



Universität
Bremen

Neue Übergangsmetall-vermittelte Umsetzungen hypervalenter
Iodverbindungen

Dissertation

Im Fachbereich 2 Chemie/Biologie

Der Universität Bremen

Zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

Vorgelegt von

Nils Clamor

Datum des Kolloquiums: 16.12.2024

1. Gutachter: Prof. Dr. Boris J. Nachtsheim
2. Gutachter: Prof. Dr. Peter Spittler

Versicherung an Eides Statt

Ich, Nils Clamor, versichere an Eides Statt durch meine Unterschrift, dass ich die vorstehende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und alle Stellen, die ich wörtlich dem Sinne nach aus Veröffentlichungen entnommen habe, als solche kenntlich gemacht habe, mich auch keiner anderen als der angegebenen Literatur oder sonstiger Hilfsmittel bedient habe.

Ich versichere an Eides Statt, dass ich die vorgenannten Angaben nach bestem Wissen und Gewissen gemacht habe und dass die Angaben der Wahrheit entsprechen und ich nichts verschwiegen habe.

Die Strafbarkeit einer falschen eidesstattlichen Versicherung ist mir bekannt, namentlich die Strafandrohung gemäß § 156 StGB bis zu drei Jahren Freiheitsstrafe oder Geldstrafe bei vorsätzlicher Begehung der Tat bzw. gemäß § 161 Abs. 1 StGB bis zu einem Jahr Freiheitsstrafe oder Geldstrafe bei fahrlässiger Begehung.

Ort, Datum

Nils Clamor

Schriftliche Erklärung zur elektronischen Version und Überprüfung der Dissertation

Hiermit bestätige ich gemäß §7 Abs. 7 Punkt 4 der Promotionsordnung (Dr. rer. nat.) der Universität Bremen für den Fachbereich 2 (Biologie/Chemie), dass die zu Prüfungszwecken beigelegte elektronische Version meiner Dissertation identisch ist mit der abgegebenen, gedruckten Version.

Ich bin mit der Überprüfung meiner Dissertation gemäß §6 Abs. 2 Punkt 5 mit qualifizierter Software im Rahmen der Untersuchung von Plagiatsvorwürfen einverstanden.

Ort, Datum

Nils Clamor

Für meine Tochter

Danksagung

An dieser Stelle sei einigen Menschen mein Dank ausgesprochen. Zunächst danke ich Prof. Dr. Boris J. Nachtsheim für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe meine Doktorarbeit durchzuführen. Ich bedanke mich für die Möglichkeit, nicht nur unter seiner Aufsicht zu forschen, sondern auch für die Gelegenheit, schon vor meiner Doktorarbeit als Hilfwissenschaftler in seiner Arbeitsgruppe Erfahrung in der Laborarbeit sammeln zu können. In diesen Zeiten durfte ich nicht nur meine handwerklichen Fähigkeiten als Chemiker und Wissenschaftler schärfen, ich bin auch überzeugt, wichtige Lektionen für mein Leben gelernt zu haben.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Peter Spittler für seine Tätigkeit als Zweitgutachter.

Ich bedanke mich bei den aktuellen und früheren Mitgliedern der Arbeitsgruppe Nachtsheim für die vielen schönen gemeinsamen Stunden und die konstruktive Zusammenarbeit. Dies schließt ausdrücklich feste Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen ebenso ein wie Wissenschaftler und Studenten. Es war mir eine Freude, mit euch meine Tage zu verbringen.

Ich bedanke mich bei all jenen, die mir im Studium Wissen vermittelt und immer wieder ihre Begeisterung für ihre eigenen Facetten der Chemie vermittelt haben.

Ich danke ganz besonders meinen Eltern, Barbara und Detlef Clamor, ohne deren Unterstützung ich niemals den weiten Weg bis hier hätte gehen können, wie ich es getan habe.

Meinen Freunden und Kommilitonen möchte ich an dieser Stelle auch danken. Auch wenn wir mittlerweile vielfältige Wege gehen, seid ihr alle viele Jahre lang eine Stütze gewesen. Besonderer Dank gilt Dr. Daniel Duvinage für das Korrekturlesen dieser Arbeit und sein ehrliches Feedback in allen Lebenslagen. Dr. Marius Peper danke ich für die vielen Stunden gemeinsamer Ablenkung. Ich danke Dr. Marius Wolpmann für die gemeinsamen Stunden in und um das Studium, bis sich unsere Wege beruflich trennten und die Freundschaft darüber hinaus.

Zuletzt danke ich meiner Verlobten Dr. Yasmin Richter ganz besonders für die Geduld, die sie aufgebracht hat und den Halt, den ich bei ihr gefunden habe. Ohne dich wäre meine Welt sehr viel dunkler.

Veröffentlichungen

N. Clamor, M. Damrath, T.J. Kuczmera, B.J. Nachtsheim "Synthesis of *N*-acyl carbazoles, phenoxazines and acridines from cyclic diaryliodonium salts" *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, 20,12 – Erstautorenschaft im Rahmen dieser Arbeit.

A.H. Abazid, **N. Clamor**, B.J. Nachtsheim "An Enantioconvergent Benzylic Hydroxylation Using a Chiral Aryl Iodide in a Dual Activation Mode" *ACS. Catal.*, **2020**, 10, 8042

D. Göbel, **N. Clamor**, E. Lork, B.J. Nachtsheim "Aerobic C(sp²)-H Hydroxylations of 2-Aryloxazolines: Fast Access to Excited-State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT)-Based Luminophores" *Organic letters*, **2019**, 21, 5373

D. Göbel, **N. Clamor**, B.J. Nachtsheim "Regioselective *ortho*-functionalization of bromofluorencarbaldehydes using TMPMgCl·LiCl" *Org. Biomol. Chem*, **2018**, 16, 4071

Posterpräsentationen auf Konferenzen

Nils Clamor, Mattis Damrath, Thomas Kuczmera, Boris J. Nachtsheim, "Application of Iodanes as group transfer reagents" 10th HALCHEM, 2022 in Łódź, Poland

Kurzzusammenfassung

Hypervalente Iodverbindungen finden vielseitige Anwendungen in der organischen Synthese. Diese Anwendungen erstrecken sich von der Aktivierung verschiedener Reaktionen zum Einsatz als Gruppenübertragungsreagenz.

In der modernen Chemie wurden viele Methoden zur Aktivierung von Bindungen zwischen Kohlenstoff und Wasserstoff, sogenannten CH-Aktivierungen etabliert. Diese können durch dirigierende Gruppen in ihrer Regioselektivität beeinflusst werden.

Die vorliegende Arbeit behandelt die Entwicklung zweier Verfahren zu dirigierten CH-Aktivierungen. Die erste dieser beiden Methoden zielt auf eine Tandem- oder mehrstufige Reaktion ab. Im ersten Schritt wird aus einem Anilin ein Amidin gebildet, das im zweiten Schritt als Substrat für eine dirigierte CH-Alkinylierung dient. Hierbei spielt das Lösungsmittel Trifluorethanol eine erhebliche Rolle als Reaktionspartner für Trichloracetonitril. Diese Partner bilden eine reaktive Spezies, die nukleophil durch das Anilin angegriffen werden kann. Im zweiten Schritt erfolgt die eigentliche CH-Aktivierung mit der neu erzeugten dirigierenden Gruppe.

Für elektronenarme Substrate ist hierbei die Isolierung des Amidins zwingend erforderlich. Gleiches gilt für Substrate ohne substituierte *ortho*-Positionen. Elektronenreiche Substrate mit einer einzelnen geblockten *ortho*-Position können in einer Eintopfreaktion direkt vom Anilin zum Amidin umgesetzt und dann alkinyliert werden.

Für diese Alkinylierung wird TIPS-EBX verwendet, ein Alkinylierungsreagenz auf Iodanbasis.

Im zweiten Verfahren werden Trichloracetobenzimidate als Substrate einer CH-Alkenylierung genutzt, bei der PIDA zum Aktivieren eines Acrylats für die C-C-Bindungsknüpfung genutzt wird. Palladium(II)acetat wird als Katalysator für die dirigierte CH-Aktivierung genutzt. Die Aktivierung beider Reaktionspartner erlaubt relativ sanfte Reaktionsbedingungen.

Diese Reaktion erfordert die langsame Zugabe des aktivierenden PIDA, um unproduktive Nebenreaktionen zu unterdrücken.

Im weiteren wird die Substratbreite einer Eintopfsynthese zur Herstellung von *N*-Acylcarbazolen untersucht.

Abstract

Hypervalent iodine compounds are used in various reactions in organic synthesis. These range from activations of reactions *via* halogen bonding to applications as group-transfer reagents.

In modern Chemistry, there are numerous methods for activating bonds between carbon and hydrogen. Such reactions are referred to as CH-activations. They can be influenced by directing groups.

In this work, two methods for such CH-activations are presented. Both require a directing group.

In the first method, trichloroacetamide is used as the directing group. This group can be synthesized in a one-pot reaction before the actual CH-alkynylation if electron-rich anilines are used as the substrate. The solvent trifluoroethanol plays a significant role in the formation of the directing group. TFE and trichloroacetonitrile form a reagent that allows nucleophilic substitution by the aniline. In the second step, the actual CH-alkynylation takes place.

For electron-poor substrates and such without any substitutions in *ortho*-positions, the amidine must be isolated prior to the CH-activation. TIPS-EBX, a hypervalent iodine-based group transfer reagent is used as the source for the alkyne.

The second method presented in this work revolves around the CH-activation of *N*-benzyl-trichloroacetimidates. In this reaction, PIDA is used to activate ethyl acrylate towards C-C-bond formation with a CH-activated aryl. Palladium(II)acetate is used as the catalyst for the *ortho*-directed CH-activation. The activation of both partners allows for relatively benign reaction conditions.

This reaction requires the slow addition of PIDA to suppress unproductive side-reactions.

Furthermore, the substrate scope of a one-pot reaction towards *N*-acylcarbazoles is explored.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1 - Einführung.....	3
1.1 - Iod und Iodane	3
1.1.1 - Iod in der Synthese	4
1.1.2 - Iodane in der organischen Synthese.....	8
1.1.3 - Iodane als Gruppenüberträger	11
1.1.4 - Synthese von Diaryliodonium-Salzen.....	15
1.1.5 - Benziodoxolone als Gruppenüberträger.....	16
1.2 - CH-Aktivierungen	19
1.2.1 - Dirigierte CH-Aktivierungen.....	24
1.2.2 - Transiente dirigierende Gruppen.....	26
1.2.3 - Amidine und Imidate als dirigierende Gruppen.....	30
2 - Zielsetzungen.....	36
2.1 - CH-Aktivierungen mit Amidinen und Imidaten als dirigierende Gruppen.....	36
2.2 - Synthese von Carbazolen aus Amiden	37
3 - Ergebnisse und Diskussion	38
3.1 - Synthese von Carbazolen aus Amiden	38
3.1.1 - Substratbreite der Synthese von Carbazolen aus Amiden.....	38
3.2 - CH-Aktivierungen mit Amidinen als dirigierende Gruppen	42
3.2.1 - Auswahl von Nitrilen als Vorstufen von Amidinen	42
3.2.2 - Synthese der Amidine als Substrate für dirigierte CH-Aktivierungen	43
3.2.3 - <i>In-situ</i> Bildung von Amidinen als dirigierende Gruppen	50
3.2.4 - CH-Aktivierung mit Amidinen als dirigierende Gruppe.....	51
3.2.5 - Dirigierte CH-Alkinylierungen an Trichloracetamidinen.....	53
3.2.6 - Zusammenfassung zu amidin-dirigierten CH-Alkinylierungen	60
3.2.7 Ausblick zu Amidin-dirigierten CH-Alkinylierungen	61
3.3 - Imidate als dirigierende Gruppen in CH-Aktivierungen	62
3.3.1 - Synthesen von Imidaten	62

3.3.2 - CH-Aktivierung von Imidaten	67
3.3.3 - Zusammenfassung zu Imidat-dirigierten CH-Aktivierungsreaktionen	76
3.3.4 - Ausblick zu Imidat-dirigierten CH-Aktivierungsreaktionen.....	77
4 - Zusammenfassung.....	78
4.1 - CH-Alkinylierung von Trichloracetamidinen.....	78
4.2 - CH-Alkenylierung von Trichloracetimidaten.....	80
5 - Experimenteller Teil	81
5.1.1 Allgemeine Anmerkungen	81
5.1.2 Aufreinigungs- und Analysemethoden	81
NMR-Spektroskopie	81
Dünnschichtchromatographie	81
Präparative Säulenchromatographie	82
Schmelzpunkte.....	82
Infrarotspektroskopie.....	82
Gaschromatographie (GC/MS) und Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC/UV/MS)	82
Massenspektrometrie (MS)	82
5.2 – Synthesen	83
5.2.1 - Synthetische Arbeiten im Rahmen der CH-Alkinylierung von Amidinen.....	83
5.2.2 - Synthetische Arbeiten im Rahmen der CH-Alkenylierung von Imidaten.....	99
5.3 - NMR-Spektren	107
6.1 - Abkürzungsverzeichnis.....	145
6.2 - Abbildungsverzeichnis.....	147
6.3 - Verzeichnis der Schemata.....	148
7 - Quellenverzeichnis	153

1 - Einführung

In der organischen Chemie sind funktionelle Gruppen erforderlich, um Reaktionen durchzuführen. Mit entsprechenden Aktivierungen können auch nicht funktionalisierte CH-Bindungen adressiert werden.

Halogenide sind eine Gruppe der wichtigsten dieser funktionellen Gruppen. Organische Halogenide verfügen über eine stark polarisierte, schwache Bindung zwischen Kohlenstoff und Halogenid. Die naheliegendste Reaktivität der organischen Halogenverbindungen liegt in nukleophilen Substitutionen. Auch Halogen-Metall-Austauschreaktionen werden oft verwendet, um organische Reste nukleophil zur Reaktion zu bringen. Die Potenz als Abgangsgruppe in nukleophilen Substitutionen korreliert mit der Ordnungszahl des Halogenids. Hierbei ist zu sehen, dass ein organisches Iodid um mehrere Größenordnungen schneller in einer S_N2 -Reaktion umgesetzt wird als ein Organochlorid. Die Chemie des Iods geht allerdings weit hinaus über Substitutions- und Austauschreaktionen mit Metallen. Besondere Anwendungen organischer Iodverbindungen sind ebenso Teil der vorliegenden Arbeit wie die der Bruch sonst weniger reaktionsfreudiger CH-Bindungen.

1.1 - Iod und Iodane

In der Natur wurde bisher nur eine relativ kleine Zahl an Iodverbindungen, besonders in aquatischen Lebewesen gefunden.^[1] In technischen und medizinischen Anwendungen sowie in der Chemie spielt Iod allerdings eine besondere Rolle. In der Radiomedizin wird die große Masse des Iods in Kontrastmitteln wie Amidotrizoensäure (**1**) genutzt, um in bildgebenden Verfahren auf Röntgenbasis klarere Ergebnisse zu erhalten. Die große atomare Masse des Iods führt hierbei zu stärkerer Beugung der Röntgenstrahlen. Der gleiche Effekt wird in der Einkristalldiffraktometrie in der Wissenschaft genutzt.^[2]

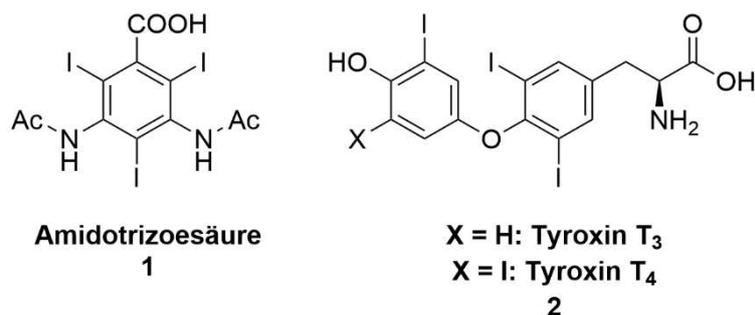


Abbildung 1: Das Röntgenkontrastmittel Amidotrizoensäure **1** und Schilddrüsenhormone Thyroxin T₃ und T₄ **2**.

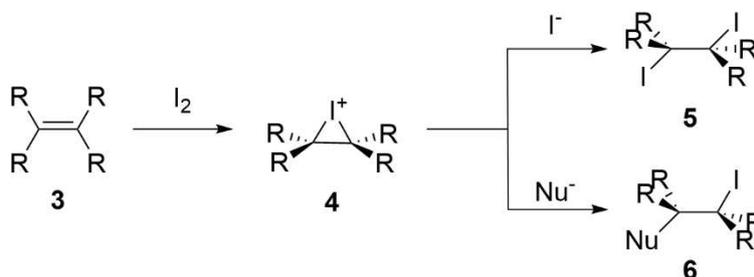
1.1.1 - Iod in der Synthese

Im menschlichen Körper spielt Iod vor allem in Form von Schilddrüsenhormonen **2** eine Rolle.^[3] Medizinische Anwendung finden Iod und Iodverbindungen als Desinfektionsmittel in Form von Tinkturen.^[3,4]

Die Verwendung des Iods, die dem Umfang dieser Arbeit am nächsten kommt, liegt in der industriellen und wissenschaftlichen Chemie. Neben großtechnischen Methoden in denen Iod und Iodverbindungen als Katalysator dienen,^[5] findet sich Iod häufig in der synthetischen Chemie im Labormaßstab.^[6-11]

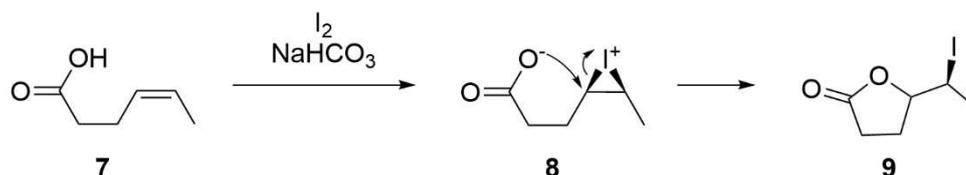
1.1.1 - Iod in der Synthese

Die Reaktivität des Iods in der organischen Chemie ist dominiert durch dessen Elektronegativität und seine vielseitige Redoxchemie. Iodid I^- ist eine gute Abgangsgruppe für nukleophile Substitutionen.^[12] Elementares Iod kann für Additionen an Mehrfachbindungen genutzt werden. Durch die Reaktion von Iod mit einem Alken (**3**) wird ein Iodonium-Komplex **4** gebildet. Dieser kann durch das freigesetzte Iodid zum 1,2-Diodalkan **5** oder durch ein weiteres Nukleophil zu **6** geöffnet werden. Hierbei findet der zweite Reaktionsschritt überwiegend im Sinne einer S_N2 -Reaktion mit den typischen Selektivitäten statt.^[9,13-15]



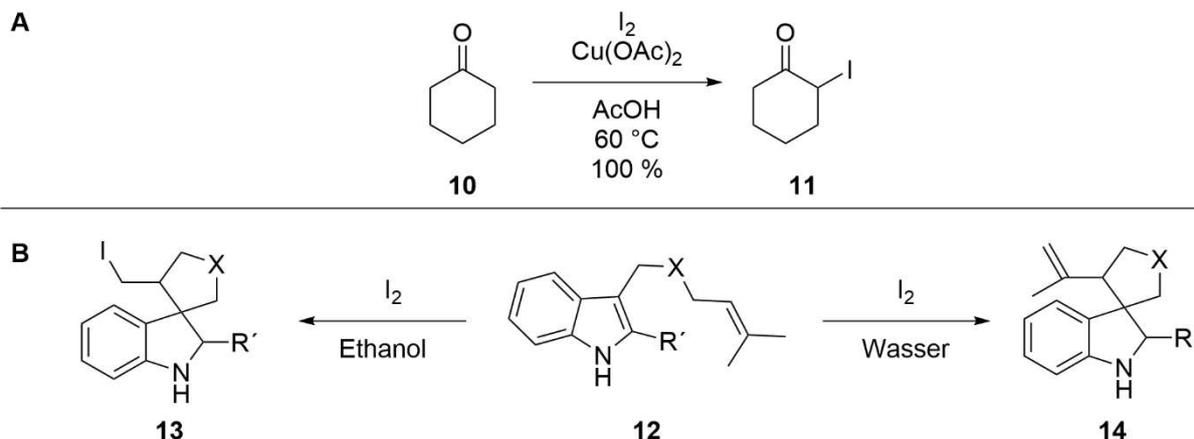
Schema 1: Additionsreaktionen mit Elementarem Iod an sp^2 -Kohlenstoffen.

