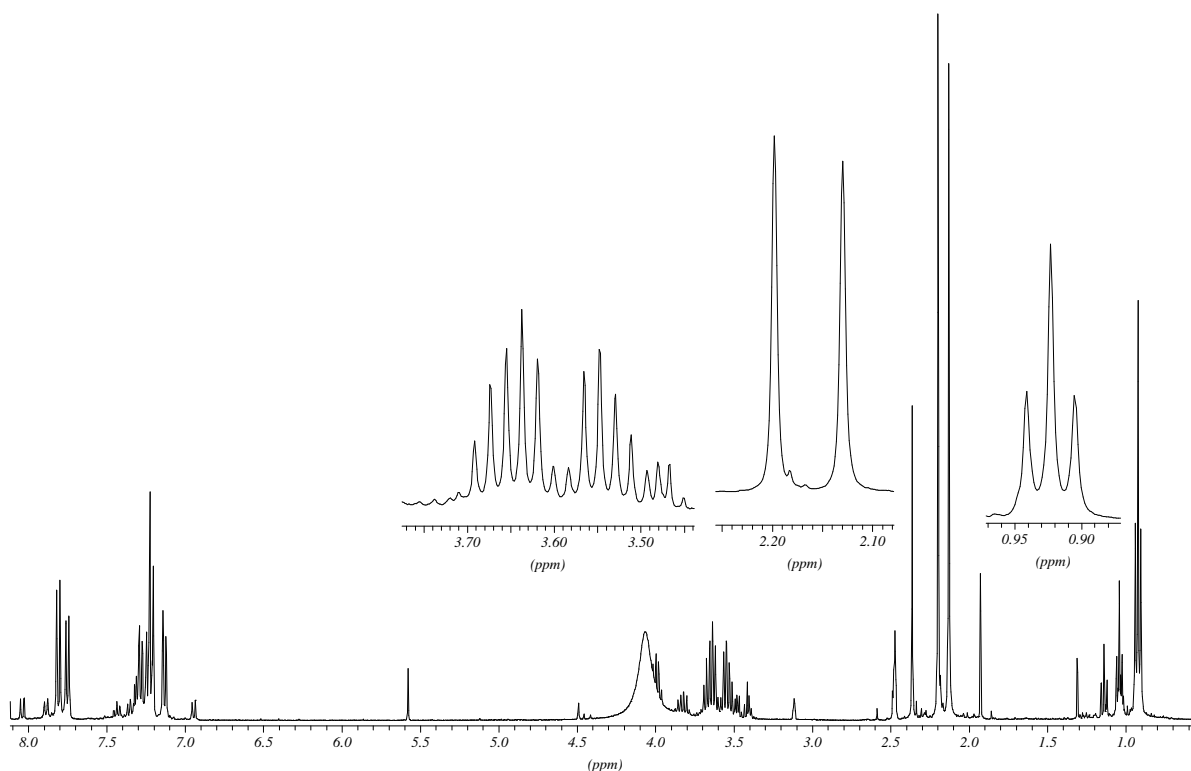


Abbildung 187: 1H -NMR Spektrum von 57f

^{13}C -NMR (CDCl₃): δ 8.47 (C-18), 15.48 (C-19), 31.89 (C-17), 38.95 (C-16), 118.06, 123.05, 123.92, 126.85, 127.98, 131.14, 134.85, 140.11, 154.57

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3056, 2979, 2923, 2869, 2359, 2341, 1652, 1347, 1050, 824, 811

MS (70eV), m/z (%): 266 (67), 265 (100), 251 (10), 250 (24), 249 (32), 238 (11), 237 (16), 42 (22)

Synthese des Camphersulfonsäureesters **59c**

200 mg (0.54 mmol) **57c** werden in 5 ml Dichlormethan gelöst. Es werden 0.15 ml Triethylamin zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von 240 mg (0.54 mmol) (1*R*)-(-)-Camphersulfonsäurechlorid **103** in 2 ml Dichlormethan wird langsam zugetropft. Man lässt bei Raumtemperatur noch weitere 3 h nachrühren. Die Lösung wird dreimal mit Wasser extrahiert, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen am HV entsteht 240 mg brauner Schaum, der im DC zwei direkt übereinanderliegende Flecken zeigt, die auf Diastereomere hindeuten. Säulenchromatographische Trennung der Diastereomeren bleibt jedoch erfolglos.

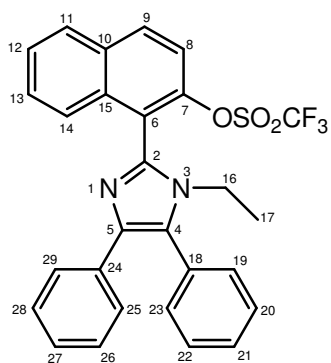
$R_f = 0.24$ und 0.29 (Tol / EE 5:1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV8 (Darstellung des Trifluormethansulfonsäureesters)

Vom in AAV7 erhaltenen 2-Naphthylalkoholderivat (**57a-f**) werden 4.37 mmol mit 1.56 g 4-DMAP in 50 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es werden langsam 1.12 ml (6.56 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht und wäscht den Ansatz mit 2M HCl und ges. NaHCO₃-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und befreit vom Lösungsmittel. Man trocknet am HV.

Synthese von Trifluormethansulfonsäure-1-(1-ethyl-4,5-diphenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-naphthalin-2-yl ester **60a**

Nach AAV8 werden 1.0 g (2.57 mmol) **57a** in 30 ml Dichlormethan mit 0.92 g (7.6 mmol) 4-DMAP und 1.09 g (3.86 mmol, 0.66 ml) Trifluormethansulfonsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält 1.0 g (77 %) **60a** als hellbeigen Schaum.



$C_{28}H_{21}F_3N_2O_3S$
Mol. Wt.: 522,54

60a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.84 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 2H, H-17), 3.73 (m, $^3J = 7.12$ Hz, 2H, H-16), 7.14 – 7.28 (m, 3H), 7.49 – 7.55 (m, 5H), 7.55 – 7.66 (m, 5H), 7.87 – 7.93 (m, 1H), 7.95 – 8.01 (m, 1H), 8.07 – 8.12 (d, 1H)

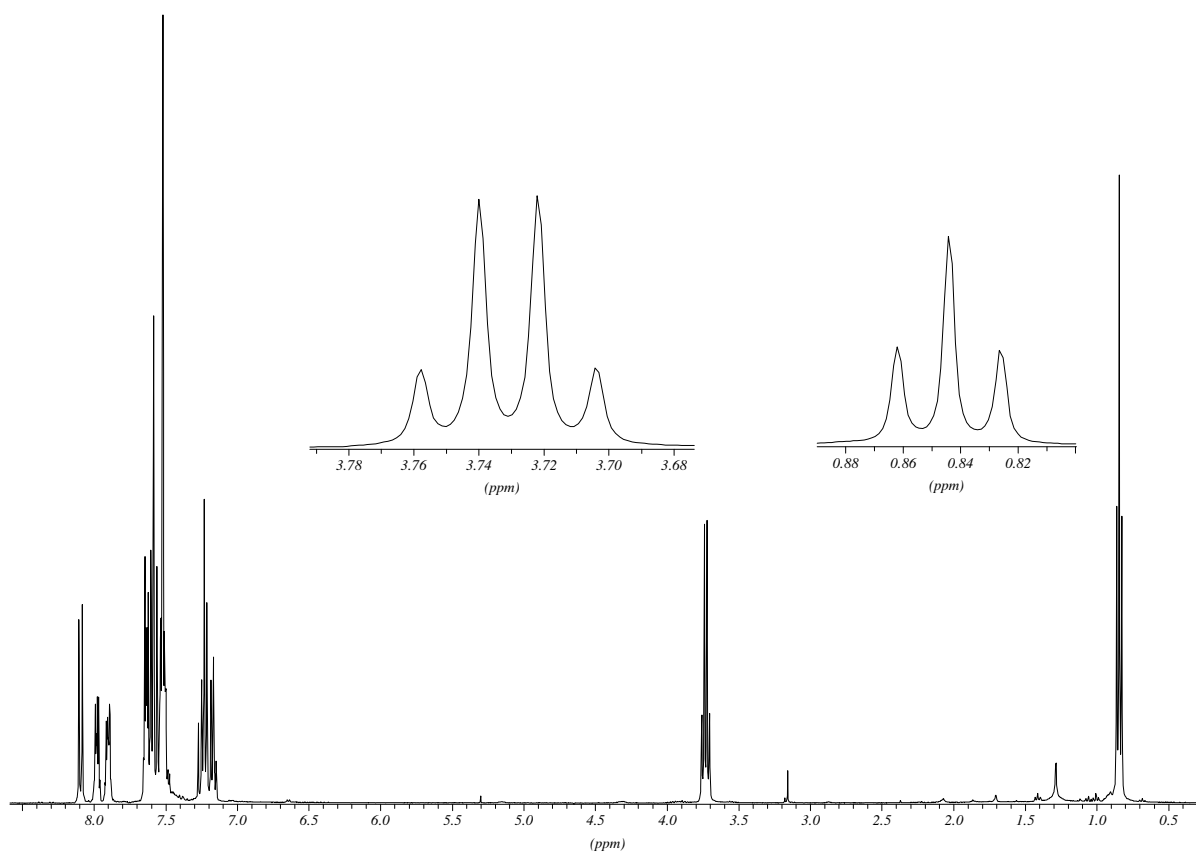


Abbildung 188: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **60a**

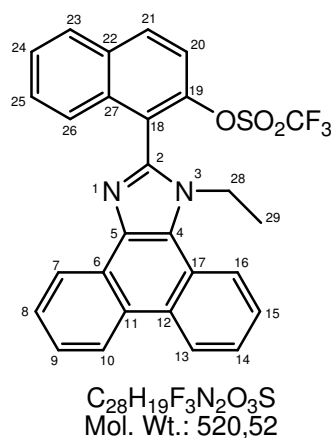
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.93 (C-17), 39.97 (C-16), 116.84, 119.31, 120.03, 121.99, 126.33, 126.57, 126.84, 127.44, 128.03, 128.21, 128.38, 128.79, 129.13, 129.58, 130.96, 131.29, 132.15, 132.53, 134.03, 134.56, 138.70, 138.94, 146.08

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -75.53$

MS (70eV), m/z (%): 524 (10), 522 (98), 390 (53), 389 (100), 373 (11), 361 (22)

Synthese von 1-(1-Ethyl-1*H*-phenanthro[9,10-*d*]imidazol-2-yl)-naphthalin-2-yl trifluormethansulfonat **60b**

Nach AAV8 werden 1.0 g (2.57 mmol) **57b** in 30 ml Dichlormethan mit 0.92 g (7.5 mmol) 4-DMAP und 1.09 g (3.86 mmol, 0.66 ml) Trifluormethansulfonsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält 1.03 g (77 %) **60b** als braunen Schaum



60b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-29), 4.45 (m, 2 H; H-28), 7.51-7.58 (m, 1 H), 7.60-7.76 (m, 7 H), 7.99-8.05 (m, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.32-8.38 (m, 1 H), 8.73-8.78 (m, 1 H), 8.80-8.85 (m, 1 H), 8.88-8.94 (m, 1 H)

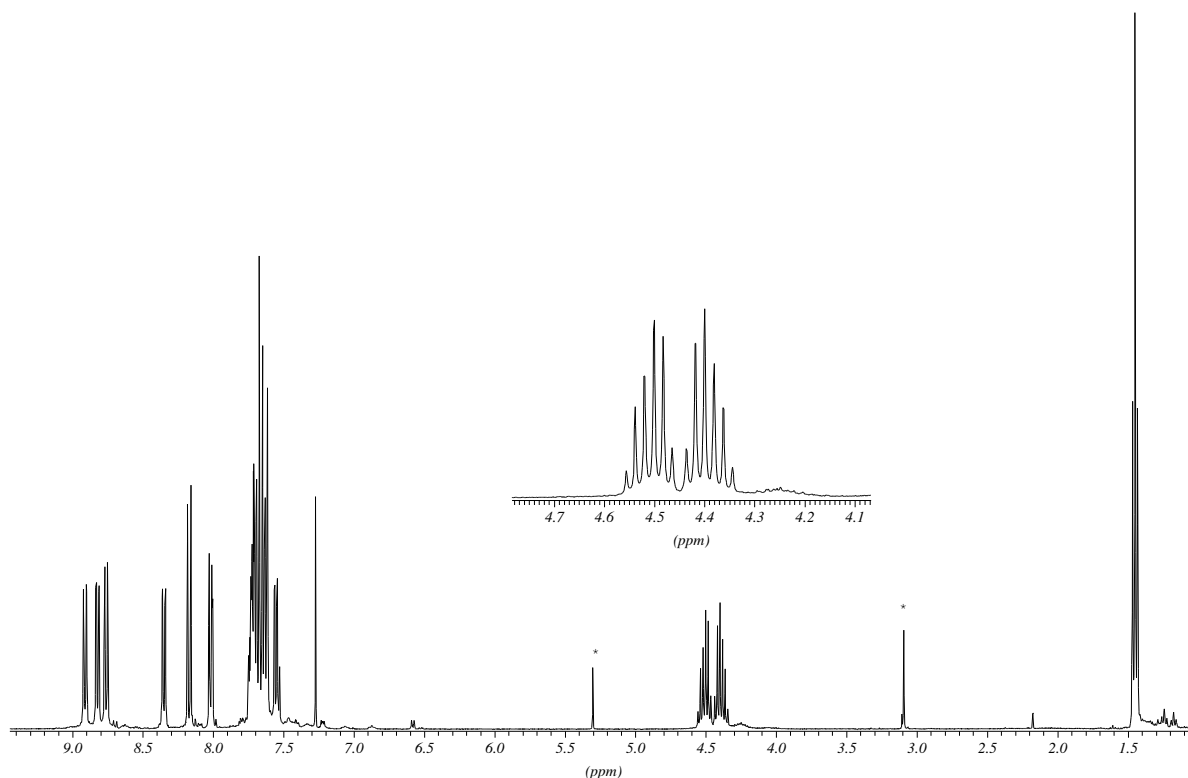


Abbildung 189: ^1H -NMR Spektrum von **60b**

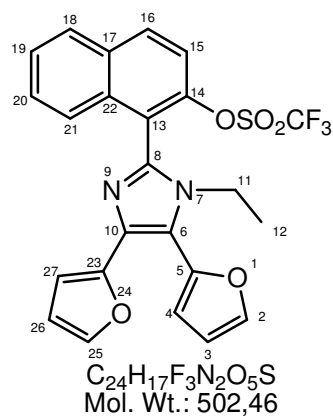
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.58 (C-29), 42.09 (C-28), 119.33, 120.92, 122.81, 123.03, 123.22, 124.50, 125.13, 125.66, 125.98, 126.27, 126.92, 127.37, 127.48, 127.60, 128.21, 128.33, 128.59, 129.44, 132.42, 132.69, 134.15, 143.46, 146.38

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ -74.36

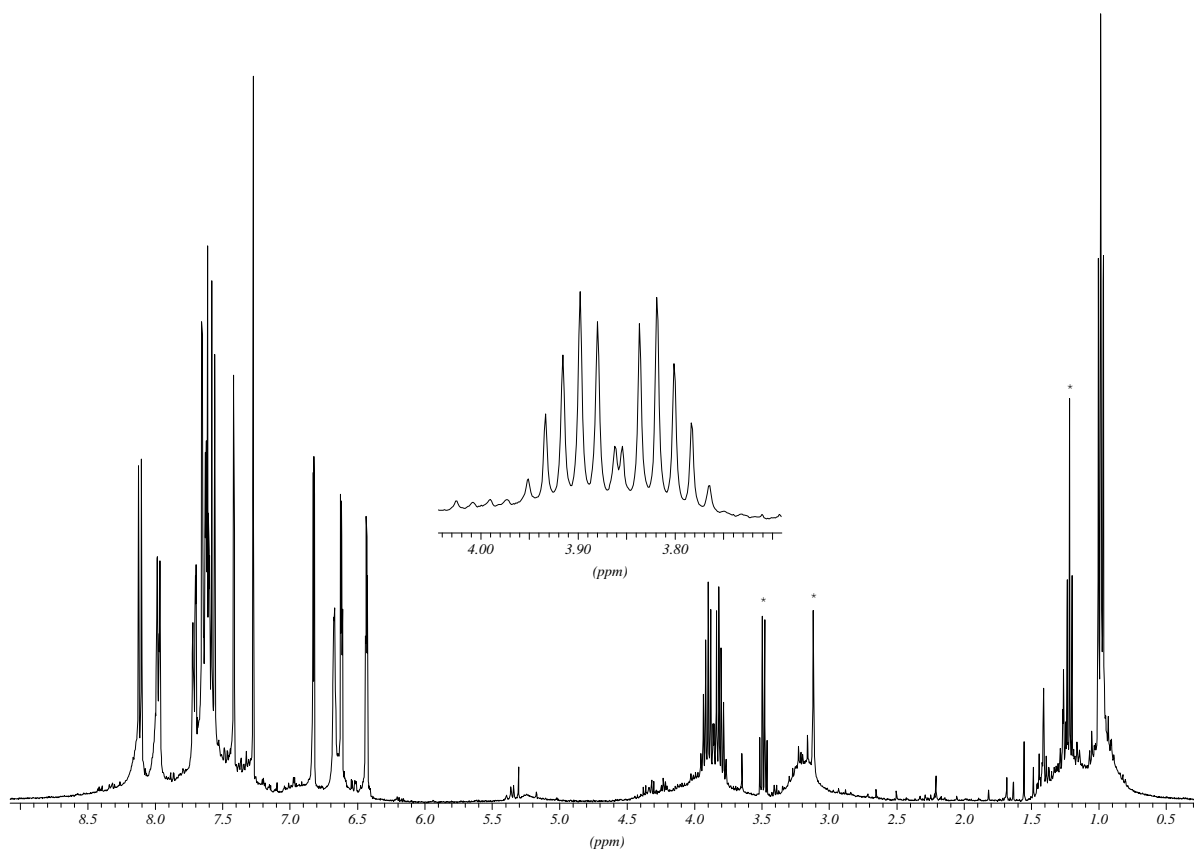
MS (70eV), m/z (%): 521 (23), 520 (72), 388 (29), 387 (100), 371 (13), 359 (13)

Synthese von Trifluormethansulfonsäure-1-(1-ethyl-4,5-di-furan-2-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-naphthalin-2-yl ester (**60c**)

Nach AAV8 werden 0.80 g (2.16 mmol) **57c** in 20 ml Dichlormethan mit 0.79 g (6.5 mmol) 4-DMAP und 0.92 g (3.24 mmol, 0.56 ml) Trifluormethansulfonsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält 1.0 g (92%) **60c** als schwarzen Schaum.

**60c**

1H -NMR (CDCl₃): δ 0.98 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 3 H; H-12), 3.86 (m, 2 H; H-11), 6.43 (m, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.53-7.67 (m, 3 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 7.95-8.03 (m, 1 H), 8.08-8.18 (m, 1 H)

**Abbildung 190:** 1H -NMR Spektrum von **60c**

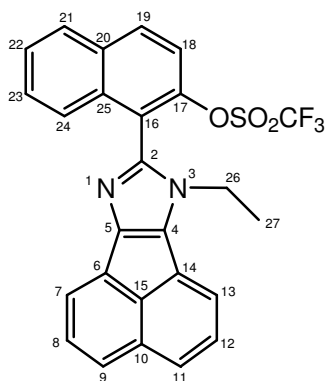
^{13}C -NMR (CDCl₃): δ 15.64 (C-12), 41.43 (C-11), 93.15, 111.35, 111.60, 113.03, 119.46, 125.80, 126.31, 127.78, 128.51, 128.82, 132.95

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ -74.40

MS (70eV), m/z (%): 502 (54), 370 (27), 369 (100), 341 (10), 121 (10)

Synthese von 1-(7-Ethyl-7H-acenaphtho[1,2-d]imidazol-8-yl)naphthalin-2-yl-trifluor-methansulfonat **60d**

Nach AAV8 werden 1.3 g (3.6 mmol) **57d** in 40 ml Dichlormethan mit 1.3 g (10.5 mmol) 4-DMAP und 1.5 g (5.4 mmol, 0.93 ml) Trifluormethansulfonsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält 1.7 g (93%) **60d** als braunen Schaum.



$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
Mol. Wt.: 494,48

60d

^1H -NMR (CDCl_3): δ 1.48 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 3 H; H-27), 4.06 (m, $^3J = 7.12$ Hz, 2 H; H-26), 7.53-7.68 (m, 5 H), 7.72-7.82 (m, 3 H), 7.91 (d, 2 H), 7.99 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)

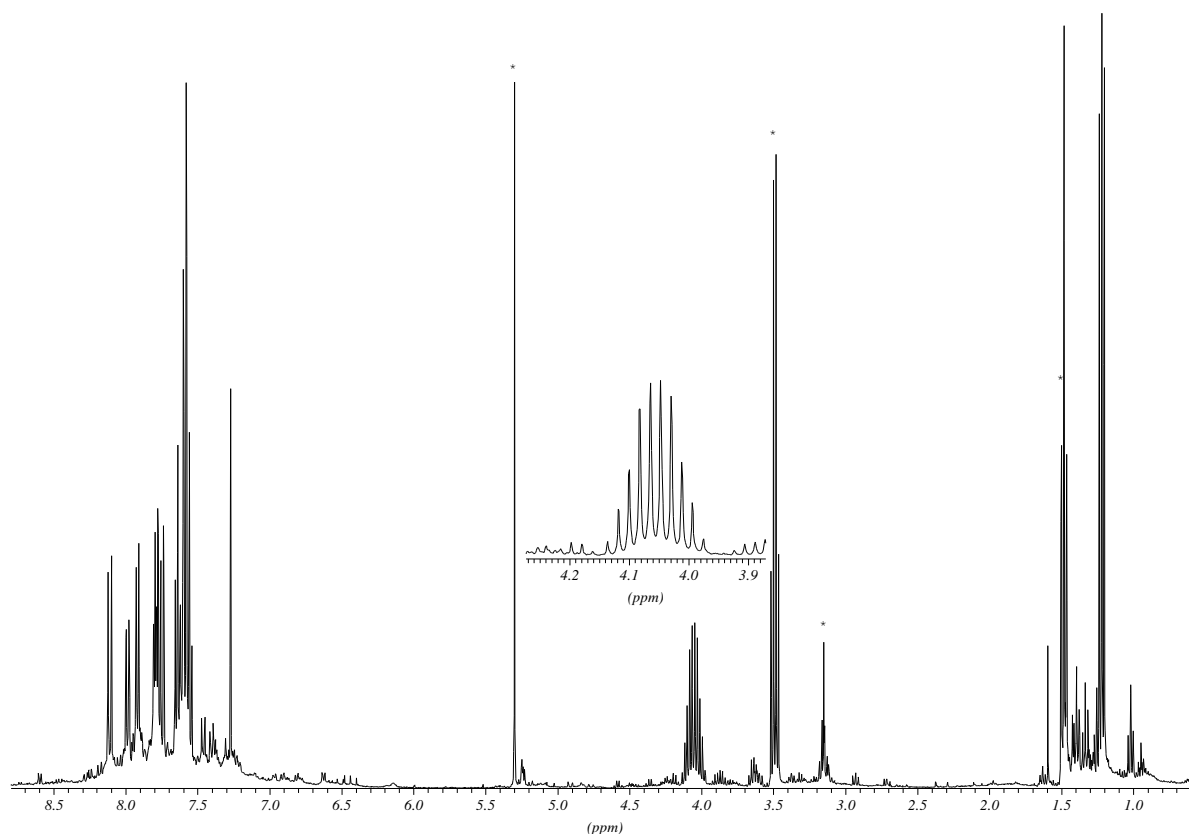


Abbildung 191: ^1H -NMR Spektrum von **60d**

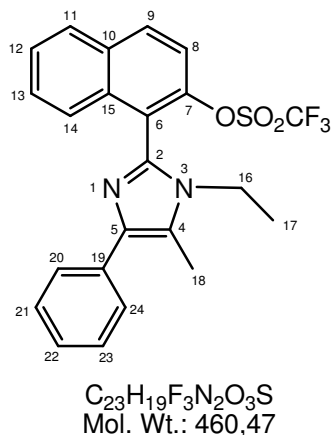
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.22 (C-27), 41.52 (C-26), 119.16, 119.31, 120.59, 126.31, 126.36, 126.96, 127.02, 127.10, 127.48, 127.93, 128.28, 128.48, 129.68, 131.67, 132.36, 132.42, 134.16, 146.21

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ -74.31

MS (70eV), m/z (%): 495 (12), 494 (41), 362 (26), 361 (100), 91 (12), 72 (17)

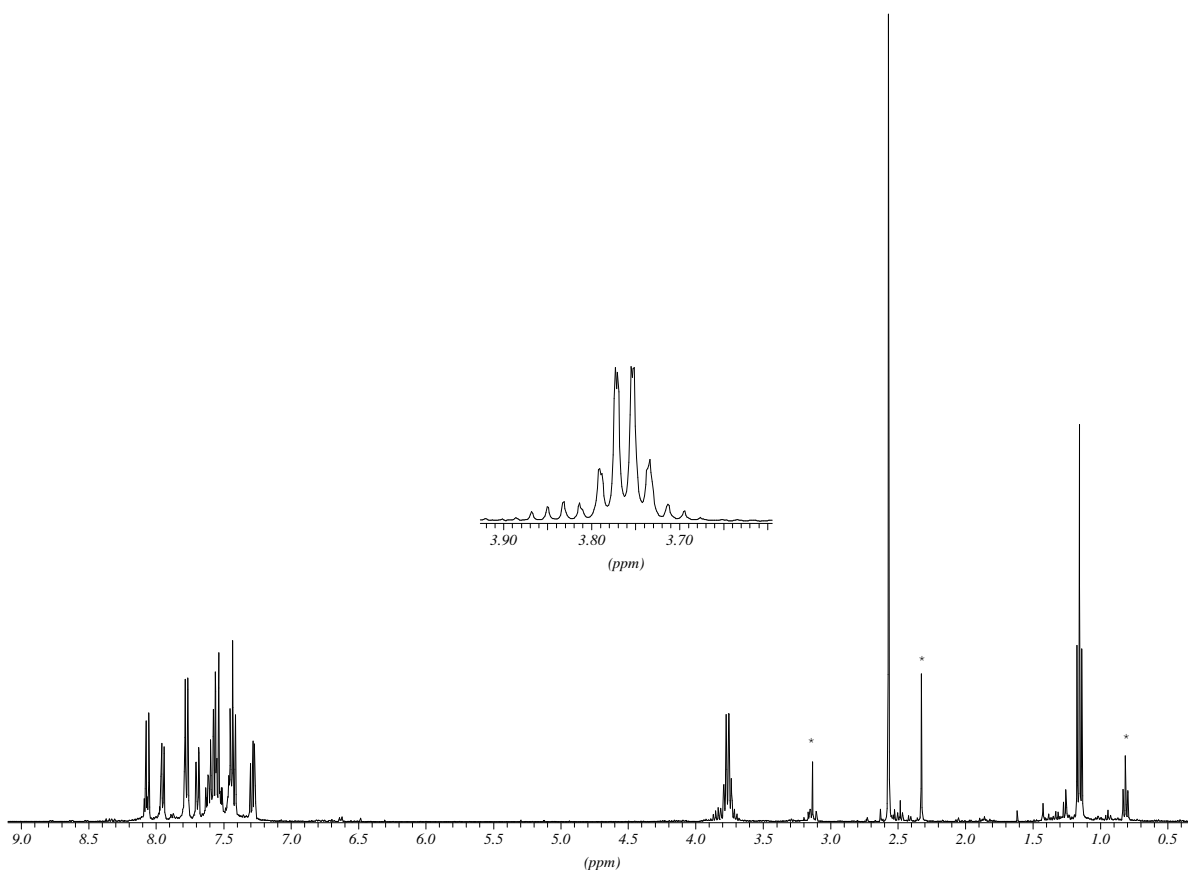
Synthese von Trifluormethansulfonsäure-1-(1-ethyl-5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-naphthalin-2-yl ester (**60e**)

Nach AAV8 werden 2.25 g (5.9 mmol) **57e** in 50 ml Dichlormethan mit 2.1 g (17.2 mmol) 4-DMAP und 2.5 g (8.85 mmol, 1.52 ml) Trifluormethansulfonsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält 2.6 g (96%) **60e** als braunen Schaum.



60e

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.15 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-17), 2.57 (s, 3 H; H-18), 3.76 (m, 2 H; H-16), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 2 H), 7.50-7.65 (m, 3 H), 7.67-7.72 (m, 1 H), 7.75-7.80 (m, 2 H), 7.92-7.97 (m, 1 H), 8.04-8.10 (m, 1 H)

Abbildung 192: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von 60e

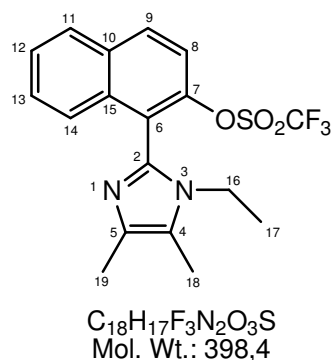
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.44 (C-18), 15.62 (C-17), 39.59 (C-16), 119.24, 119.96, 122.03, 124.23, 126.31, 126.48, 127.36, 127.49, 128.14, 128.22, 128.29, 128.49, 128.84, 130.06, 132.05, 132.39, 134.13, 135.23, 137.68, 138.71, 146.12

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -74.57

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3058, 2982, 2939, 2862, 2360, 1421, 1266, 1247, 1217, 1178, 1140, 1031, 954, 834, 771, 754, 737, 637, 599

Synthese von Trifluormethansulfonsäure-1-(1-ethyl-4,5-dimethyl-1*H*-imidazol-2-yl)-naphthalin-2-yl ester (**60f**)

Nach AAV8 werden 0.35 g (1.3 mmol) **57f** in 12 ml Dichlormethan mit 0.46 g (3.8 mmol) 4-DMAP und 0.55 g (1.95 mmol, 0.34 ml) Trifluormethansulfonsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält 0.29 g (56 %) **60f** als braunes Öl.