Ein besonderes Beispiel für diese Anwendung einer Doppelbindung stellen Iodlactonisierungen dar. Eine γ -Allyl-Carbonsäure **7** wird deprotoniert und eine Doppelbindung im Molekül wird zum Iodonium-Kation, entsprechend **8** aktiviert. Nach einem intramolekularen nukleophilen Angriff wird ein exozyklisch iodiertes Lacton **9** erhalten.^[13]



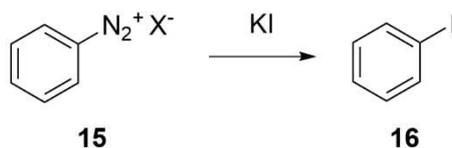
Schema 2: Beispiel für eine Iodlactonisierung.

Elementares Iod vermittelt noch weitere Reaktionen, wie α -Funktionalisierungen von Carbonylverbindungen analog zu Schema 3A^[16] und Spirozyklisierungen. Ein Beispiel von Liu und Mitarbeitern ist in Schema 3B skizziert.^[17] Die Spirozyklisierung kann unter Erhalt (**13**) oder Eliminierung (**14**) des Iods ablaufen.



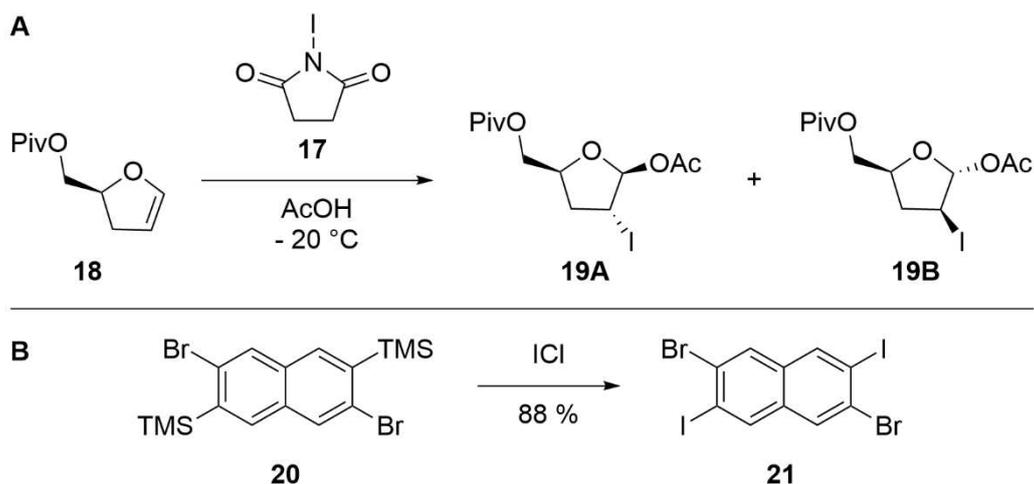
Schema 3: **A**: Ein Beispiel für eine α -Funktionalisierung an einem Carbonylkohlenstoff;^[16] **B**: Iod-vermittelte Spirozyklisierungen nach Liu.^[17]

Die Einführung von Iodiden in organischen Verbindungen erfolgt jedoch nicht immer durch elementares Iod, sondern kann auch durch anorganische Salze erfolgen. Ein prominentes Beispiel hierfür ist die Sandmeyer-ähnliche Reaktion. Diese ist durch den vorhergehenden Diazotierungsschritt zum Aryldiazonium-Salz **15** verwandt mit der Sandmeyer-Reaktion, verläuft jedoch ohne Kupfervermittlung.^[18]



Schema 4: Sandmeyer-ähnliche Reaktion. Im vorhergehenden Schritt muss eine Diazotierung an einem Anilin erfolgen.

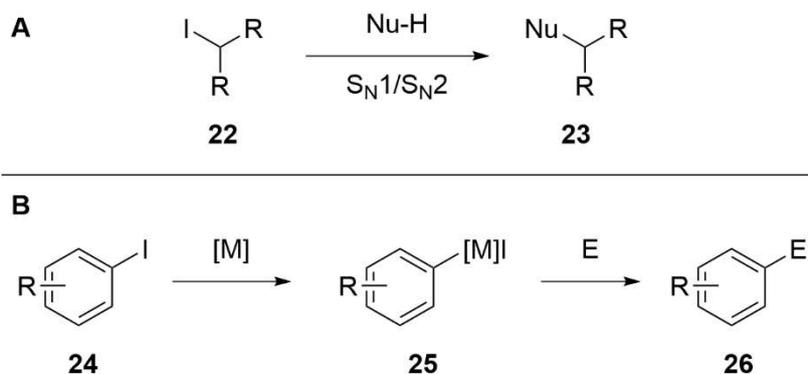
Iodid wird, wie weiter oben erwähnt, durch Addition von elementarem Iod an entsprechenden Gruppen eingebracht. Ebenso finden *N*-Iodsuccinimid (NIS, **17**) oder Interhalogenverbindungen Verwendung. In Schema 5A ist ein Anwendungsbeispiel für NIS von Kim und Misco als Zwischenschritt in einer Totalsynthese an einem Dihydrofuran **18** dargestellt.^[19] In Schema 5B ist ein Beispiel für die Verwendung von ICl zur Substitution von Alkylsilylgruppen an Naphthalin **20** dargestellt.^[20]



Schema 5: **A**: Addition von Iod an eine Doppelbindung, gefolgt von Substitution mit Acetat.^[19] **B**: Iodierung silylierter Aromaten mit ICl.^[20]

Iodide als funktionelle Gruppe in organischen Verbindungen sind sterisch anspruchsvoll und erreichen fast den Van-der-Waals-Radius einer Methylgruppe.^[21] Nach dem HSAB-Konzept ist Iod als Anion als weich anzusehen, da es einen großen Atomradius und eine leichte Polarisierbarkeit besitzt. Dies erlaubt eine vielseitige Chemie durch das Erreichen höherer Oxidationsstufen. In anorganischen Verbindungen sind als Beispiel Iodate in der Oxidationsstufe +V und Periodate in der Oxidationsstufe +VII bekannt, die als Oxidationsmittel dienen und eindrücklich schlagempfindliche Gemische bilden können. Eine für sich bereits labile Verbindung ist Iodstickstoff (NI_3), der sich bereits bei leichtesten Einwirkungen explosionsartig zersetzt.

Wie bereits erwähnt, kann Iodid als potente Abgangsgruppe in nukleophilen Substitutionsreaktionen auftreten. In der Reihe der Halogenide ist Iodid das stärkste Nucleofug. Iod ist außerdem reaktiv in Halogen-Metallaustauschreaktionen und vielen Kreuzkupplungen (siehe Schema 6).



Schema 6: **A**: Allgemeine Struktur von S_N -Reaktionen an sp^3 -hybridisiertem Kohlenstoff; **B**: Allgemeine Darstellung einer Kreuzkupplungsreaktion an einem aromatischen Iodid.

Periodate und iodbasierte Oxidationsmittel sind Beispiele für die vielseitigen Oxidationsstufen, in denen Iod in Verbindungen vorkommt. In Abbildung 2 sind einige Beispiele für Iodverbindungen in verschiedenen Oxidationsstufen dargestellt. Iodid ist hierbei ein einfaches Anion in Oxidationsstufe -I. Im Hypoiodit erreicht das Iod die Oxidationsstufe +I. Anorganische Verbindungen des Iods, in denen es in höheren Oxidationsstufen vorliegt, sind Iodite (IO_2^-) in der Oxidationsstufe +II, Iodate (IO_3^-) in der Oxidationsstufe +V, sowie *Orthoperiodate* (IO_6^{5-}) und *Metaperiodate* (IO_4^-) in der Oxidationsstufe +VII. Zu den meisten dieser positiven Oxidationsstufen finden sich nicht nur die Sauerstoffverbindungen, sondern auch Interhalogenverbindungen wie ICl_3 (**27**) und IF_5 (**31**).^[9,14]

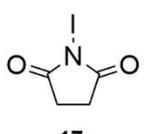
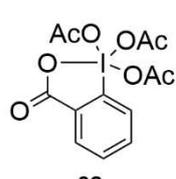
Oxidationsstufe	-I	0	+I	+III	+V	+VII
Anorganisch	NaI KI	I_2	HIO	HIO ₂	KIO ₃	KIO ₄
Interhalogenverbindungen			I-Cl	$\text{Cl}-\text{I}-\text{Cl}$ Cl 27	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{F}-\text{I}-\text{F} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{F} \quad \text{F} \end{array}$ 31	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{F}-\text{I}-\text{F} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{F} \quad \text{F} \end{array}$
Organisch	Ar/R-I 22/24	 17	$\text{I}(\text{OAc})_3$ 28	$\text{X}-\text{I}-\text{X}$ Ph 29	$\text{Ph}-\text{I}^+-\text{Y}^-$ Ph 30	 32 X = Cl, OAc, OTs, OH... Y = Cl, I, OTf, ClO ₄ ⁻

Abbildung 2: Beispiele für Iodverbindungen in verschiedenen Oxidationsstufen.

Diese anorganischen Iodverbindungen werden meist als Oxidationsmittel verwendet. Neben den anorganischen Verbindungen gibt es auch organische Iodverbindungen in den Oxidationsstufen -I bis +V. Strukturen **22** und **24** repräsentieren organische Alkyl- und Aryliodide mit Iod in der Oxidationsstufe -I. Verbindungen mit Iod-Heteroatombindungen wie das zuvor erwähnte NIS **17** verfügen über Iod in der Oxidationsstufe +I. Folgt man der Reihe zu höheren Oxidationsstufen, so findet man hypervalente Iodverbindungen, die sogenannten Iodane.^[8]

1.1.2 - Iodane in der organischen Synthese

In einer hyperkoordinierten organischen Iodverbindung hat das Iodat formal die Oxidationsstufe +III oder +V. Für die Nomenklatur zur Unterscheidung wird die Lambda-Notation verwendet (λ^x), wobei x die Zahl der Liganden angibt. Aryl- λ^5 -Iodane verfügen über fünf Liganden, Aryl- λ^3 -Iodane über drei. Dazu kommt die Bezeichnung der Bindungsverhältnisse nach [X-I-Y]. Hierbei ist X die Zahl der Liganden und Y die Zahl der beteiligten Elektronen.

Ein bekannter Vertreter der Aryl- λ^5 -Iodane ist das Dess-Martin Periodinan **32**. Dieses wird in der Synthese genutzt, um selektive Oxidationsreaktionen durchzuführen.^[6,7,22] Der erste bekannte Vertreter der Aryl- λ^3 -Iodane **33** wurde 1886 von Willgerodt hergestellt, indem er Iodbenzol mit Chlorgas oxidierte^[23].

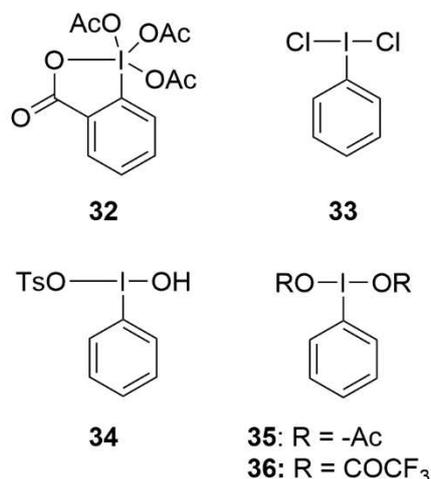


Abbildung 3: Strukturen von Dess-Martin Periodinan **32**, Willgerodts-Reagenz **33** und Kosers Reagenz **34**.

Auch Kosers Reagenz (**34**) ist ein Aryl- λ^3 -Iodan, das vor allem für Oxidations- und Additionsreaktionen genutzt wird.^[24,25,26] Diacetoxyiodbenzol (PIDA, **35**) und [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol (PIFA, **36**) sind Aryl- λ^3 -Iodane, die sowohl als Oxidans als auch zur Vermittlung verschiedener Reaktionen genutzt werden können.^[19,26,27,28-31]

Die Struktur der Aryl- λ^3 -Iodane ist T-förmig. Diese Form resultiert aus der hypervalenten $3c-4e^-$ - Bindung, deren Teile das zentrale Iod sowie zwei meist elektronegative Liganden darstellen. In Abbildung 4A sind die Bindungsverhältnisse mit dem besetzten $5p$ -Orbital des Iodatoms und den nichtbindenden Orbitalen der Liganden L dargestellt. In Abbildung 4B und Abbildung 4C sind die Geometrien von Aryl- λ^3 - und Aryl- λ^5 -Iodanen dargestellt. Zusammen mit den freien Elektronen ergibt sich eine quadratisch-bipyramidale Struktur.

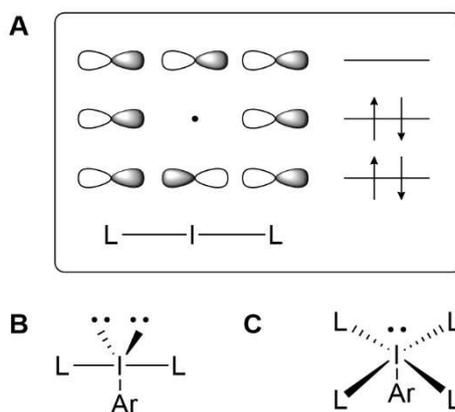
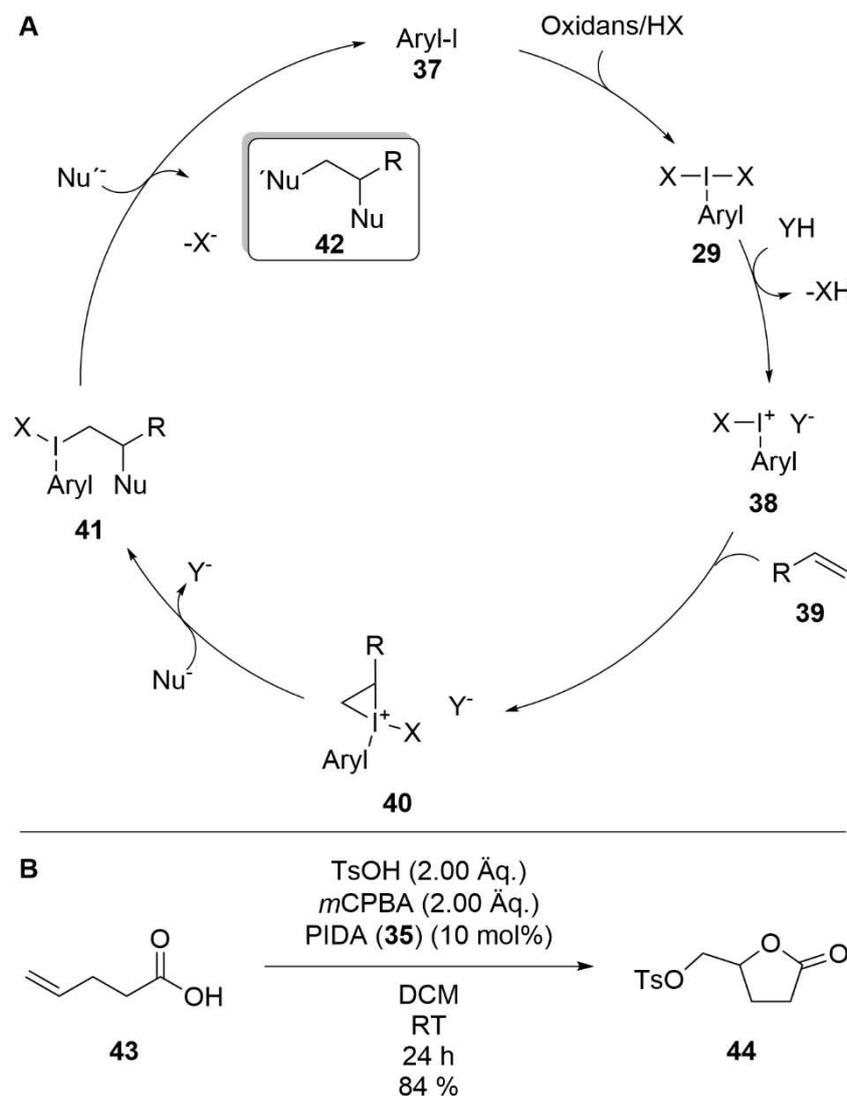


Abbildung 4: **A:** Belegung der Molekülorbitale in der 3c-4e-Bindung im Aryl- λ^3 -Iodan **B:** Allgemeine Struktur der Aryl- λ^3 -Iodane **C:** Allgemeine Struktur eines Aryl- λ^5 -Iodans^[25,32,33]

In Schema 7A ist ein allgemeiner Zyklus einer Iodan-vermittelten Reaktion dargestellt. Das Aryliodid **37** wird in Anwesenheit einer Brønstedt-Säure oxidiert und bildet ein Aryl- λ^3 -Iodan **29**. Es wird eine Aktivierung des Iodans durch eine zusätzliche, stärkere Säure YH erreicht. Das erhaltene Iodan **38** koordiniert ein Alken **39** um den zyklischen Iodoniumkomplex **40** zu erhalten. Dieser kann durch Nukleophile angegriffen und zu Iodan **41** geöffnet werden. Ein weiterer nukleophiler Angriff verdrängt das Aryliodid aus dem Zielmolekül **42**.^[8,34]

In Schema 7B ist zusätzlich ein verwandtes Anwendungsbeispiel aus der Literatur dargestellt.^[29] Hierbei wird ähnlich einer Iodlactonisierung durch eine Säure eine intramolekulare Zyklisierung erreicht und im Anschluss greift Tosylat die Bindung an. Da die Reaktionsgeschwindigkeit stark von der Konzentration der *para*-Toluolsulfonsäure abhängt, kann hier ein Austausch analog zu **38** diskutiert werden, der die Reaktivität des Iodans stark heraufsetzen würde.



Schema 7:**A**: Ein postulierter Mechanismus einer katalytischen Iodan-vermittelten Addition zweier verschiedener Nucleophile an einem Alken. **B**: Ein Anwendungsbeispiel von Yan und Mitarbeitern.^[29] Ein nucleophiler Angriff liefert eine intramolekulare Zyklisierung, der zweite addiert ein Pseudohalogenid.

Als Katalysator dienen Iodane meist als sogenannte Halogenbindungs(XB)-Donoren, wobei sie in einer Halogenkatalyse Lewis-sauer reagieren. In dieser Rolle ermöglichen sie unter anderem Substitutions- sowie Additionsreaktionen mit starker Stereoselektivität, wenn die weitere Struktur des Katalysators entsprechend angepasst ist. C_2 -symmetrische Katalysatoren **45** und **46** sind Beispiele für solche Katalysatoren. In der Arbeitsgruppe Nachtsheim sind mehrere Generationen von Katalysatoren **47** für stereoselektive und nicht-stereoselektive Reaktionen entwickelt worden. Daneben sind weitere Aryliodid-Aryliodan-basierte Katalysatorsysteme bekannt.^[10,19,35,36,37]

Abbildung 5: Katalysatoren **45** und **46** [35] und Präkatalysator **47**. [38]

Aryl- λ^3 -Iodane sind oft leicht zugänglich. Zurzeit ist ihr größter industrieller Nutzen die Verwendung als UV-Aktivator in Polymerisationsreaktionen. Daneben können sie auch als Gruppenüberträger, Oxidationsmittel wie **35** und **36** oder als Lewis-saurer Katalysator verwendet werden. [10,14,34,39]

Die genannten Übertragungsreagenzien ermöglichen eine Vielzahl verschiedener Reaktionen.