60f

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.08 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 3 H; H-17), 2.28 (s, 3 H; H-18 / H-19), 2.29 (s, 3 H; H-18 / H-19), 3.67 (q, $^3J = 7.29$ Hz, 2 H; H-16), 7.12 – 7.20 (m, 1 H), 7.22 – 7.30 (m, 1 H), 7.47 – 7.65 (m, 2 H), 7.92 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H)

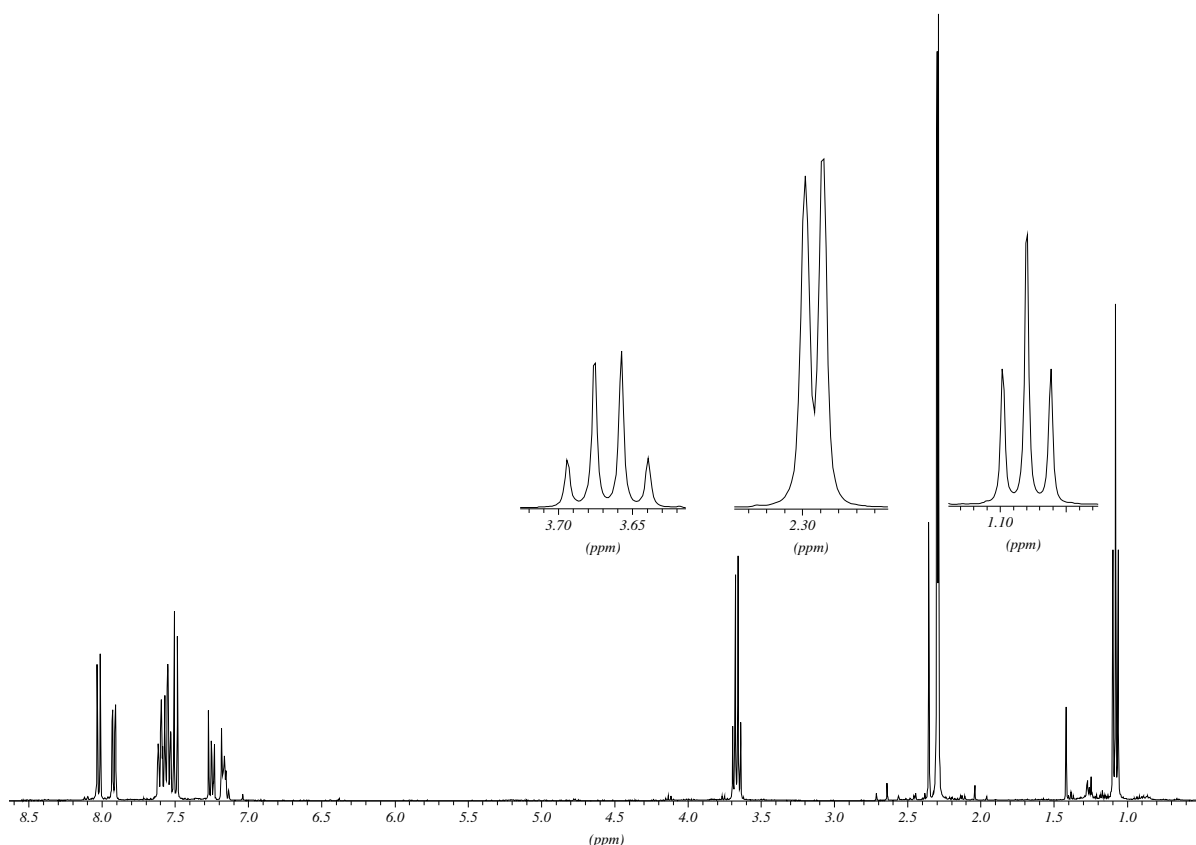


Abbildung 193: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **60f**

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.95 (C-17), 15.53 (C-18/C-19), 39.58 (C-16), 116.74, 119.13, 119.93, 123.30, 125.23, 126.41, 127.27, 128.10, 128.14, 128.97, 131.95, 132.30, 134.03, 136.13, 145.99

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -74.54$

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059, 2982, 2927, 2873, 2360, 1423, 1276, 1248, 1221, 1140, 1030, 943, 831, 755, 638

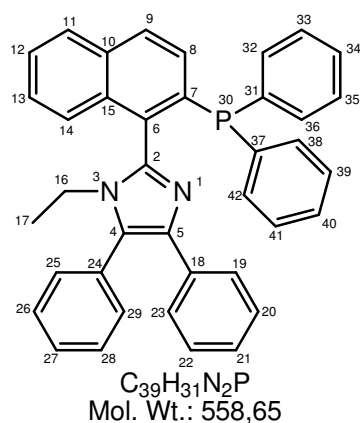
MS (70eV), m/z (%): 398 (M^+ , 92), 267 (10), 266 (100), 265 (77), 250 (16), 249 (37), 238 (12), 237 (68), 236 (23), 235 (15), 209 (15), 168 (10), 167 (13), 127 (11), 70 (12), 64 (13), 55 (12), 43 (39)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV9 (Darstellung des Phosphans)

Zu einer Lösung von 111 mg (0.21 mmol) Ni(dppe)₂ in 10 ml entgastem DMF wird 198 mg (1.06 mmol, 184 µl) Diphenylphosphan gegeben und auf 90 °C erhitzt. Eine Lösung aus (2.1 mmol) Trifluormethansulfonat (**60a-f**) und 913 mg (8.15 mmol) DABCO in 10 ml entgastem DMF wird zugegeben. Nach 3 h gibt man weitere 198 mg (1.06 mmol, 184 µl) Diphenylphosphan zu und lässt 24 h bei 90 °C rühren. Das Lösungsmittel wird entfernt und der grüne Rückstand säulenchromatographisch (Tol / EE 10:1) gereinigt.

Synthese von 2-(2-Diphenylphosphanyl-naphthalin-1-yl)-1-ethyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole (**61a**)

Nach AAV5 werden 111 mg (0.21 mmol) Ni(dppe)₂ in 10 ml entgastem DMF mit 198 mg (1.06 mmol, 184 µl) Diphenylphosphan auf 90 °C erhitzt und mit einer Lösung aus 1.1 g (2.1 mmol) **60a** und 913 mg (8.15 mmol) DABCO in 10 ml entgastem DMF umgesetzt. Man erhält 800 mg (69 %) **61a** als weißen Schaum.



61a

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.83 (t, ³J = 6.87 Hz, 3 H; H-17), 3.55 (m, ³J = 6.99 Hz, 2 H; H-16), 7.05-7.22 (m, 4 H), 7.25-7.45 (m, 12 H), 7.45-7.60 (m, 7 H), 7.64 (d, 1 H), 7.89 (m, 2 H)

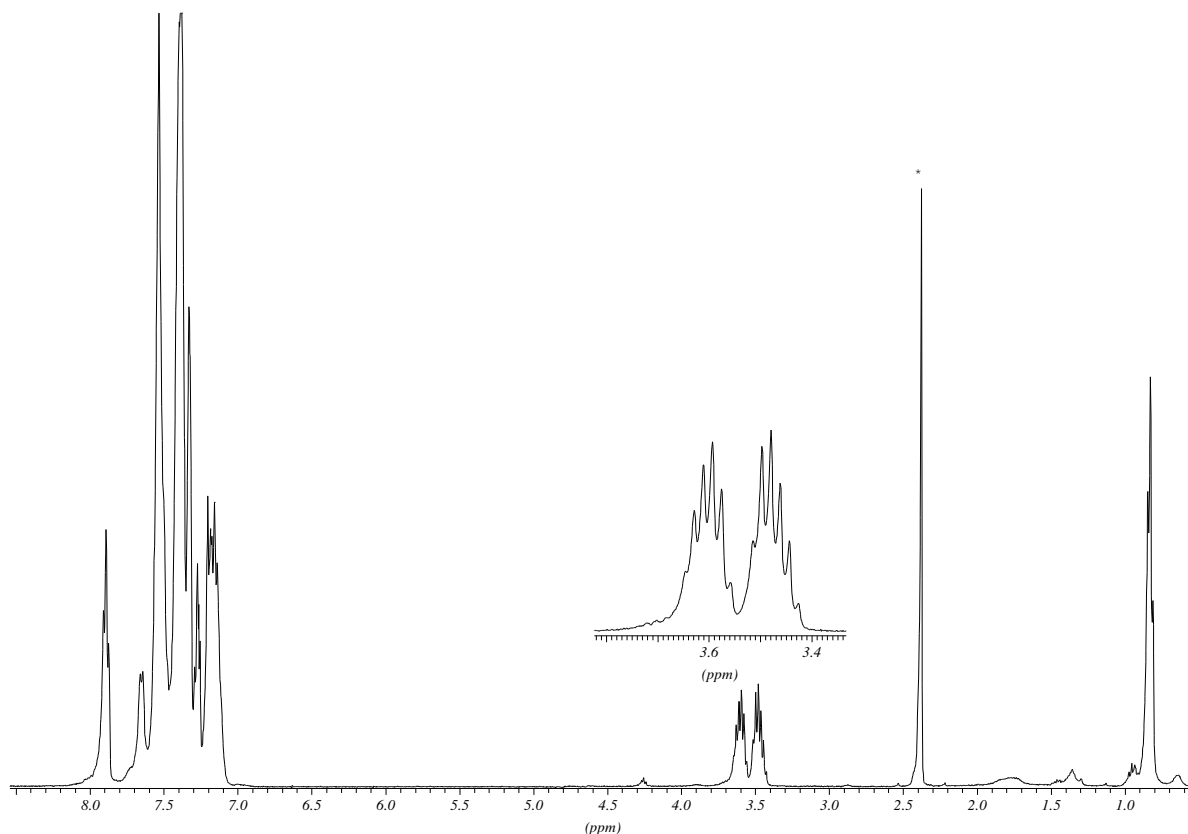


Abbildung 194: ^1H -NMR Spektrum von 61a

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 16.09 (C-17), 39.75 (C-16), 125.27, 126.80, 127.01, 127.08, 127.78, 127.93, 128.19, 128.28, 128.36, 128.48, 128.54, 128.94, 129.00, 129.58, 131.16, 133.53, 133.68, 133.75, 133.88, 133.94, 137.83,

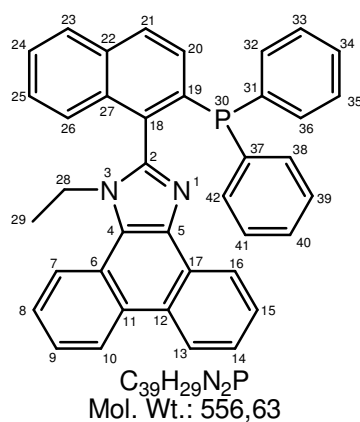
^{31}P -NMR (CDCl_3): δ -9.84

MS (70eV), m/z (%): 559 (10), 558 (19), 530 (22), 529 (52), 482 (37), 481 (100), 453 (18), 452 (23), 451 (10), 91 (10)

Synthese von 2-(2-Diphenylphosphanyl-naphthalin-1-yl)-1-ethyl-1*H*-phenanthro-[9,10-d]-imidazol (61b)

Nach AAV9 werden 101 mg (0.19 mmol) $\text{Ni}(\text{dppe})_2$ in 10 ml entgastem DMF und 179 mg (0.95 mmol, 166 μl) Diphenylphosphan auf 90 °C erhitzt und mit einer Lösung aus 1.0 g

(1.9 mmol) **60b** und 826 mg (7.36 mmol) DABCO in 10 ml entgastem DMF umgesetzt. Man erhält 600 mg (57 %) **61b** als beigen Schaum.



61b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-29), 4.21 (m, $^3J = 7.29$ Hz, 2 H; H-28), 7.15-7.21 (m, 1 H), 7.23-7.58 (m, 14 H), 7.60-7.75 (m, 4 H), 7.89-7.93 (m, 1 H), 7.95-8.10 (m, 1 H), 8.23-8.31 (m, 1 H), 8.73-8.78 (m, 1 H), 8.87-8.93 (m, 1 H)

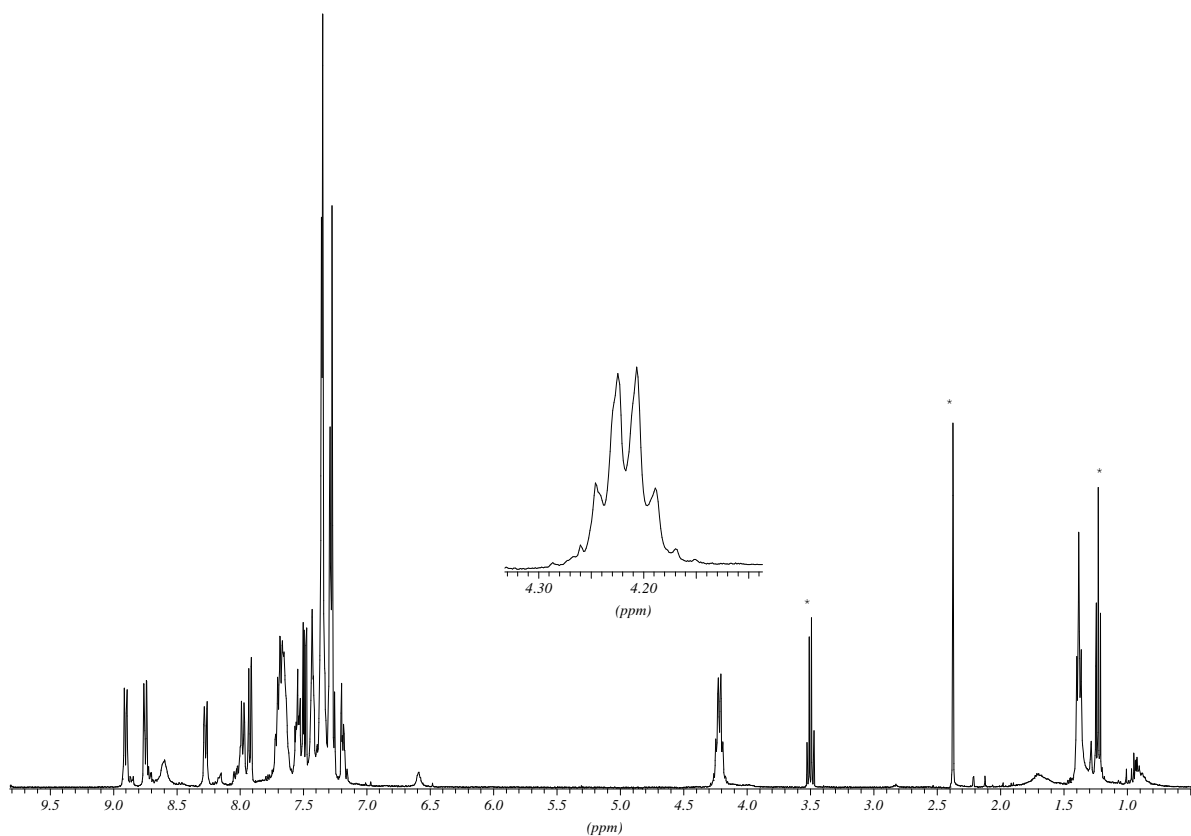


Abbildung 195: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **61b**

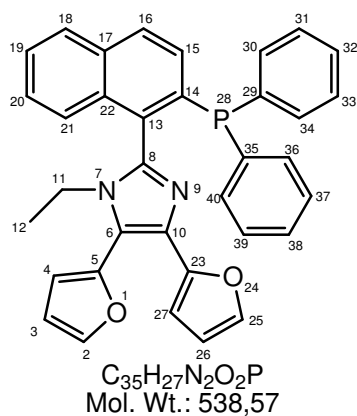
^{31}P -NMR (CDCl_3): δ -11.00

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.69 (C-29), 41.76 (C-28), 120.81, 122.89, 124.44, 125.28, 127.26, 128.07, 128.21, 128.30, 128.37, 128.49, 128.57, 129.02, 129.62, 133.51, 133.61, 133.81, 133.95

MS (70eV), m/z (%): 556 (10), 529 (18), 528 (88), 527 (100), 480 (10), 479 (24), 451 (19), 450 (38), 373 (21), 355 (14), 262 (22), 263 (29)

Synthese von 2-(2-Diphenylphosphanyl-naphthalin-1-yl)-1-ethyl-4,5-di-furan-2-yl-1H-imidazole (61c)

Nach AAV9 werden 106 mg (0.2 mmol) $\text{Ni}(\text{dppe})_2$ in 10 ml entgastem DMF und 189 mg (1.0 mmol, 175 μl) Diphenylphosphan auf 90 °C erhitzt und mit einer Lösung aus 1.0 g (2.0 mmol) **60c** und 870 mg (7.77 mmol) DABCO in 10 ml entgastem DMF umgesetzt. Man erhält 120 mg (11 %) **61c** als weißen Schaum.



61c

^1H -NMR (CDCl_3): δ 0.89 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 3 H; H-12), 3.60 (m, 2 H; H-11), 6.40 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 7.25-7.31 (m, 4 H), 7.31-7.43 (m, 8 H), 7.43-7.58 (m, 4 H), 7.9-7.64 (s, 1 H), 7.84-7.92 (m, 2 H)

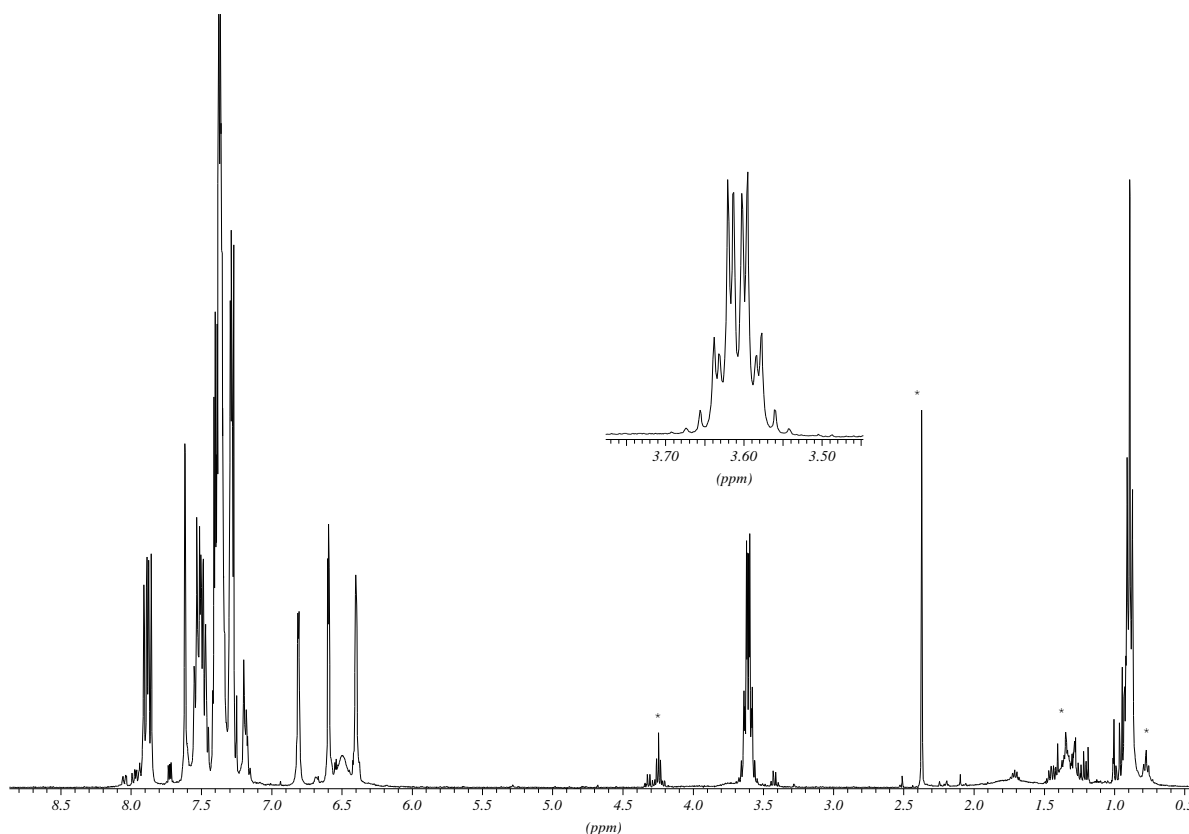


Abbildung 196: ^1H -NMR Spektrum von **61c**

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ -10.68

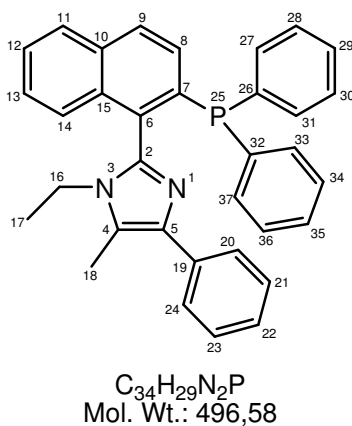
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.61 (C-12), 52.59 (C-11), 111.23, 118.04, 127.15, 127.94, 128.20, 128.26, 128.33, 128.40, 128.50, 128.56, 129.01, 129.51, 133.43, 133.52, 133.71, 133.83, 134.03

MS (70eV), m/z (%): 539 (12), 538 (32), 510 (38), 509 (100), 462 (26), 461 (79), 433 (15), 432 (26)

Synthese von 1-Ethyl-4,5-dihydro-5-methyl-4-phenyl-2-(2-(diphenylphosphino)-naphthalin-1-yl)-1H-imidazol (61e)

Nach AAV9 werden 101 mg (0.19 mmol) $\text{Ni}(\text{dppe})_2$ in 10 ml entgastem DMF und 179 mg (0.95 mmol, 166 μl) Diphenylphosphan auf 90 °C erhitzt und mit einer Lösung aus 1.0 g

(1.9 mmol) **60e** und 826 mg (7.36 mmol) DABCO in 10 ml entgastem DMF umgesetzt. Man erhält 600 mg (57 %) **61e** als beigen Schaum.



61e

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.12 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 3 H; H-17), 2.55 (s, 3 H; H-18), 3.61 (m, $J = 7.59$ Hz, 2 H; H-16), 7.1-7.6 (m, 17 H), 7.7-7.8 (m, 2 H), 7.85 (m, 2 H)

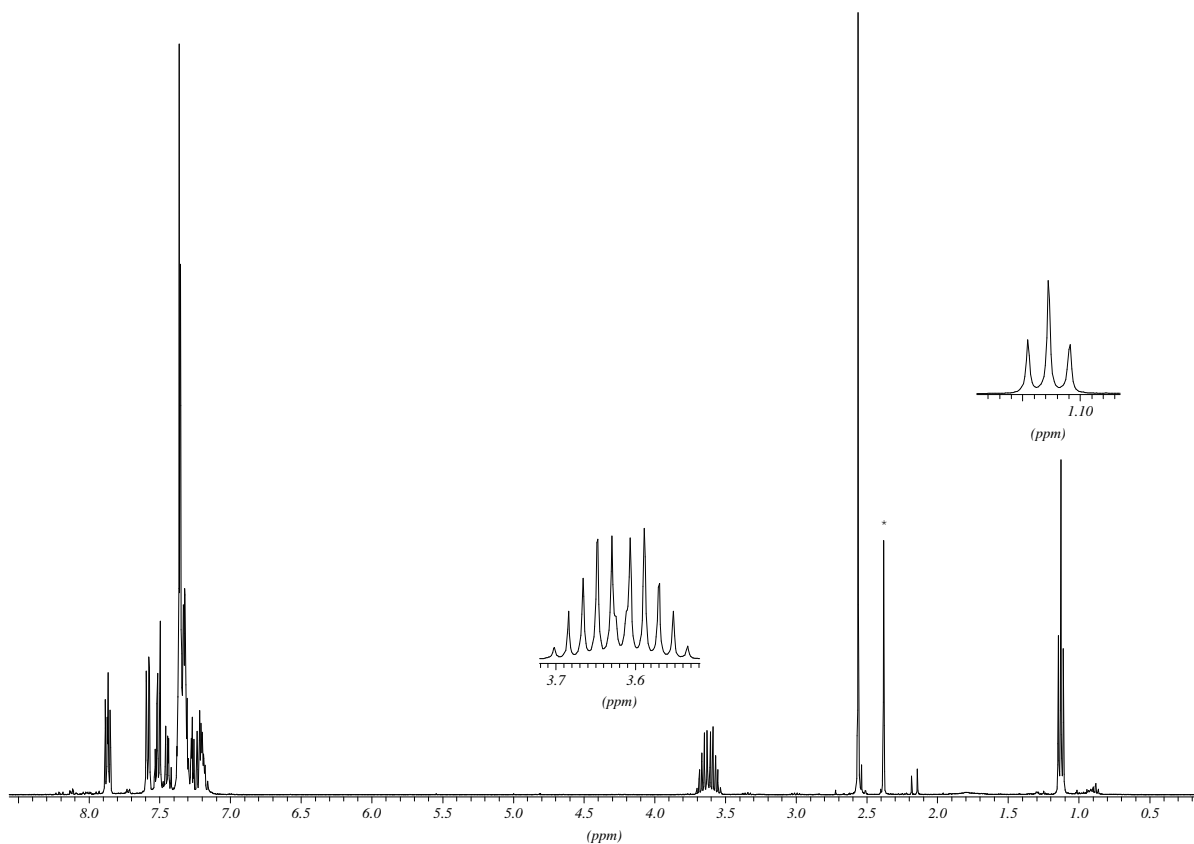


Abbildung 197: 1H -NMR Spektrum von **61e**

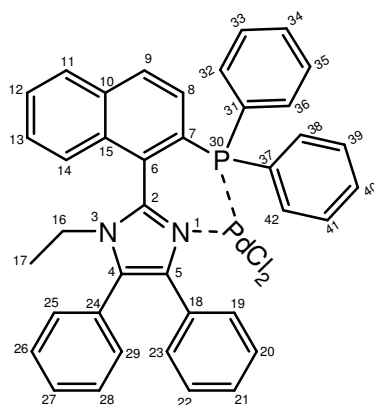
^{31}P -NMR (CDCl_3): δ -10.20

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 10.61 (C-17), 15.86 (C-18), 39.27 (C-16), 122.71, 125.26, 125.72, 126.42, 126.82, 126.88, 126.94, 127.13, 127.44, 127.82, 127.95, 128.01, 128.10, 128.20, 128.28, 128.39, 128.45, 128.80, 128.99, 129.43, 129.49, 130.77, 132.00, 133.45, 133.58, 133.69, 133.77, 133.89, 135.71

MS (70eV), m/z (%): 496 (10), 467 (15), 420 (10), 419 (36), 248 (21), 246 (40), 229 (11), 218 (12), 217 (100), 216 (13), 202 (10), 65 (16), 43 (21), 41 (14), 40 (18), 39 (23), 37 (58)

Synthese des Palladiumchlorid-Komplexes **62**

1.70 g (3.0 mmol) **61a** werden in 120 ml Dichlormethan gelöst und 1.5 g (4.55 mmol) K_2PdCl_4 werden hinzugegeben. Man rührt 24 h bei RT, saugt ab und befreit das Filtrat vom Lösungsmittel. Der entstandene Feststoff wird in 30 ml Diethylether heiß verrührt, dann abgesaugt und getrocknet. Man erhält 1.40 g (64 %) **62** als gelbes Pulver.



$\text{C}_{39}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{PPd}$
Mol.Wt.: 735,98

62

^1H -NMR (CDCl_3): δ 0.84 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3H, H-17), 3.72 (q, $^3J = 7.12$ Hz, 2H, H-16), 7.10-8.10 (m, 26H)

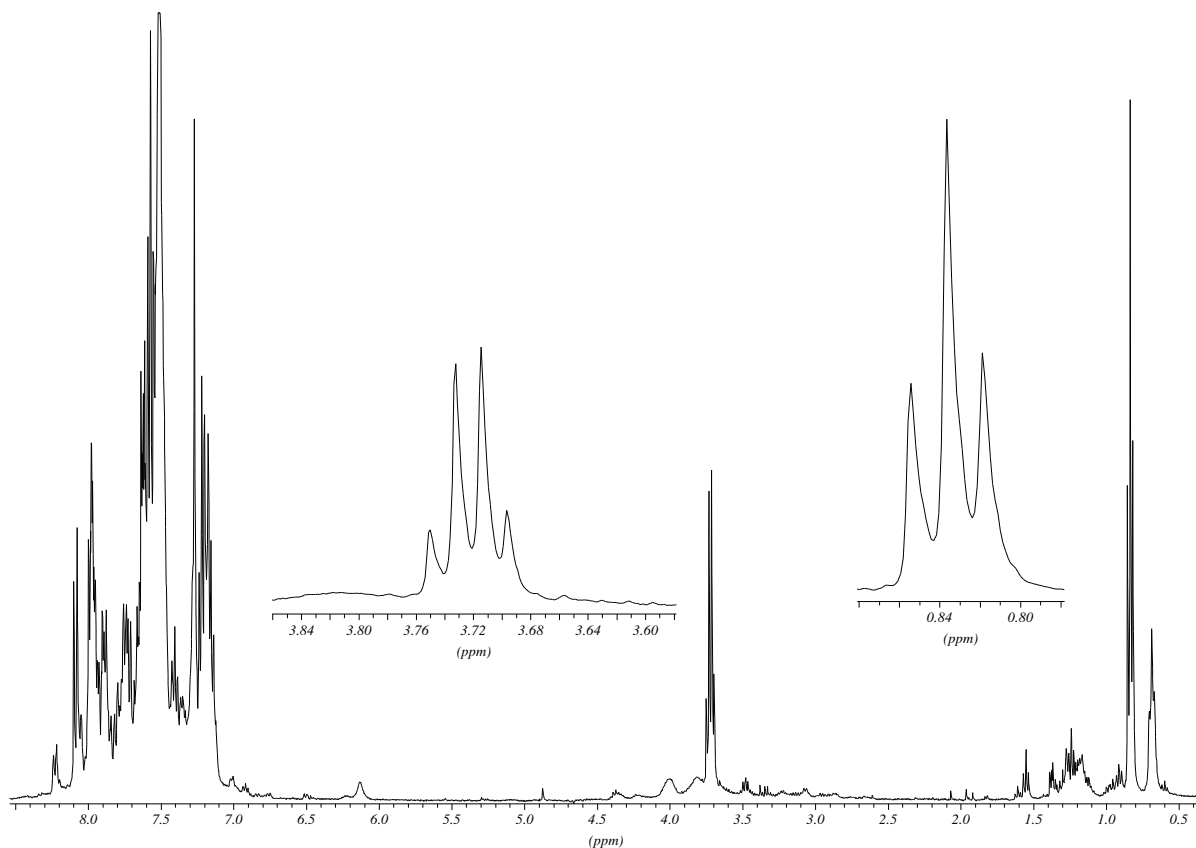


Abbildung 198: ^1H -NMR Spektrum von **62**

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 29.23 ppm

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.90 (C-17), 40.01 (C-16), 119.30, 126.38, 126.53, 126.87, 127.45, 128.04, 128.54, 128.66, 128.83, 128.99, 129.14, 129.87, 130.81, 130.96, 132.06, 132.15, 132.18, 132.23, 132.28, 132.52, 134.83, 138.68, 146.09

MS (70eV), m/z (%): 523 (14), 522 (63), 391 (10), 390 (41), 389 (100), 374 (10), 373 (21), 361 (15), 178 (20), 165 (11), 127 (13), 85 (10), 77 (21), 69 (14), 57 (21)

MS (HR-APLI): berechnet: 734.064 gefunden: 734.066

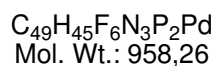
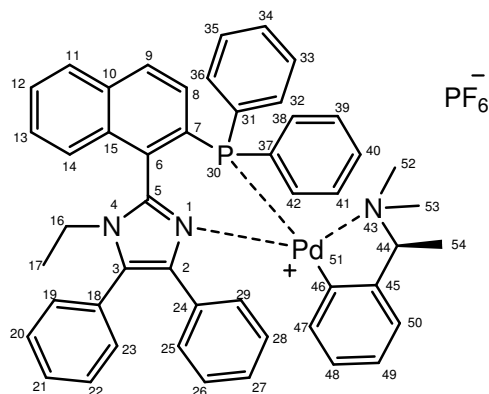
Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV10 (Darstellung chiraler Palladiumsalze)

0.57 mmol Phosphan werden mit 0.275 mmol (+)-Di- μ -chlorobis[2-[1-(dimethylamino)-ethyl]phenyl-*C,N*]dipalladium (**63**) in 16 ml entgastem Methanol gerührt, bis sich alles gelöst

hat. Dann wird eine Lösung aus 0.57 mmol KPF_6 in 18 ml Wasser auf einmal zugegeben. Die entstehende Suspension wird 1 h weitergerührt, abgesaugt und am HV getrocknet. Es entsteht ein gelber Feststoff.

Synthese von **64a**

Nach AAV10 werden 320 mg (0.57 mmol) **61a** mit 165 mg (+)-Di- μ -chlorobis[2-[1-(dimethylamino)-ethyl]phenyl-*C,N*]dipalladium (**63**) in 16 ml Methanol mit 104 mg KPF_6 in 18 ml Wasser umgesetzt. Man erhält 550 mg (100 %) **64a** als gelbes Pulver.



64a

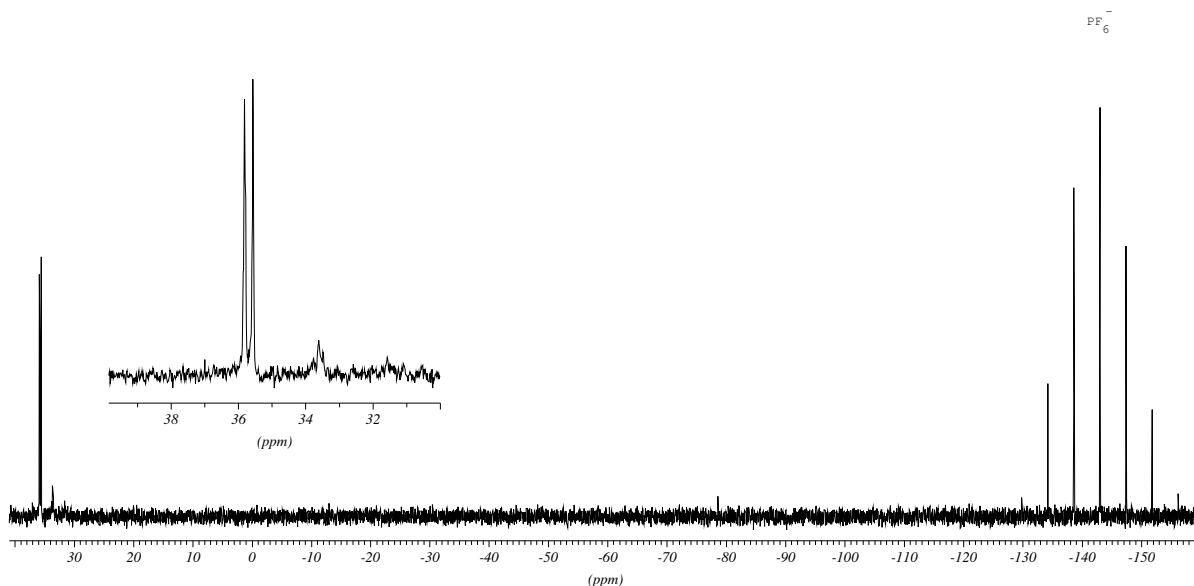


Abbildung 199: ^{31}P -NMR Spektrum von **64a**

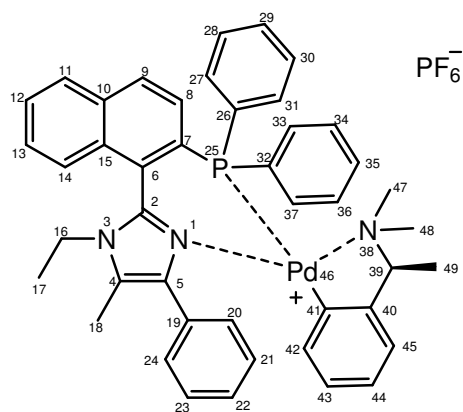
^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 35.57, 35.81

MS (HR-APLI): Kation berechnet: 724.207

Kation gefunden: 724.209

Synthese von **64e**

Nach AAV10 werden 1.4 g (2.8 mmol) **61e** mit 818 mg (+)-Di- μ -chlorobis[2-[1-(dimethylamino)-ethyl]phenyl-*C,N*]dipalladium (**63**) in 80 ml Methanol mit 59 mg KPF_6 in 90 ml Wasser umgesetzt. Man erhält 2.0 g (80 %) **64e** als gelbes Pulver.



C₄₄H₄₃F₆N₃P₂Pd
Mol. Wt.: 896,19

64e

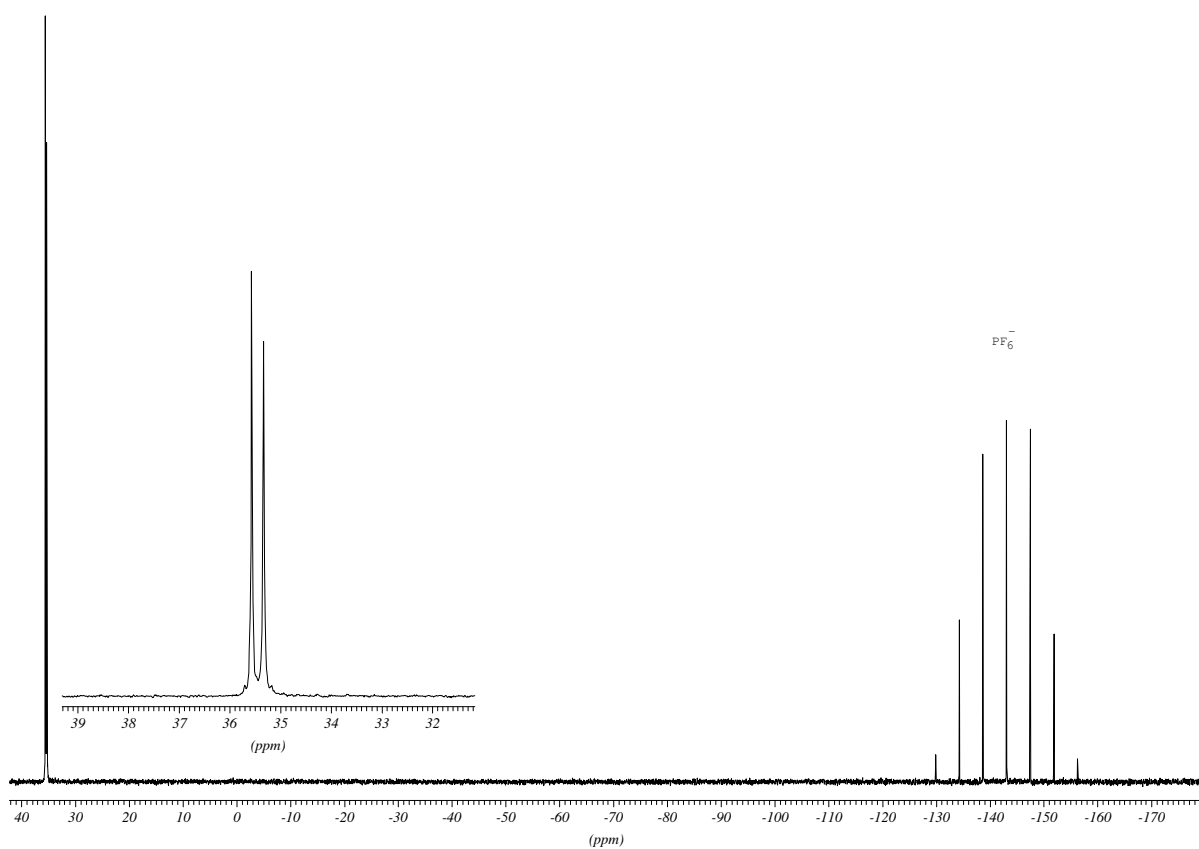
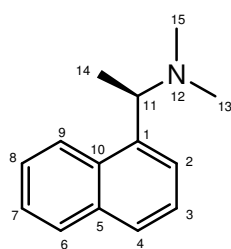


Abbildung 200: ³¹P-NMR Spektrum von 64e

³¹P-NMR (CDCl₃): δ 35.33, 35.57

Synthese von (R)-N,N-dimethyl-1-(naphthalin-1-yl)ethylamin (66)

5 g (R)-1-(1-Naphthylethylamin) (**65**) (29.25 mmol) werden in 12.5 ml Ameisensäure gelöst und bei 0° C 12.5 ml Formaldehyd (37 % in Wasser) zugetropft. Man erhitzt über Nacht auf Rückfluss, säuert mit konz. Salzsäure an und wäscht mit Diethylether. Anschließend wird mit 1N Natronlauge basisch gestellt und mit Ether extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen am Hochvakuum erhält man 4.1 g (70 %) **66** als farbloses Öl.



$C_{14}H_{17}N$
Mol. Wt.: 199,29

66

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.51 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-14), 2.31 (s, 6 H; H-13, H-15), 4.04 (q, $J = 6.61$ Hz, 1 H; H-11), 7.44 - 7.56 (m, 3 H), 7.62 (d, $J = 7.12$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.65$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.14$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J = 8.65$ Hz, 1 H)

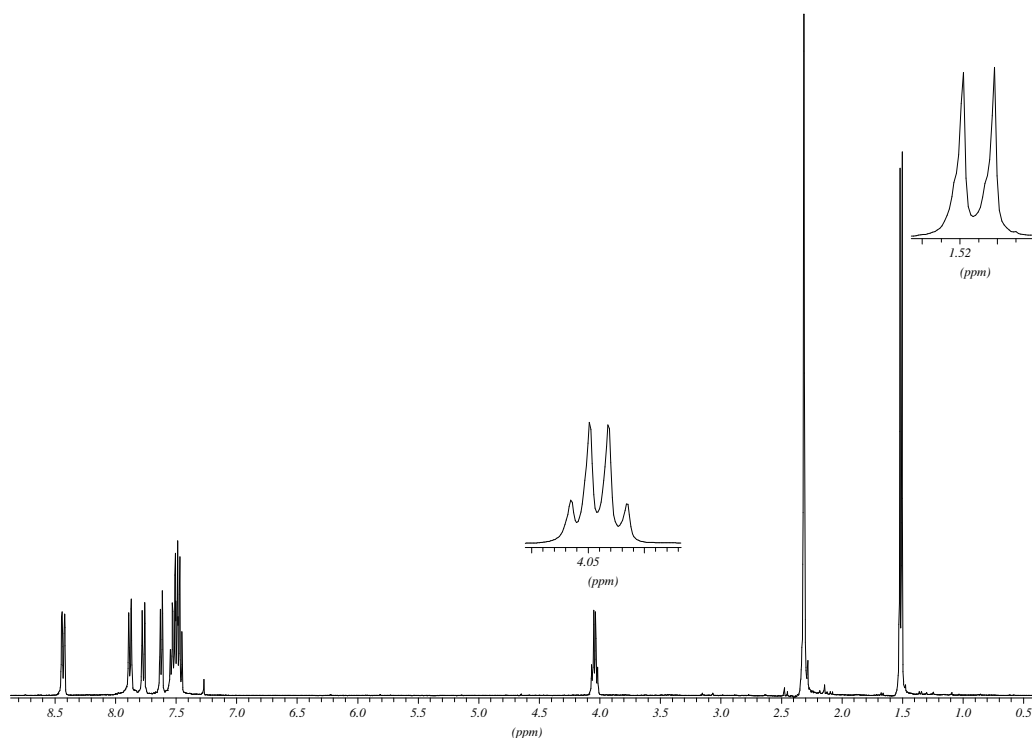
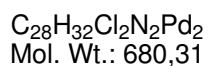
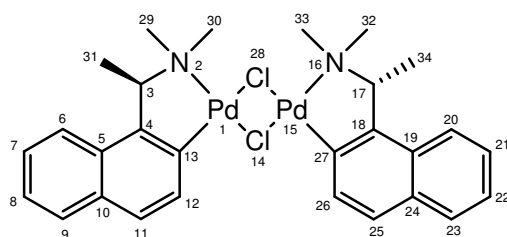


Abbildung 201: 1H -NMR Spektrum von **66**

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 19.04 (C-14), 43.53 (C-13, C-15), 62.41 (C-11), 123.92, 124.41, 125.24, 125.42, 125.53, 127.25, 128.75, 131.59, 134.06, 140.97

Synthese von **67**

1.77 g Palladiumchlorid (10.0 mmol) werden zusammen mit 875 mg Lithiumchlorid (20.0 mmol) in 20 ml Methanol gelöst. Diese Lösung wird filtriert und zu einer Lösung von 4 g **66** (20.0 mmol) in 5 ml Methanol getropft. Man lässt 6 h rühren und filtriert den entstandenen gelben Feststoff ab. Dieser wird mit wenig kaltem Methanol und Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält so 2.5 g (18.4 %) **67a** als gelbes Pulver.



67

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.15 (6H, H-31, H-34), 3.05 (6H, H-29, H-32), 3.12 (6H, H-30, H-33), 4.83 (2H, H-3, H-17), 7.60 – 8.40 (12H)

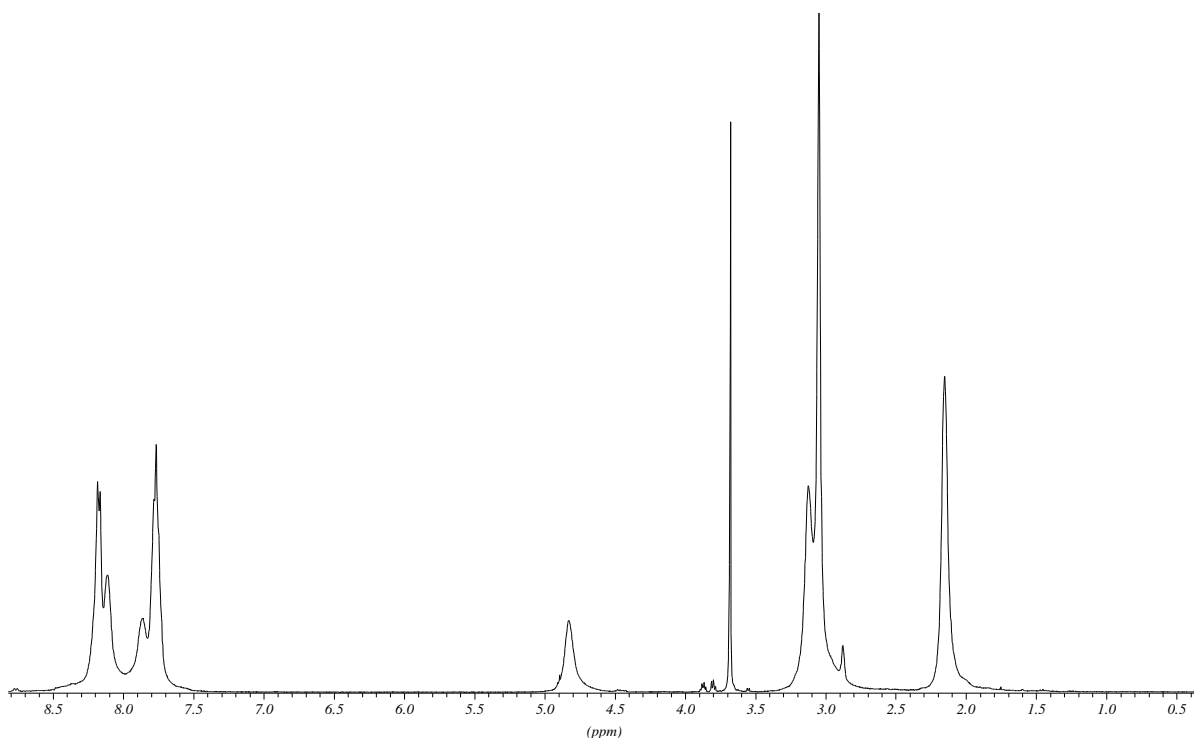
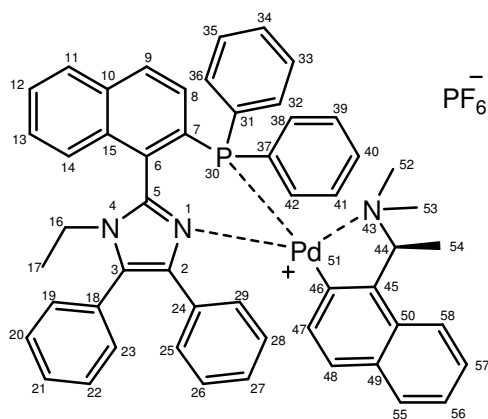


Abbildung 202: ^1H -NMR Spektrum von **67**

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 24.95 (C-31, C-34), 50.07 (C-29, C-32), 53.35 (C-30, C-33), 74.30 (C-3, C-17), 125.78, 126.56, 127.85, 130.15, 130.45, 133.09, 133.55, 150.87

Synthese von **64a**

1.1 g (1.97 mmol) **61a** und 670 mg (0.99 mmol) **67** werden in 80 ml entgastem Methanol 60 min gerührt. Zu der Lösung wird eine Lösung von 369 mg KPF_6 in 65 ml Wasser gegeben und die entstandene gelbe Suspension 2 h gerührt. Man filtriert ab und trocknet den gelben Rückstand am Hochvakuum. Man erhält so 1.8 g (90 %) **64a** als gelben Feststoff.



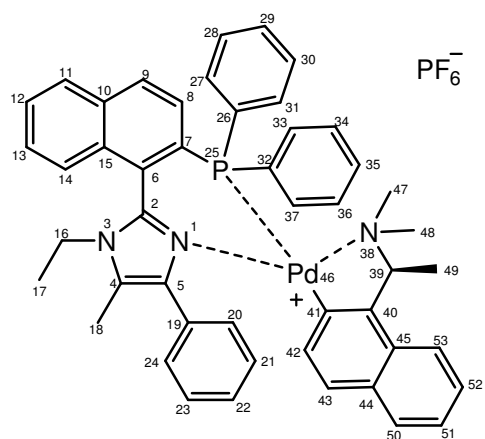
$C_{53}H_{47}F_6N_3P_2Pd$
Mol.Wt.: 1008,32

64a

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ 35.05, 35.37

Synthese von 64e

0.65 g (1.31 mmol) **61e** und 445 mg (0.65 mmol) **67** werden in 80 ml entgastem Methanol 60 min gerührt. Zu der Lösung wird eine Lösung von 241 mg (1.31 mmol) in 10 ml Wasser gegeben und die entstandene gelbe Suspension 2 h gerührt. Man filtriert ab und trocknet den gelben Rückstand am Hochvakuum. Man erhält so 1.2 g (95 %) **64e** als gelben Feststoff.



$C_{48}H_{45}F_6N_3P_2Pd$
Mol. Wt.: 946,25

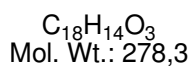
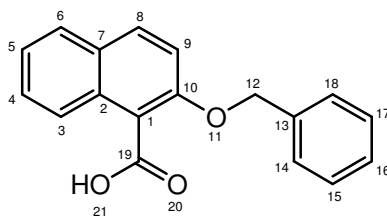
64e

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ 35.02, 34.95

5.5 Vorschriften zu Kapitel 3.4

Synthese von 2-Benzyloxy-naphthalin-1-carbonsäure **38**

15.0 g **35** (57.2 mmol) und 12.4 g Sulfaminsäure (127 mmol) werden in 300 ml Wasser und 150 ml Aceton aufgeschlämmt und auf 5 °C gekühlt. Innerhalb von 20 min werden portionsweise 7.54 g Natriumchlorit [80%ig] (66.7 mmol) hinzugegeben. Die nun klare, gelbe Lösung wird 2 h bei 5 °C weitergerührt, danach das Aceton entfernt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 14.7 g **38** (92 %) orangefarbenen Feststoff.



38

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ ppm 5.29 (s, 2H; H-12), 7.26 – 7.32 (m, 1H), 7.32 – 7.41 (m, 3H), 7.44 – 7.55 (m, 4H), 7.72 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 13.2 (s, breit, COOH)

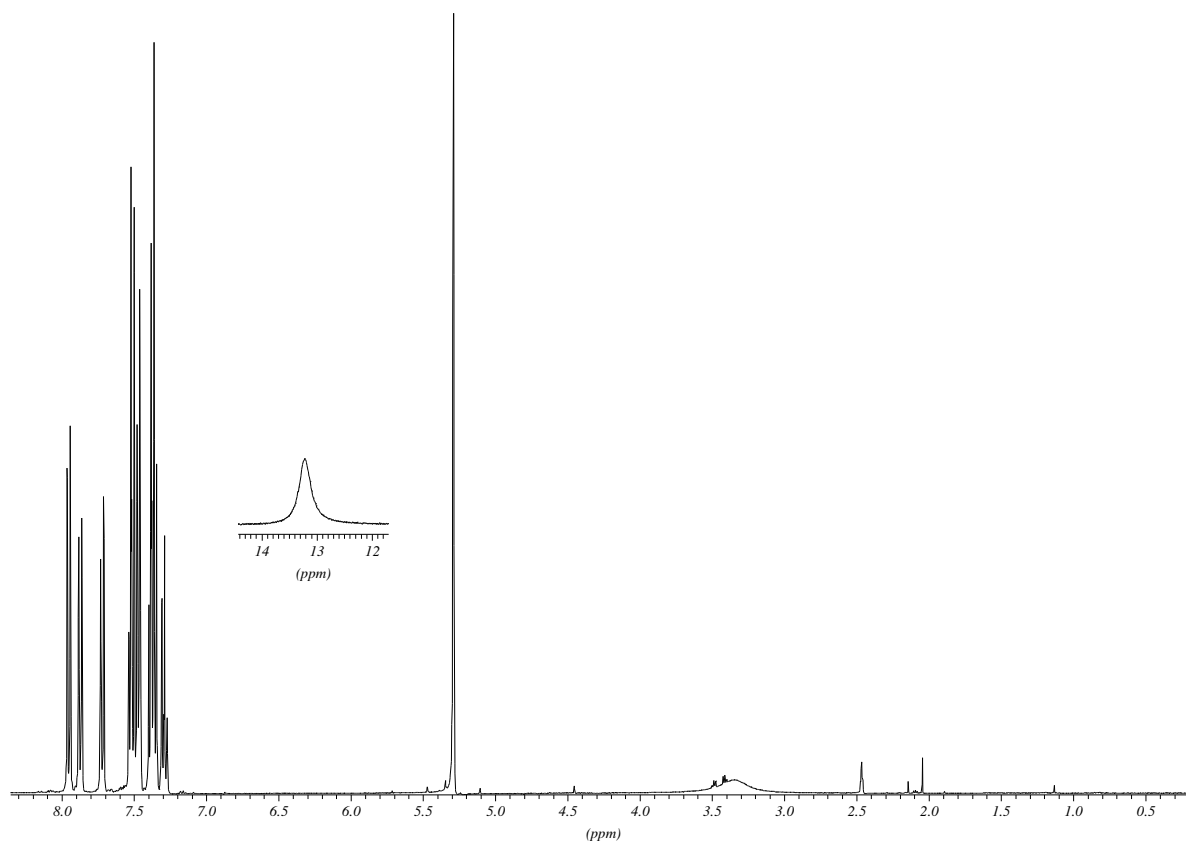


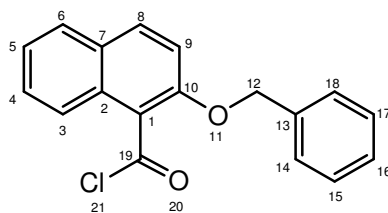
Abbildung 203: ^1H -NMR-Spektrum von **38**

^{13}C -NMR (DMSO) δ ppm 70.32 (C-12), 115.08, 119.55, 123.48, 124.09, 127.27, 127.40, 127.75, 128.06, 128.15, 128.34, 129.91, 130.60, 136.98, 152.19, 168.47 (C-19)

MS (70eV), m/z (%): 279 (13), 278 (68), 170 (23), 115 (10), 92 (32), 91 (100), 89 (12), 77 (10), 65 (72), 40 (16)

Synthese von 2-Benzyloxy-naphthalin-1-carbonsäurechlorid **36**

14.6 g **38** (52.5 mmol) werden in 250 ml Toluol unter Zusatz von 3.3 ml DMF gelöst. 19.77 ml Oxalylchlorid werden innerhalb einer Stunde zugetropft und die Mischung weitere 60 min gerührt. Man trennt die DMF-Phase ab und entfernt das Toluol. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 14.7 g (94 %) **36** als cremefarbenen Feststoff.