1.1.3 - Iodane als Gruppenüberträger

Als Gruppenüberträger werden sowohl Diaryliodonium-Salze **50-53** als auch Benziodoxolon-Derivate **54-58** verwendet. [25,40]

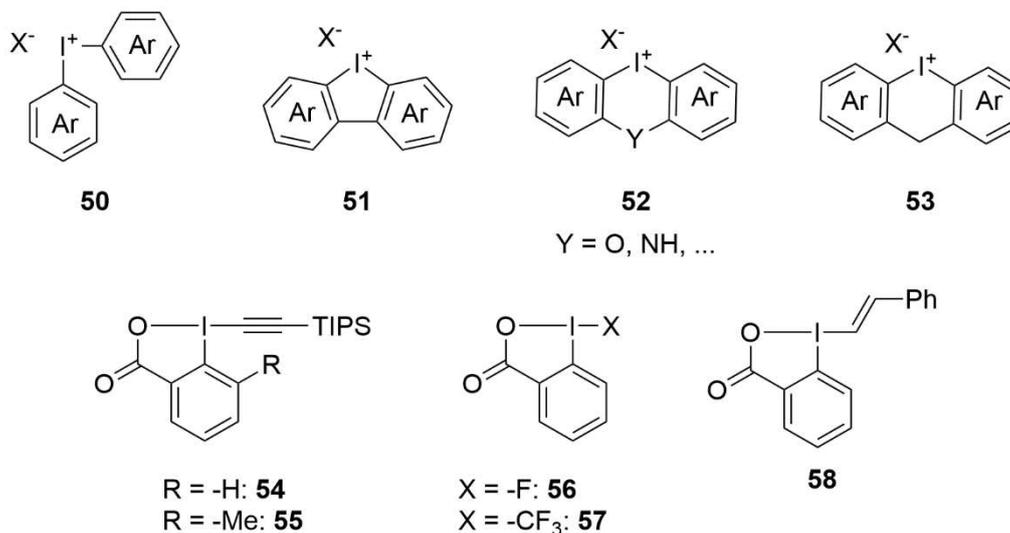


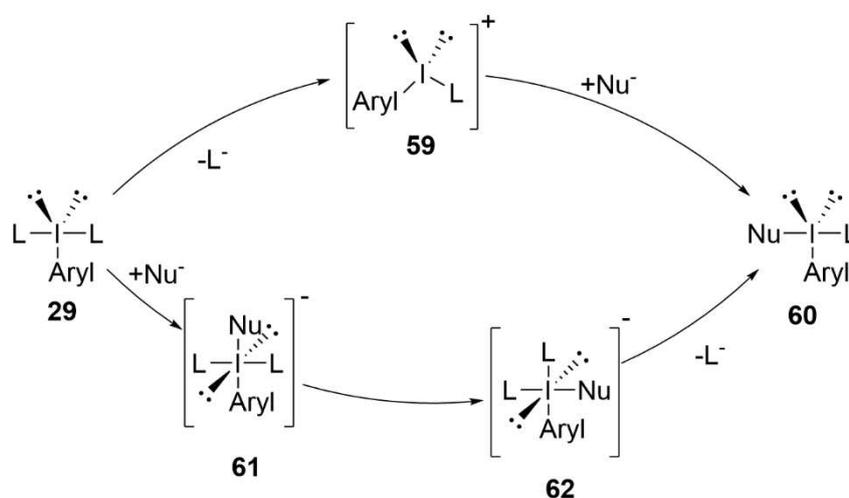
Abbildung 6: Beispiele für Iodanbasierte Gruppenübertragungsreagenzien [41-45]

Besonders azyklische Diaryliodonium-Salze liegen in der beschriebenen T-Form der Aryl- λ^3 -Iodane vor. [25,32,33] Das Anion steht einem Arylrest gegenüber, während die Bindung zum zweiten Arylrest senkrecht auf dieser Achse steht. In Abbildung 6 sind einige Beispiele von Diaryliodonium-Salzen aufgeführt. Hierbei sei bemerkt, dass zwar Halogenide als Anion X vorkommen, aber oft die Möglichkeit eines nukleophilen Angriffs durch das Anion besteht, wodurch das Iodan unproduktiv verbraucht werden kann. [46]

Diaryliodonium-Salze erlauben die elektrophile Übertragung eines Arylrests. Hierbei wird meist das elektronisch oder kinetisch begünstigte Produkt gebildet. Wenn der zu übertragende Aromat schwer zugänglich ist, kann versucht werden, ein asymmetrisches Diaryliodonium-Salz zu verwenden. Hierbei muss einer der Aromaten bevorzugt als Iodaromat abgespalten werden können.^[34,47]

Die Triebkraft dieser Reaktionen ist die Freisetzung des hypernukleofugen Iodarens. Der Begriff Hypernukleofug ist zurückzuführen auf die außerordentliche Potenz dieser Abgangsgruppe. Einen Sonderfall der Diaryliodonium-Salze stellen die zyklischen Diaryliodonium-Salze dar. Bei diesen sind beide Aromaten kovalent miteinander verbunden. Diese Verbindung kann wie beim Dibenziodolium-Salz **51** als direkte Bindung oder wie bei **52** über eine Methylenbrücke oder entsprechend **53** eine Heteroatombrücke vorhanden sein.^[25,30,32,33,48,49–52]

Der Mechanismus der nukleophilen Substitution beginnt mit einem Ligandenaustausch am Iod durch das Nukleophil. Dieser Austausch kann entsprechend Schema 8 entweder dissoziativ über einen [8-I-2]-Übergangszustand **59** beschrieben werden oder assoziativ über einen [12-I-4]-Zustand **61**. Im letzteren Fall erfolgt eine zusätzliche Rotation des Nukleophils in eine apikale Position des Iodans entsprechend **62**.^[8,34]

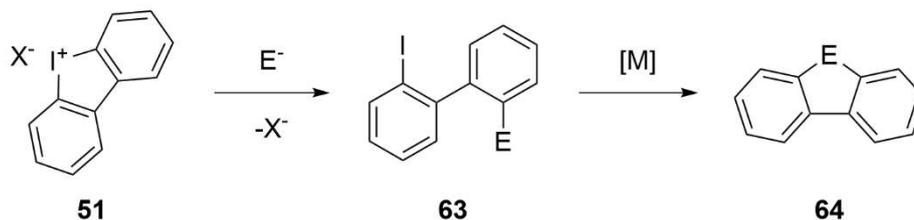


Schema 8: Allgemeine Reaktionspfade zu nukleophilen Substitutionen an Aryl-λ³-Iodanen. Pfad **A** stellt einen dissoziativen Mechanismus dar, Pfad **B** einen assoziativen Mechanismus.^[8,32]

Es folgen in Abhängigkeit von den Substraten reduktive Eliminierungen, eine Umpolungs-Substitution, radikalische Kupplungen, Eliminierungen oder Umlagerungen der Bindungspartner.^[8]

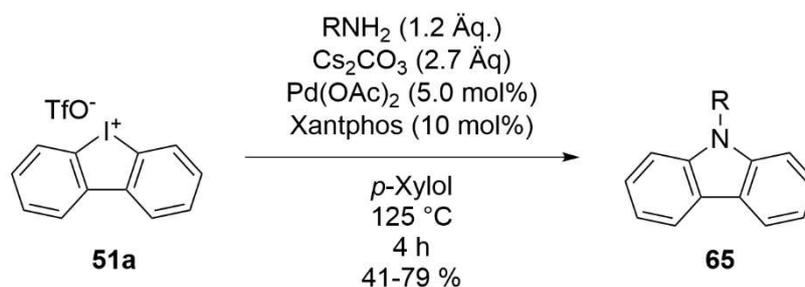
Werden die zyklischen Diaryliodonium-Salze **51** in einer Reaktion umgesetzt, so erhält man ein Aryliodid **63**, welches für weitere Umsetzungen genutzt werden kann. Häufig ist diese

Umsetzung ein Ringschluss. So können in Eintopfsynthesen Derivate verschiedener heterozyklischer Systeme synthetisiert werden.^[53,54,55]



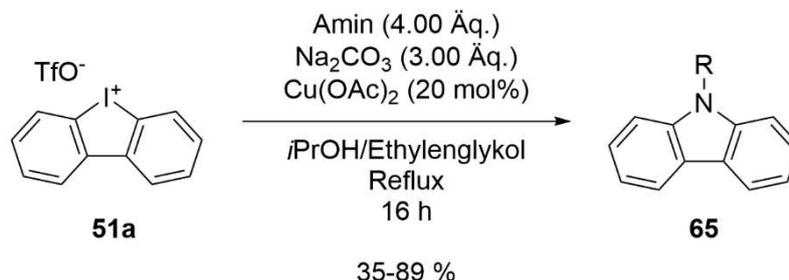
Schema 9: Mehrstufige Reaktion eines zyklischen Diaryliodonium-Salz **51** mit einem Kupplungspartner **E**, bestehend aus Kupplung zu **63** gefolgt von Zyklisierung zu **64**.

Ein Beispiel zur Anwendung dieser Klasse an Reagenzien stellt die Eintopfsynthese von Heterozyklen wie Carbazolen (**65**) dar. Hierbei wird vermittelt durch Übergangsmetalle zunächst ein Biphenyleniodolium-Salz **51** geöffnet und im zweiten Schritt das Heteroatom an den zweiten Ring gekuppelt, wobei der Zyklus geschlossen wird. Ein Beispiel aus der Literatur ist mit der Synthese von Nachtsheim und Mitarbeitern in Schema 10 dargestellt.^[56]



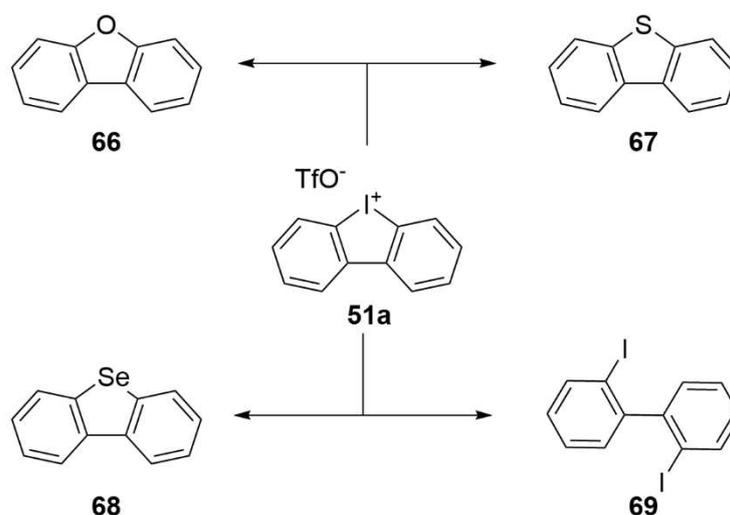
Schema 10: Pd-katalysierte Eintopfsynthese von N-substituierten Carbazolen nach Nachtsheim und Mitarbeitern.^[56]

Auch kupfervermittelte Reaktionen zu Carbazolen sind bekannt.^[57] Ebenso können Chalcogen-verbrückte Heterozyklen erhalten werden.^[50]



Schema 11: Synthese von N-alkylierten und -arylierten Carbazolen mit Kupferkatalysator nach Huang.^[57]

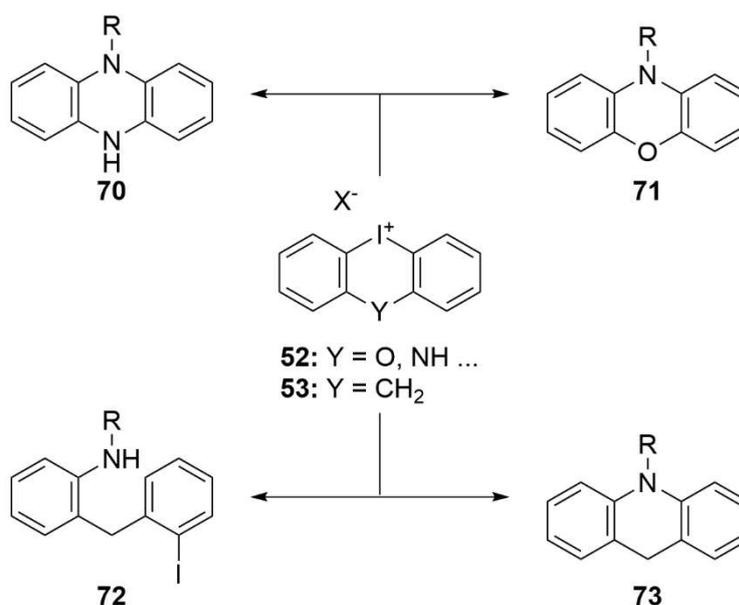
Ein Beispiel zur Synthese von Carbazolen aus Biphenyleniodolium-Salzen mit einem Kupferkatalysator ist in Schema 11 angegeben. Im ersten Schritt wird das Iodolium geöffnet und im zweiten Schritt der Ring durch eine Kreuzkupplungsreaktion geschlossen. Einige weitere Beispiele für die Verwendung von Biphenyleniodolium-Verbindungen sind in Schema 12 dargestellt.



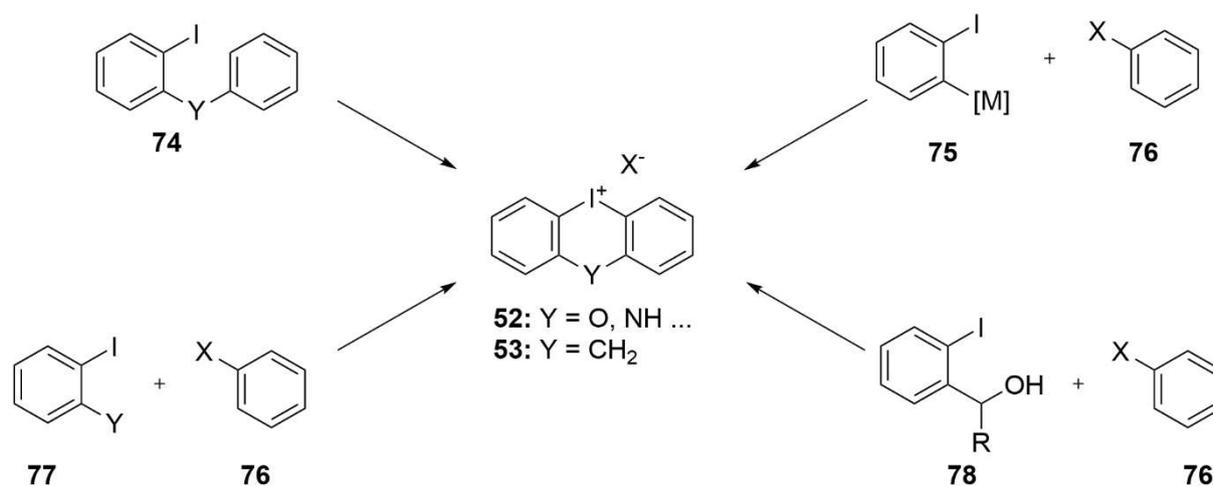
Schema 12: Verschiedene Anwendungen von Biphenylen-iodoliumtriflaten. Die meisten gezeigten Methoden verlaufen unter Übergangsmetallkatalyse.^[58-61]

Neben den Synthesen verschiedener zyklischer Verbindungen wie Furanen,^[58,61] Thiophenen^[59] oder Selenophenen^[60] sind auch Varianten bekannt, die lediglich den Öffnungsschritt durchführen und so hoch substituierte Biaryle, im gezeigten Beispiel ein Diiodobiphenyl generieren.^[46]

Es sind auch mehr als nur Fünfringe über zyklische Iodoniumsalze zugänglich. So ist es möglich, mehrere Atome in Eintopfreaktionen in den Zyklus einzubauen oder von vornherein Iodane mit unterschiedlichen Ringgrößen als Edukt zu verwenden. Schema 13 zeigt eine Auswahl von Methoden zu verwandten Reaktionen mit **52** oder **53**.^[34,50,55,60,62,63]



Schema 13: Verschiedene Reaktionen von sechs- oder mehrgliedrigen zyklischen Biarylodoniumsalzen. Aus der Vielseitigkeit der Iodane ergibt sich eine höhere Diversität der Produkte.^[50,52,53]



Schema 15: Verschiedene Synthesepfade zu zyklischen Diaryliodonium-Salzen. Es sind mehrere Eintopfsynthesen gezeigt, die direkten Zugriff aus verschiedenen Bausteinen erlauben.^[25,33,49,52]

Die zyklischen Verbindungen können mittlerweile auch als Produkte einer mehrstufigen Eintopfreaktion erhalten werden. Hierbei werden zunächst Aromaten mit oder ohne Brücke aneinandergelagert und im Anschluss das Iod oxidiert und der Ring geschlossen.^[62] Eine Auswahl verschiedener Methoden unterschiedlicher Autoren ist in Schema 15 dargestellt.

Neben den Diaryliodoniumsalzen als Überträger von Aromaten finden auch Benziodoxolone Anwendung.