$C_{18}H_{13}ClO_2$
Mol. Wt.: 296,75

36

1H -NMR ($CDCl_3$): δ ppm 5.34 (s, 2H, H-12), 7.25-7.55 (m, 7H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.79-7.86 (m, 1H), 7.87-7.98 (m, 2H)

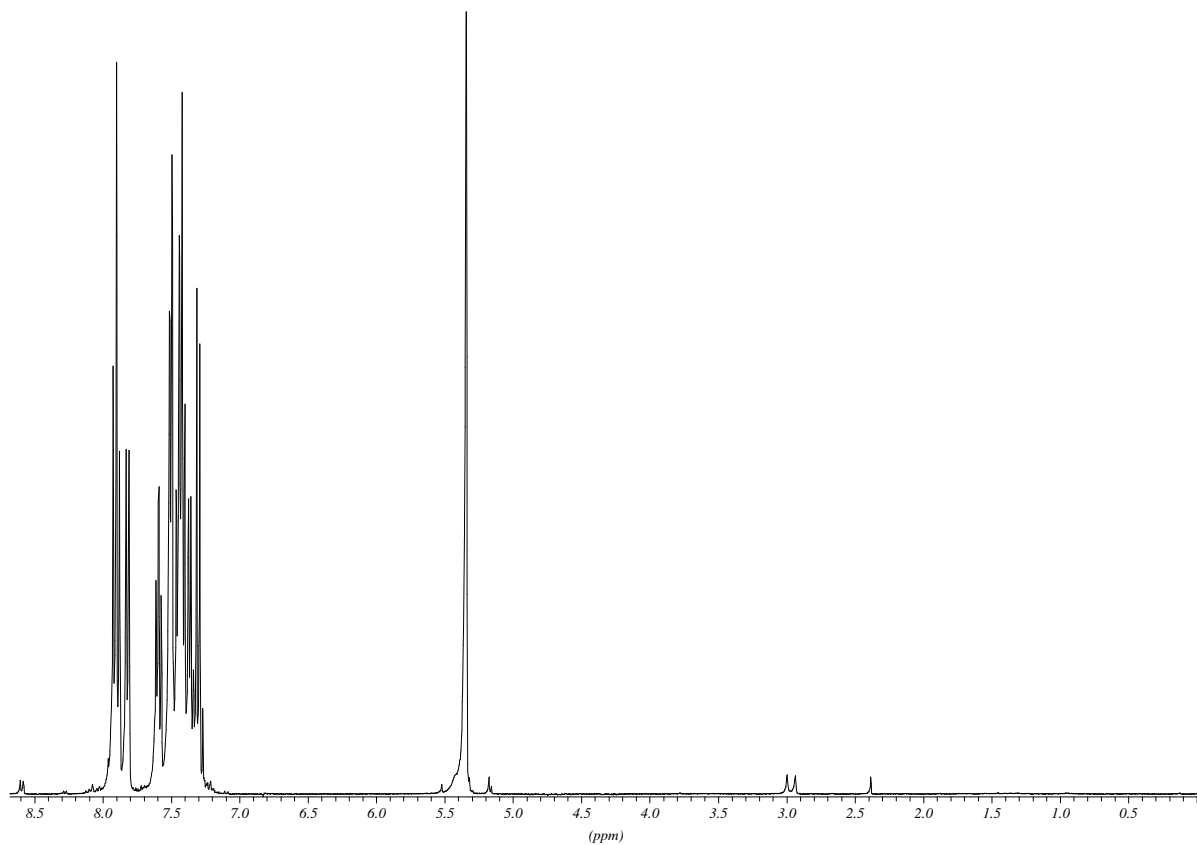


Abbildung 204: 1H -NMR Spektrum von 36

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ ppm 71.40 (C-12), 114.14, 122.53, 122.88, 124.80, 127.12, 128.17, 128.29, 128.38, 128.46, 128.67, 128.92, 133.01, 136.05, 152.57, 168.11 (C-19)

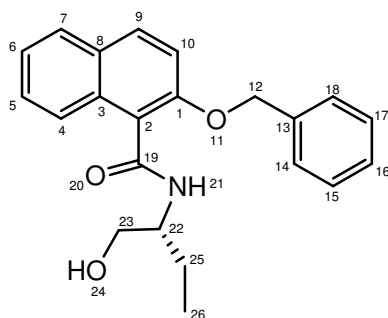
MS (70eV), m/z (%): 296 (14), 261 (15), 171 (19), 170 (94), 142 (11), 114 (14), 92 (23), 91 (100), 65 (34)

AAV 11 (Synthese von Napthoesäureamid)

9.2 mmol Aminoalkohol und 1.27 ml NEt_3 werden in 90 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. 3 g **39** (10.1 mmol) werden in 8 ml Dichlormethan gelöst und langsam zugetropft. Man lässt über Nacht rühren, wäscht am nächsten Morgen mit 1N Salzsäure und mit Wasser, trocknet und entfernt das Lösungsmittel.

Synthese von 2-Benzoyloxy-naphthalin-1-carbonsäure-(1-hydroxymethyl-propyl)-amid **70a**

Nach AAV 11 werden 683 mg (*R*)-2-Amino-1-butanol (7.66 mmol) (**69**) mit 1.06 ml NEt_3 und 2.5 g **39** (10.1 mmol) umgesetzt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 2.51 g (94 %) **70a** als beigen Schaum.



$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$
Mol. Wt.: 349,42

70a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.89 (t, $^3J = 7.63$ Hz, 3H, H-26), 1.37 (AB, 1H, H-25), 1.70 (AB, 1H, H-25), 3.39 (AB, 1H, H-23), 3.54 (AB, 1H, H-23), 3.99 (m, 1H, H-22), 5.25 (s, 2H, H-12), 7.32 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.42 (m, 3H), 7.48 – 7.54 (m, 4H), 7.78 (d, $^3J = 8.14$ Hz, 1H), 7.94 (d, $^3J = 9.16$ Hz, 1H), 8.09 (d, $^3J = 8.65$ Hz, 1H)

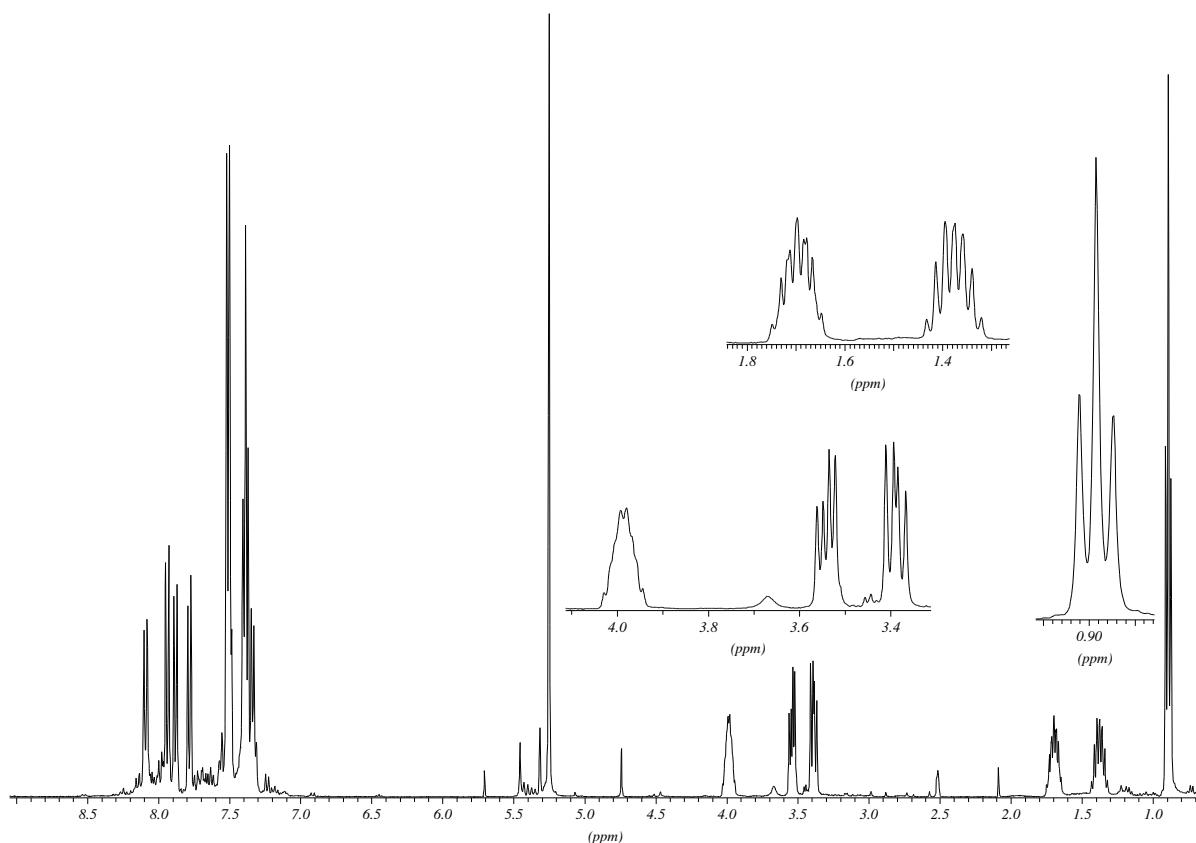


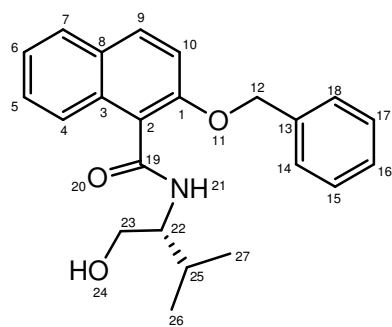
Abbildung 205: ^1H -NMR Spektrum von **70a**

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 10.71 (C-26), 23.87 (C-25), 53.10 (C-22), 65.7 (C-23), 70.75 (C-12), 115.43, 122.91, 124.14, 124.34, 127.16, 127.56, 127.78, 128.50, 128.57, 128.99, 130.77, 131.12, 137.25, 152.13, 166.67 (C-19)

MS (70eV), m/z (%): 349 (24), 261 (25), 171 (82), 170 (25), 115 (13), 114 (11), 92 (21), 91 (100), 65 (18), 58 (75)

Synthese von 2-(Benzyloxy)-*N*-((*R*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)naphthalin-1-carbonsäureamid **70b**

Nach AAV 11 werden 790 mg L-Valinol (7.66 mmol) (**69**) mit 1.06 ml NEt_3 und 2.5 g **39** (10.1 mmol) umgesetzt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 2.35 g (85 %) **70a** als beigen Schaum.



$C_{23}H_{25}NO_3$
Mol. Wt.: 363,45

70b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.86 (d, $^3J = 6.61$, 3H, H-26, H-27), 0.93 (d, $^3J = 6.61$, 3H, H-26, H-27), 1.92 (m, 1H, H-25), 3.53 (m, 2H, H-23), 3.98 (m, 1H, H-22), 5.25 (s, 2H, H-12), 7.33 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 1H), 7.35 – 7.41 (m 3H), 7.46 – 7.54 (m, 4H), 7.82 (d, $^3J = 8.65$ Hz, 1H), 7.87 (d, $^3J = 8.14$ Hz, 1H), 7.93 (d, $^3J = 9.16$ Hz, 1H), 8.04 (d, $^3J = 9.16$ Hz, 1H, NH)

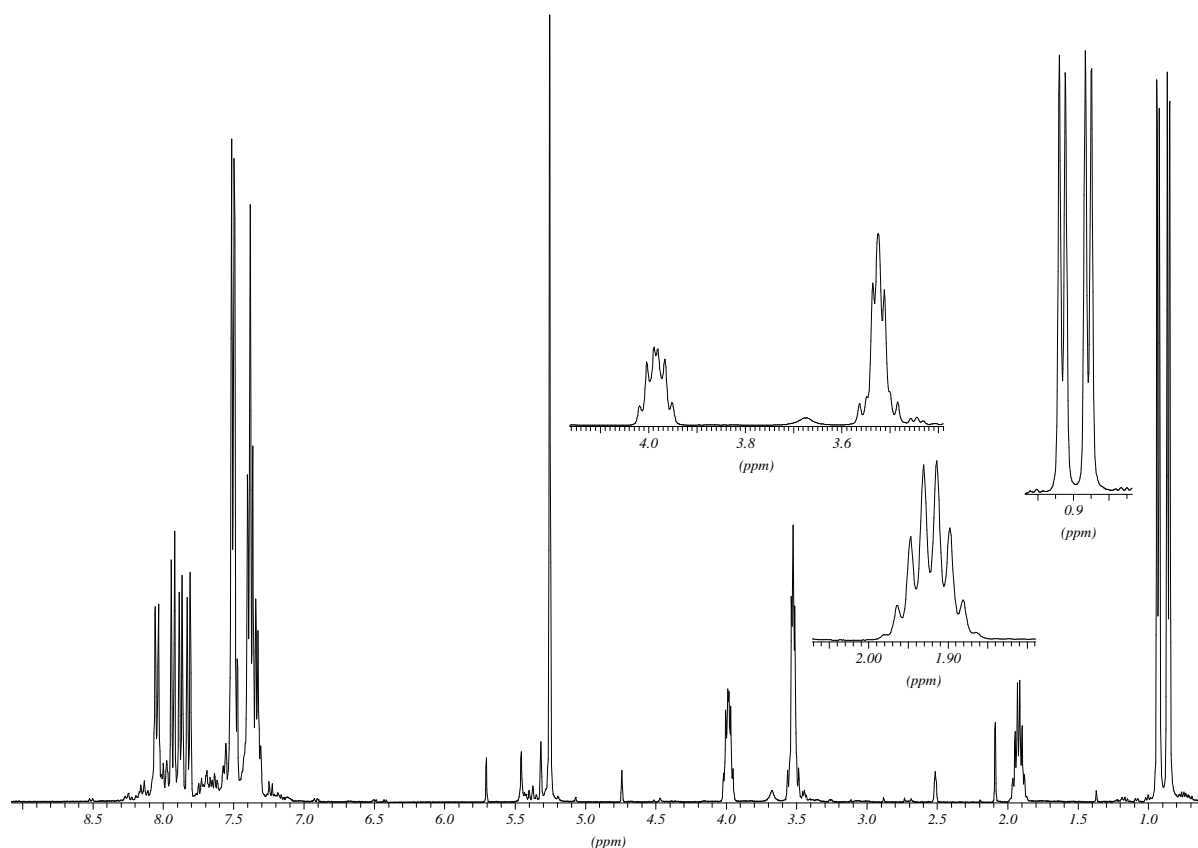


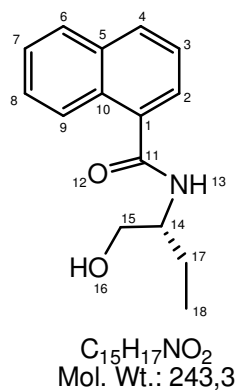
Abbildung 206: $^1\text{H-NMR}$ von **70b**

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 18.18, 19.93 (C-26, C-27), 28.54 (C-25), 56.38 (C-22), 61.88 (C-23), 70.73 (C-12), 115.35, 123.03, 124.08, 124.50, 127.07, 127.56, 127.84, 128.01, 128.16, 128.50, 128.56, 129.98, 131.19, 137.20, 152.11, 166.80 (C-8)

MS (70eV), m/z (%): 363 (14), 261 (26), 171 (35), 170 (15), 115 (9), 114 (10), 92 (10), 91 (100), 72 (26), 65 (9)

Synthese von *N*-((*R*)-1-Hydroxybutan-2-yl)-1-naphthoesäureamid (**77a**)

Nach AAV 11 werden 683 mg (*R*)-2-Amino-1-butanol (7.66 mmol) (**69**) mit 1.06 ml NEt_3 und 1.57 g **39** (10.1 mmol) umgesetzt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 1.77 g (95 %) **77a** als beigen Schaum.



77a

^1H -NMR (CDCl_3): δ 0.95 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 3H, H-18), 1.43 (AB, 1H, H-17), 1.68 (AB, 1H, H-17), 3.43 (AB, 1H, H-15), 3.51 (AB, 1H, H-15), 3.95 (m, 1H, H-14), 4.72 (2H, NH, OH), 7.45 – 7.60 (m, 5H), 7.90 – 8.00 (m, 1H), 8.05 – 8.25 (m, 1H)

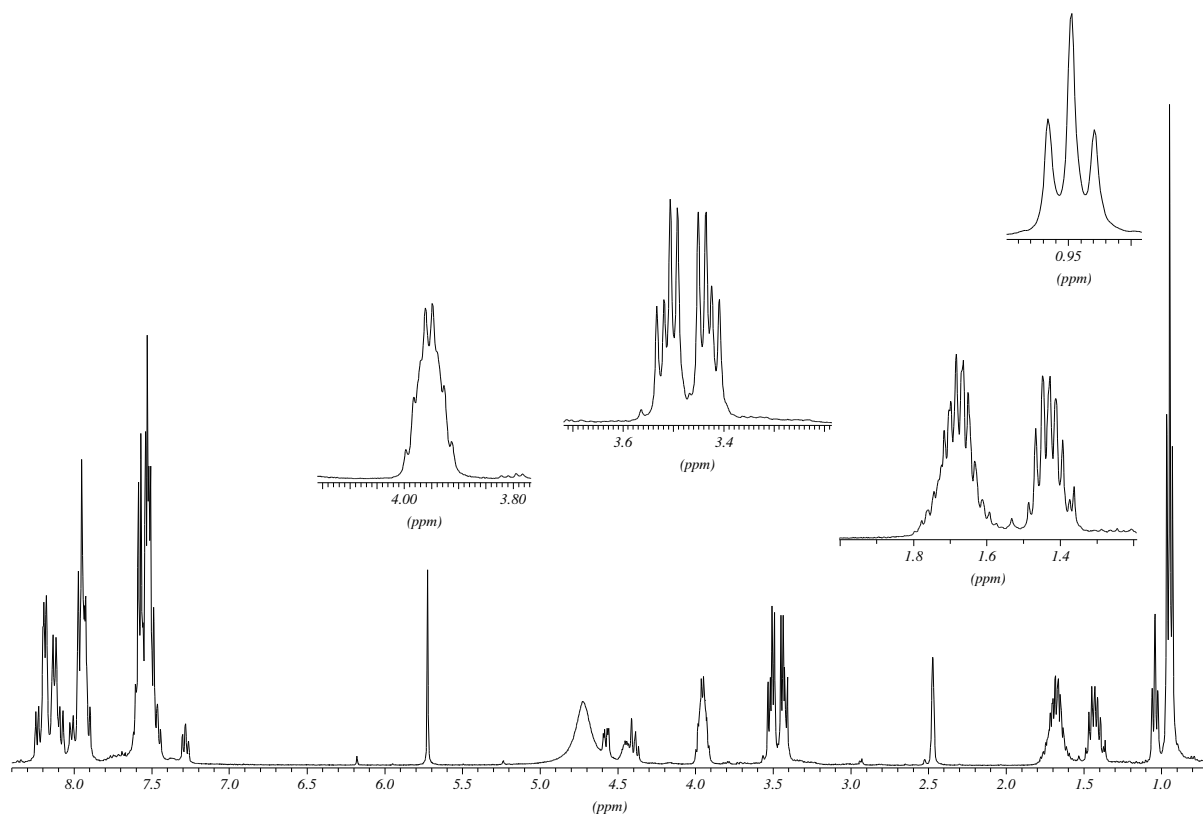


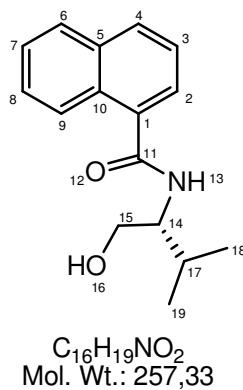
Abbildung 207: ^1H NMR-Spektrum von **77a**

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 10.58 (C-18), 23.65 (C-17), 52.91 (C-4), 63.18 (C-15), 124.89, 125.42, 126.04, 126.48, 128.04, 129.34, 129.74, 133.05, 135.4, 168.53 (C-11)

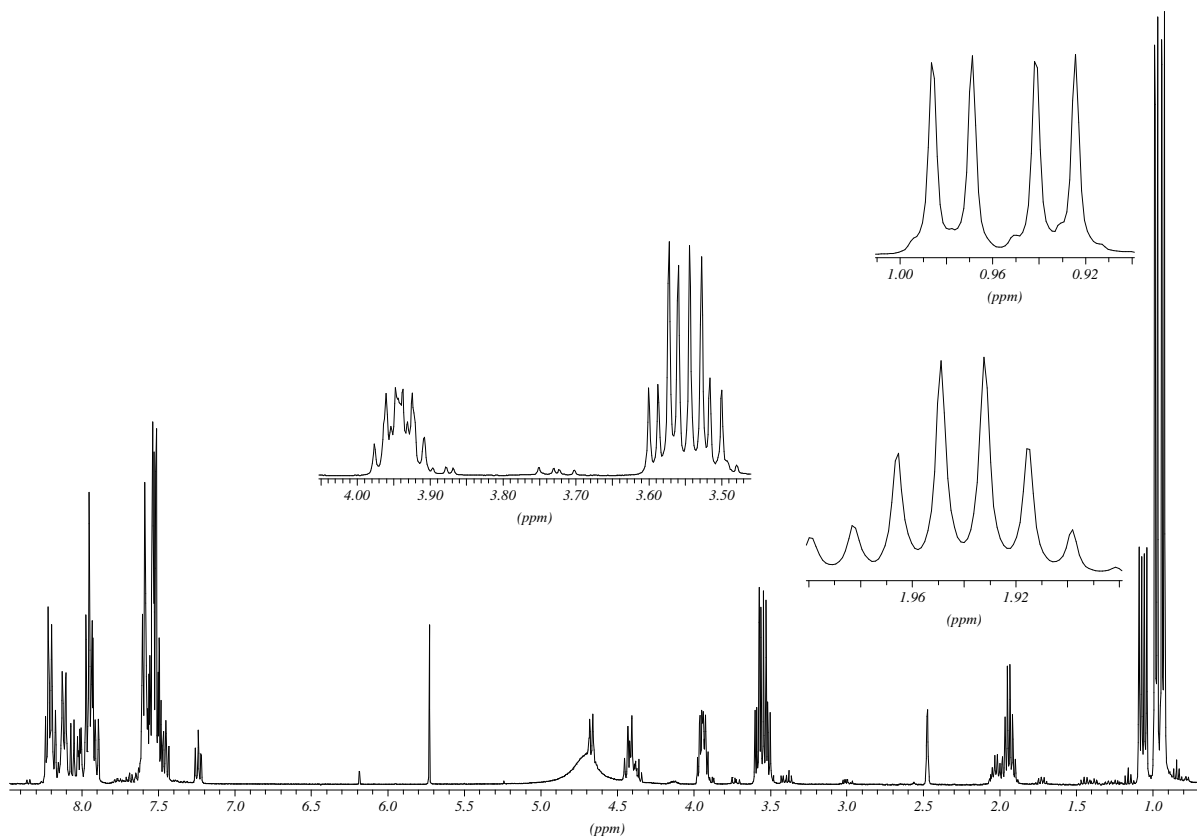
MS (70eV), m/z (%): 243 (7), 212 (12), 172 (23), 156 (15), 155 (100), 128 (8), 127 (63), 126 (10)

Synthese von *N*-((*R*)-1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-1-naphthoesäureamide **77b**

Nach AAV O werden 730 mg L-Valinol (7.66 mmol) (**69**) mit 1.06 ml NEt_3 und 1.57 g **39** (10.1 mmol) umgesetzt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 1.75 g (89 %) **77b** als beigen Schaum.

**77b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.93 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3H, H-18, H-19), 0.98 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3H, H-18, H-19), 1.94 (m, 1H, H-17), 3.55 (m, 2H, H-15), 3.94 (m, 1H, H-14), 4.70 (2H, NH, OH), 7.50 – 7.62 (m, 4H), 7.88 – 7.98 (m, 2H), 8.15 – 8.25 (m, 1H)

**Abbildung 208:** ^1H NMR-Spektrum von **77b**

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 18.39, 19.77 (C-18, C-19), 28.60 (C-17), 56.38 (C-14), 61.54 (C-15), 124.9, 125.52, 126.02, 126.43, 128.03, 129.27, 129.80, 133.07, 135.64, 168.67 (C-11)

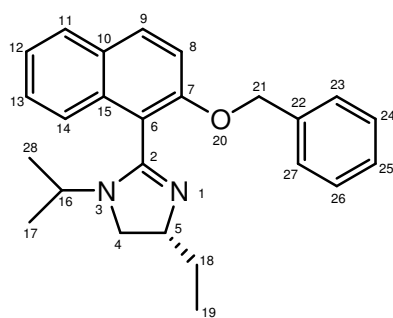
MS (70eV), m/z (%): 257 (18), 226 (29), 172 (51), 171 (16), 156 (31), 155 (100), 128 (18), 127 (87)

AAV 12 (Cyclisierung der Naphthoesäureamide zum Imidazolin)

9.1 mmol Naphthoesäureamid werden in 2.8 ml Thionylchlorid 2 h auf Rückflusstemperatur gehalten und danach vom restlichen Lösungsmittel befreit. Das resultierende Öl wird in 30 ml Diethylether gelöst und langsam werden 7.7 ml Triethylamin sowie 933 µl Isopropylamin zugegeben. Man rührt über Nacht bei RT und stellt dann mit 17.5 ml 1N Natronlauge basisch. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Synthese von (*R*)-2-(2-(Benzyloxy)naphthalin-1-yl)-4-ethyl-4,5-dihydro-1-isopropyl-1*H*-imidazol 71a

Nach AAV 12 werden 2.45 g (6.97 mmol) **70a** umgesetzt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 2.0 g (78 %) braunen Schaum.



$C_{25}H_{28}N_2O$
Mol. Wt.: 372,5

71a

1H -NMR (CDCl₃): δ 0.98 - 1.04 (m, 6H, H-17, H-28), 1.06 (t, $^3J = 6.61$ Hz, 3H, H-19), 1.65 (AB, 1H, H-18), 1.83 (AB, 1H, H-18), 3.42 (AB, 1H, H-4), 3.78 (AB, 1H, H-4), 4.30 (m, 1H, H-5), 5.23 (AB, 1H, H-21), 5.33 (AB, 1H, H-21), 7.29 - 7.41 (m, 5H), 7.46 - 7.52 (m, 3H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H)

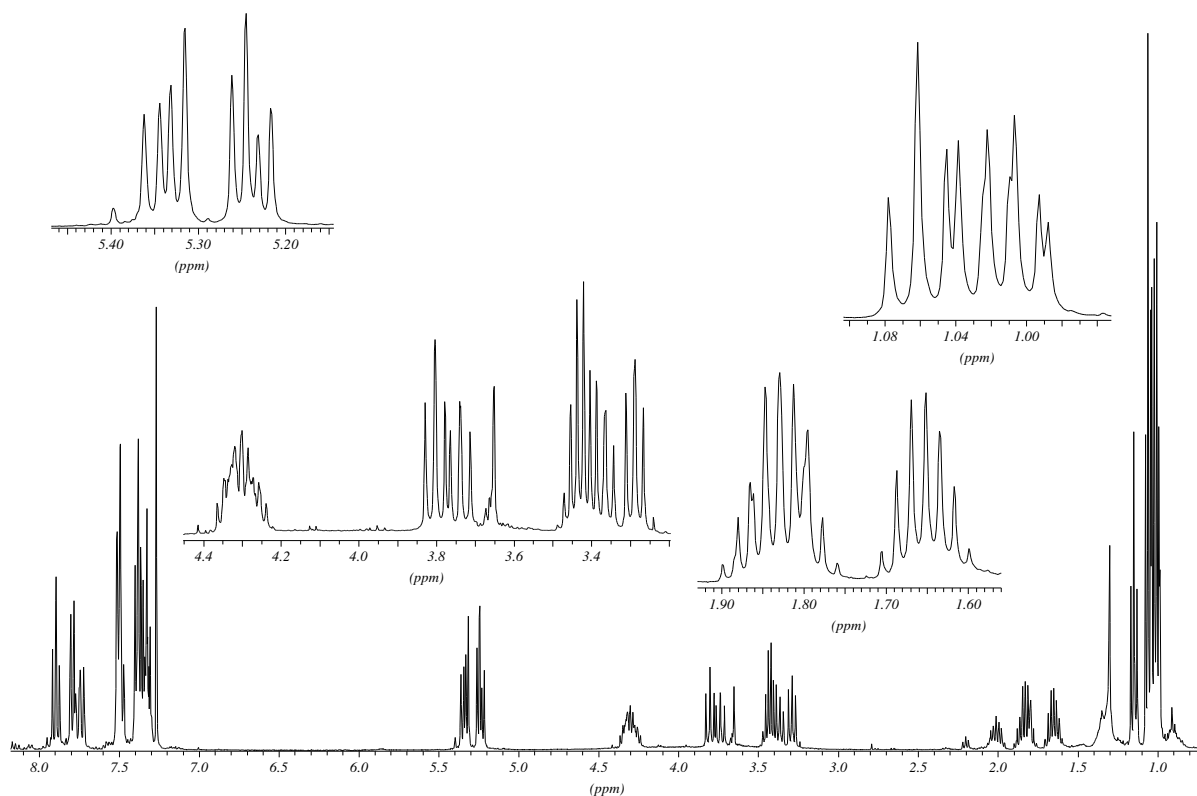


Abbildung 209: ^1H -NMR Spektrum von 71a

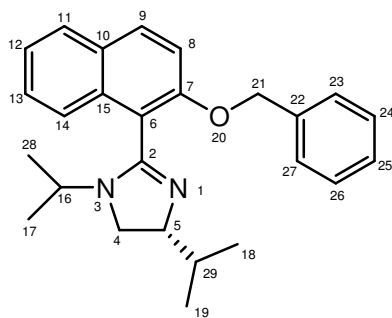
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 9.54, 10.02 (C-19), 20.03, 20.37, 20.73, 20.93 (C-17, C-28), 29.05, 29.40 (C-18), 46.90, 47.01 (C-5), 47.67, 47.72 (C-4), 72.50, 72.77 (C-21), 115.21, 115.91, 123.98, 124.55, 124.59, 127.50, 127.63, 127.78, 127.86, 127.92, 128.06, 128.21, 128.26, 128.50, 128.54, 129.34, 129.52, 131.98, 132.14, 132.53, 137.05, 137.44, 154.86, 154.94, 161.51

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3407, 3059, 2970, 2933, 2875, 1734, 1592, 1510, 1267, 1247, 1048, 1018, 810, 734, 697

MS (70eV), m/z (%): 373 (13), 372 (52, M^+), 371 (11), 343 (22), 295 (35), 281 (27), 266 (19), 265 (80), 251 (22), 244 (25), 210 (14), 209 (12), 195 (15), 182 (10), 170 (15), 169 (18), 112 (21), 98 (17), 92 (49), 91 (100), 72 (13), 70 (25), 65 (21), 58 (19), 56 (31), 55 (28), 44 (21), 43 (27), 42 (36), 41 (26)

Synthese von (R)-2-(2-(Benzyloxy)naphthalin-1-yl)-4-ethyl-4,5-dihydro-1-isopropyl-1H-imidazol 71a

Nach AAV 12 werden 3.0 g (8.56 mmol) **70b** umgesetzt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 2.7 g (82 %) hellbraunen Schaum.



$C_{26}H_{30}N_2O$
Mol. Wt.: 386,53

71b

1H -NMR (CDCl₃): δ 0.89-1.25 (m, 12H, H-17, H-18, H-19, H-28), 1.85-2.06 (AB, 1H, H-16), 3.22-3.30 (m, 1H, H-29), 3.30-3.42 (AB, 1H, H-4), 3.60 (AB, 1H, H-4), 4.09 (m, 1H, H-5), 5.23 (AB, 2H, H-21), 7.25-7.42 (m, 6H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H)

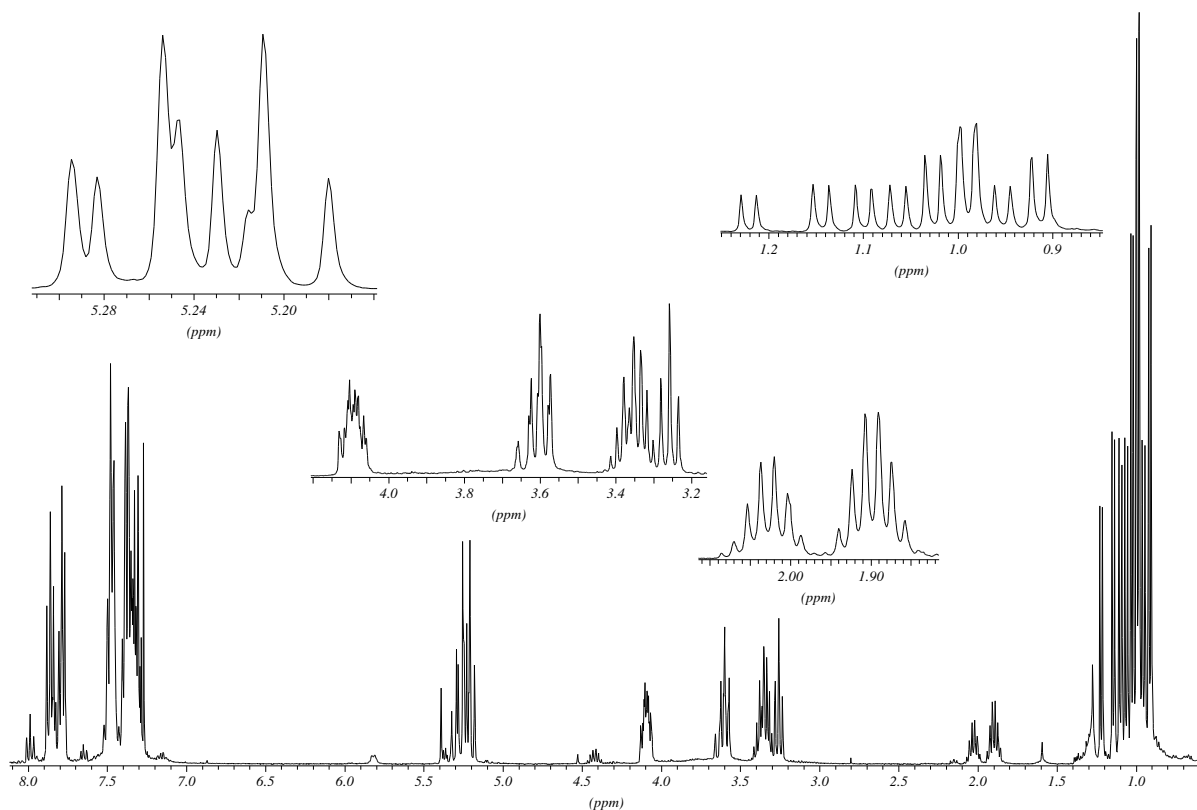


Abbildung 210: ^1H -NMR Spektrum von 71b

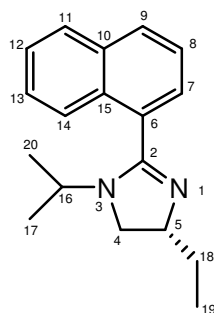
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 17.85, 18.63, 18.76, 19.21, 19.81, 20.58, 20.74, 21.33, 22.71 (C-17, C-18, C-19, C-21), 33.15, 33.45 (C-16), 44.66, 45.03 (C-4), 46.35, 46.43 (C-29), 71.54, 71.79 (C-21), 114.47, 115.35, 124.13, 124.27, 124.41, 124.52, 127.02, 127.11, 127.29, 127.57, 127.63, 127.67, 127.85, 127.87, 127.95, 128.09, 128.35, 128.40, 128.51, 128.75, 128.88, 129.16, 130.89, 131.14, 132.76, 136.82, 137.39, 154.15, 154.32, 160.79

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3420, 3061, 2967, 2933, 2873, 1734, 1592, 1510, 1247, 1048, 1018

MS (70eV), m/z (%): 386 (25), 344 (14), 343 (52), 309 (12), 279 (20), 251 (19), 210 (10), 209 (10), 91 (100), 65 (10), 43 (12), 42 (10), 41 (12)

Synthese von (*R*)-4-ethyl-1-isopropyl-2-(naphthalin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-imidazol 78a

Nach AAV 12 werden 1.90 g (7.81mmol) **77a** umgesetzt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man ein braunes Öl. Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan / Et₂O / Et₃N 4:4:1) liefert 1.64 g (74 %) **78a** als gelbes Öl.



C₁₈H₂₂N₂
Mol. Wt.: 266,38

78a

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.00 (d, ³J = 6.61 Hz, 3H, H-17 / H-20), 1.03 (d, ³J = 6.61 Hz, 3H, H-17 / H-20), 1.07 (t, ³J = 7.38 Hz, 3H, H-19), 1.69 (AB, 1H, H-18), 1.85 (AB, 1H, H-18), 3.22 (AB, 1H, H-4), 3.37 (m, 1H, H-16), 3.67 (AB, 1H, H-4), 4.17 (m, 1H, H-5), 7.46 – 7.57 (m, 4H), 7.84 – 7.91 (m, 2H), 8.00 – 8.05 (m, 1H)

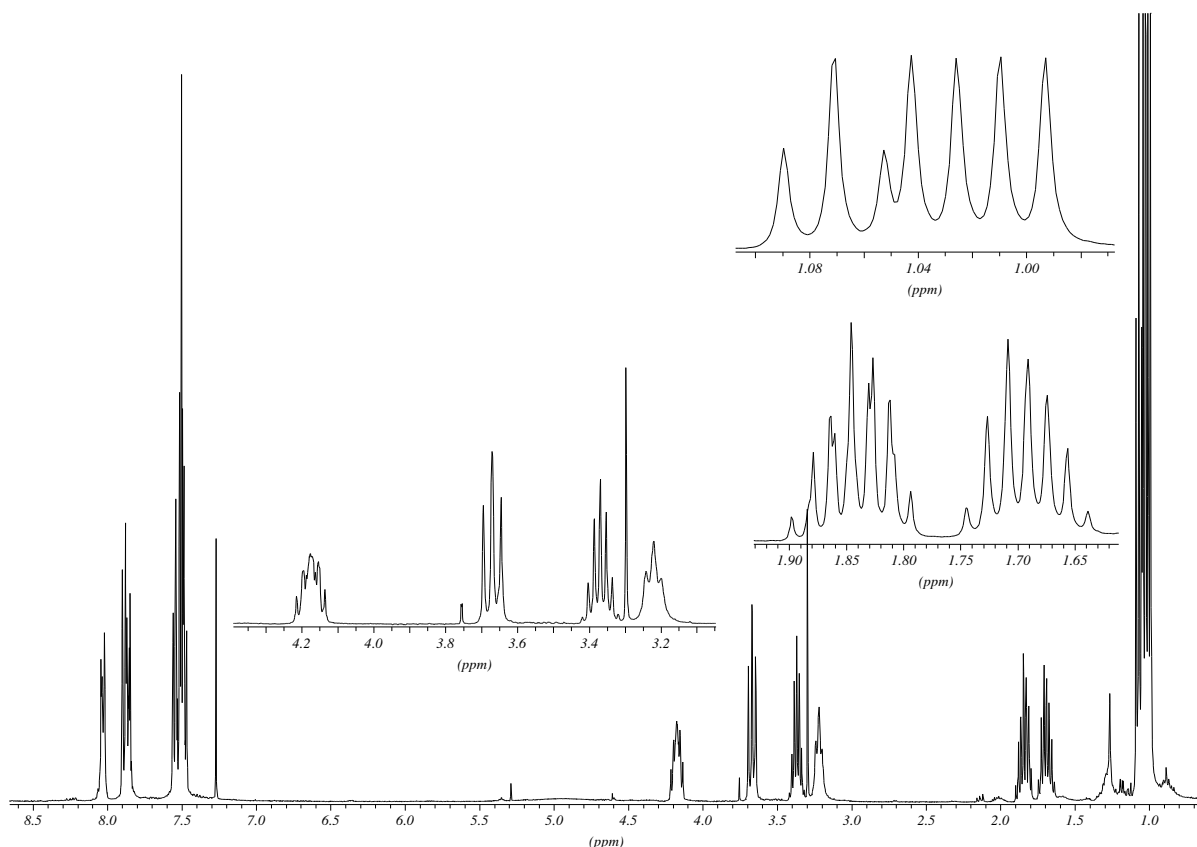


Abbildung 211: ^1H -NMR Spektrum von **78a**

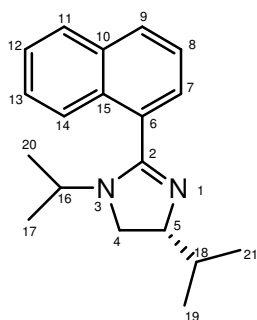
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 10.04 (C-19), 20.37 (C-17 / C-20), 29.59 (C-18), 46.52 (C-16), 47.49 (C-4), 64.97 (C-5), 125.00, 125.12, 126.14, 126.70, 126.76, 128.26, 129.21, 129.65, 131.04, 133.36, 164.26

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3046, 2967, 2930, 2872, 1606, 1577, 1412, 1290, 1208, 803, 778

MS (70eV), m/z (%): 266 (59), 264 (52), 263 (100), 249 (13), 222 (19), 221 (46), 207 (34), 205 (16), 154 (21), 153 (18), 139 (12), 127 (22), 126 (13), 77 (12), 63 (10), 55 (16), 54 (29), 51 (11)

Synthese von (*R*)-1,4-Diisopropyl-2-(naphthalin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-imidazol **78b**

Nach AAV 12 werden 2.05 g (7.97mmol) **77b** umgesetzt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man ein braunes Öl. Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan / Et_2O / Et_3N 4:4:1) liefert 1.83 g (82 %) **78b** als gelbes Öl.



$C_{19}H_{24}N_2$
Mol.Wt.: 280,41

78b

1H -NMR (CDCl₃): δ 0.96 – 1.08 (m, 12H, H-17, H-19, H-20, H-21), 1.95 (m, 1H, H-18), 3.27 – 3.41 (m, 2H, H-4, H-16), 3.61 (AB, 1H, H-4), 4.05 (m, 1H, H-5), 7.45 – 7.58 (m, 4H), 7.83 – 7.91 (m, 2H), 7.95 – 8.00 (m, 1H)

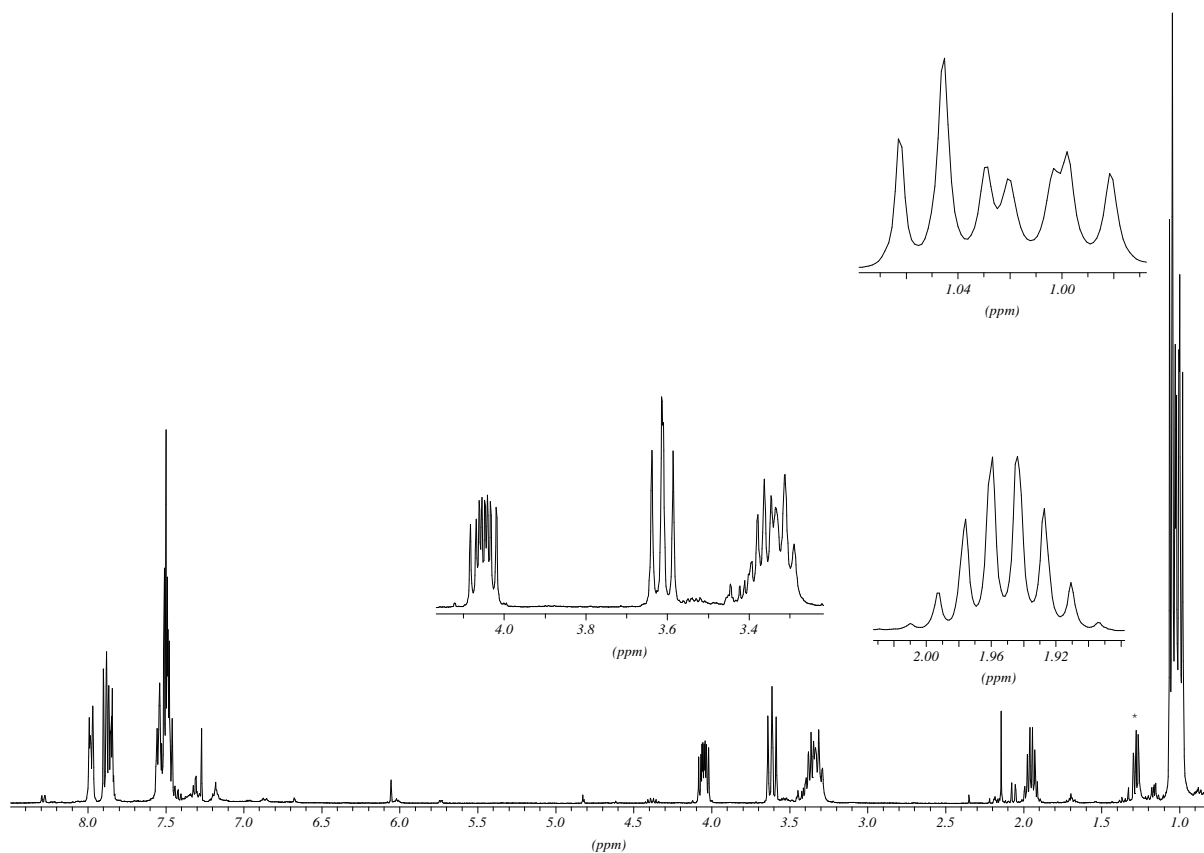


Abbildung 212: 1H -NMR Spektrum von **78b**

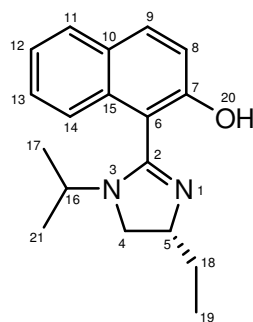
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 17.93, 18.63 (C-17, C-19, C-20, C-21), 33.15 (C-18), 45.01 (C-4), 46.71 (C-16), 68.58 (C-5), 124.79, 125.13, 126.20, 126.79, 126.91, 128.32, 129.89, 130.82, 133.31, 164.36

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3050, 2967, 2931, 2871, 1736, 1604, 1576, 1366, 1255, 805, 779

MS (70eV), m/z (%): 280 (9), 277 (14), 238 (14), 237 (70), 196 (15), 195 (100), 154 (17), 127 (13)

Synthese von 1-((R)-4-Ethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)naphthalin-2-ol **72a**

5.0 g (13.4 mmol) **71a** werden in 170 ml Essigsäure gelöst und mit Pd/C in Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach 5 h wird über Celite abgesaugt, mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird über Natriumsulfat getrocknet und danach entfernt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 1.8 g (48 %) **72a** als gelben Feststoff.



$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$
Mol. Wt.: 282,38

72a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.95 - 1.15 (m, 9 H; H-17, H-19, H-21), 1.74 (m, 2 H; H-18), 3.40 (m, 1 H; H-16), 3.66 (m, 2 H; H-4), 4.15 (m, 1 H; H-5), 6.72 - 6.80 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 1 H), 7.22 - .37 (m, 3 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 8.37 (s; OH)

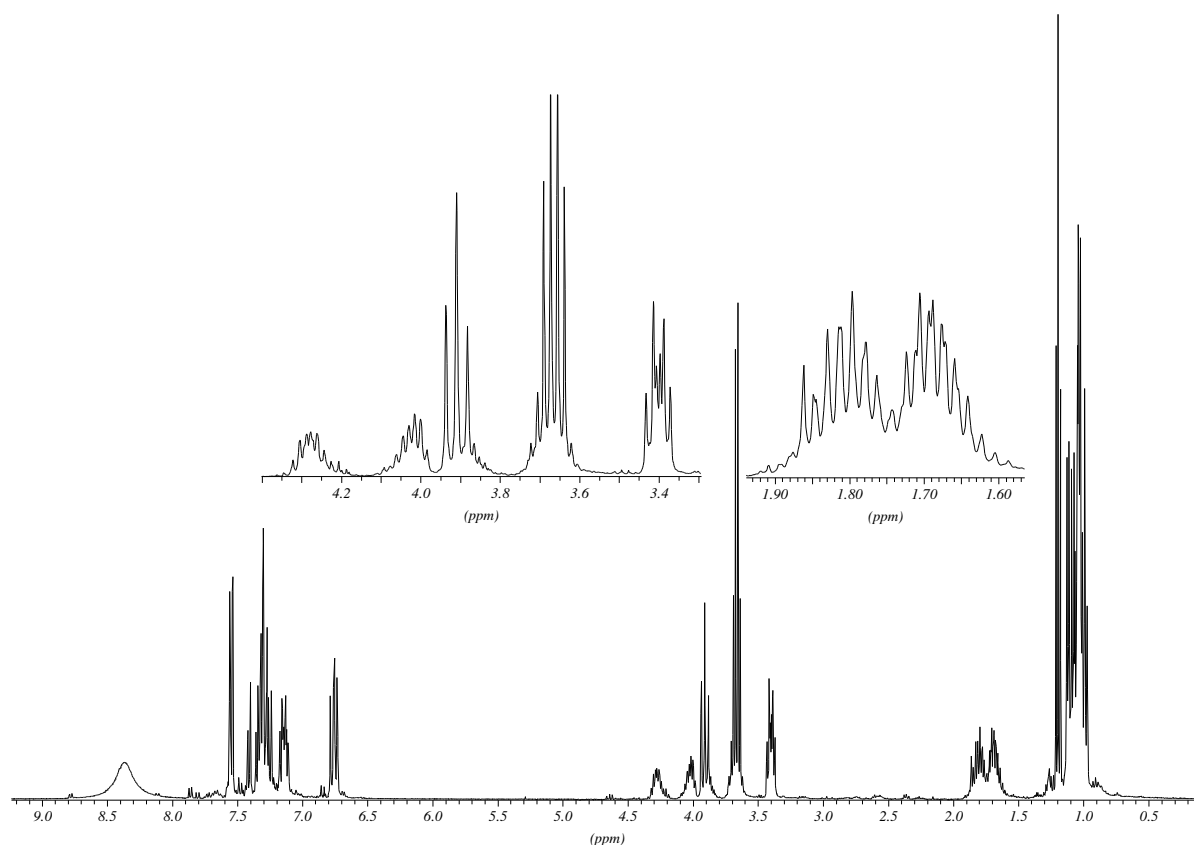


Abbildung 213: ^1H -NMR Spektrum von 72a

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 9.36, 9.40 (C-19), 19.63, 19.71, 20.37, 20.53 (C-17, C-21), 28.70, 28.78 (C-18), 47.50 (C-16), 47.70, 58.07 (C-4), 58.29, 59.37 (C-5), 102.46, 102.96, 120.80, 120.95, 121.43, 121.50, 121.94, 123.15, 125.93, 126.31, 126.71, 126.75, 128.23, 132.12, 132.19, 132.28, 132.61, 161.73, 162.75, 165.34, 165.53

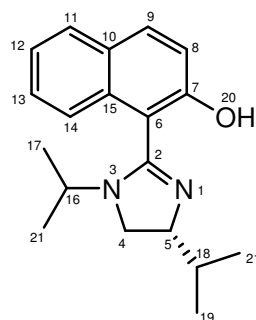
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3052, 2975, 2935, 2877, 1736, 1614, 1595, 1560, 1498, 1460, 1428, 1372, 1245, 1045, 826, 748, 736

MS (70eV), m/z (%): 282 (82), 281 (100), 267 (13), 266 (11), 265 (56), 253 (15), 211 (49), 196 (10), 141 (13), 115 (18), 114 (12), 98 (15), 91 (10), 84 (14), 72 (30), 71 (13), 70 (22), 58 (62), 56 (10), 55 (16), 44 (14), 43 (24), 41 (34)

Synthese von (*R*)-1-(1,4-Diisopropyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)naphthalin-2-ol 72b

1.5 g (3.88 mmol) **71b** werden in 40 ml Essigsäure gelöst und mit Pd/C in Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach 5 h wird über Celite abgesaugt, mit Wasser verdünnt und mit

Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird über Natriumsulfat getrocknet und danach entfernt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 1.3 g (88 %) **72b** als weissen Feststoff.

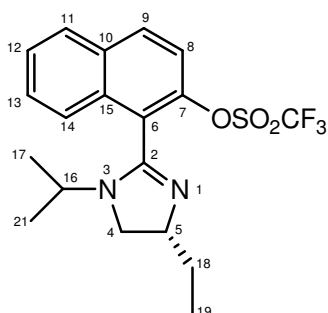


$C_{19}H_{24}N_2O$
Mol. Wt.: 296,41

72b

Synthese von 1-((*R*)-4-Ethyl-4,5-dihydro-1-isopropyl-1*H*-imidazol-2-yl)naphthalin-2-yl trifluormethanesulfonat **73a**

1.15 g (4.08 mmol) **72a** werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und 1.45 g 4-DMAP zugegeben. Unter Argon gibt man 1.05 ml (1.73 g, 6.1 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Nach 24 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung je dreimal mit Wasser und dreimal mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Man trocknet und entfernt das Lösungsmittel. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 1.5 g (89 %) **73a** als rötliches Öl, welches mit der Zeit kristallisiert.



$C_{19}H_{21}F_3N_2O_3S$
Mol. Wt.: 414,44

73a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.92 - 1.17 (m, 9 H; H-17, H-19, H-21), 1.80 (m, 2 H; H-18), 2.24 (m, 2 H; H-16), 3.70 (m, 1 H; H-4), 4.20 (m, 1 H; H-5), 7.4 - 7.5 (m, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 2 H), 7.85 - 7.93 (m, 1 H), 7.95 - 8.9 (m, 1 H), 8.0 - 8.1 (m, 1 H), 8.13 - 8.22 (m, 1 H),

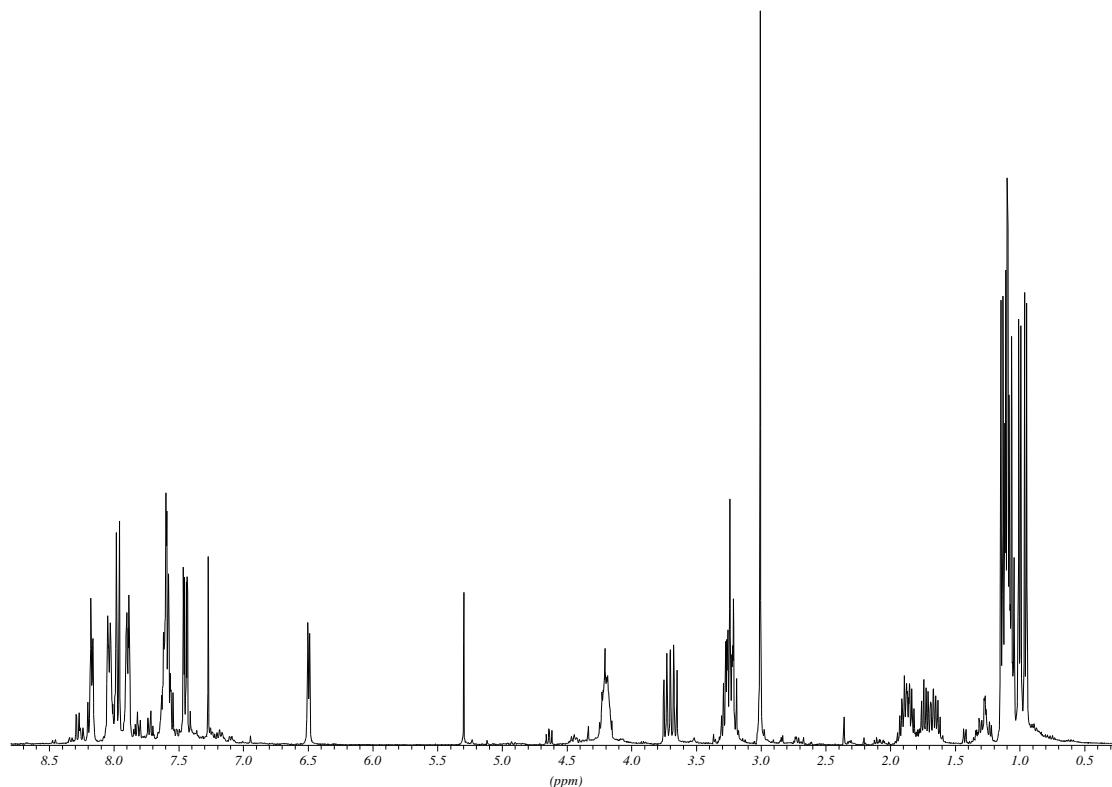


Abbildung 214: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von 73a

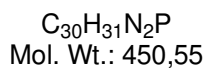
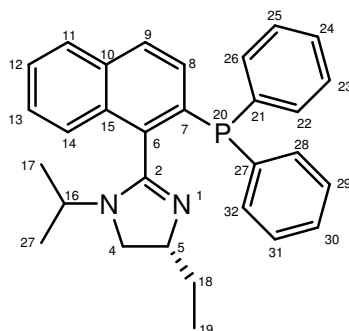
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.33, 10.68 (C-19), 19.99, 20.54, 20.73, 21.21 (C-17, C-21), 29.55, 29.66 (C-18), 46.52, 46.60 (C-16), 47.34, 47.97 (C-4), 66.23, 66.66 (C-5), 106.59, 116.94, 118.68, 118.96, 119.42, 122.68, 122.76, 125.57, 126.00, 126.04, 127.34, 127.43, 128.09, 128.17, 128.20, 128.39, 128.62, 128.76, 130.27, 131.63, 131.73, 132.13, 132.31, 132.58, 135.39, 144.66, 144.70, 148.84, 154.50, 157.22, 157.41

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3062, 2977, 2939, 2881, 1735, 1585, 1424, 1223, 1138, 1031, 956, 831, 638

MS (70eV), m/z (%): 414 (12), 385 (29), 281 (38), 252 (35), 251 (36), 240 (16), 237 (16), 211 (11), 210 (27), 209 (15), 182 (11), 170 (13), 169 (26), 168 (10), 149 (16), 141 (15), 140 (40), 122 (85), 121 (100), 115 (10), 114 (21), 113 (11), 98 (18), 78 (13), 70 (11), 69 (12), 56 (11), 55 (13), 51 (24), 44 (17), 43 (15), 42 (20), 41 (14), 39 (11)

Synthese von (*R*)-2-(2-(Diphenylphosphino)naphthalin-1-yl)-4-ethyl-1-isopropyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol 74a

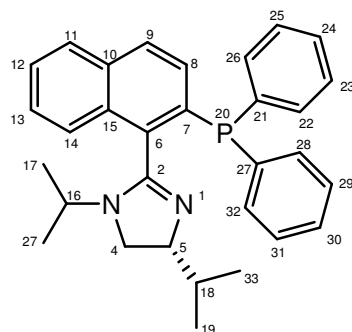
550 mg (2.06 mmol) **78a** und 341 μ l TMEDA werden in 22 ml n-Pentan gelöst. Bei -78°C werden 1.74 ml n-BuLi tropfenweise zugegeben. Man lässt auf 0°C auftauen und lässt 10 min Rühren. Danach werden 500 μ l Chlordiphenylphosphan langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird unter Stickstoff durch eine Umkehrfritte filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält so 600 mg **74a** (64 %) als gelbes Öl.

**74a**

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ -12.59, -13.26

Synthese von (*R*)-2-(2-(Diphenylphosphino)naphthalin-1-yl)-4-isopropyl-1-isopropyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol (74b)

550 mg (1.96 mmol) **78b** und 341 μ l TMEDA werden in 22 ml n-Pentan gelöst. Bei -78°C werden 1.74 ml n-BuLi tropfenweise zugegeben. Man lässt auf 0°C auftauen und lässt 10 min Rühren. Danach werden 500 μ l Chlordiphenylphosphan langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird unter Stickstoff durch eine Umkehrfritte filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält so 520 mg **74b** (57 %) als gelbes Öl.