1.1.5 - Benziodoxolone als Gruppenüberträger

Benziodoxolone werden aus 2-Iodbenzoesäuren gewonnen und können verschiedene Gruppen elektrophil übertragen. Prominente Vertreter dieser Gruppe sind Triisopropylsilylethynylbenziodoxolon (TIPS-EBX, **54**) und TIPS-EBX* **55** sowie **56** und **57**. Es sind auch Vinylbenziodoxolone wie **58** bekannt.^[44] TIPS-EBX wurde bereits in vielfältigen Methoden zum Übertragen von Triisopropylsilylethynylgruppen verwendet.^[64–66] Es sind als Alternative zu den Benziodoxolonen Iodoniumsalze **79** mit Alkylgruppen bekannt.^[66] **56** und **57** dienen zum Einbringen von Fluorid- und Trifluormethyl-Gruppen.^[67] Diese sind besonders in pharmazeutisch aktiven Molekülen häufig vertreten und verbessern dort Wirksamkeitseigenschaften.^[68] Verschiedene Benziodoxole wie **80** und **81** finden in der Literatur Anwendung. Hinter Struktur **82** versteckt sich eine große Bandbreite an Amin-koordinierten Iodanstrukturen mit Imid- und heterozyklischen Gruppen.^[37,65,66]

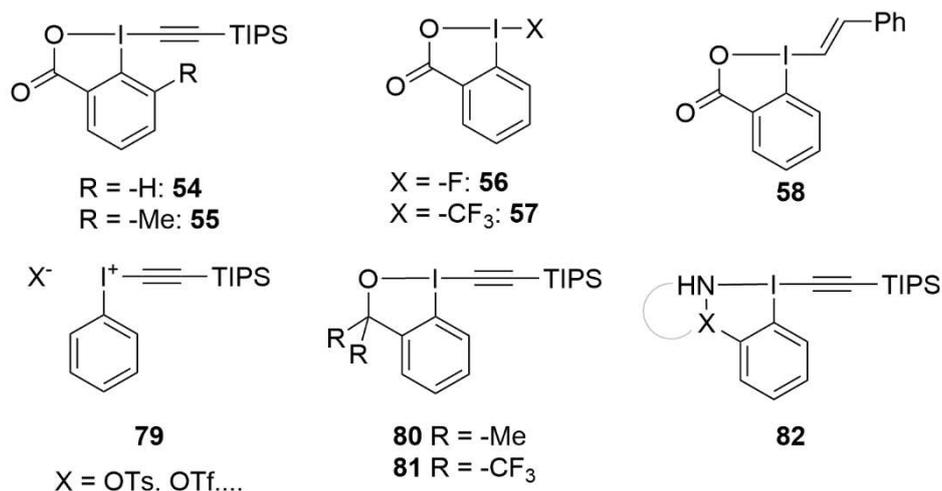
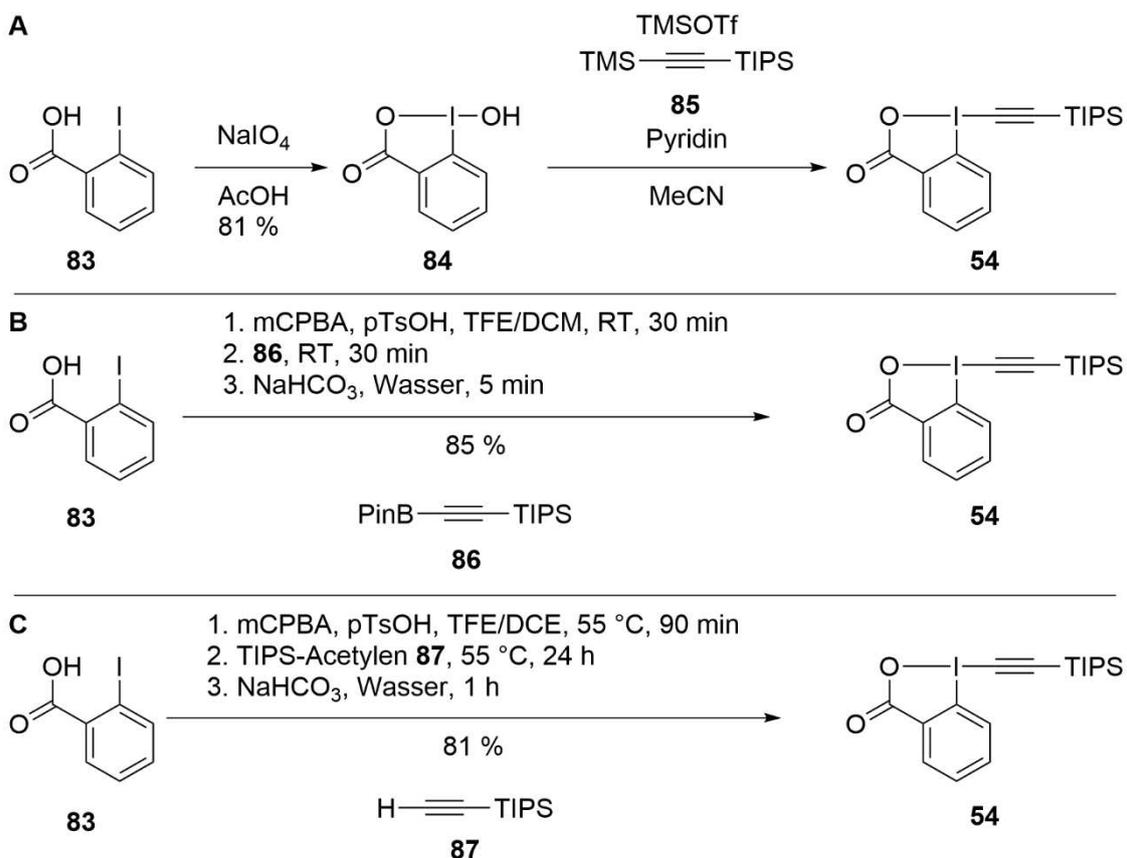


Abbildung 7: Beispiele für die Benziodoxolon- Gruppenüberträger. TIPS-EBX **54** und TIPS-EBX* **55** sind nah verwandt, unterscheiden sich allerdings in ihrer Reaktivität.

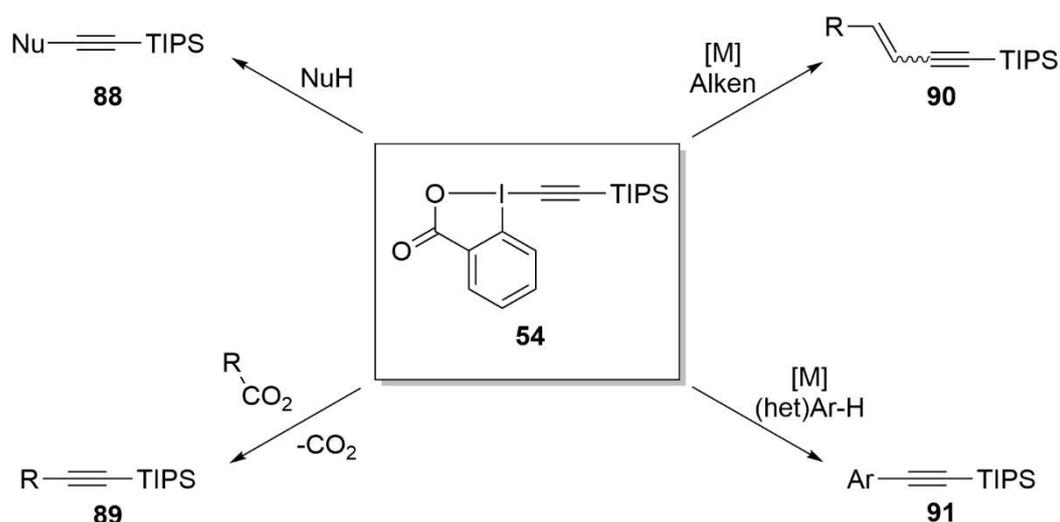
Die Synthese der Benziodoxolone erfolgt im einfachen Fall als Oxidation von 2-Iodobenzoesäure **83**, gefolgt von einem Ligandenaustausch. In Schema 16A ist die Synthese von TIPS-EBX **54** über **84** als Beispiel dargestellt. Im zweiten Schritt wird TIPS-TMS-Acetylen **85** zur Reaktion mit dem Iodan **84** gebracht.^[42,69]



Schema 16: Synthesen von TIPS-EBX **54**. **A**: stellt die zweistufige Synthese nach Zhdarkin dar.^[69] **B**: Eintopfsynthese nach Olofsson.^[70] **C**: Eintopfsynthese nach Waser.^[71]

Die klassische Synthese von TIPS-EBX in Schema 16A basiert auf kommerziell erhältlichen Reagenzien, durchläuft allerdings zwei Stufen. Im Kontrast dazu ist die Synthese entsprechend Schema 16B eine Eintopfsynthese, die allerdings die Synthese von **86** voraussetzt.^[70] In Schema 16C ist eine einfache Methode auf Basis kommerziell erhältlicher Verbindungen von Wasser und Mitarbeitern dargestellt.^[71]

Neben einfachen nukleophilen Reaktionen^[41,65] und radikalischen decarboxylierenden Reaktionen^[72] (Schema 17) sind auch die Reaktionen der Iodan-Gruppenüberträgerreagenzien oft Übergangsmetallkatalysiert. Mechanistisch wird eine Konkurrenz zwischen α - und β -Addition am Alkin diskutiert.^[66] Einen synthetisch interessanten Fall einer solchen Reaktion stellt die in Kapitel 2.2 diskutierte CH-Aktivierung dar, da sie es ermöglicht, mit dem Gruppenüberträgerreagenz direkt Reaktionen an nicht aktivierten Bindungen vorzunehmen.^[73–76]



Schema 17: Einige Beispiele für Alkinylierungen mit TIPS-EBX. Neben nukleophilen Angriffen und radikalischen decarboxylativen Reaktionen sind Aktivierungen von CH-Bindungen bekannt.^[41,45,65,66,73–76]

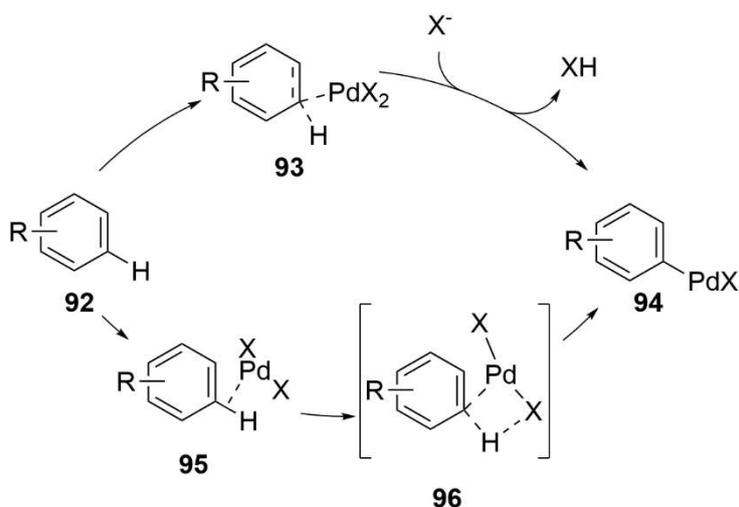
Es wurden bereits etliche Beispiele für Reaktionen dieses Typs gefunden und optimiert.^[66,77]

CH-Aktivierungen bieten durch die Aktivierung einer Bindung zwischen einem Kohlenstoffatom und einem Wasserstoff-Atom vielseitige synthetische Anwendungen, auch abseits von Iodanen.

1.2 - CH-Aktivierungen

CH-Aktivierungsreaktionen erfolgen, entsprechend ihrem Namen, unter Aktivierung einer Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung. Dieser Reaktionstyp erlaubt Manipulationen an Molekülen ohne das Vorhandensein einer funktionellen Gruppe und erspart so das Einführen einer funktionellen Gruppe als Zwischenschritt. Unsubstituierte Verbindungen als Edukte sind im Allgemeinen besser zugänglich und damit auch günstiger.

Zumeist finden für CH-Aktivierungen Übergangsmetallkatalysatoren Anwendung. Diese aktivieren in Abhängigkeit von Substrat, Ligandensphäre und Reaktionsbedingungen auf verschiedene Weise die jeweils adressierte Bindung.^[73,78,79] Im Folgenden wird insbesondere die Aktivierung aromatischer CH-Bindungen diskutiert. Für diese werden als Grenzfälle eine elektrophile gegenüber einer konzertierten Aktivierung diskutiert. Bei Ersterer wird die CH-Bindung vor allem durch einen elektrophilen Angriff mit folgender Deprotonierung erreicht, bei Letzterer durch eine Insertion in die Bindung.^[80,81]



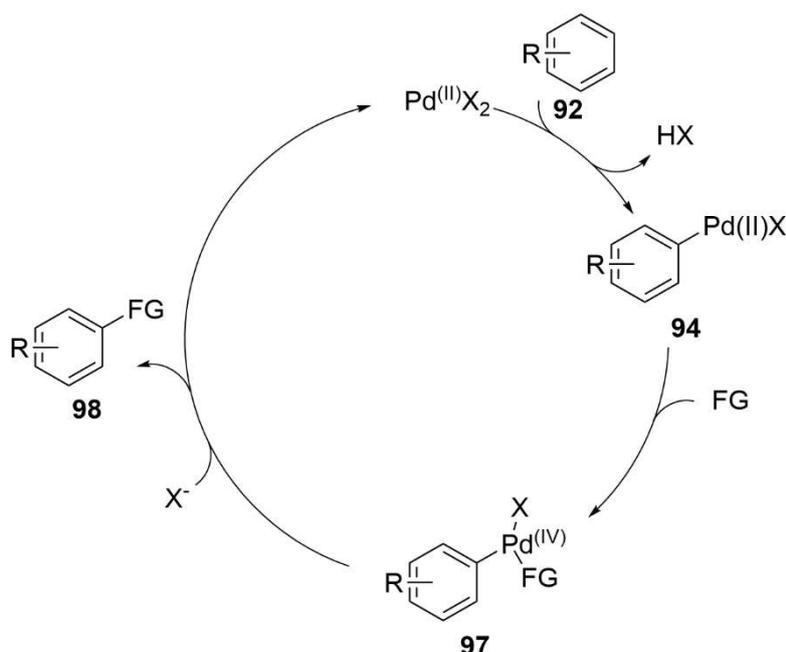
Schema 18: Zwei verschiedene Reaktionswege der Palladium-katalysierten CH-Aktivierung. Pfad A verläuft über eine elektrophile Addition, in Pfad B erfolgt eine Insertion in die CH-Bindung.^[81]

In Schema 18 ist als Beispiel die Aktivierung einer aromatischen sp^2 -CH-Bindung mit einem Pd(II)-Katalysator dargestellt. In Variante A wird zunächst ein klassischer Meisenheimer-Komplex **93** gebildet. Dieser wird durch eine Base, in diesem Fall das Anion X^- aus dem Katalysator deprotoniert. So wird der Organometallkomplex **94** erhalten. Alternativ findet zunächst eine Koordination des Katalysatormetallzentrums entlang der CH-Bindung statt, gefolgt von einer konzertierten Reaktion, beschrieben durch den Übergangszustand **96**.

Eins der prominentesten Beispiele für die Metallzentren in CH-Aktivierungen stellt Palladium dar. Es kann auf Aktivkohle in unterschiedlichen Oxidationsstufen adsorbiert werden und als heterogener Katalysator angewendet werden. Dem gegenüber stehen homogene

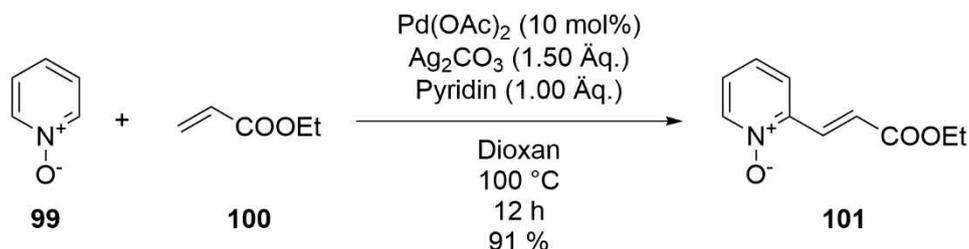
Katalysatoren mit oder ohne Liganden, die in Lösung die Reaktion katalysieren. Im Labor findet häufig Palladium(II)acetat Anwendung und stellt durch seine Allgegenwart einen eigenen Forschungszweig zu seinen Reaktivitäten, Mechanismen und Besonderheiten unterschiedlicher Kristallphasen dar.^[82]

In Schema 19 ist ein allgemeiner Katalysezyklus einer Palladium-katalysierten CH-Aktivierung an einem allgemeinen Aromaten dargestellt.



Schema 19: Allgemeiner Mechanismus einer Palladium-Katalysierten CH-Aktivierung zur Einführung einer funktionellen Gruppe mit oxidativer Addition zu **98** und reduktiver Eliminierung.^[81]

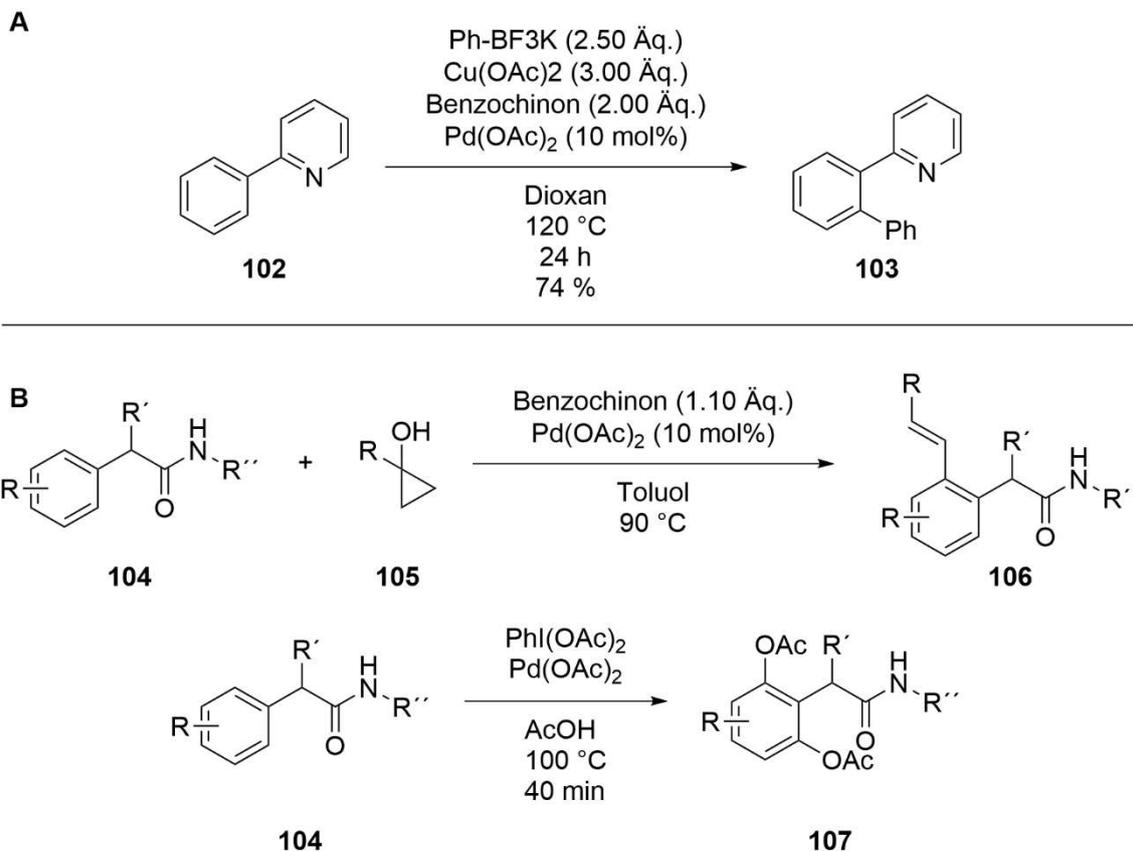
Im ersten Schritt erfolgt die Aktivierung der CH-Bindung zu Spezies **94**, gefolgt von der oxidativen Addition der einzuführenden funktionellen Gruppe **FG**. Es wird die Pd(IV)-Spezies **97** gebildet. Eine reduktive Eliminierung und gegebenenfalls Reoxidation des Katalysators durch ein Additiv bringt das Katalysatorsystem zurück in den Ausgangszustand.^[81]



Schema 20: Pd-katalysierte CH-aktivierende Alkenylierung mit Ethylacrylat **100**.

Dies kann durch vielfältige Oxidationsmittel erfolgen. In der Literatur sind dies oft anorganische Verbindungen mit edlen Metallen wie Kupfer- oder Silbersalze. Ein Beispiel hierfür ist die CH-Alkenylierung von Pyridinoxid **99** mit Ethylacrylat **100** in Schema 20.^[83] Es sind auch Methoden

bekannt, bei denen organische Oxidationsmittel wie Benzochinon, Photosäuren, Iodane oder auch Luftsauerstoff eingesetzt werden.^[78,84,85,86]



Schema 21: Beispiele für CH-Aktivierungen mit organischen Oxidationsmitteln. **A:** Palladium-katalysierte CH-Arylierung mit Kupfer(II)-Acetat und Benzochinon als Additive.^[84] **B:** Divergierende Reaktionen am gleichen Substrat mit verschiedenen Kupplungspartnern.^[85]

In Schema 21 sind drei Beispiele für Benzochinon oder PIDA (**35**) als Oxidationsmittel aufgeführt. Organische Oxidantien erlauben es, eine anorganische Komponente zu ersetzen, wodurch der Verbrauch edler Metalle reduziert werden kann.

Weitere Übergangsmetalle wie Iridium, Rhodium und Ruthenium stellen potente CH-Aktivierungskatalysatoren dar. Nachteile sind hierbei Umwelt- und Gesundheitsbedenken sowie die Seltenheit und der daraus resultierende Preis. Häufig verwendete Beispiele sind [RuCl₂(Cymol)]₂ (**108**), [RhCl₂Cp*]₂ (**109**) und [IrCl₂Cp*]₂ (**110**), deren Strukturen in Abbildung 8 dargestellt sind.^[75,87,88–91]

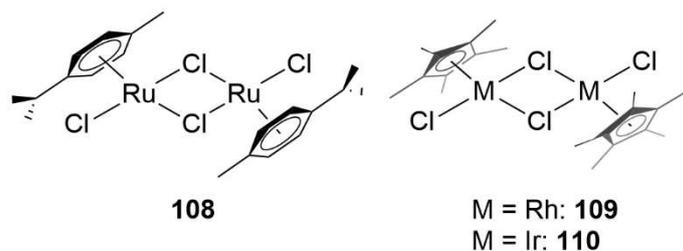
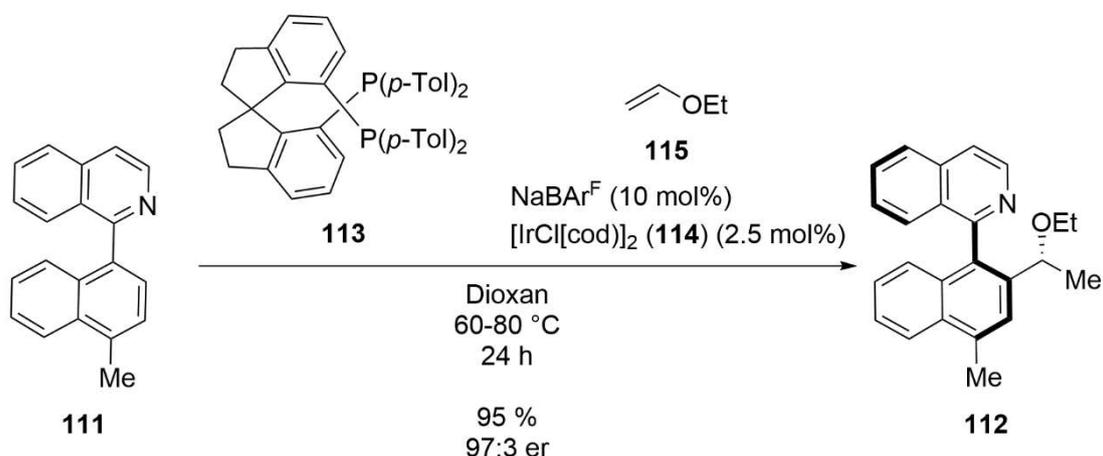


Abbildung 8: Eine kleine Auswahl von Katalysatoren ähnlicher Struktur. In allen Fällen handelt es sich um Dimere. Die Reaktivität der Metallspezies ist stark abhängig vom Ligandensystem. In den zuvor beschriebenen Palladium-katalysierten Reaktionen werden oft starke Säuren verwendet, die dazu dienen, dem Metallzentrum Elektronendichte zu entziehen. Um diesen Effekt zu unterstützen, wird oft auch Essigsäure oder eine andere Säure als Lösungsmittel verwendet, während zusätzlich para-Toluolsulfonsäure oder andere Quellen für stark elektronenziehende Anionen verwendet werden.

Der stärkere Elektronenzug der Liganden erhöht die Reaktivität des Katalysators durch die geringere Elektronendichte am Katalysator. Weiterhin spielen auch andere Liganden für Selektivität und Aktivität des Katalysators im Bezug auf das Substrat eine Rolle. So konnten Wencel-Delord und Luc zur CH-Aktivierung von **111** zu **112** ein Ligandensystem mit NaBAR^F und Phosphin **113** an einem Ir-Katalysator **114** anbringen, welches dazu beiträgt, Stereochemie zu induzieren.^[92]



Schema 22: Beispiel einer CH-Aktivierung mit einem Ir-Katalysator. Durch die Zugabe von BAR^F als zusätzliches Anion wird die Reaktivität des Katalysators beeinflusst, Ligand **114** beeinflusst die Selektivität.^[92]

Entsprechend spielt die Elektronendichte des Substrats eine Rolle für die Reaktionsgeschwindigkeit. Höhere Elektronendichten bedeuten eine höhere Reaktivität und der elektrophile Charakter der CH-Aktivierung wird verstärkt.

Auch andere Liganden haben einen starken Einfluss auf das System und dienen zum Koordinieren des Metalls ebenso wie zur Beeinflussung der Elektronendichte. Oft kann das gleiche Metallzentrum mit einem anderen Ligandensystem erheblich bessere Ausbeuten

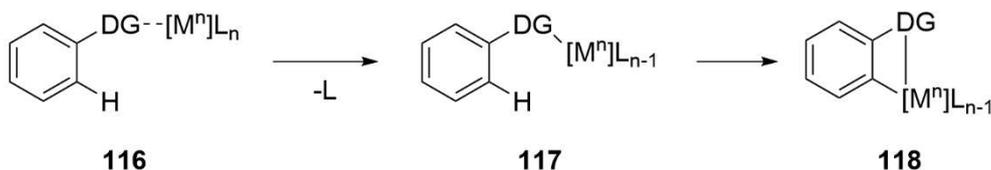
22

liefern. Für verschiedene Metalle haben sich verschiedene Liganden etabliert, von denen einige gleichzeitig als Anion agieren und andere lediglich das Metallzentrum chelatisieren.

Die Selektivität der CH-Aktivierung kann durch elektronische und sterische Effekte bestimmt werden. Besonders elektronenreiche Bindungen sind hierbei bevorzugt. Oft ist die Selektivität der CH-Aktivierung durch eine funktionelle Gruppe im Substrat dominiert.

1.2.1 - Dirigierte CH-Aktivierungen

Um bestimmte Bindungen innerhalb eines Moleküls zu adressieren, kann eine dirigierende Gruppe dienlich sein. Eine solche Gruppe ist in der Lage, den Katalysator zu koordinieren. Dadurch gelangt der Katalysator in die räumliche Nähe der zu adressierenden Bindung.



Schema 23: Allgemeine Verdeutlichung zu einer *ortho*-dirigierten CH-Aktivierung. Der Katalysator wird durch die dirigierende Gruppe koordiniert und zu der zu aktivierenden CH-Bindung dirigiert.

Hierfür kommen verschiedene Gruppen in Frage, die über freie Elektronenpaare verfügen und als Donor einer dativen Bindung fungieren. Neben CH-Aktivierungen werden auch organometallische Deprotonierungen durch dirigierende Gruppen beeinflusst.^[93]

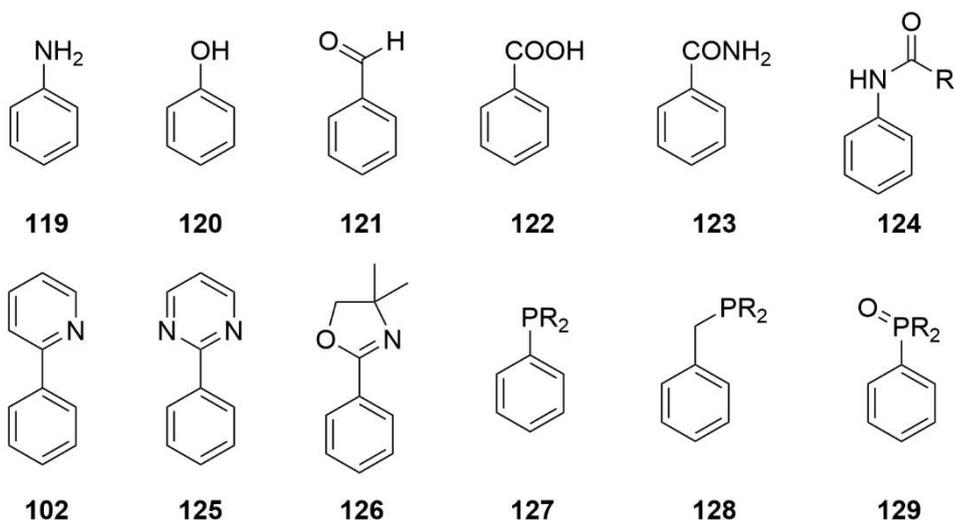
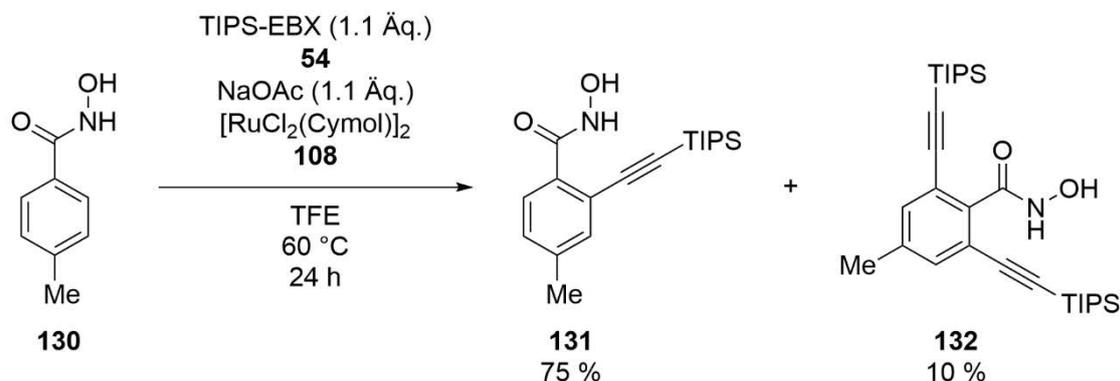


Abbildung 9: Beispiele für einige einfache dirigierende Gruppen. Diese zeichnen sich durch ihre Fähigkeit aus, dative Bindungen zu Metallen herzustellen.

Einfache Beispiele für dirigierende Gruppen können bereits Amine,^[44] Alkohole,^[45] Aldehyde^[94] oder Carbonsäuren sein. Auch Amide^[88] und Carbamate^[95] sind dafür bekannt, als dirigierende Gruppe zu wirken.

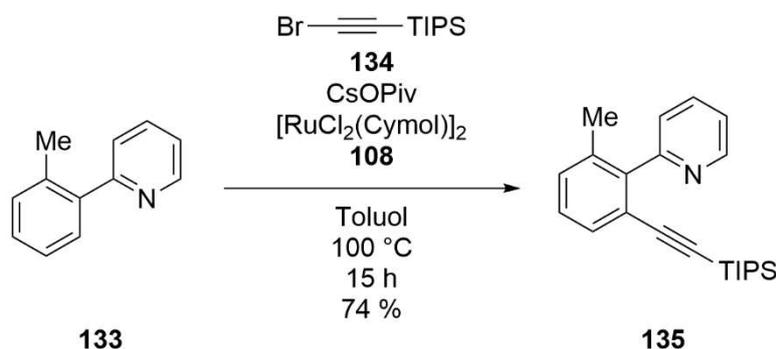
Amine, insbesondere in Heterozyklen, können genutzt werden, um CH-Aktivierungen zu dirigieren.^[96] Auch phosphorasierte Gruppen können als dirigierende Gruppen verwendet werden.^[90,93] Diese Auflistung ist in keiner Weise erschöpfend. Tatsächlich sind die bereits vorgestellten aromatischen CH-Aktivierungsreaktionen allesamt *ortho*-dirigiert.

Eine Anwendung des bereits benannten Reagenzes TIPS-EBX (**54**) in einer *ortho*-dirigierenden CH-Aktivierung mit Ru(II)-Katalysator **108** wurde von Cheng und Mitarbeitern geliefert. In dieser werden *N*-Hydroxybenzamide (**130**) zu **131** alkyliert.



Schema 24: CH-aktivierende Alkylierung mit **54** nach Cheng und Mitarbeitern.^[88]

Als Nebenprodukt ist hier eine Überalkylierung zu **132** aufgetreten. Diese konnte in der Reaktion nicht vollständig unterdrückt werden, außer wenn Substrate mit entsprechend geblockten *ortho*-Positionen verwendet wurden. Eine Alternative mit dem gleichen Katalysator, aber einem alternativen Alkylierungsreagenz **134** ist in Schema 25 dargestellt.^[97]



Schema 25: Ein weiteres Beispiel einer *ortho*-dirigierten Alkylierung, vorgestellt von Tobisu und Chatani^[97].

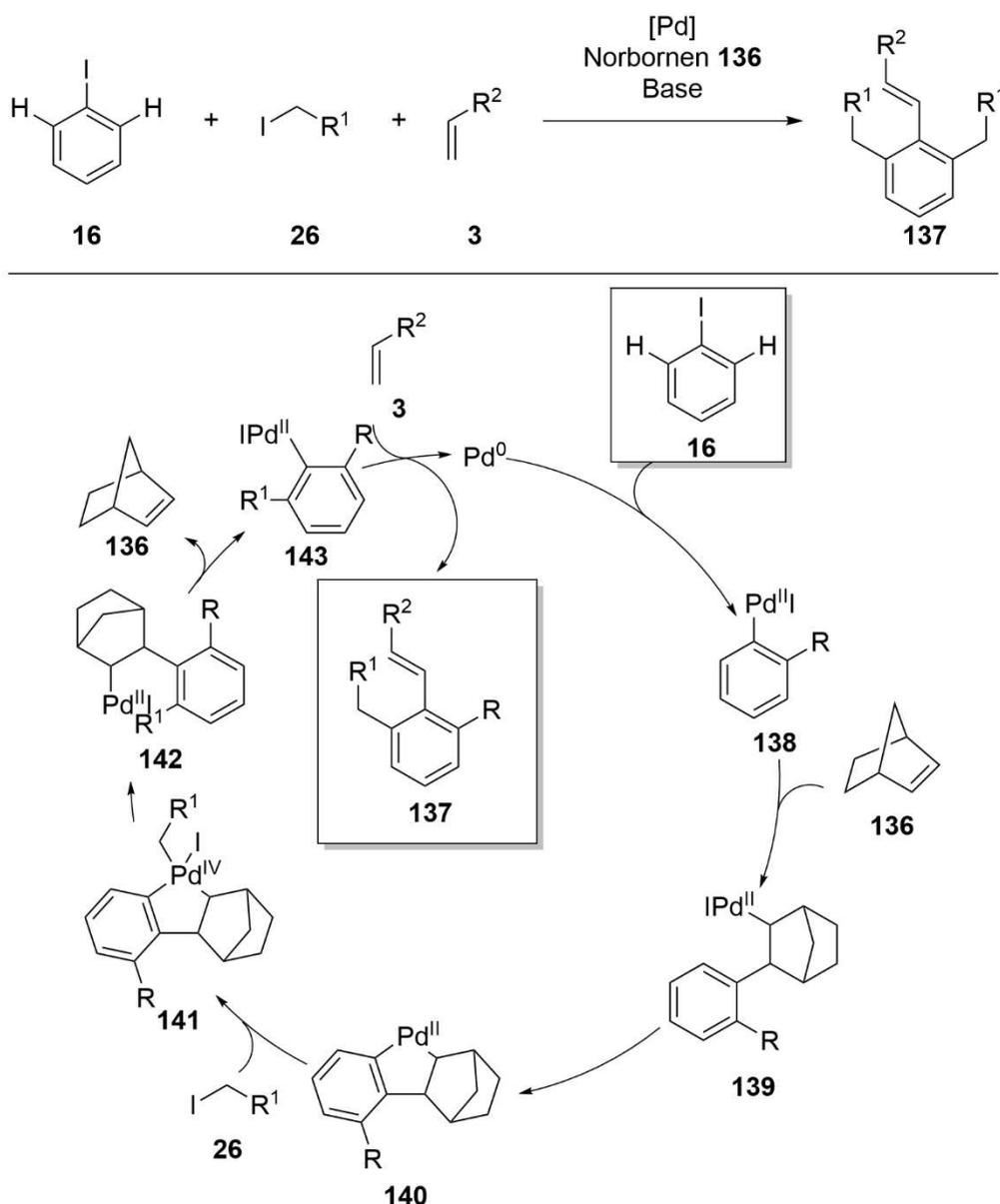
Für diese Methode wurde ebenso eine Überalkylierung an Substraten beobachtet, die eine solche zuließen. Auch hier konnte die Überalkylierung nicht komplett unterdrückt werden.

Es finden sich weiterhin auch dirigierende Gruppen, die an anderen Positionen als *ortho* am Aromaten dirigieren. Beispiel dafür ist die Aktivierung in *meta*-Position am Aromaten.^[98] Auch olefinische und aliphatische CH-Bindungen können durch dirigierende Gruppen mit Übergangsmetallen adressiert werden.

Die bisher genannten dirigierenden Gruppen sind Teil des Zielmoleküls und müssen so entweder weiteren synthetischen Nutzen haben oder Teil der gewünschten Zielstruktur sein.

1.2.2 - Transiente dirigierende Gruppen

In manchen Fällen ist eine dirigierende Gruppe nicht wünschenswerter Teil der Zielverbindung. In solchen Fällen ist es sinnvoll, eine transiente dirigierende Gruppe zu nutzen. Diese kann entweder *in situ* oder in einem weiteren Reaktionsschritt nach Abschluss der CH-aktivierenden Reaktion entfernt werden. In manchen Fällen fungieren die transienten dirigierenden Gruppen gleichzeitig als Schutzgruppe.^[99] Im Folgenden sollen einige Beispiele für transient-dirigierte CH-Aktivierungen präsentiert werden.

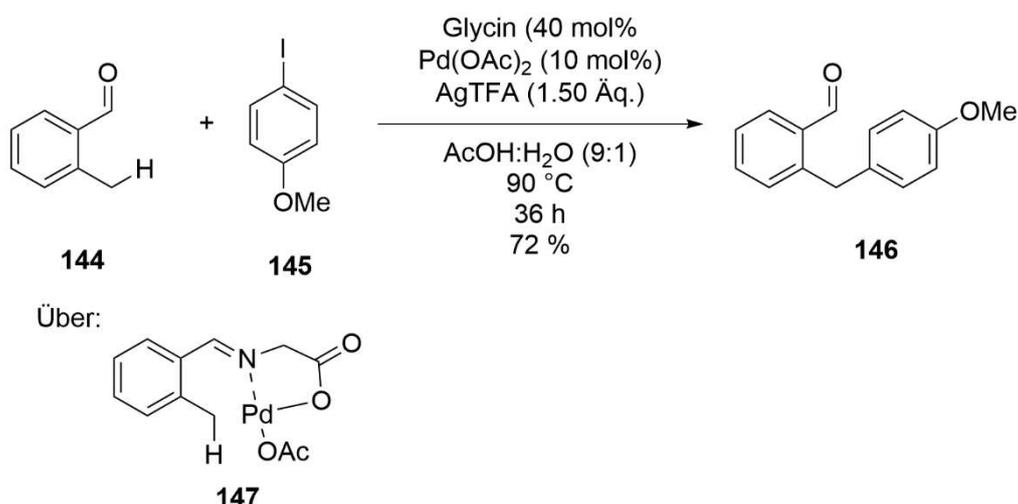


Schema 26: Beispiel für eine Catellani-Reaktion mit dargestelltem Mechanismus.

Ein praktisches Beispiel für solche Reaktionen ist in Schema 26 dargestellt. Die Catellani-Reaktion verwendet Norbornen als transiente dirigierende Gruppe, wobei der finale Schritt der

Reaktion eine *ipso*-Substitution ist, bei der eine weitere funktionelle Gruppe eingeführt wird.^[100] Norbornen wird im ersten Schritt an Stelle des Iods durch Übergangsmetallkatalyse substituiert. Es folgt eine CH-Aktivierung an **139**. Die dirigierende Gruppe wird zum Schluss wieder abgetrennt und es folgt eine Eliminierung des Norbornens von **142**. Zuletzt erfolgt die Alkenylierung zu **137**.