$C_{31}H_{33}N_2P$
Mol. Wt.: 464,58

74b

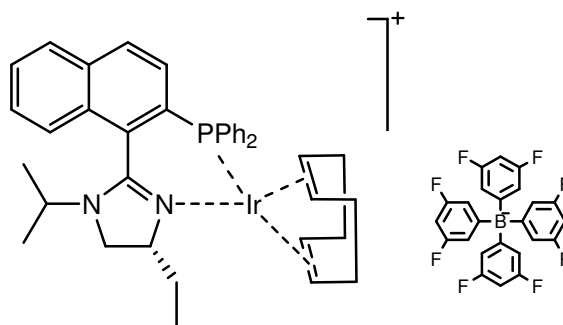
^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ -12.28, -12.80

Synthese von NaBARF 76

1.01 g (41 mmol) Magnesiumspäne und 0.70 g (6.4 mmol) $NaBF_4$ werden in 150 ml Diethylether vorgelegt und der Grignard mit 0.5 ml 1,2-Dibromethan gestartet. 6.2 ml 3,5-bis-(trifluormethyl)brombenzol werden in 50 ml Diethylether gelöst und so zugetropft, dass die Lösung siedet. Nach Beendigung des Zutropfens wird noch 30 min weiter auf Rückflusstemperatur gehalten und dann 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in eine Lösung aus 16 g Na_2CO_3 und 200 ml Wasser gegeben und 30 min gerührt. Nach Filtrieren wird die wässrige Phase dreimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Aktivkohle filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Toluol aufgerührt und abfiltriert. Nach Trocknen am HV erhält man 3g **76** als beiges Pulver.

Synthese von (*R*)-2-(2-(Diphenylphosphino)naphthalin-1yl)-4-ethyl-1-isopropyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol als Ir(COD)BAR_F-Komplex 75a

73 mg (0.161 mmol) **74a** werden in 5 ml CH_2Cl_2 mit 60 mg (0.089 mmol) $[Ir(COD)Cl]_2$ 2h auf Rückflusstemperatur gehalten. Man gibt dann 166 mg (xx mmol) NaBAR_F und 1.5 ml Wasser hinzu und lässt weitere 60 min bei Raumtemperatur rühren. Der Ansatz wird dreimal mit je 5 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhält man 150 mg (74 %) **75a** als hellroten Feststoff.



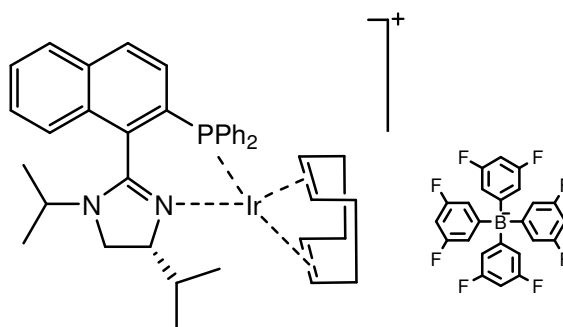
$C_{65}H_{64}BF_8IrN_2P$
Mol. Wt.: 1259,21

75a

^{31}P -NMR (CDCl₃): δ 20.48, 20.68

Synthese von (*R*)-2-(2-(Diphenylphosphino)naphthalin-1-yl)-4-isopropyl-1-isopropyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol als Ir(COD)BAr_F-Komplex **75b**

75 mg (0.161 mmol) **74b** werden in 5 ml CH₂Cl₂ mit 60 mg (0.089 mmol) [Ir(COD)Cl]₂ 2h auf Rückflusstemperatur gehalten. Man gibt dann 166 mg (xx mmol) NaBAr_F und 1.5 ml Wasser hinzu und lässt weitere 60 min bei Raumtemperatur rühren. Der Ansatz wird dreimal mit je 5 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhält man 150 mg (73 %) **75b** als oranger Schaum.



$C_{66}H_{66}BF_8IrN_2P$
Mol. Wt.: 1273,23

75b

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 20.95

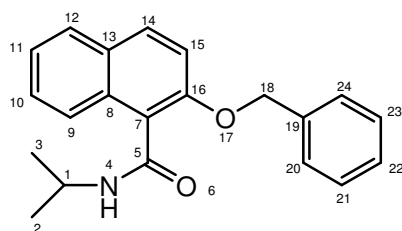
5.6 Vorschriften zu Kapitel 3.5

Synthese von 2-Benzyloxy-naphthalin-1-carbonsäureisopropylamid **80**

Es werden 3.9 ml (2.7 g, 45.7 mmol) Isopropylamin in 220 ml Dichlormethan gelöst und 6.4 ml (4.7 g, 46.4 mmol) Triethylamin zugegeben. Anschließend wird bei 0 °C eine Lösung von 12.5 g (42.1 mmol) **36** in 110 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wird viermal mit je 100 ml 1 N Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 12.2 g (91 %) **80** als beigen Feststoff.

DC [TOL : EE 5:1]

$R_f = 0.39$



$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$
Mol. Wt.: 319,4

80

^1H -NMR (CDCl_3): δ 1.22 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 6 H; H-2 / H-3), 4.42 (m, $^3J = 6.70$ Hz, 1 H; H-1), 5.2 (s, 2 H; H-18), 5.87 (d; NH), 7.2-7.6 (m, 8 H), 7.8 (d, 1 H), 7.8-7.9 (d, 1 H), 8.0 (d, 1 H)

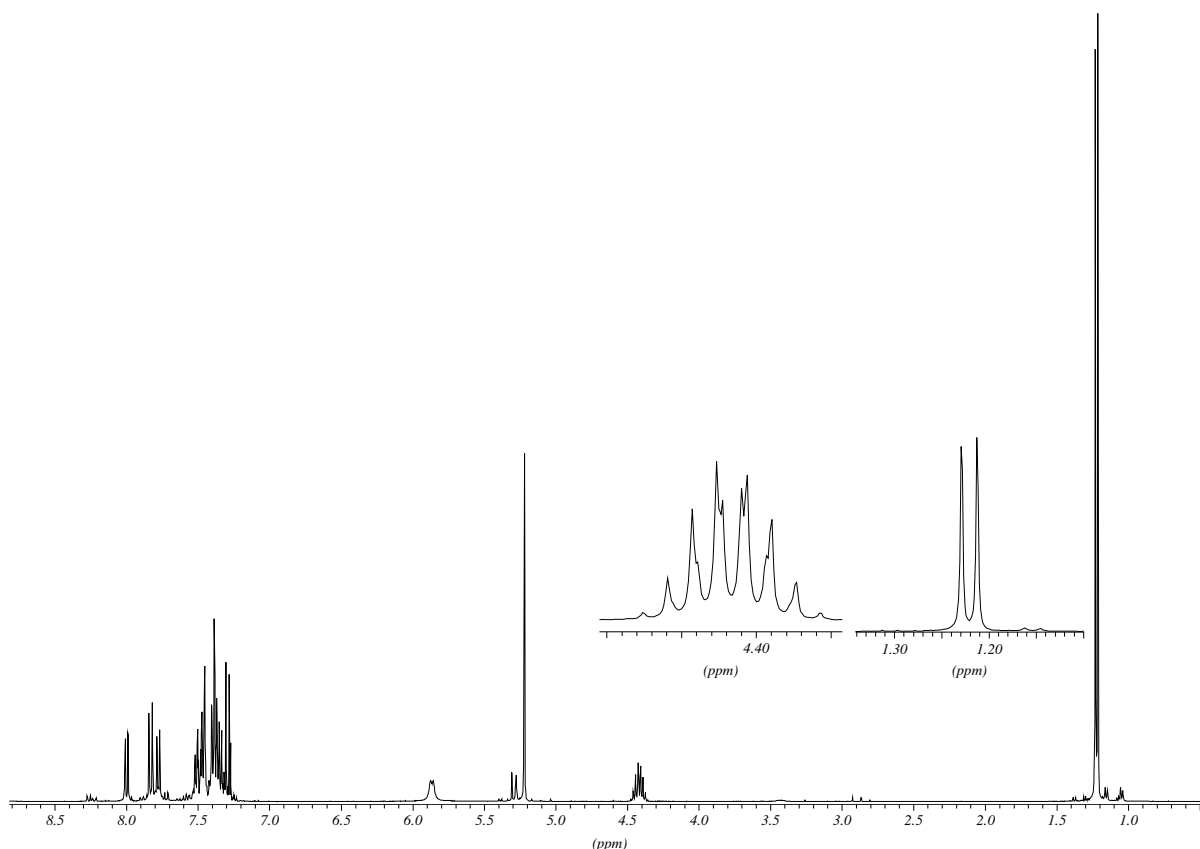


Abbildung 215: ^1H -NMR Spektrum von **80**

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 22.7 (C-2/C-3), 41.8 (C-1), 71.8 (C-18), 114.9, 121.9, 124.3, 124.5, 127.4, 127.6, 127.9, 128.1, 128.5, 129.1, 130.9, 131.6, 136.7, 152.6, 166.4 (C-5)

MS (70eV), m/z (%): 320 (45), 319 (99), 32 (11), 261 (27), 235 (11), 233 (21), 186 (13), 170 (68), 169 (29), 156 (14), 148 (56), 143 (10), 142 (12), 134 (44), 130 (13), 127 (10), 115 (26), 114 (20), 106 (22), 92 (93), 91 (100), 89 (11), 65 (33), 60 (36), 58 (87), 57 (10), 43 (43), 39 (10), 36 (16)

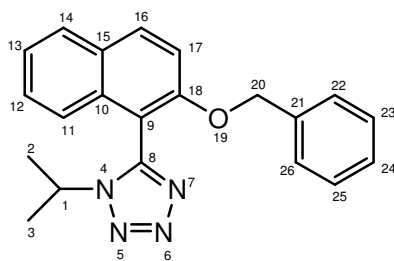
Synthese von 5-(2-Benzoyloxy-naphthalin-1-yl)-1-isopropyl-1H-tetrazol **82**

5.0 g (15.7 mmol) **80**, 16.4 g (62.6 mmol) Triphenylphosphin, 9.7 ml (62.6 mmol) Diethylazodicarboxylat und 8.2 ml (62.6 mmol) Trimethylsilylazid werden in 200 ml THF gelöst und 72 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 150 ml Diethylether und 150 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und

vom Lösungsmittel befreit. Man erhält ein braunes Öl, welches säulenchromatographisch aufgereinigt wird. Man erhält 3.8 g (70 %) **82** als farblose Kristalle.

DC [TOL : EE 1:1]

$R_f = 0.75$



$C_{21}H_{20}N_4O$
Mol. Wt.: 344,41

82

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-2 / H-3), 1.48 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-2 / H-3), 4.37 (sept., $^3J = 6.70$ Hz, 1 H; H-1), 5.70 (AB, $J_{AB} = 12.2$ Hz, 2 H; H-20), 7.2-7.5 (m, 9 H), 7.9 (d, 1 H), 8.0 (d, 1 H)

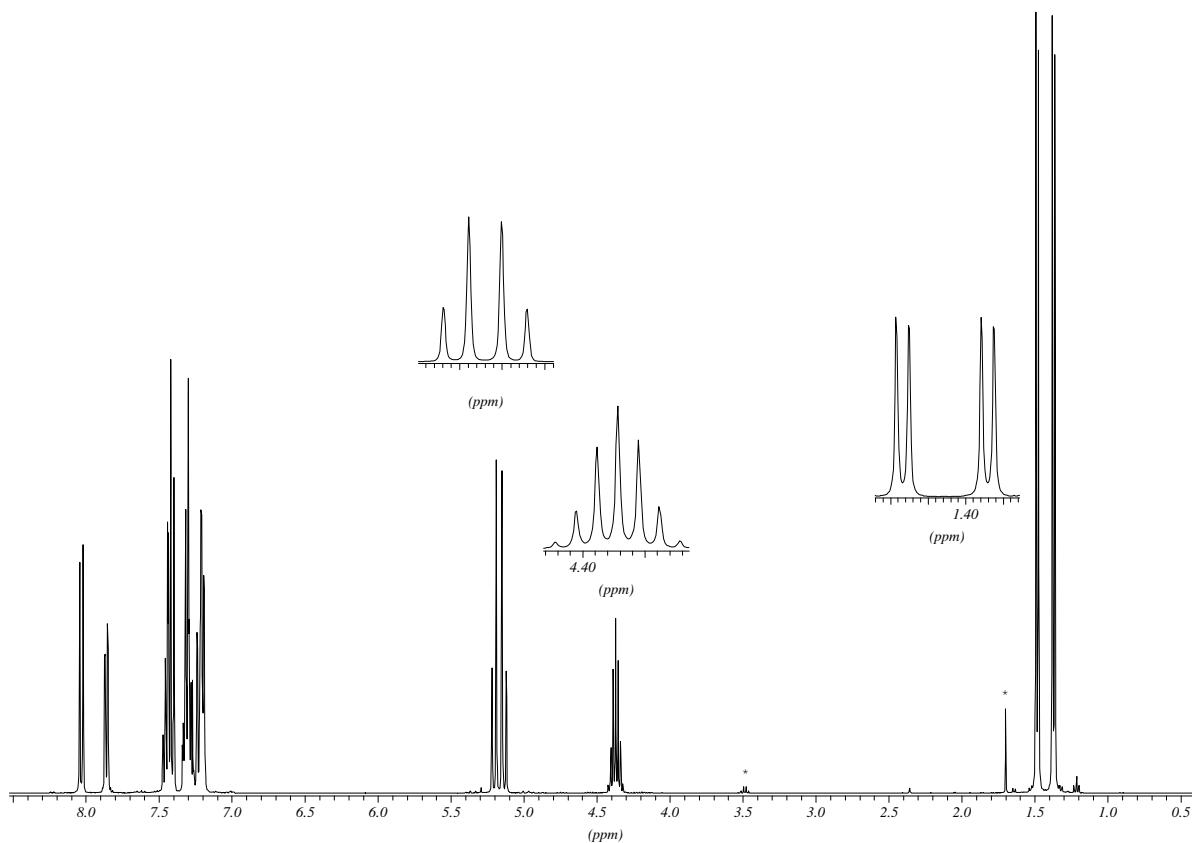


Abbildung 216: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **82**

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.8, 23.2 (C-2/C-3), 51.0 (C-1), 71.6 (C-20), 107.8, 114.3, 123.5, 124.7, 127.1, 128.2, 128.6, 129.0, 133.2, 133.4, 135.8, 150.0 (C-18), 155.1 (C-8)

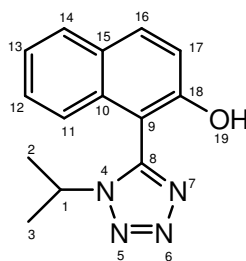
MS (70eV), m/z (%): 344 (72), 279 (61), 155 (18), 149 (46), 113 (21), 91 (72), 84 (56), 71 (46), 57 (100), 56 (20), 46 (15), 43 (22)

Synthese von 1-(1-Isopropyl-1*H*-tetrazol-5-yl)naphthalin-2-ol **84**

2.59 g (7.52 mmol) **82** werden in einem Gemisch aus 150 ml Ethanol und 150 ml Ethylacetat gelöst. Nach Zugabe von einer Spatelspitze Palladium-Aktivkohle-Pulver wird der Ansatz 24 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Suspension wird über Celite filtriert, vom Lösungsmittel befreit und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält so 1.64 g (86 %) **84** als weißen Schaum.

DC [TOL : EE 1:1]

$R_f = 0.48$



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$
Mol. Wt.: 254,29

84

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-2 / H-3), 1.46 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-2 / H-3), 4.37 (sept., $^3J = 5.30$ Hz, 1 H; H-1), 7.1 (d, 1 H), 7.2-7.4 (m, 3 H), 7.70 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 9.4 (breit; OH)

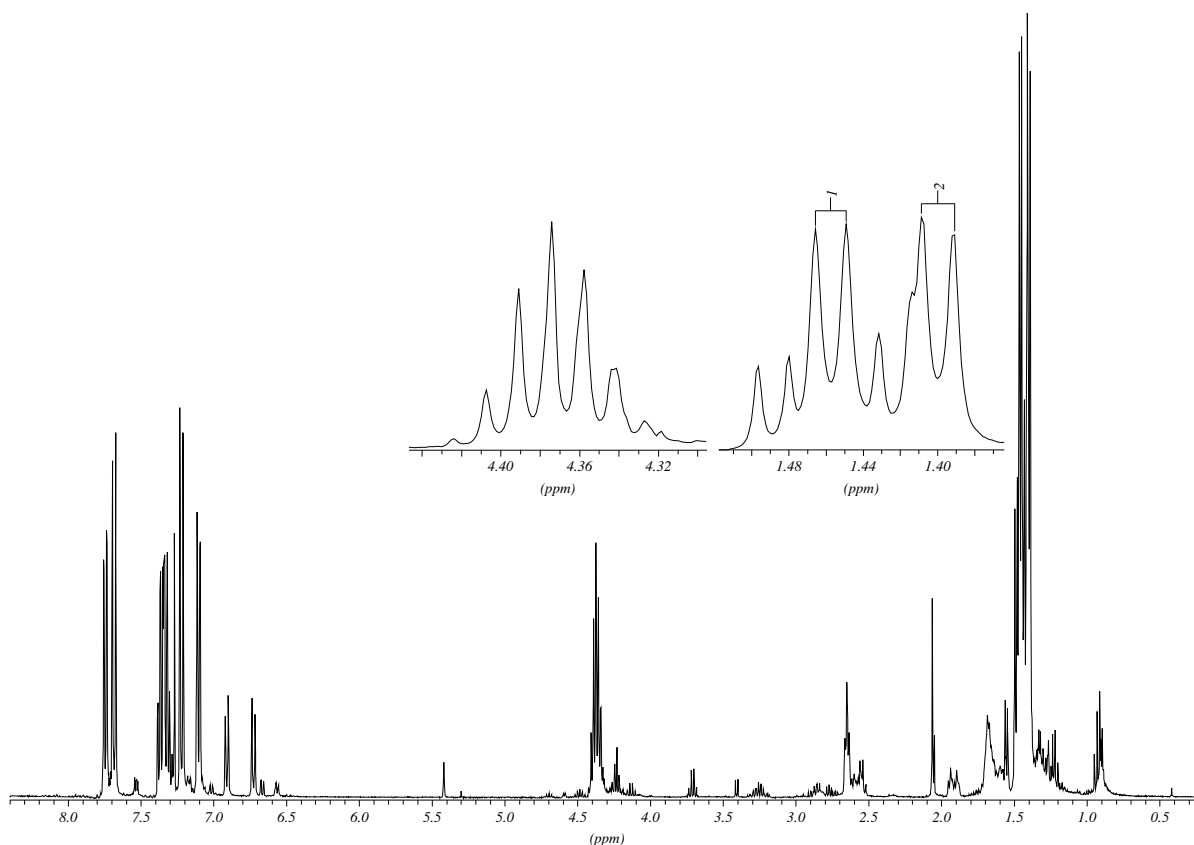


Abbildung 217: ^1H -NMR Spektrum von **84**

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 22.1, 22.7 (C-2/C-3), 51.6 (C-1), 102.6, 118.3, 122.6, 123.8, 127.8, 128.3, 128.4, 133.0, 133.1, 150.5 (C-18), 154.5 (C-8)

MS (70eV), m/z (%): 254 (100), 213 (13), 212 (35), 173 (40), 169 (100), 167 (18), 155 (12), 149 (10), 145 (15), 129 (13), 128 (91), 116 (12), 91 (17), 58 (39), 42 (12), 40 (87)

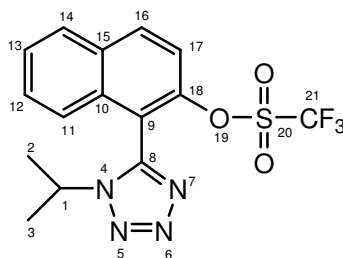
Synthese von Trifluormethansulfonsäure-(1-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)naphthalin-2-yl)-ester **85**

1.23 g (4.84 mmol) **84** werden in 70 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 1.78 g (14.52 mmol) 4-DMAP wird auf 0 °C gekühlt und 1.23 ml (2.05 g, 7.26 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid langsam zugetropft. Man lässt auf RT aufwärmen und 24 h weiterrühren. Zur Aufarbeitung wird zweimal mit je 100 ml 1 N Salzsäure sowie zweimal mit je 100 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und

vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 1.64 g (88 %) **85** als beigen Fettsstoff.

DC [TOL : EE 1:1]

$R_f = 0.74$



$C_{15}H_{13}F_3N_4O_3S$
Mol. Wt.: 386,35

85

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-2 / H-3), 1.62 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-2 / H-3), 4.30 (sept., $^3J = 6.61$ Hz, 1 H; H-1), 7.3 (d, 1 H), 7.5-7.7 (m, 3 H), 8.0 (d, 1 H), 8.2 (d, 1 H)

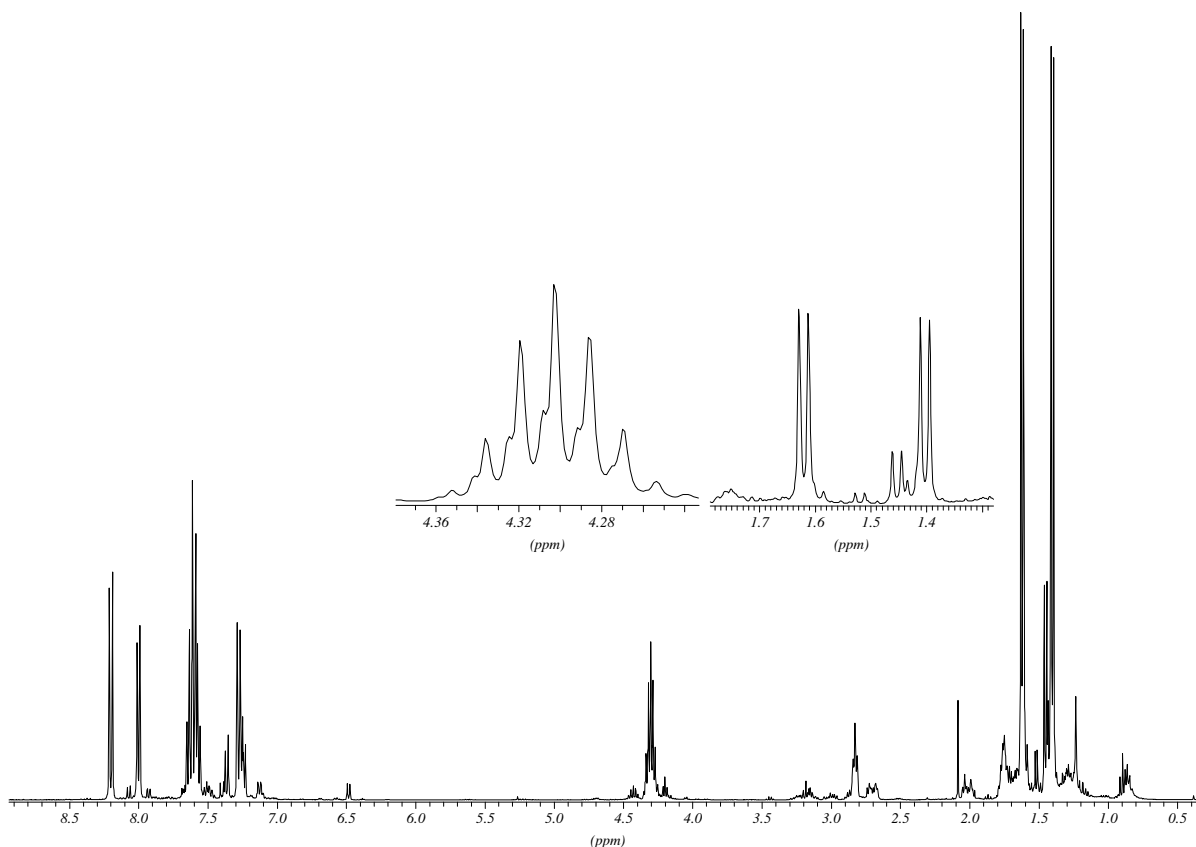


Abbildung 218: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **85**

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.7, 23.2 (C-2/C-3), 51.8 (C-1), 114.7, 118.6, 119.0, 124.6, 128.0, 128.7, 129.2, 132.2, 132.3, 134.2, 145.8 (C-18), 147.4 (C-8)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -74.14

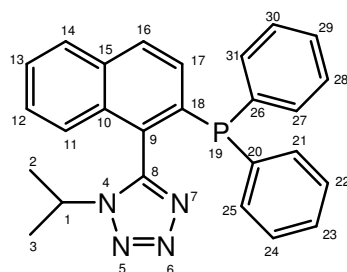
MS (70eV), m/z (%): 386 (4), 347 (18), 325 (17), 305 (10), 303 (43), 302 (46), 279 (50), 255 (39), 254 (46), 230 (12), 225 (25), 215 (68), 185 (23), 183 (100), 171 (23), 169 (77), 167 (41), 157 (12), 156 (17), 155 (95), 154 (12), 153 (18), 150 (13), 145 (21), 142 (20), 130 (18), 128 (99), 126 (16), 115 (31), 105 (10), 101 (36), 83 (11), 82 (22), 70 (27), 69 (33), 64 (20), 59 (11), 58 (69), 57 (84), 56 (17), 55 (19), 43 (39), 42 (68), 41 (85), 40 (97), 38 (21)

Synthese von 5-(2-Diphenylphosphinyl-naphthalin-1-yl)-1-isopropyl-1H-tetrazol 79

0.20 g (0.37 mmol) [1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan]dichloronickel(II) werden in 18 ml entgastem DMF gelöst, 0.33 ml (0.35 g, 1.89 mmol) Diphenylphosphin zugegeben und unter Rühren zunächst bis 50 °C erhitzt. Nun wird eine Lösung aus 1.44 g (3.73 mmol) **85** und 1.62 g (14.48 mmol) DABCO in 18 ml entgastem DMF zugegeben und auf 90 °C erhitzt. Nach 2.5 h werden nochmals 0.33 ml Diphenylphosphin zugegeben und 24 h bei 90 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der grüne Rückstand säulenchromatographisch (TOL : EE 10:1) aufgereinigt. Man erhält 0.88 g (56 %) **79** als weißen Feststoff.

DC [TOL : EE 1:1]

$R_f = 0.84$



$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{P}$
Mol. Wt.: 422,46

79

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-2 / H-3), 1.49 (d, $^3J = 6.61$ Hz, 3 H; H-2 / H-3), 4.22 (sept., $^3J = 6.70$ Hz, 1 H; H-1), 7.1 (d, 1 H; H-17), 7.2-7.4 (m, 11 H; H-21/H-22/H-23/H-24/H-25/H-27/H-28/H-29/H-30/H-31/H-16), 7.5 (Ψt , 1 H; H-13), 7.6 (Ψt , 1 H; H-12), 7.9 (d, 1 H; H-14), 8.0 (d, 1 H; H-11)

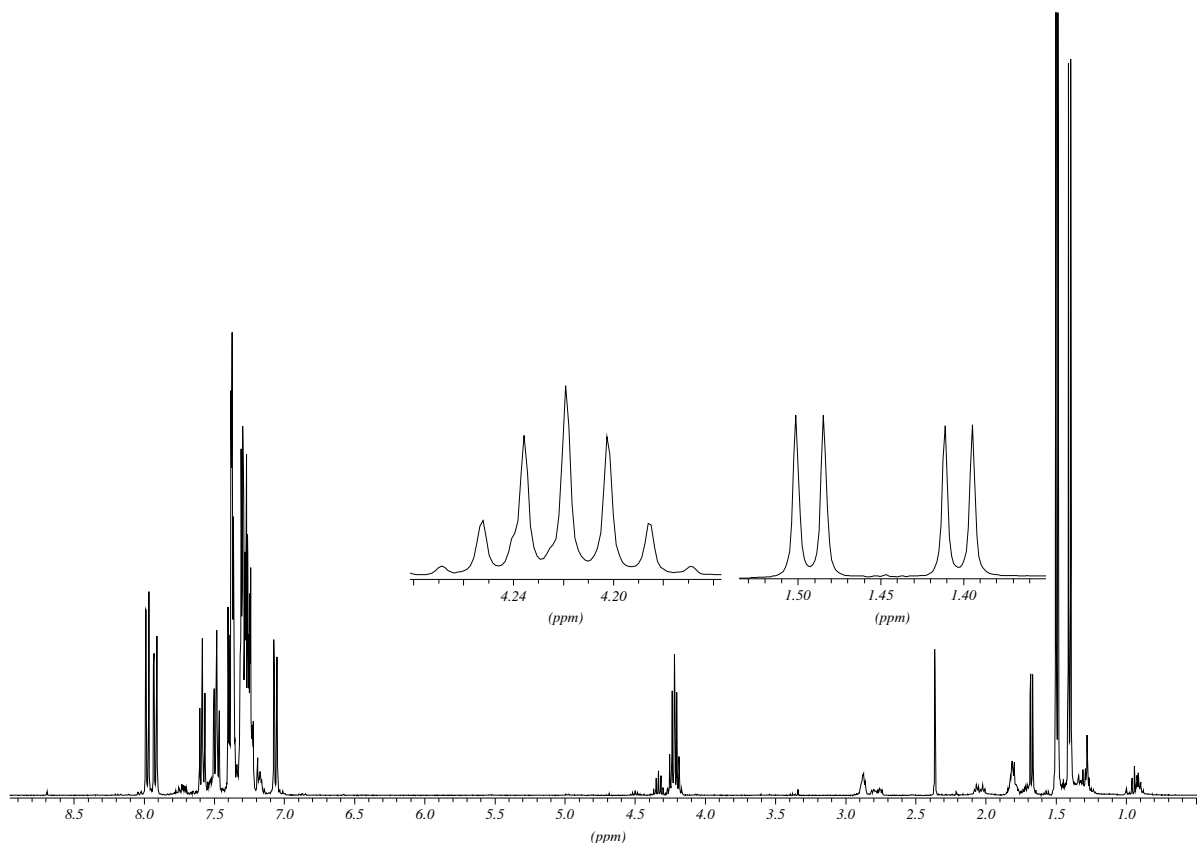


Abbildung 219: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **79**

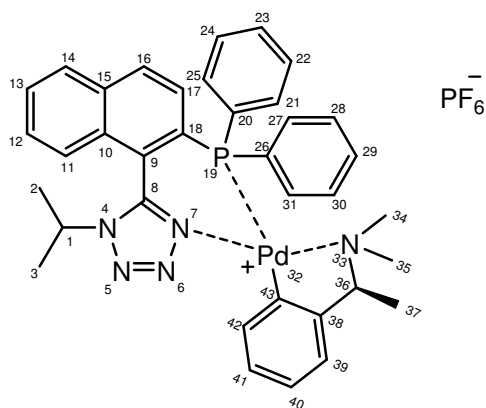
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.8, 23.2 (C-2/C-3), 51.3 (C-1), 124.8, 127.7, 127.9, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.8, 131.1, 132.6, 132.7, 133.2, 133.3, 133.4, 133.5, 135.4, 135.5, 136.2, 136.3, 138.0, 138.2, 152.1, 152.2 (C-8)

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ -12.6

MS (70eV), m/z (%): 422 (3), 395 (34), 394 (42), 379 (100), 352 (12), 351 (10), 317 (76), 259 (19), 258 (18), 245 (10), 244 (10), 233 (28), 216 (11), 215 (15), 202 (11), 183 (34), 182 (10), 108 (10), 43 (17) 42 (13)

Synthese von **86**

0.810 g (1.92 mmol) **79** und 0.556 g (0.96 mmol) (+)-Di- μ -chlorobis[2-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-*C,N*]dipalladium (**63**) werden in 55 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.353 g (1.92 mmol) Kaliumhexafluorophosphat in 60 ml dest. Wasser wird 1h nachgerührt. Anschließend wird abgesaugt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1.3 g (82 %) **86** als hellgelben Feststoff.