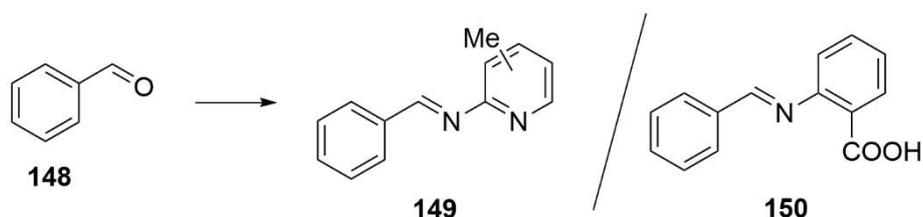
In anderen Fällen ist die Umwandlung einer funktionellen Gruppe zur dirigierenden Gruppe reversibel. Ein Beispiel ist in Schema 27 gezeigt. Ein Aldehyd wird mit Glycin zum korrespondierenden Imid umgesetzt. Dieses dirigiert die benzyliche CH-Aktivierung zu **146**. Nach der CH-Aktivierung und Umsetzung der metallierten Spezies kann die dirigierende Gruppe hydrolytisch entfernt werden. Durch eine solche Vorgehensweise wird nicht nur die Aktivierung dirigiert, sondern auch der Aldehyd als funktionelle Gruppe maskiert.^[101]



Schema 27: Transient Imid-dirigierte CH-Aktivierung nach Yu und Mitarbeitern. Aktiviert wird hier der benzyliche sp³-Kohlenstoff.

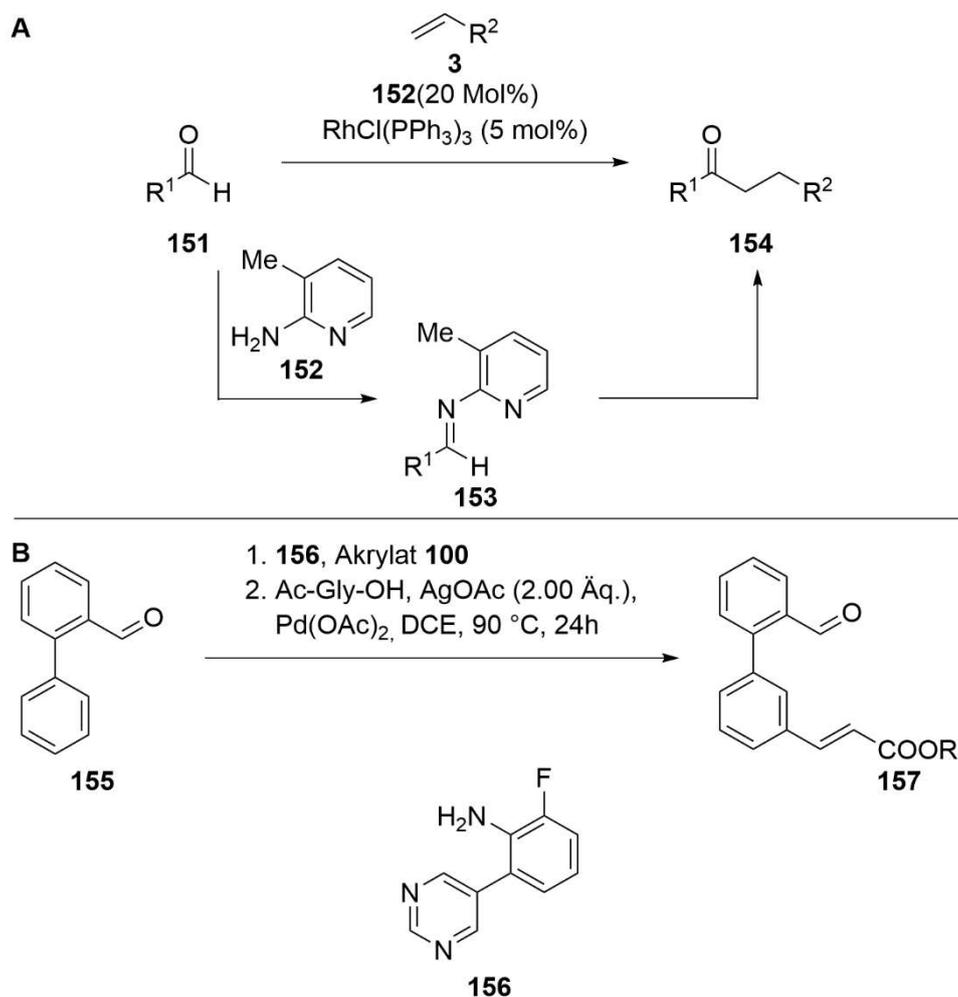
Das Glycin-Imid dirigiert das Palladium und bildet den Chelatkomplex **147**. Von diesem aus kann der Katalysator in die benzyliche CH-Bindung insertieren.

Auch Aminopicoline und sogar Anthranilsäure funktionieren analog als transiente dirigierende Gruppe mit Aldehyden (**148**). Hieraus werden Imidoverbindungen **149** und **150** gebildet.^[102]



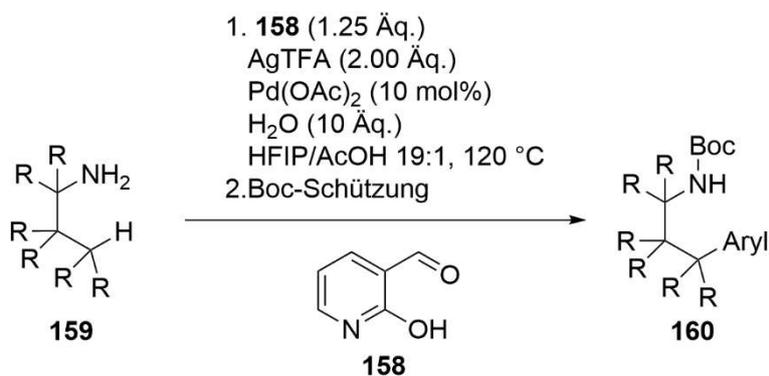
Schema 28: Allgemeine Verdeutlichung zu Beispielen transienter Imid-Gruppen.

Etliche weitere Imin-derivate sind als transiente dirigierende Gruppen bekannt und zu verwenden. Hierzu zählen Heterozyklen, Hydrazine, und Iminoxide.^[102–104]



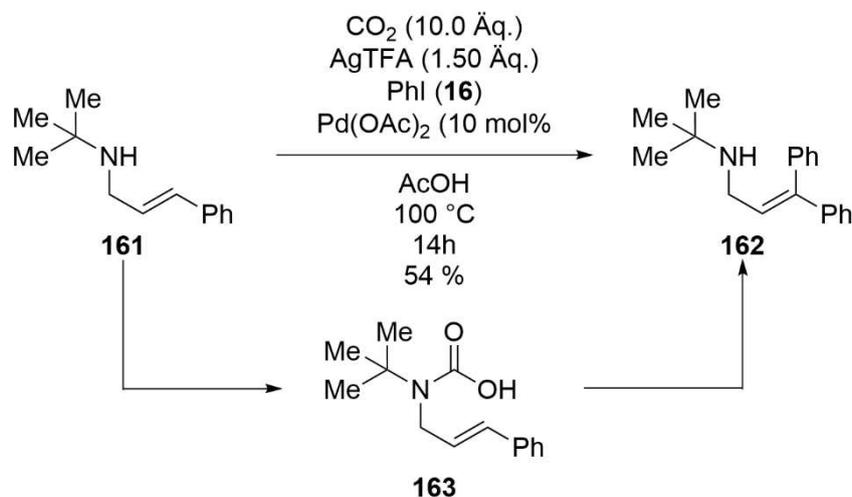
Schema 29: **A**: Transient dirigierte CH-Aktivierung an einem Carbonylkohlenstoff.^[103] **B**: Anwendung einer transienten dirigierenden Gruppe zur CH-Aktivierung an einer entfernten Position.^[104]

Auch der umgekehrte Fall ist möglich, bei dem ein Aldehyd zu einem Amin gegeben wird, um das Amin zur transienten dirigierenden Gruppe umzuwandeln.^[105] Aldehyd **158** wird genutzt, um an Amin **159** eine dirigierende Gruppe *in-situ* zu bilden.



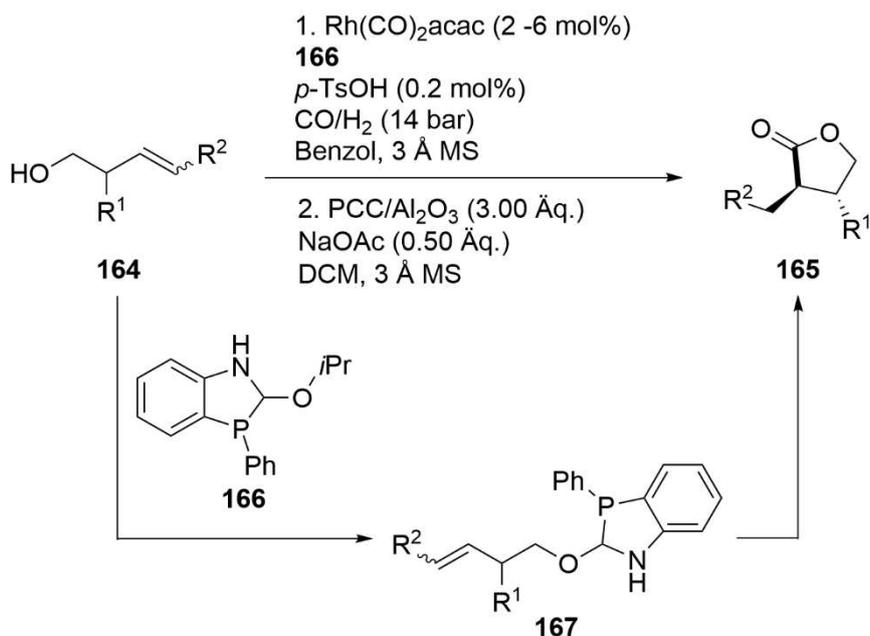
Schema 30: Transient dirigierte CH-Aktivierung nach Jin-Quan.^[105]

Die erhaltene dirigierende Gruppe ermöglicht das selektive Aktivieren einer Csp³-H-Bindung. Die Reaktion ist in Schema 30 dargestellt und wird durch Schützung mit *tert*-Butoxycarbonyl (Boc) beendet, wobei die dirigierende Gruppe wieder entfernt wird.



Schema 31: Verwendung eines *in-situ* eingeführten Carbamats als dirigierende Gruppe.^[106]

Amine können auch auf andere Weise transient modifiziert werden, um CH-Aktivierungen zu dirigieren. An einem Allylamin **161** kann Kohlenstoffdioxid zu einer transienten Carbamat-Gruppe wie in **163** umgesetzt werden.^[106] Hierbei wird CO₂ nach erfolgter Reaktion wieder freigesetzt. Für freie Alkohole wie **164** ließen sich ähnliche Methoden finden, bei denen eine dirigierende Gruppe eingebracht wird, die im Verlauf der Reaktion zu **165** als Abgangsgruppe fungiert.

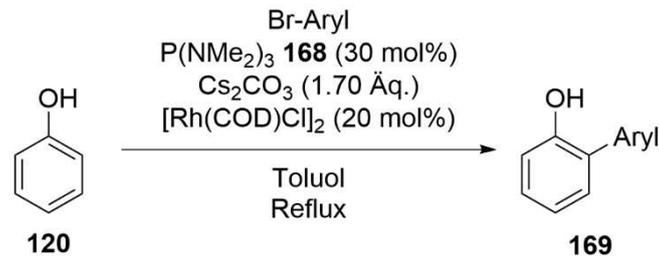


Schema 32: Beispiel eines funktionalisierten Ethers **167** zur Aktivierung mit intramolekularer Zyklisierung.

1.2.3 - Amidine und Imidate als dirigierende Gruppen

Ether wie **166** können genutzt werden, um Alkohole zu dirigierenden Gruppen umzuwandeln.^[107]

Eine weitere Möglichkeit zur *in-situ*-Funktionalisierung von Alkoholen ist die Verwendung von Phosphinverbindungen, die von Limmert und Mitarbeitern verwendet wurden.^[108]



Schema 33: P(NMe₂)₃ als transient-dirigierende Gruppe an Phenol zur Arylierung mit einem Bromaren.

Eine weitere Familie dirigierender Gruppen mit Potential zur *in-situ* Darstellung aus Alkoholen oder Aminen stellen Imidosäurederivate dar, die eine Vielzahl an Strukturen erlauben.

1.2.3 - Amidine und Imidate als dirigierende Gruppen

Imidate und Amidine sind in der Literatur als dirigierende Gruppen bekannt. Durch Substitution konnten aus Benzonnitrilen über Imidat-Zwischenstufen Amidine erhalten werden. Klassisch werden Amidine und Imidate aus Nitrilen durch nukleophile Angriffe synthetisiert.

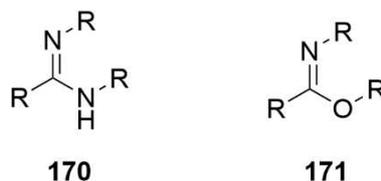
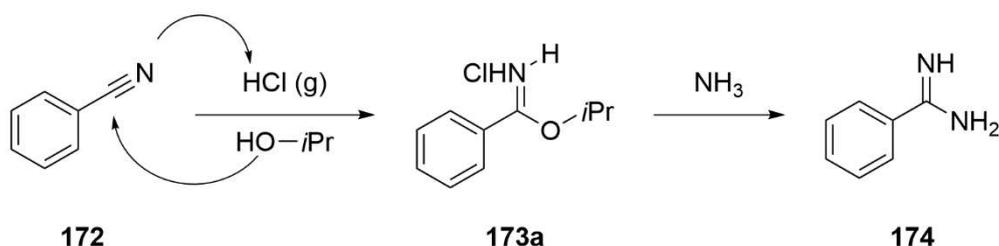


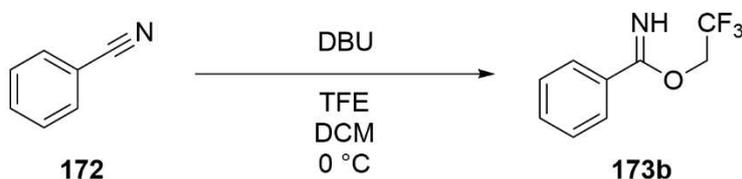
Abbildung 10: Allgemeine Struktur von Amidinen und Imidaten.

Pinner hat bereits im frühen 20. Jahrhundert mit Chlorwasserstoff Nitrile (**172**) mit Alkoholen zu Imidaten (**173a**) umgesetzt und diese dann zur Transimidierung einesamins verwendet, um ein entsprechendes Amidin **174** zu erhalten.^[109]



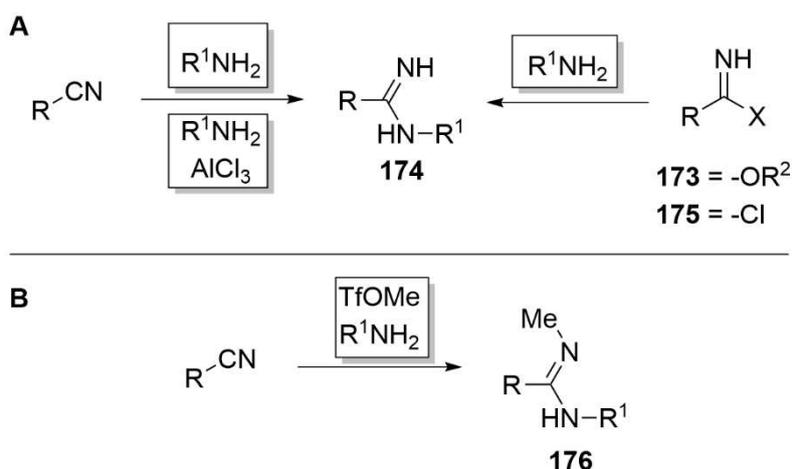
Schema 34: Pinner-Reaktion zur Synthese von Benzamidinen

Auch Imidate können relativ einfach aus Alkoholen mit einem passenden Nitril erhalten werden. Dies kann auch durch Einsatz von Basen erreicht werden. Im Beispiel in Schema 35 wird Trifluorethanol als Alkohol verwendet und die Reaktion erfolgt in Anwesenheit von Diazabicycloundecen (DBU).^[110]



Schema 35: Geläufige Synthese von Imidaten unter Verwendung von DBU. Die Base kann in dieser Reaktion oft in unterstöchiometrischer Menge eingesetzt werden.

In der modernen Literatur werden für die Synthese von Amidinen insbesondere Lewis-Säuren verwendet. So können sowohl Aluminium(III)chlorid als auch Methyltriflat eingesetzt werden. Es ist ebenso möglich, durch Basenzugabe ein hinreichend starkes Nucleophil zu erhalten, dass ein elektronenarmes Nitril direkt angreifen kann. Dargestellt sind diese Synthesewege in Schema 36.^[109,111,112]

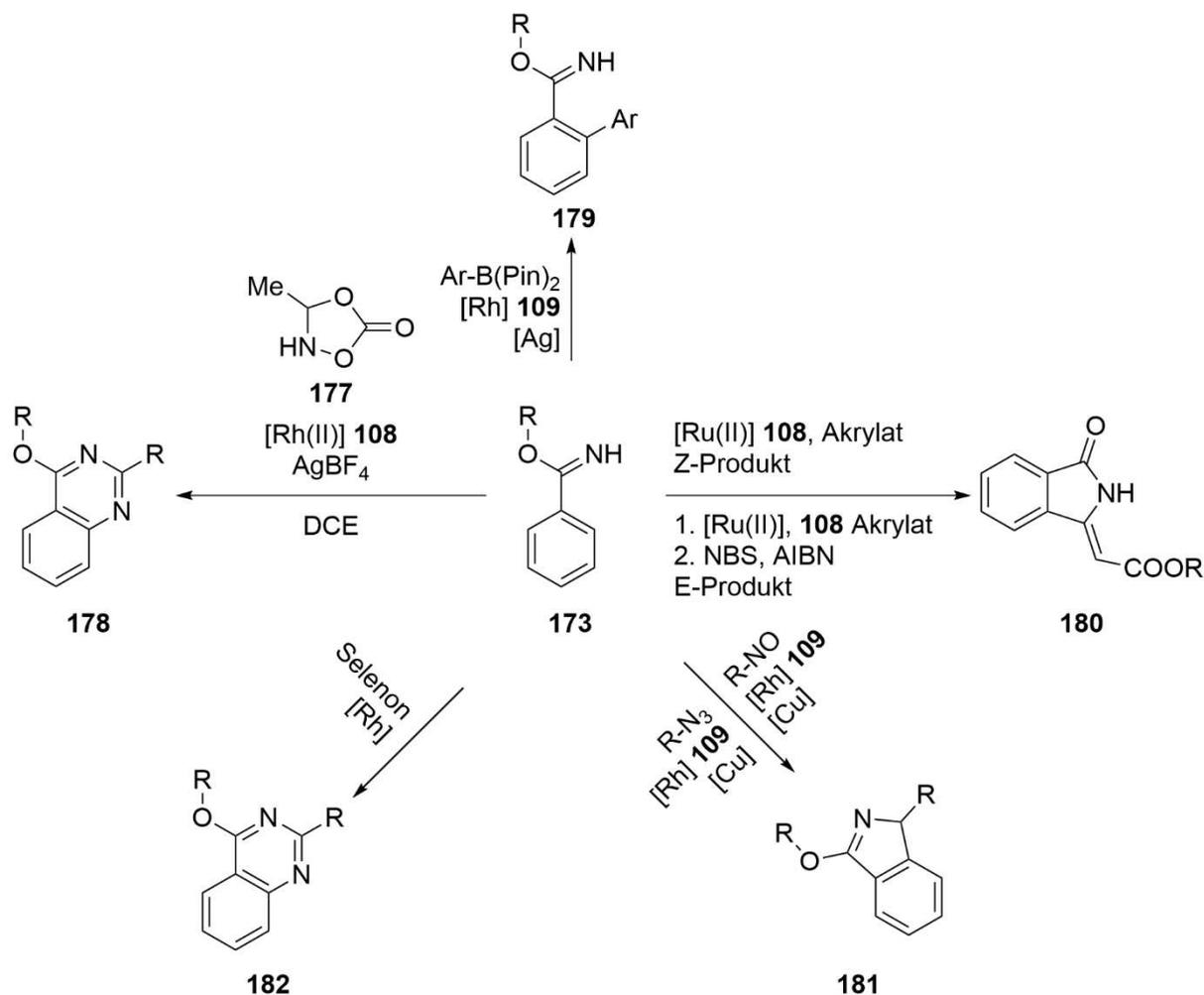


Schema 36: Ausgewählte Synthesen von Amidinen. **A**: Einfach substituierte Amidine. **B**: Amidine mit Substitutionen an beiden Stickstoffen in einem Schritt aus Nitrilen.

Für Imidate sind einige Anwendungen als dirigierende Gruppe in CH-aktivierenden Reaktionen bekannt. So kann aus einem Benzimidat **173** mit **177** eine Vielfalt von Chinazolinen unter Rhodium-Katalyse mit dem bereits vorgestellten Rh-Katalysator **108** erhalten werden.^[113] Auch einstufige Methoden wie Arylierungen zu Beispielen wie **179** sind mit Imidaten als dirigierende Gruppen möglich.^[114] Zu Methyleneisindolen **180** sind aus Imidaten verschiedene Wege bekannt. Die Z-Isomere können zum Einen nach Liu und Mitarbeitern mit Acrylat und Ru-Katalysator **108** synthetisiert werden.^[115] Zum Anderen können nach einer zweistufigen Synthese nach Jeganmohan und Mitarbeitern die E-Produkte erhalten werden.^[116] Indazole **181** können durch Rhodium-Katalyse sowohl mit organischen Aziden^[117] als auch mit

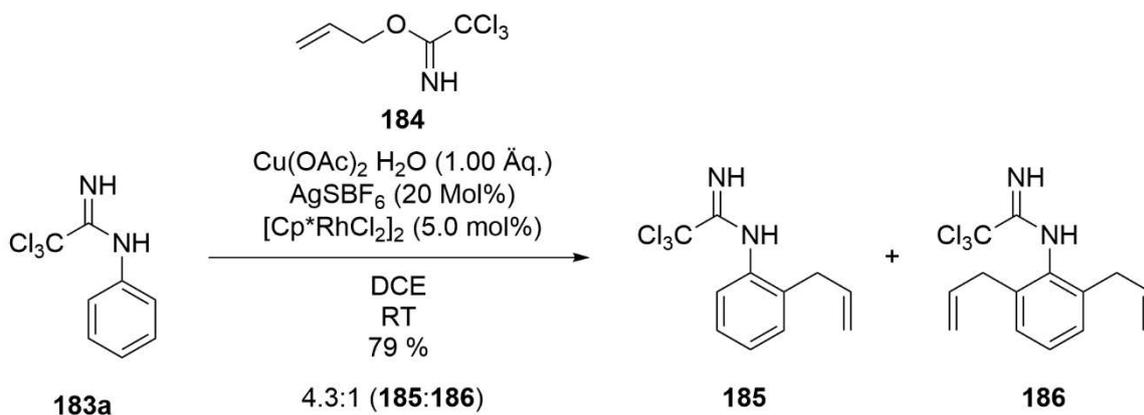
1.2.3 - Amidine und Imidate als dirigierende Gruppen

Nitrosoaromaten^[118] erhalten werden. Mit Selenonen können unter Rhodium-Katalyse auch Isochinoline erhalten werden.^[119] Neben diesen Beispielen verwenden noch vielfältige weitere Methoden Benzimidate als dirigierende Gruppen.^[120] Die meisten dieser Beispiele zielen auf eine CH-Aktivierung mit anschließender Bildung eines Heterozyklus.



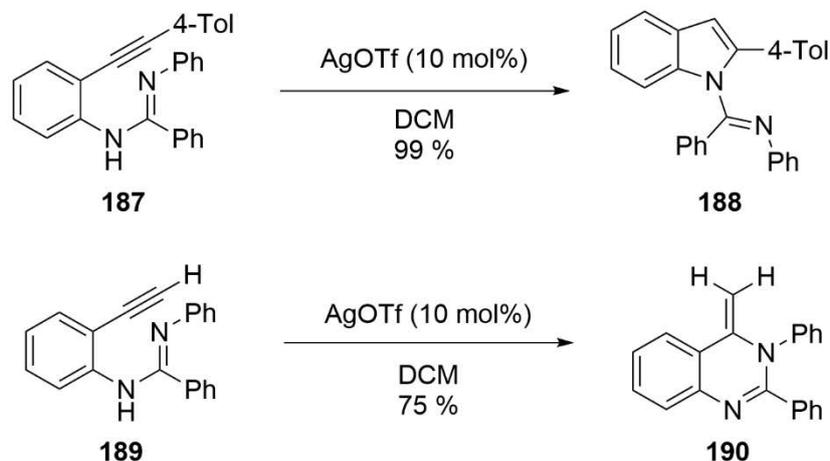
Schema 37: Verschiedene Anwendungen für Benzimidate. Durch das Imidat wird der Übergangsmetallkatalysator dirigiert und es erfolgt eine *ortho*-dirigierte CH-Aktivierung.^[113–120]

Generell stellen Imidate nicht nur gute dirigierende Gruppen dar, sondern können zusätzlich als Abgangsgruppe genutzt werden. Neben der Transimidierung, die Zugriff auf andere Imidosäurederivate zulässt, kann auch das freie Imidat als Abgangsgruppe das Molekül verlassen und zum stabilen primären Amid umlagern.



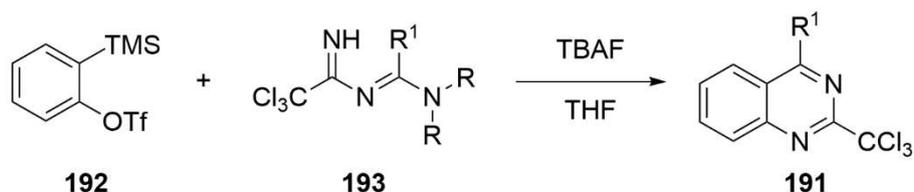
Schema 38: CH-Aktivierung mit Amidin als dirigierende Gruppe und Imidat als Abgangsgruppe. Diese Methode zeigt mehrere potentielle Anwendungen beider Imido-Derivate zugleich.^[89]

Ein Beispiel für eine solche Anwendung haben Maji und Mitarbeiter geliefert, indem sie Arylamidine **183a** *ortho*-dirigiert mit Rhodium(III) aktiviert und mit Vinyltrichloracetimidat **184** umgesetzt haben.^[89] In dieser Reaktion finden sich, wie in Schema 38 dargestellt, sowohl Amidine als dirigierende Gruppe als auch Imidate als Abgangsgruppe. Die Imidokomponente ist in beiden Fällen Trichloracetimidyl. Synthetisch ist eine solche Gruppe gut zugänglich durch die Umsetzung von Trichloracetonitril mit einem entsprechenden Nukleophil, oft unter Säurekatalyse.^[109] Es fällt auch hier ins Auge, dass ein Gemisch aus den einfach und doppelt substituierten Produkten erhalten wurde.



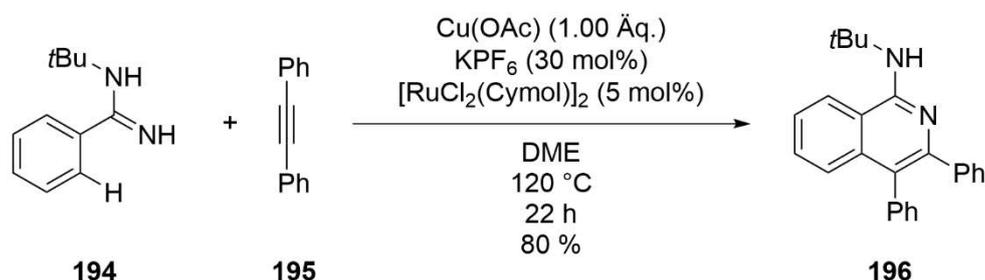
Schema 39: Änderung der Selektivität einer Zyklisierung eines Amidins mit unterschiedlichen Substitutionsmustern am Alkin.^[121]

Amidine können als Ausgangsverbindung zur Synthese heterozyklischer Verbindungen verwendet werden, wobei sie Zugriff auf 1,3-Diazozyklen erlauben. Diese werden sonst unter harscheren Bedingungen erhalten.^[122] In Schema 39 ist die Synthese von Saito und Mitarbeitern gezeigt, in der die Selektivität der Zyklisierung von Substituenten abhängt.^[121] Schema 40 stellt die alternative Synthese eines Trichlormethyl-Chinazolins **191** in einem Schritt aus Arin-Vorläufer **192** und Amidin **193** von Romero-Ortega und Mitarbeitern dar.^[123]



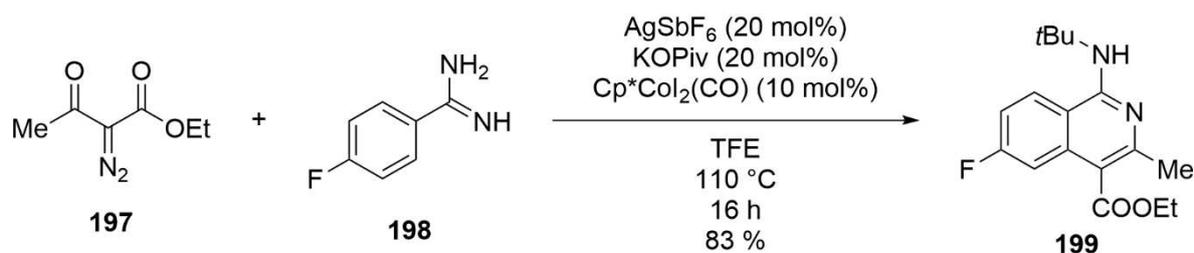
Schema 40: Synthese eines Chinazolins durch Addition eines Amidins an ein Arin. Diese Zielverbindungen stellen wertvolle Bausteine für pharmazeutische Anwendungen dar.^[123]

Ackermann und Mitarbeiter lieferten die CH-Aktivierung von Amidin **194** mit Addition eines Diarylalkins **195** als Eintopfreaktion. Die Bedingungen dieser Reaktionskaskade sind in Schema 41 dargestellt. Ergebnis der Zyklisierung ist Baustein **196**.^[124]



Schema 41: Synthese eines Isochinolins durch eine Ruthenium-katalysierte Kaskadenreaktion.^[124]

Hierbei wird das Imidosäurederivat zunächst als dirigierende Gruppe genutzt und dient in der folgenden Kupplung als Reaktionspartner. Auch Diazoverbindungen wie **197** konnten als Kupplungspartner in ähnlichen Reaktionen unter Cobaltkatalyse an Amidin **198** verwendet werden.^[125]



Schema 42: Weitere Isochinolin-Synthese von Ackermann durch Cobalt-Katalyse mit Diazoverbindung **197**.^[125]

In der Vergangenheit wurden Amidine auch als dirigierende Gruppen in CH-Aktivierungen genutzt. Dabei können Katalysatormoleküle sowohl in Richtung des Imido-Kohlenstoffs als auch in Richtung des Amino-Kupplungspartners dirigiert werden.

Weiterhin lassen sich Amidine ebenso wie Imidate schonend und somit potentiell *in situ* in ein Molekül einbringen. Eine solche Bildung erlaubt den Einsatz in einer Eintopfreaktion, in der zunächst das Imidosäurederivat gebildet und dann als dirigierende Gruppe analog zu den transienten dirigierenden Gruppen in Kapitel **1.2.2** auch hydrolytisch oder reaktiv entfernt werden.

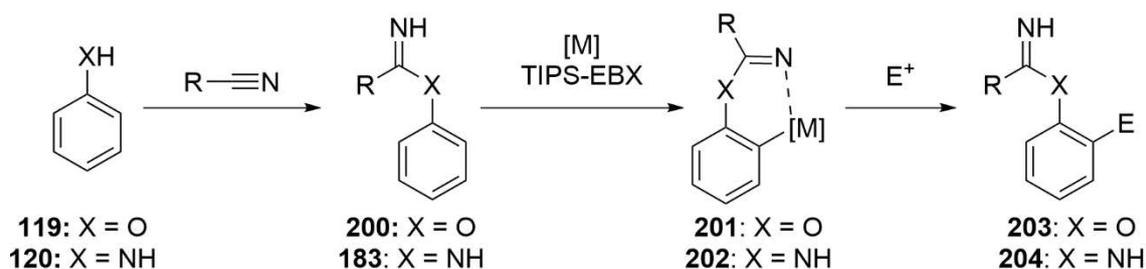
Imidate sind als potente Abgangsgruppen geeignet, auf einfache Weise aus dem Molekül entfernt zu werden oder gar eine weitere Derivatisierung zu erlauben. Als Beispiele seien hier eine Alkinylierung^[126], eine Veresterung^[127] oder eine einfache Substitution genannt.

Es ist also denkbar, dass Amidine und Imidate *in-situ* oder als transiente dirigierende Gruppe verwendet werden können.

2 - Zielsetzungen

2.1 - CH-Aktivierungen mit Amidinen und Imidaten als dirigierende Gruppen

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung mehrerer CH-Aktivierungsreaktionen mit Amidinen und Imidaten als dirigierende Gruppen. Die Herausforderung hierbei war es, die dirigierende Gruppe *in-situ* an einem einfachen Substrat anzubringen und die CH-Aktivierung im Anschluss daran in einer Eintopfsynthese durchzuführen. Als Substrate waren zunächst Phenole (**119**) und Aniline (**120**) geplant.



Schema 43: Allgemeiner Reaktionspfad zur *in-situ* Einbringung der dirigierenden Gruppe, gefolgt von einer CH-aktivierenden Reaktion, beispielhaft einer Alkinylierung

In Schema 43 ist die allgemeine Zielsetzung der Umsetzung dargestellt. Hier wird nach der Umsetzung zum Imidoderivat **200** oder **183** die anschließende CH-Aktivierung des Imidosäurederivats gezeigt. Ein mögliches Beispiel für eine solche Umsetzung stellt eine Alkinylierung, zum Beispiel mit **54** dar.

Zur Synthese von Amidinen und Imidaten sind verschiedene Methoden in Kapitel **1.2.3** diskutiert worden. Von diesen sollte eine gewählt werden, die eine folgende CH-Aktivierung erlaubt.^[128]

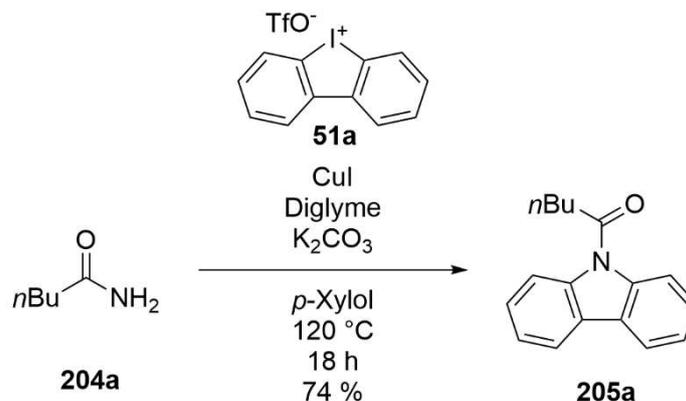
Neben Alkinylierungen waren auch weitere CH-aktivierende Umsetzungen erwünscht, die weitere funktionelle Gruppen in das Zielmolekül einbringen.

Neben Phenolen und Anilinen sollten auch andere Nucleophile als Grundlage zur Bildung von Imidaten und Amidinen dienen. So bieten sich auch Benzylalkohole an und sind bekannt als Reaktionspartner von Nitrilen, aus denen Imidate hervorgehen. Solche Imidate fungieren in der Literatur oft als Abgangsgruppe, was ihre Verwendung als transiente dirigierende Gruppe begünstigen würde.

Als letzten Schritt war es geplant, die dirigierende Gruppe entweder zum Beispiel in einer Zyklisierung weiter umzusetzen oder wieder aus dem Molekül zu entfernen. Auch sollten Möglichkeiten untersucht werden, die dirigierende Gruppe gegebenenfalls synthetisch in Anlehnung an Methoden wie in Kapitel **1.2.3** weiter zu nutzen.

2.2 - Synthese von Carbazolen aus Amiden

Aus meiner Masterarbeit war eine Methode zur Synthese von *N*-Acyl-Carbazolen aus Amiden unter Verwendung von Dibenziodolumtriflat hervorgegangen.



Schema 44: Erarbeitete Synthese von *N*-Valeroylcarbazol, 1.00 Äquivalente Valerianamid, 2.00 Äquivalente **51a**, 15 mol% CuI, 30 mol% Diglyme, 2.50 Äquivalente K₂CO₃.

In dieser Methode wurde entsprechend Schema 44 aus Valerianamid **204a** und **51a** in einer Eintopfsynthese ein Carbazol synthetisiert. Es war Teil dieser Arbeit, die Substratbreite dieser Methode weiter zu untersuchen. Hierbei sollte der Fokus wegen interessanter Fluoreszenzeigenschaften insbesondere auf Zielverbindungen **205** gelegt werden, die aus aromatischen Amiden hervorgehen. Solche Carbazole wurden in der Vergangenheit als potente Luminophoren identifiziert.^[129,130]

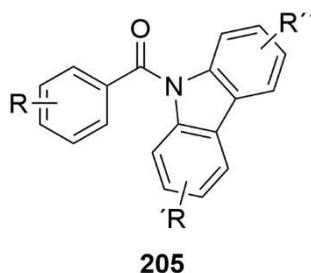


Abbildung 11: Allgemeine Struktur von *N*-Acylcarbazolen **205**.

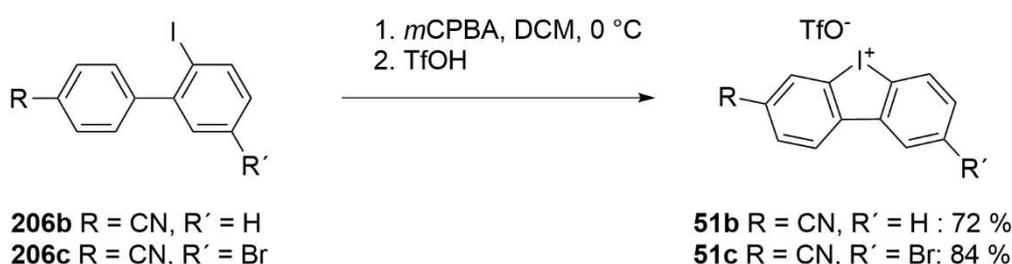
Eine Methode zur Synthese derivatisierter Carbazole erlaubt Zugriff auf Verbindungen mit fein abgestimmten Eigenschaften in Bezug auf Fluoreszenz, Elektrochemie oder potentiell auch biologischen Wirkungen.^[130,131]

3 - Ergebnisse und Diskussion

3.1 - Synthese von Carbazolen aus Amiden

3.1.1 - Substratbreite der Synthese von Carbazolen aus Amiden

Für die Untersuchung der Substratbreite der Carbazolsynthese wurden nach Methoden aus der Literatur in einer mehrstufigen Synthese zyklische Biaryliodoniumtriflate synthetisiert.^[51] Hierbei wurden zunächst Iodaniline und Arylboronsäuren in einem Gemisch aus Wasser und Aceton durch eine Suzuki-Kupplung umgesetzt und im Anschluss aus den erhaltenen Aminobiphenylen durch eine Sandmeyer-artige Reaktion die Biphenyliodide (**206**) erhalten.