$C_{36}H_{37}F_6N_5P_2Pd$
Mol. Wt. 822,07

86

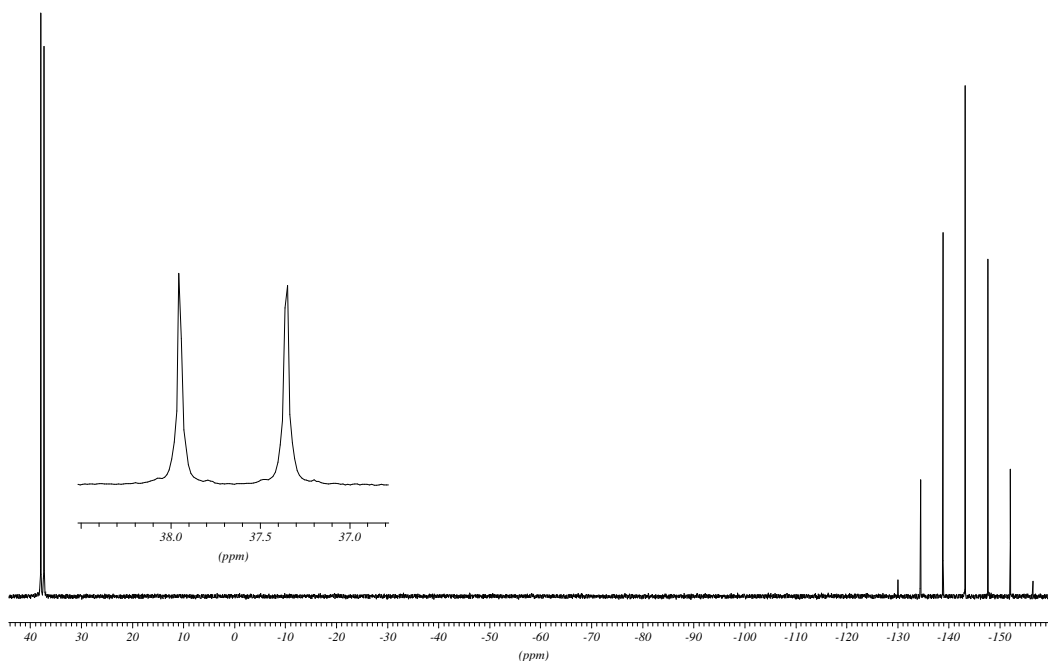


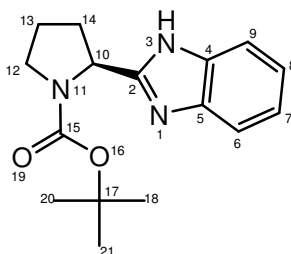
Abbildung 220: ^{31}P -NMR Spektrum von **86**

^{31}P -NMR (CDCl_3): 37.94, 37.35, -143.24 (sept.)

5.7 Vorschriften zu Kapitel 3.6

Synthese von (*S*)-tert-Butyl 2-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat **90**

10.0 g Boc-*L*-Prolin (**87**) (46.5 mmol) werden in 140 ml Dichlormethan gelöst und mit 14.2 g (105 mmol) Hydroxybenzotriazolhydrat in 140 ml THF, 5.1 g (47.1 mmol) *o*-Phenylendiamin (**88**) und 10.7 g (51.8 mmol) DCC in 140 ml Dichlormethan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Suspension wird abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der gelbe Rückstand wird in 300 ml Eisessig 3h bei 80 °C gerührt. Nach Einengen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 200 ml Dichlormethan aufgenommen, mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 16 g eines gelben Schaums, den man ohne Aufreinigung in der folgenden Reaktion einsetzt.



$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$
Mol. Wt.: 287,36

90

DC [Tol / EE 1:1]

$R_f = 0.26$

^1H -NMR (CDCl_3): δ 1.04 (s, 9H, H-18, H-20, H-21), 1.76 – 1.89, 2.10 – 2.35 (m, 2H, H-14), 3.27 – 3.63 (m, 4H, H-12, H-13), 4.85 – 5.00 (m, 1H, H-10), 7.05 – 7.15, 7.38 – 7.52 (m, 4H, H-6, H-7, H-8, H-9)

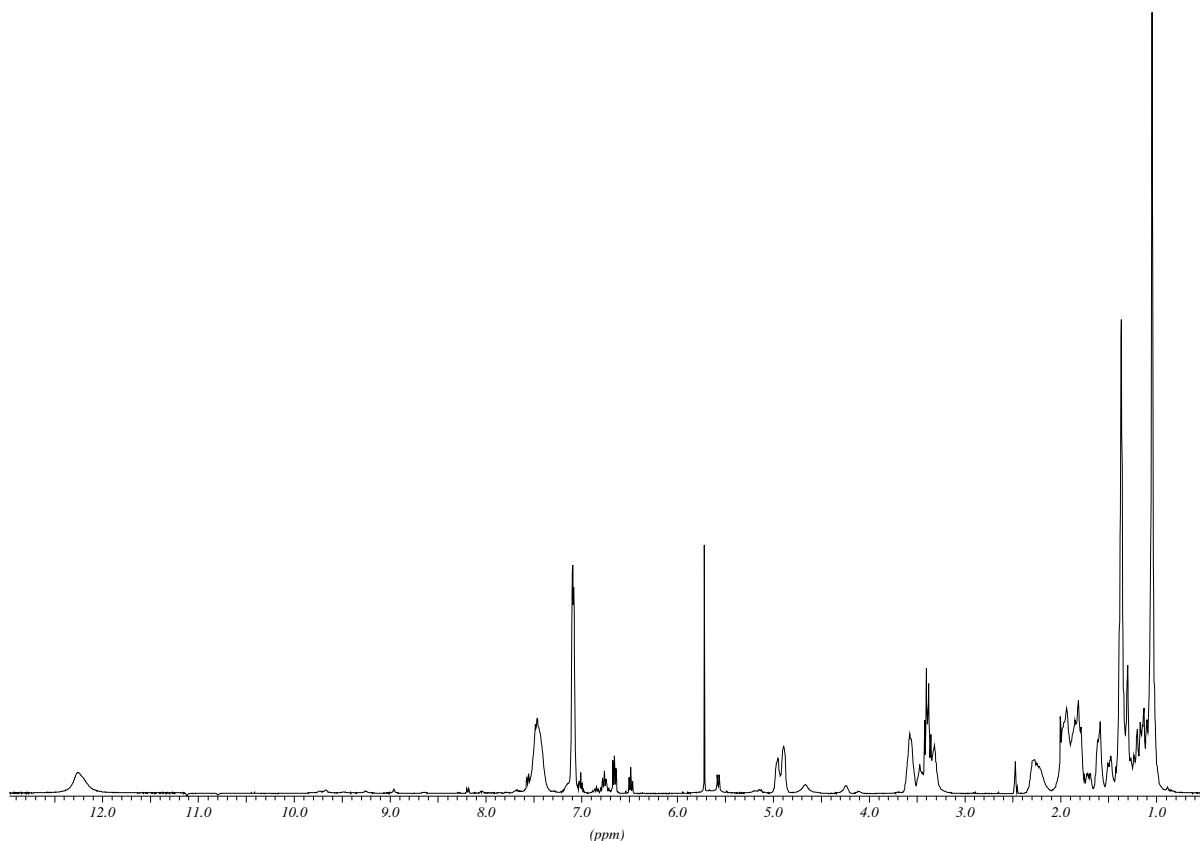


Abbildung 221: ^1H -NMR Spektrum von **90**

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 24.53, 25.05 (C-13), 27.70, 28.07 (C-18, C-20, C-21), 32.27, 32.63 (C-14), 46.34, 46.53 (C-12), 55.15, 55.67 (C-10), 78.21, 78.66 (C-17), 110.87, 118.18, 121.10 (C-6, C-7, C-8, C-9), 153.24, 153.73 (C-2), 156.36, 156.96 (C-15)

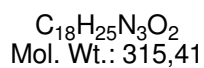
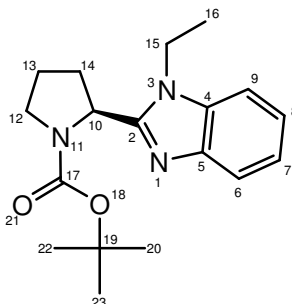
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3431, 2977, 2931, 1677, 1400, 1162, 745

MS (70eV), m/z (%): 288 (18), 214 (20), 145 (94), 143 (16), 133 (23), 132 (21), 61 (37), 57 (11), 56 (100), 51 (13), 48 (17), 42 (12)

Synthese von (*S*)-tert-Butyl 2-(1-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat **91**

16 g **90** werden in 400 ml THF gelöst. Die Lösung wird mit Eis gekühlt und langsam 17 g (151 mmol) Kalium-tert-Butylat zugegeben, wobei sich eine blaue Suspension bildet. Nach 15 min Rühren werden 12 ml (23.4 g, 150 mmol) Ethyliodid zugegeben und die entstandene

graue Suspension wird 2 h gerührt. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein grünes Öl, welches durch Kieselgelfiltration mit 1 l CH/EE [1:1] aufgereinigt wird. Man erhält so 6 g (34.0 %) grünen Feststoff.



91

DC [Tol / EE 1:1]

$R_f = 0.33$

$[\alpha]_D^{20} = -67.3^\circ$ (CH_2Cl_2 , $C = 1.775$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.00-1.50 (m, 12H, H-16, H-20, H-22, H-23), 1.90-2.20 (m, 2H, H-13), 2.20-2.50 (m, 2H, H-14), 3.50-3.85 (m, 2H, H-12), 4.15-4.35 (m, 2H, H-15), 4.97-5.50 (m, 1H, H-10), 7.17-7.35 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 1H)

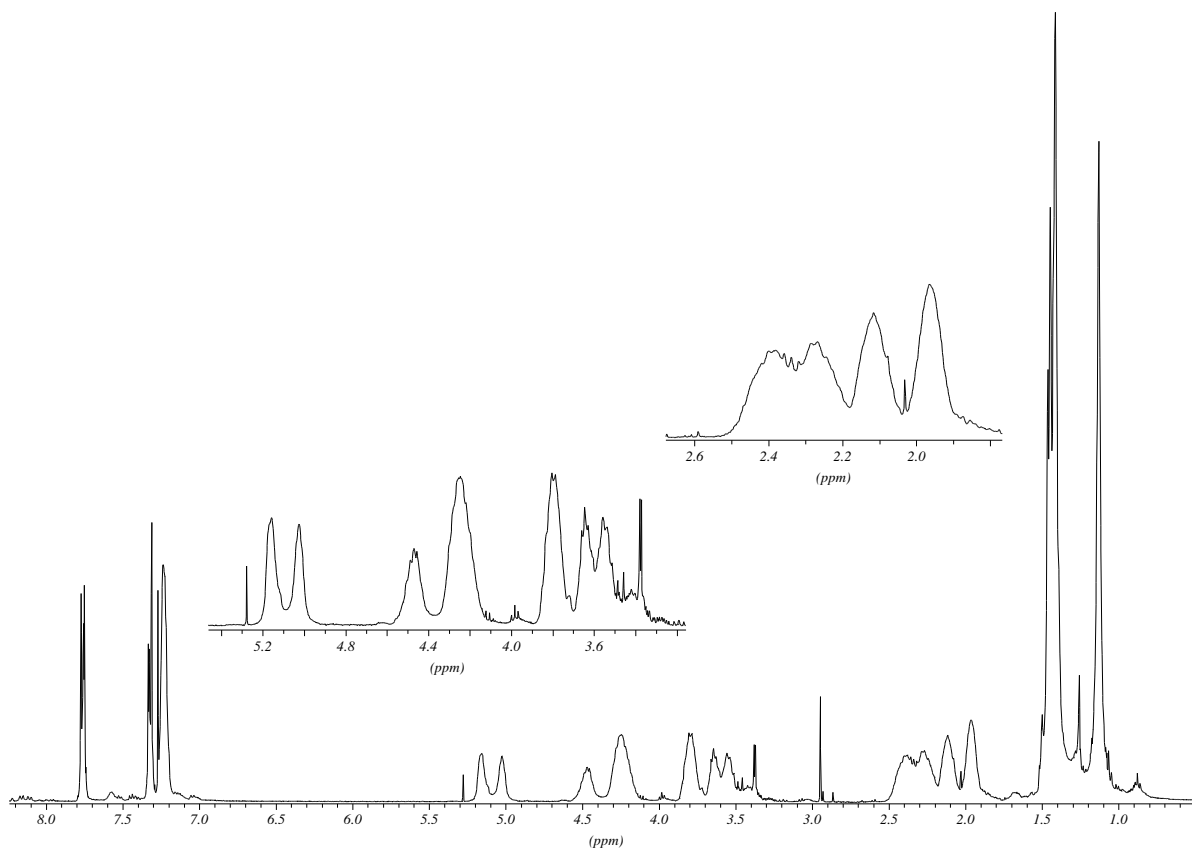


Abbildung 222: ^1H -NMR Spektrum von **91**

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.40 (C-16), 23.63, 24.46 (C-13), 28.14, 28.42 (C-20, C-22, C-23), 32.20, 33.43 (C-14), 38.33 (C-15), 46.88 (C-12), 52.78, 53.82 (C-10), 79.60 (C-19), 108.85, 109.29, 119.66, 121.72, 122.05, 134.54, 142.62 (C-2), 155.34 (C-17)

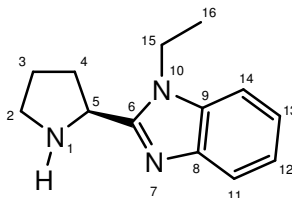
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3431, 2977, 2933, 1736, 1692, 1398, 1164, 746

MS (70eV), m/z (%): 315 (96), 260 (21), 173 (35), 132 (21), 57 (100), 56 (18)

Synthese von 1-Ethyl-2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol hydrochlorid **92**

30 ml Methanol werden auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und dann vorsichtig mit 10 ml Acetylchlorid versetzt. Nach 15 min Rühren wird diese Lösung langsam zu einer Lösung von 5 g (15.9 mmol) **91** in 30 ml Methanol gegeben. Nach 60 min Rühren wird das Lösungsmittel entfernt, wobei ein brauner Schaum entsteht. Man löst den Schaum in wenig 2-Propanol und fällt das Produkt durch Zugabe von Diethylether wieder aus. Der feinkristalline hellgraue

Feststoff wird durch eine Umkehrfritte abfiltriert und am HV getrocknet. Man erhält so 3 g (62.6 %) eines hellgrauen Feststoffs. Für analytische Zwecke wurde das Amin mit NaHCO_3 in Diethylether freigesetzt.



$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3$
Mol. Wt.: 215,29

92

$[\alpha]_D^{20} = 0.4^\circ$ (H_2O , $c = 1.050$)

$^1\text{H-NMR}$ [freies Amin] (CDCl_3): δ 1.43 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3 H; H-16), 1.86-2.03 (m, 2 H; H-3), 2.03-2.30 (m, 2 H; H-4), 2.98-3.30 (m, 3 H; H-2, NH), 4.25 (m, 2 H; H-15), 4.41 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 1 H; H-5), 7.20-7.26 (m, 2 H; H-12, H-13), 7.29-7.35 (m, 1 H; H-14), 7.69-7.75 (m, 1 H; H-11)

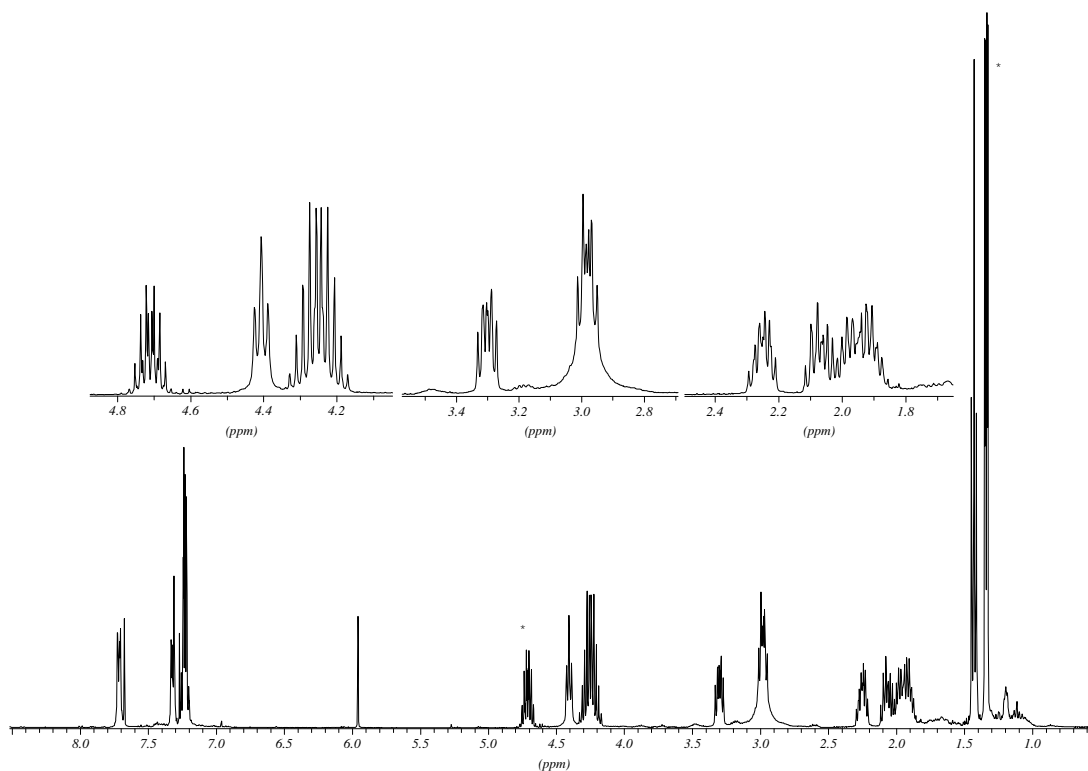


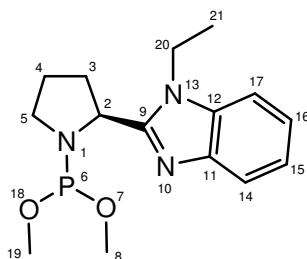
Abbildung 223: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von 92 (als freies Amin)

$^{13}\text{C-NMR}$ [freies Amin] (CDCl_3): δ 15.09 (C-16), 26.35 (C-3), 32.30 (C-4), 38.33 (C-15), 47.46 (C-2), 55.15 (C-5), 109.22 (C-14), 119.42 (C-11), 121.83 (C-13), 122.25 (C-12), 135.09 (C-9), 142.25 (C-8), 155.77 (C-6)

MS (70eV), m/z (%): 215 (2), 173 (84), 160 (27), 70 (14), 35 (100)

Synthese von (S)-Dimethyl-2-(1-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl-1-phosphinit 94a

500 mg **92** (1.99 mmol) werden in 10 ml Diethylether suspendiert. Es werden 555 μl Triethylamin hinzugegeben und die Suspension 10 min gerührt. Nach Zugabe von 255 mg (1.99 mmol) Dimethylchlorphosphit lässt man noch 2 h weiterrühren. Es wird abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 420 mg (69.0 %) **94a** als gelbes Öl.



$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$
Mol. Wt.: 307,33

94a

$[\alpha]_D^{20} = -86.8^\circ$ (CH_2Cl_2 , $C = 1.10$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 3 H; H-21), 1.80-2.15 (m, 2 H; H-4), 2.20 - 2.40 (m, 2 H; H-3), 3.27 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 12.3$ Hz, 3 H; H-8, H-19), 3.43 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 12.2$ Hz, 3 H; H-8, H-19), 3.53 (m, 2 H; H-5), 4.31 (m, 2 H; H-20), 5.01 (m, 1 H; H-2), 7.25 (m, 2 H; H-15, H-16), 7.33 (m, 1 H; H-17), 7.5 (m, 1 H; H-14)

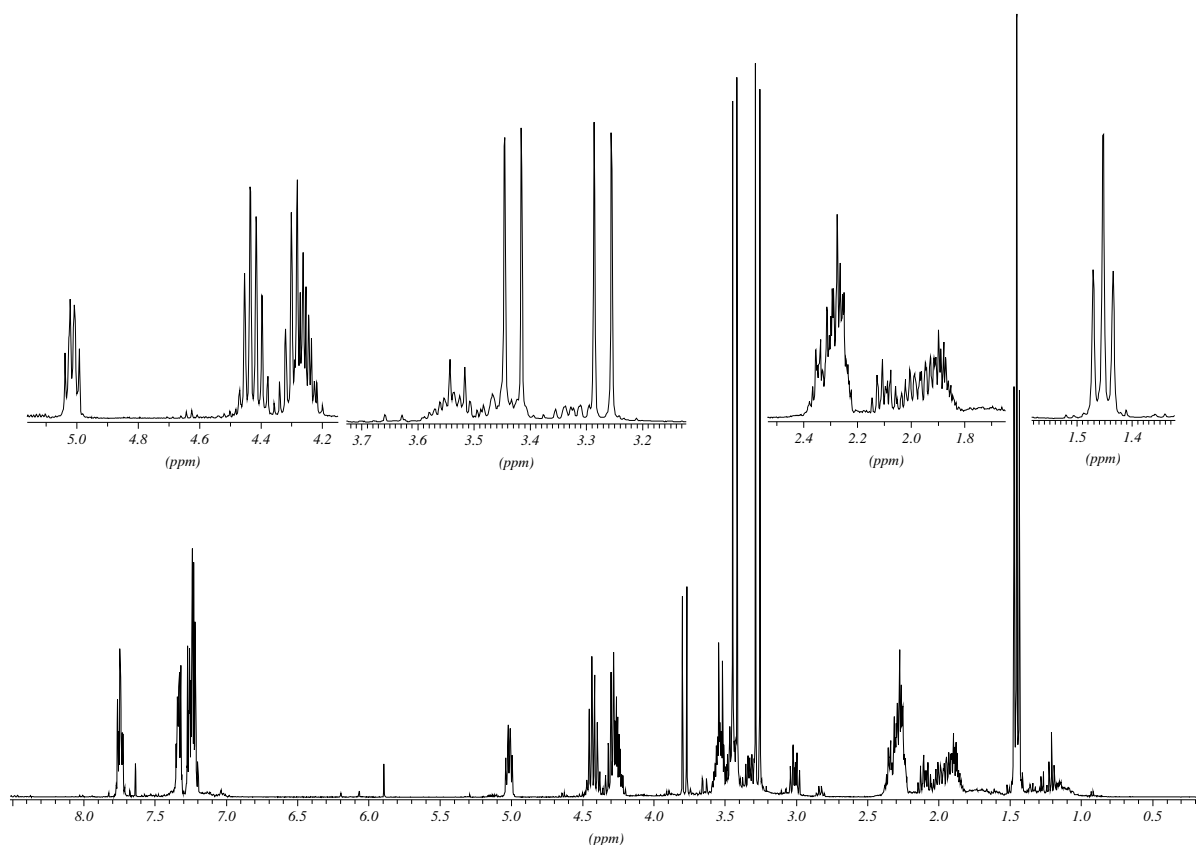


Abbildung 224: ^1H -NMR Spektrum von 94a

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.15, 15.23 (C-21), 25.90, 26.42 (C-4), 32.33, 32.94 (C-3), 38.35 (C-20), 45.10, 45.22 (C-5), 50.61, 50.77, 50.79, 50.94 (C-8, C-19), 51.87, 52.02 (C-2), 109.24 (C-17), 119.52, 119.70 (C-14), 121.64, 121.86, 121.99, 122.28 (C-15, C-16), 134.68, 135.18 (C-12), 142.36, 142.80 (C-11), 155.84, 156.54 (C-9)

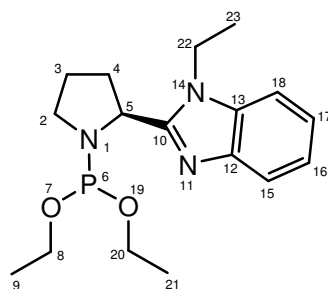
^{31}P -NMR (CDCl_3): δ ppm 148.66

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3050, 2973, 2391, 1665, 1613, 1502, 1458, 1322, 1265, 1082, 1013, 746, 553

MS (70eV), m/z (%): 307 (29), 293 (23), 214 (10), 198 (12), 173 (100), 146 (14), 143 (11), 119 (32), 94 (34), 92 (14), 79 (38), 63 (39)

Synthese von (S)-Diethyl-2-(1-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl-1-phosphinit 94b

500 mg **92** (1.99 mmol) werden in 10 ml Diethylether suspendiert. Es werden 555 μ l Triethylamin hinzugegeben und die Suspension 10 min gerührt. Nach Zugabe von 255 mg (1.99 mmol) Diethylchlorphosphit lässt man noch 2 h weiterrühren. Es wird abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 460 mg (69.3 %) **94b** als gelbes Öl.



$C_{17}H_{26}N_3O_2P$
Mol. Wt.: 335,38

94b

$[\alpha]_D^{20} = -58.7^\circ$ (CH_2Cl_2 , $C = 1.60$)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3H, H-9, H-21), 1.17 (t, $^3J = 6.87$ Hz, 3H, H-9, H-21), 1.41 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 3H, H-23), 1.80 – 2.00 (m, 2H, H-2), 2.15 – 2.35 (m, 2H, H-4), 3.35 – 3.45 (m, 2H, H-3), 3.43 – 3.72 (m, 4H, H-8, H-20), 4.23 (AB, 1H, H-22), 4.41 (AB, 1H, H-22), 4.98 (m, 1H, H-5), 7.16 – 7.23 (m, 2H), 7.26 – 7.32 (m, 1H), 7.68 – 7.73 (m, 1H)

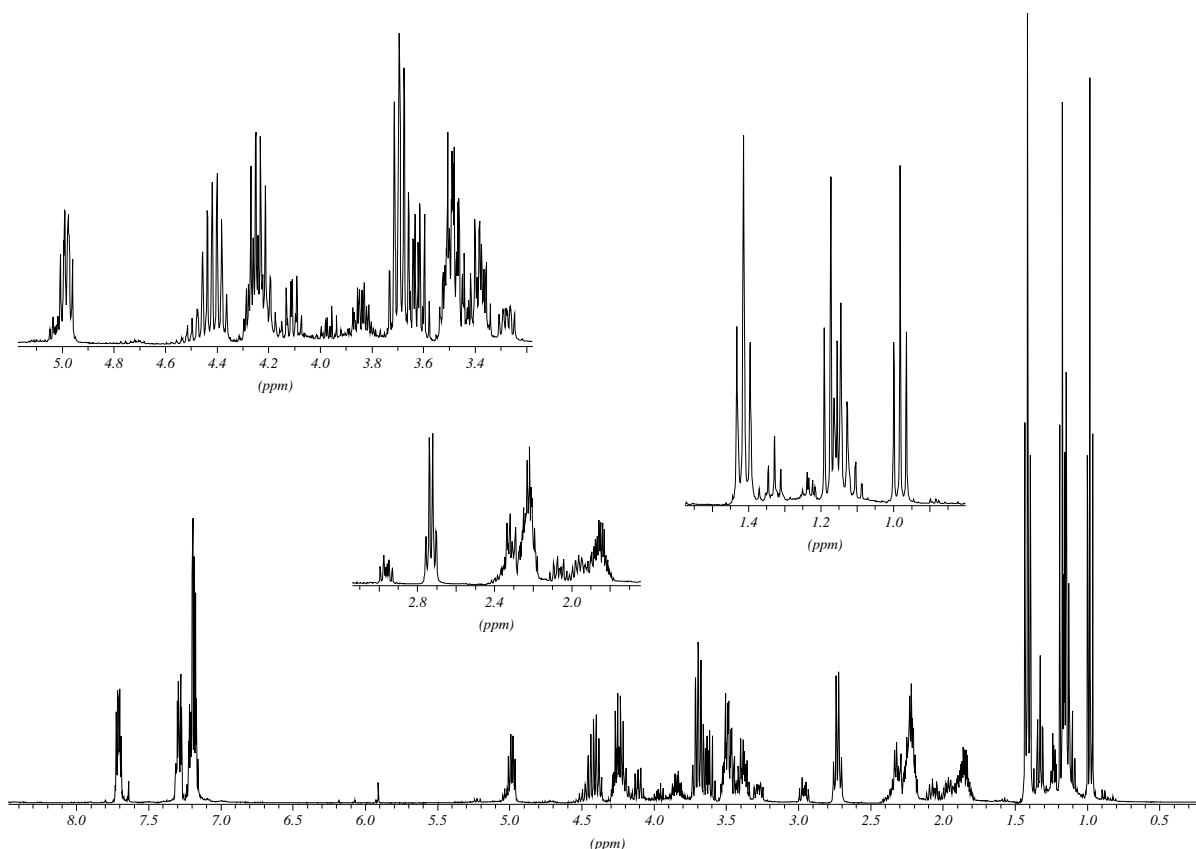


Abbildung 225: ^1H -NMR Spektrum von 94b

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.12 (C-23), 16.53, 16.59, 16.79, 16.85 (C-9, C-21), 25.73, 25.75 (C-2), 32.69, 32.71 (C-4), 38.25 (C-22), 45.09, 45.24 (C-3), 51.87, 52.01 (C-5), 59.16, 59.23, 59.33, 59.59 (C-8, C-20), 109.06, 119.49, 121.44, 121.79, 142.68 (C-13), 134.59 (C-12), 156.45, 156.48 (C-10)

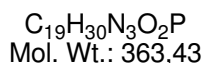
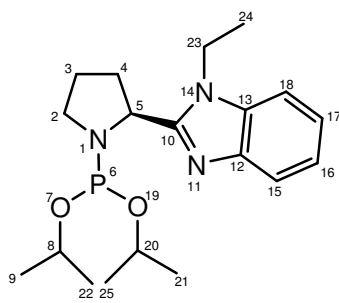
^{31}P -NMR (CDCl_3): δ ppm 145.39

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3296, 2975, 2340, 1666, 1614, 1506, 1459, 1331, 1266, 1211, 1052, 969, 746, 544

MS (70eV), m/z (%): 214 (10), 198 (10), 187 (15), 186 (14), 174 (15), 173 (100), 172 (26), 171 (10), 160 (20), 157 (11), 145 (11), 132 (16), 131 (12), 70 (10)

Synthese von (S)-Diisopropyl-2-(1-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl-1-phosphinit 94c

500 mg 1 **92** (1.99 mmol) werden in 10 ml Diethylether suspendiert. Es werden 555 μ l Triethylamin hinzugegeben und die Suspension 10 min gerührt. Nach Zugabe von 255 mg (1.99 mmol) Diisopropylchlorphosphit lässt man noch 2 h weiterrühren. Es wird abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 500 mg (69.5 %) **94c** als gelbes Öl.



94c

$$[\alpha]_D^{20} = -51.7^\circ \text{ (CH}_2\text{Cl}_2, C = 1.35)$$

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.88 (d, ³J = 6.10 Hz, 3H, H-9, H-21, H-22, H-25), 1.11 (d, ³J = 6.61 Hz, 3H, H-9, H-21, H-22, H-25), 1.16 (d, ³J = 6.10 Hz, 3H, H-9, H-21, H-22, H-25), 1.11 (d, ³J = 6.61 Hz, 3H, H-9, H-21, H-22, H-25), 1.19 (d, ³J = 6.10 Hz, 3H, H-9, H-21, H-22, H-25), 1.43 (t, ³J = 7.38 Hz, 3H, H-24), 1.80 – 2.00 (m, 2H, H-2), 2.15 – 2.39 (m, 2H, H-4), 3.25 – 3.40 (AB, 1H, H-3), 3.44 – 3.55 (AB, 1H, H-3), 3.98 – 4.12 (m, 2H, H-8), 4.99 (m, 1H, H-5), 7.15 – 7.25 (m, 2H), 7.26 – 7.34 (m, 1H), 7.70 – 7.74 (m, 1H)

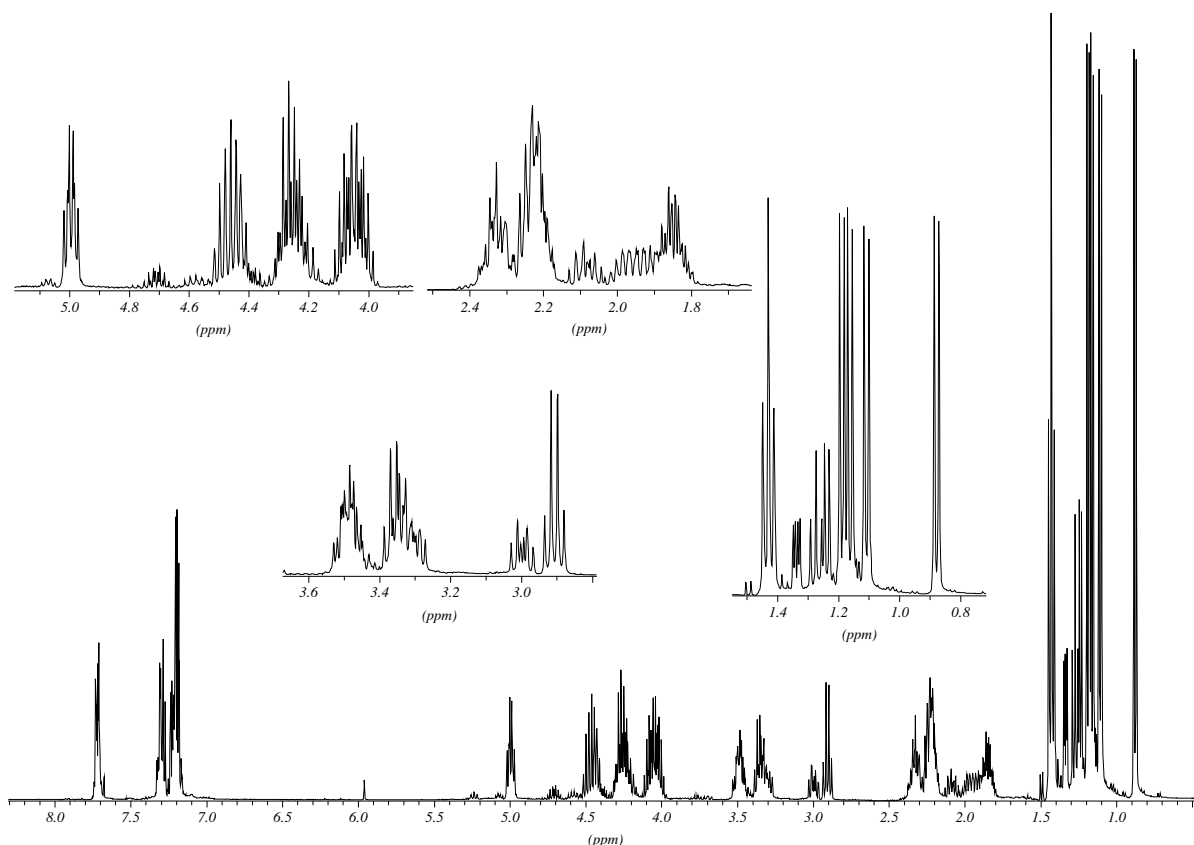


Abbildung 226: ^1H -NMR Spektrum von **94c**

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.17 (C-24), 23.97, 24.02, 24.16, 24.21, 24.24, 24.33, 24.38 (C-9, C-21, C-22, C-25), 25.74, 25.77 (C-2), 32.64, 32.66 (C-3), 38.33 (C-23), 45.05, 45.20 (C-3), 52.17 (C-5), 66.76, 66.90, 66.93, 67.09 (C-8, C-20), 109.04, 119.52, 121.42, 121.77, 134.72 (C-13), 142.74 (C-12), 156.37, 156.60 (C-10)

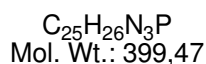
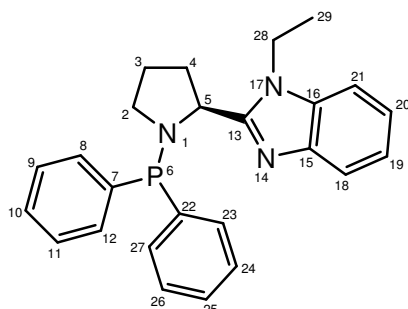
^{31}P -NMR (CDCl_3): δ ppm 143.77

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3396, 3051, 2973, 2873, 2344, 1614, 1460, 1407, 1383, 1331, 1287, 1208, 1063, 977, 878, 746, 550

MS (70eV), m/z (%): 214 (17), 213 (37), 198 (44), 187 (24), 186 (24), 185 (12), 184 (13), 174 (14), 173 (100), 172 (44), 171 (15), 160 (27), 158 (10), 157 (20), 156 (12), 147 (13), 145 (17), 144 (26), 143 (13), 132 (27), 131 (21), 92 (11), 91 (11), 83 (28), 77 (20), 70 (15), 65 (10), 45 (52), 44 (12), 43 (27), 42 (11), 41 (27), 40 (20), 39 (17)

Synthese von 1-Ethyl-2-((S)-1-(diphenylphosphino)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]-imidazol 93

300 mg **92** (1.19 mmol) werden in 15 ml Diethylether suspendiert. Es werden 332 μ l Triethylamin hinzugeben und die Suspension 10 min gerührt. Nach Zugabe von 307 mg (1.19 mmol) Diphenylchlorphosphin lässt man noch 2 hiterrühren. Es wird abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 354 mg (44.8 %) **93** als gelben Schaum.



93

$$[\alpha]_D^{20} = -25.0^\circ \text{ (CH}_2\text{Cl}_2, C = 1.35 \text{)}$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 1.44 (t, $^3J = 7.12$ Hz, 3H, H-29), 1.68 – 1.76 (m, 2H, H-3), 2.15 – 2.30 (AB, 1H, H-4), 2.35 – 2.46 (AB, 1H, H-4), 2.94 – 3.04 (AB, 1H, H-2), 3.23 – 3.34 (AB, 1H, H-2), 4.23 – 4.35 (AB, 1H, H-28), 4.38 – 4.52 (AB, 1H, H-28), 4.96 (m, 1H, H-5), 7.20 – 7.50 (m, 11H), 7.55 – 7.65 (m, 1H), 7.75 – 7.82 (m, 2H)

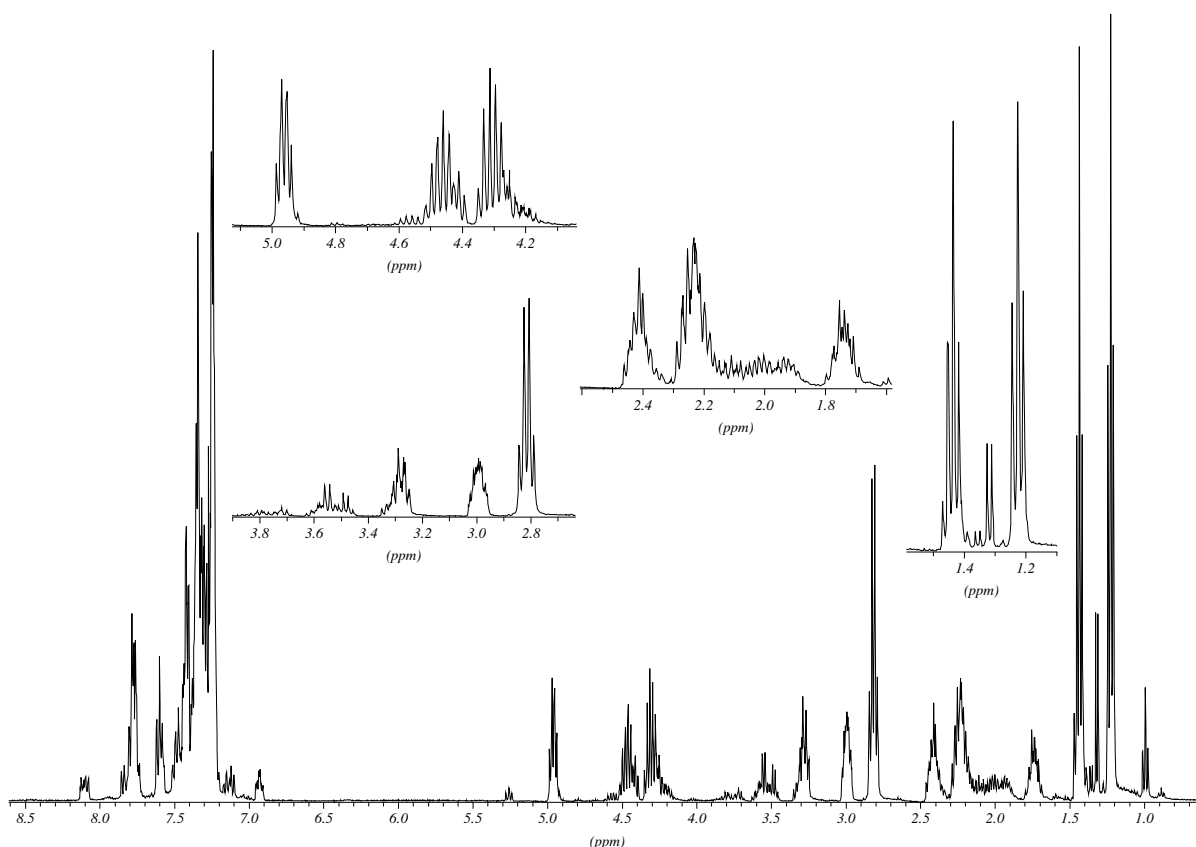


Abbildung 227: ^1H -NMR Spektrum von 93

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 15.39 (C-29), 25.94 (C-3), 32.67, 32.72 (C-4), 38.57, 38.62 (C-28), 47.44, 47.51 (C-2), 59.31, 59.62 (C-5), 109.34, 119.27, 121.62, 121.98, 127.84, 127.89, 128.03, 128.09, 128.15, 128.69, 131.55, 131.74, 132.39, 132.59, 135.12, 135.20, 135.32, 135.39, 138.27, 138.34, 138.52, 138.68, 134.81 (C-16), 142.85 (C-15), 156.08, 156.11 (C-13)

^{31}P -NMR (CDCl_3): δ ppm 50.56

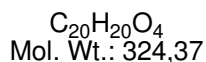
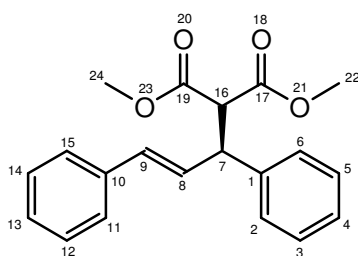
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3423, 3052, 2975, 2870, 2359, 1614, 1587, 1478, 1458, 1435, 1176, 1123, 1092, 1068, 1010, 744, 697

MS (70eV), m/z (%): 244 (10), 215 (37), 203 (10), 202 (84), 201 (100), 187 (14), 186 (14), 183 (19), 173 (58), 172 (25), 160 (16), 155 (15), 132 (13), 131 (12), 125 (13), 124 (19), 86 (12), 78 (29), 77 (53), 51 (37), 50 (10), 47 (27), 43 (11), 41 (12), 40 (18), 39 (11)

5.8 Katalysevorschriften

Nucleophile Substitution an Diphenylallylacetat, Darstellung von **101**

0.01 mmol $[\text{Pd}(\eta^3\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$, 0.02 mmol Ligand und 0.01 mmol Alkaliacetat werden in 1 ml Lösungsmittel gelöst. Anschließend gibt man 0.37 ml *N,O*-Bistrimethylsilylacetamid, 126 mg Diphenylallylacetat (**100**) und 0.17 ml Dimethylmalonat hinzu. Nach 24 h Rühren bei RT wird die Lösung mit Diethylether verdünnt und mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen erhält man ein gelbes Öl.



101

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.54 (s, 3H, H-22, H-24), 3.72 (s, 3H, H-22, H-24), 3.97 (d, $^3J = 10.68$ Hz, 1H, H-16), 4.29 (dd, $^3J = 10.68$ Hz, 8.65 Hz, 1H, H-8), 6.35 (dd, $^3J = 15.51$ Hz, 8.39 Hz, 1H, H-8), 6.49 (d, $^3J = 15.77$ Hz, 1H, H-9), 7.18-7.37 (H-2 bis H-6, H-11 bis H-15)

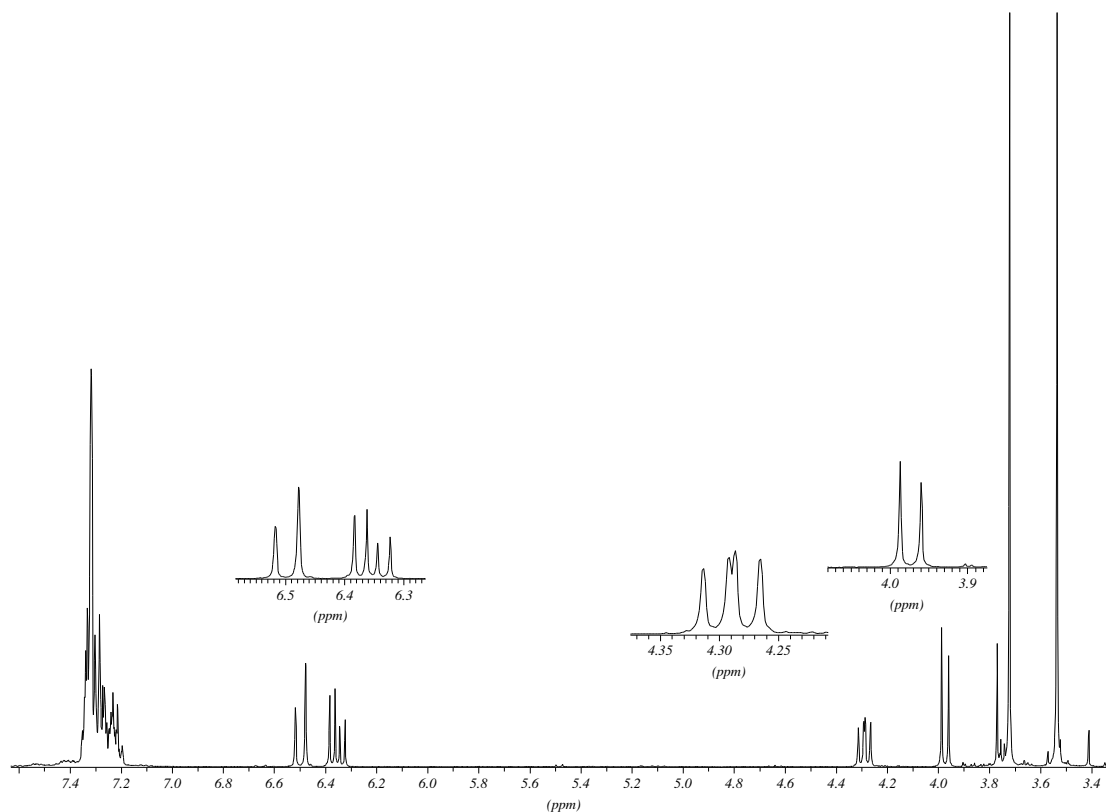


Abbildung 228: ^1H -NMR Spektrum von 101

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 52.38, 52.56 (C-22, C-24), 49.16 (C-7), 57.67 (C-16), 129.15 (C-8), 131.85 (C-9), 126.38, 127.15, 127.55, 127.88, 128.46, 128.69, 136.86, 140.21, 167.76, 168.18 (C-17, C-19)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3083, 3061, 3029, 2932, 1738, 1494, 1450, 1370, 1232, 1018, 964, 746, 698

MS (70eV), m/z (%): 252 (6), 210 (8), 209 (14), 194 (17), 193 (100), 192 (10), 149 (6)

Asymmetrische Hydroborierung

11.4 μmol Ligand und 11.4 μmol $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$ werden in 4.5 ml THF 10 min gerührt. Dann gibt man 129 μl Styrol und 1.38 ml Catecholboran (1M in THF) hinzu und rührt 24 h bei RT. Zur Aufarbeitung werden 6 ml Ethanol und 1.5 ml 35 % H_2O_2 und nach weiteren

30 min 7.5 ml 3 N NaOH zugeben. Man gibt 5 ml Dichlormethan zu und trennt die *oben* befindliche organische Phase ab.

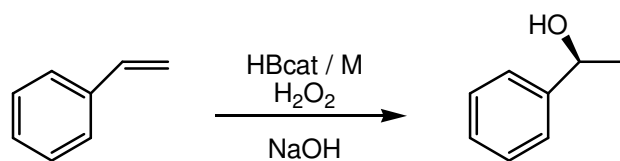


Abbildung 229: Asymmetrische Hydroborierung von Styrol

6. LITERATURVERZEICHNIS

-
- ¹ Knowles, W.S.; *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 2096
- ² Noyori, R.; *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 2108
- ³ Sharpless, K.B.; *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 2126
- ⁴ <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/2001/press.html>
- ⁵ Osborne, J.A., Jardine, F.H., Young, J.F., Wilkinson, G; *J. Chem. Soc. A.*, **1966**, 1711
- ⁶ Knowles, W.S., Sabacky, M.J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 1445
- ⁷ Horner, L., Siegel, H., Büthe, H.; *Angew. Chem.*, **1968**, *80*, 1034
- ⁸ a) Knowles, W.S., Sabacky, M.J, Vineyard, B.D.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 10
b) Knowles, W.S., Sabacky, M.J, Vineyard, B.D., Weinkauff, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2567
c) Knowles, W.S.; *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*,106
- ⁹ a) Kagan, H.P, Dang, T.P. ; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 481
b) Kagan, H.P, Dang, T.P. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6429
- ¹⁰ Fryzuk, M.D., Bosnich, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6262
- ¹¹ Whitesell, J.; *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1581 – 1590
- ¹² Noyori, R., Tanaka, H.; *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 345
- ¹³ Helmchen, G., Pfaltz, A.; *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 336
- ¹⁴ Sprinz, J., Helmchen, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1769
- ¹⁵ von Matt, P., Pfaltz, A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 566
- ¹⁶ Dawson, G.J., Frost, C.G., Williams, J.M.J, Coote, S.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3149
- ¹⁷ a) Pfaltz, A.; *Chimia*, **2001**, *55*, 708
b) Hiroi, K., Watanabe, K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1841
- ¹⁸ Wiese, B., Helmchen, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5727
- ¹⁹ Kudis, S., Helmchen, G.; *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3047
- ²⁰ a) Kudis, S., Helmchen, G.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 10449
b) Schleich, S., Hlmchen, G.; *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2515
c) Bergner, E.J., Helmchen, G.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 419

-
- ²¹ Janssen, J.P., Helmchen, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8025
- ²² Sudo, A., Saigo, K.; *J. Org. Chem.*; **1997**, 62, 5508
- ²³ Sudo, A., Yoshida, H., Saigo, K.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 3205
- ²⁴ Hashimoto, Y., Horie, Y., Hayashi, M., Saigo, K.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 2205
- ²⁵ Patti, A., Lotz, M., Knochel P.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 3375
- ²⁶ a) Catasús, M., Bueno, A., Moyano, A., Maestro, J., Mahía, J.; *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 642, 212
- b) Moyano, A., Bueno, A., Moreno, R.M.; *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 660, 62
- ²⁷ Glaser, B., Kunz, H.; *Synlett*, **1998**, 53
- ²⁸ Porte, A.M., Reibenspieß, J., Burgess, K.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9180
- ²⁹ a) Gilbertson, S.R., Xie D.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 2750
- b) Gilbertson, S.R., Xie D., Fu, Z.; *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7240
- ³⁰ Gilbertson, S.R., Xie D., Fu, Z.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 365
- ³¹ Pfaltz, A., Blankenstein, J., Hilgraf, E., McIntyre, S., Menges, F., Schönleber, M., Smidt, P.F., Wüsenberg, B., Zimmermann, M.; *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 33, 345
- ³² Xu, G., Gilbertson, S.R.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2811
- ³³ Menges, F., Neuburger, M., Pfaltz, A.; *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4713
- ³⁴ Busacca, C.A., Grossbach, D., So, R.C., O'Brien, E.M., Spinelli, E.M.; *Org. Lett.*, **2003**, 5, 595
- ³⁵ Figge, A., Altenbach, H.J., Brauer, D.J., Tielmann, P.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 137-144
- ³⁶ Tielmann, P., Diplomarbeit **1999**; Figge, A. Diplomarbeit **2000**
- ³⁷ Cai, D.; Payack, J.F.; Bender, D.R.; Hughes, D.L.; Verhoeven, T.R.; Reider, P.J.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7180
- ³⁸ Cahn, S.R., Ingold, C. Sir, Prelog, V.; *Angew. Chem.*, **1966**, 8, 413
- ³⁹ Berens, U., Brown, J.M., Long, J., Selke, R.; *Tetrahedron: Asymmetry*, 7, 1, **1996**, 285-292
- ⁴⁰ Kotthaus, A.; Dissertation Universität Wuppertal, 2005 und darin zitierte weitere Dissertationen
- ⁴¹ a) Seebach, D., String, A.R., Hoffmann, M.; *Angew. Chemie*, **1996**, 108, 2880

- b) Seebach, D., Fritzi, R.; *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5277
- ⁴² Bull, S. D., Davies, S.G., Jones, S., Sanganee, H.J. ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **4**, **1999**, 387 - 398
- ⁴³ White, E.H., Jelinski, L.W., Politzer, I.R., Branchini, B.R., Roswell, D.F.; *J. Amer. Chem. Soc.*, *103*, *14*, **1981**, 4231-4239
- ⁴⁴ Rutjes, F.P, Veerman, J.J., Meester, W.J., Hiemstra, H., Schoemaker, H.E.; *Eur. J. Org. Chem.*, *5*, **1999**, 1127 - 1136
- ⁴⁵ Blaauw, R., Baan, J. L. van der, Balt, S., Bolster, M.W. de, Klumpp, G.W.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, *12*, **1998**, 1295-1296
- ⁴⁶ Nooshabadi, M.A., Aghapoor, K., Bolourtchain, M., Heravi, M.; *J. Chem. Research (S)*, **1999**, 498-499
- ⁴⁷ Mahesh, V.K., Maheswari, M., Sharma, R., Sharma, R; *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 632
- ⁴⁸ Quideau, S., Pouysegu, L., Oxoby, M., Looney, M.A. ; *Tetrahedron*, *57*, **2001**, *2*, 319-330
- ⁴⁹ Carpino, L.A., Sau, A.C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 514
- ⁵⁰ Gaussian 03, Revision **C.02**, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- ⁵¹ Alcock, N.W., Brown, J.M., Hulmes, D.I.; *Tetrahedron: Asymm.*, **1993**, *4*, 743
- ⁵² a) Otsuka, S., Nakamura, A., Kano, T., Tami, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4301
- b) Tani, K., Brown, L.D., Ahmed, J., Ibers, J.A., Yokota, M., Nakamura, A., Otsuka, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7876
- ⁵³ Pabel, M., Willis, A.C., Wild, S.B.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2369
- ⁵⁴ Meuzelaar, G.J., Karlström, A.S.E., Klaveren, van M., Persson, E.S.M; *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2895-2903

- ⁵⁵ Boland, N.A., Casey, M., Hynes, S.J., Mathews, J.W., Smyth, M.P.; *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3919-3922
- ⁵⁶ Allen, J.V., Dawson, G.J., Frost, C.G., Williams, J.M.J., Coote, S.J.; *Tetrahedron*, **1994**, *3*, 799-808
- ⁵⁷ Brückner, R.; Reaktionsmechanismen, Elsevier Verlag, S. 236ff und S. 399ff
- ⁵⁸ Menges, F., Neuburger, M., Pfaltz, A.; *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4713-4716
- ⁵⁹ Reger, D.L., Wright, T.D., Little, C.A., Lamba, J.J.S., Smith, M.D.; *Inorganic Chemistry*, **2001**, *15*, 3811
- ⁶⁰ Gottheim, R.; Schriftliche Hausarbeit im Rahmen der ersten Staatsprüfung für das Lehramt für die Sekundarstufe I, Bergische Universität Wuppertal, 2004
- ⁶¹ Hegarty, A.F., Tynan N.M., Fergus, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1328 – 1334
- ⁶² Thomas, E.W.; *Synthesis Short Papers*, **1992**, 767 -768
- ⁶³ Kadaba, P.K., *Synthesis*, **1973**, 71 – 84
- ⁶⁴ Duncia, J.V., Pierce, M.E., Santanella, J.B.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2395 – 2400
- ⁶⁵ Morcher, A.; Diplomarbeit 2002
- ⁶⁶ Joyeau, R., Maounlida, C., Guillet, C., Frappier, F., Teixeira, A.R.L., Schrevel, J., Santana, J., Grellier, P. ; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **2000**, *2*, 257 – 266
- ⁶⁷ Lott, R.S., Chauhan, V.S., Stammer, C.H.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 495
- ⁶⁸ Trost, B.M., Strege, P.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1649
- ⁶⁹ Smith, K., Pelter, A.; In: Trost, B.M., Fleming, I. (eds); *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford **1991**, *Vol.8*, 703
- ⁷⁰ Brown, H.C., Jadhav, P.K.; In: Morrison, J.D. (ed); *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, **1983**, *Vol.2*, 1
- ⁷¹ Hanning, D., Nöth, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 878
- ⁷² Burgess, K., Ohlmeyer, M.J.; *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1179
- ⁷³ Beletskaya, I., Pelter, A.; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4957