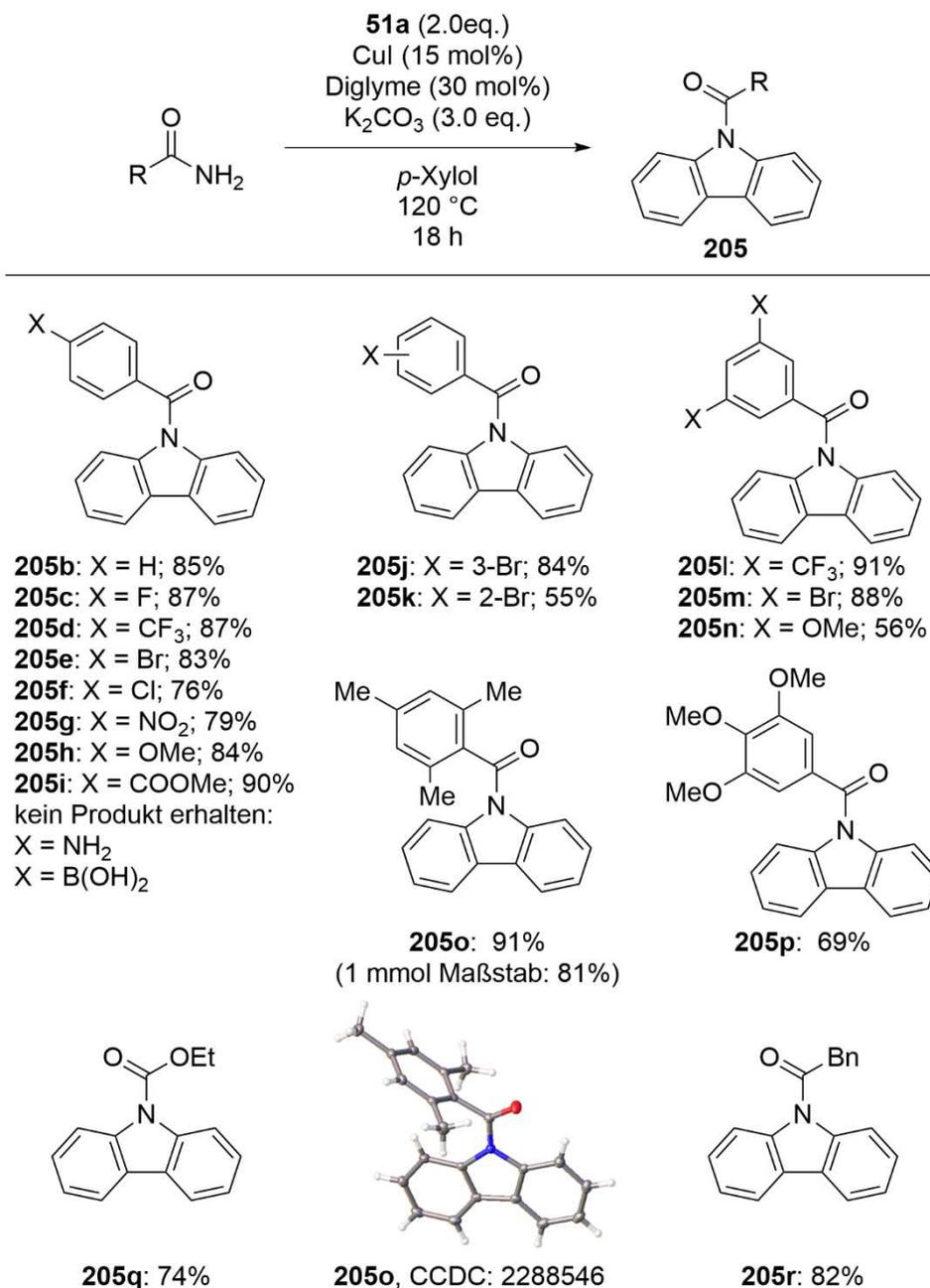


Schema 45: Synthese verschiedener zyklischer Biaryliodoniumtriflate

Aus den Biphenyliodiden **206b** und **206c** konnten die Diaryliodoniumtriflate **51b** und **51c** mit guten Ausbeuten erhalten werden.

Die Methode zur Bildung des Carbazols wurde insgesamt erfolgreich auf 26 Beispiele angewendet. Verbindungen **207a-207d** wurden durch Mattis Damrath als Derivatisierungen zu Iodaoxinium-Derivaten aus einer von ihm entwickelten Eintopfsynthese synthetisiert.^[50] **208a** wurde durch Thomas Kuczmera als Anwendungsbeispiel eines *N*-heterozyklischen Iodans aus seinen Arbeiten synthetisiert.^[37]

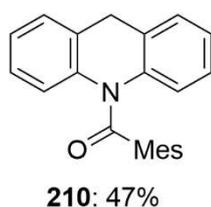
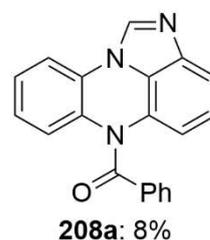
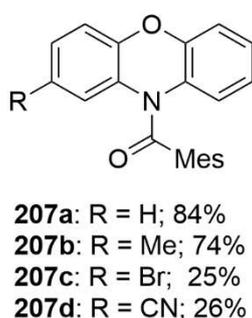
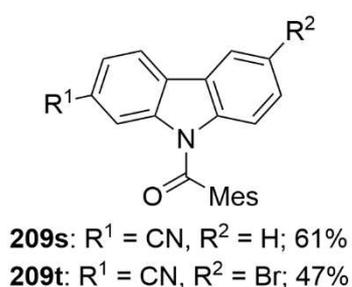
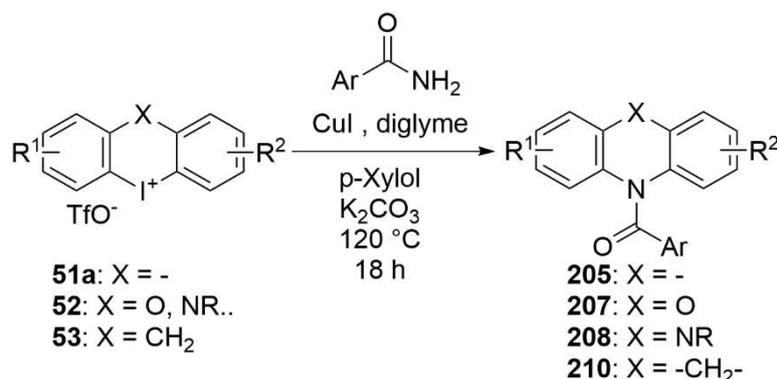
Wurde statt dem Ursubstrat Valeramid (**204a**) Benzamid eingesetzt, ergab sich eine Ausbeute von 85 % von **205b**. Verschiedene *para*-Halogenid und *para*-Pseudohalogenid-substituierte Benzamide lieferten Verbindungen **205c-205g** in Ausbeuten von 76-87 %.



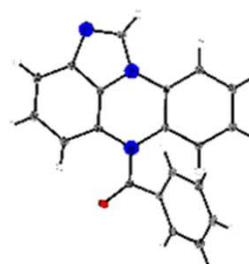
Schema 46: Substratbreite der Umsetzung von Amiden mit Dibenziodoliumsalzen bei Variation des Amids

Ether und Ester in *para*-Position des Benzamids zeigten einen weiteren positiven Einfluss auf die Reaktivität mit 84 % für **205h** und 90 % für **205i**. Es sei an dieser Stelle herausgestellt, dass Amine und Boronsäuren durch unproduktive Nebenreaktionen keine Isolierung von Produkten erlaubten. Die elektronenreichen Substrate **205o** und **205p** konnten in in guten Ausbeuten von 91 und 69 % isoliert werden, wobei **205o** auch in einer Ansatzgröße von 1 mmol erhalten wurde. Auch Substrate mit mehreren elektronenziehenden Gruppen wie **205l** und **205m** wurden gut toleriert, wobei *ortho*-Substitutionen wie in Produkt **205k** die Ausbeute verschlechterten. Ethylcarbammat und Phenylacetamid konnten ebenso erfolgreich als Substrate eingesetzt werden. Variationen des Iodoniumsalzes führten zu einer weiteren

Vergrößerung der Substratbreite. Die Iodoliumderivate **51b** und **51c** konnten beide mit verringerten Ausbeuten zu den entsprechenden Carbazolderivaten umgesetzt werden.



207a, CCDC: 2288547



208a, CCDC: 2288548

Schema 47: Variationen der zyklischen Iodoniums Salze. **207a-207d** wurden durch Mattis Damrath synthetisiert, **208a** durch Tomas Kuczmera

Verbindungen **207a-207d** wurden unter leicht veränderten Reaktionsbedingungen durch Mattis Damrath synthetisiert, während **208a** durch Thomas Kuczmera hergestellt wurde. Von **207a** sowie von **208a** wurden jeweils Kristallstrukturen erhalten. Die beiden Ringe im Phenoxazin-Gerüst von **207a** sind zueinander gewinkelt, während das Mesitylen fast senkrecht auf eine CH-Bindung des Phenoxazins ausgerichtet ist. Ähnlich ist das Mesityl in **205o** auf eine CH-Bindung des Carbazols ausgerichtet. Im Gegensatz dazu ist das Phenyl an der Benzamid-Seite in **208a** gedreht und eher parallel zum Polyzyklus. Die Amid-Bindungslängen aller drei Verbindungen sind mit 1.387 Å in **205o**, 1.383 Å in **207a** und 1.396 Å in **208a** recht ähnlich.

Diese Arbeit wurde im Beilstein Journal of Organic Chemistry veröffentlicht.^[132]

Außer den kenntlich gemachten Substraten **207** und **208** wurde die experimentelle Arbeit an den hier gezeigten Substraten durch mich durchgeführt und das Manuskript durch mich verfasst.

N. Clamor, M. Damrath, T.J. Kuczmera, B.J. Nachtsheim "Synthesis of *N*-acyl carbazoles, phenoxazines and acridines from cyclic diaryliodonium salts" *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*,12

DOI: 10.3762/bjoc.20.2

Als Anhang zu diesem Forschungspapier finden sich die experimentellen Prozeduren, sowie analytische und kristallografische Daten. Diese Daten sind frei auf der Website des Verlags erhältlich:

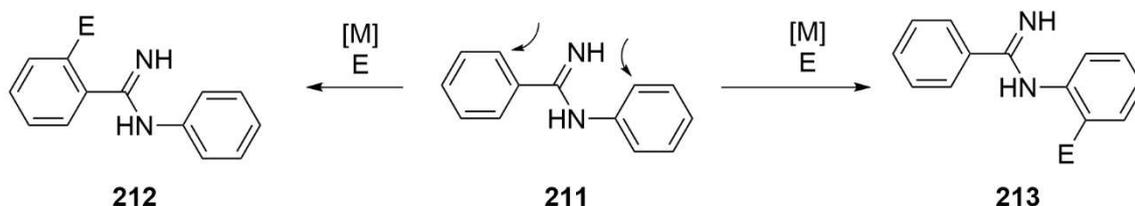
<https://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-20-2-S1.pdf>

3.2 - CH-Aktivierungen mit Amidinen als dirigierende Gruppen

3.2.1 - Auswahl von Nitrilen als Vorstufen von Amidinen

Um Amidine und Imidate zu synthetisieren wurden verschiedene Wege erprobt.

Bei der Auswahl der Nitrile, aus denen das Amidin (**211**) oder Imidat synthetisiert werden sollten, wurde in Betracht gezogen, dass die dirigierende Gruppe selbst bei einer späteren CH-Aktivierung keine Konkurrenzreaktion eingehen sollte. In Kapitel 1.2.3 wurden Beispiele für dirigierte Reaktionen mit Selektivitäten entsprechend **212** und **213** gezeigt. Würden diese Konkurrenzen nicht in Betracht gezogen und ein Substrat wie **211** verwendet, könnten auch Übersubstitutionen am Substrat erfolgen. Dadurch würde das Derivatisierungsreagenz verbraucht und unerwünschte Produkte erhalten.



Schema 48: Mögliche Konkurrenzpositionen für die CH-Aktivierung bei Verwendung von unsubstituiertem Benzonitril als Ausgangsverbindung zum Amidin.

Einige Nitrile sind in Abbildung 12 dargestellt. Diese wurden als geeignete Kandidaten identifiziert, da ihre *ortho*-Positionen substituiert und damit blockiert sind. Von diesen wurden einige durch Marvin Janßen im Rahmen eines Forschungspraktikums synthetisiert.

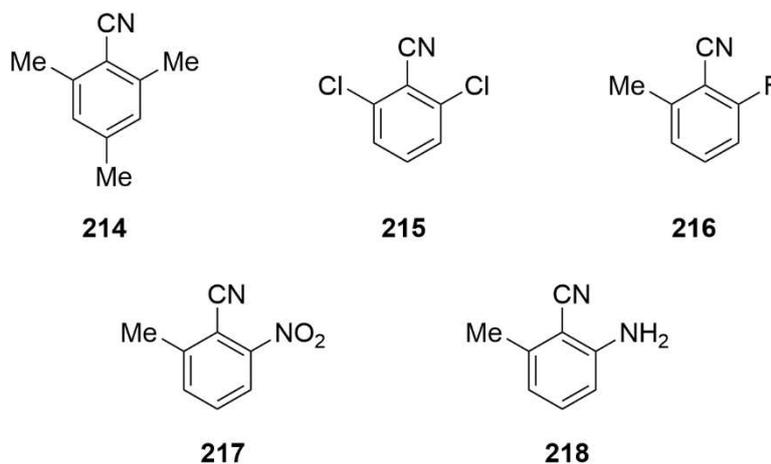
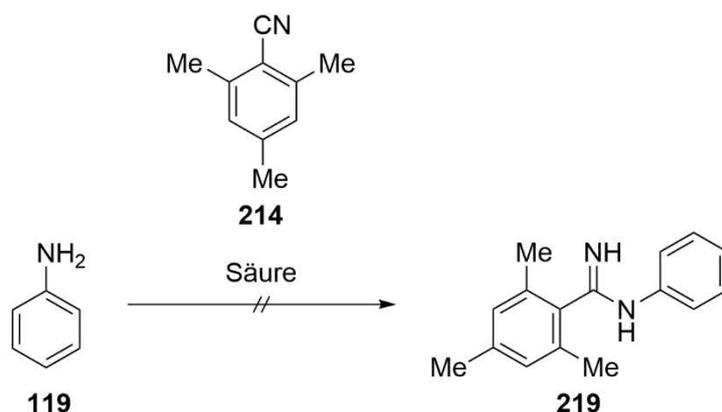


Abbildung 12: Kandidaten für Nitrile als Edukte von Amidinen und Imidaten mit blockierten *ortho*-Positionen.

3.2.2 - Synthese der Amidine als Substrate für dirigierte CH-Aktivierungen

Die in Kapitel 3.2.1 vorgestellten Nitrile wurden zunächst in Anlehnung an Pinner-artige Reaktionen mit Brønstedt- und Lewis-Säuren umgesetzt, um sie mit Anilin nukleophil angreifen zu können. In Tabelle 1 sind die entsprechenden Bedingungen angegeben, die mit **214** erprobt wurden.

Tabelle 1: Säurebasierte Ansätze zur Synthese von **214a**. Im allgemeinen wurden die Reaktionen in 0.1-1 mmol Ansatzgröße durchgeführt.



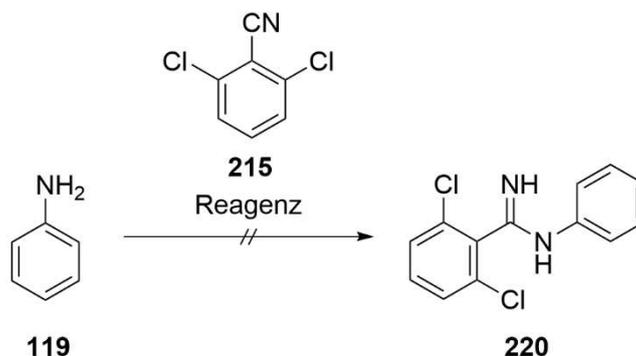
Eintrag	Säure	Ergebnis
1	TfOH	214 reisoliert
2	Methyltriflat	Kein Produkt isoliert
3	Aluminium(III)Chlorid	Kein Produkt isoliert
4	HBF ₄	Kein Produkt isoliert
5	HCl in Diethylether	214 reisoliert

Die Reaktionen wurden sowohl unter Kühlung als auch bei höheren Temperaturen durchgeführt. TfOH wurde als starke Brønstedt-Säure verwendet, führte aber zu keinem Erfolg. Mit HBF₄ (Eintrag 4) und Methyltriflat wurde ein Umsatz von **214** beobachtet, der allerdings nicht zum gewünschten Produkt führte. Ebenso konnte durch eine bekannte Methode aus der Literatur mit Aluminium(III)chlorid kein Produkt gewonnen werden. Auch etherische Salzsäure führte zu keinem Erfolg.

215 wurde als elektronenärmeres Nitril in weiteren Reaktionen verwendet. Neben bekannten Literaturmethoden wie der Umsetzung mit Anilinen ohne Lösungsmittel wurde **215** auch mit Aluminiumchlorid als Lewis-säure mit Anilinen zur Reaktion gebracht. Keiner dieser Ansätze führte direkt zum Ziel. Hier wurde zusätzlich zu den Methoden, die bereits mit **214** zu keinem Erfolg führten, in Anlehnung an die klassische Pinner-reaktion ein Versuch durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff durchgeführt. Hierzu wurde konzentrierte Salzsäure in Schwefelsäure getropft und das aufsteigende Gas in Gaswaschflaschen mit Schwefelsäure

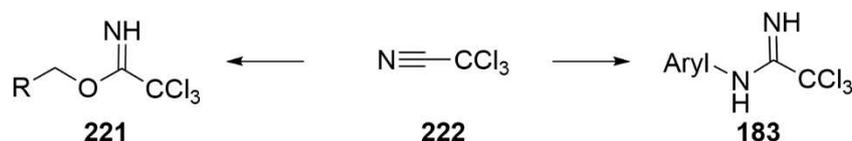
weiter getrocknet. Das erhaltene getrocknete Chlorwasserstoffgas wurde in die Reaktionslösung eingeleitet. Diese Reaktion führte auch nicht zum gewünschten Ergebnis.

Tabelle 2: Versuche zur Synthese von **220**. Dichlorbenzonnitril wurde in 0.1-1 mmol eingesetzt.



Eintrag	Säure	Ergebnis
1	Methyltriflat	Kein Produkt isoliert
2	Aluminium(III)Chlorid	Kein Produkt isoliert
3	HF ₄	Kein Produkt isoliert
4	HCl in Diethylether	215 reisoliert
5	HCl(g) in Diethylether eingeleitet	215 reisoliert

In der Literatur werden Trichloracetimide **221** und *N*-Aryl-trichloracetamide **183** aus Trichloracetonitril (**222**) synthetisiert.^[112,127,133] Es ist durch den stark elektronenziehenden Trichlormethylrest sehr gut für nukleophile Angriffe geeignet und gleichzeitig bei Raumtemperatur flüssig und verfügt über keine CH-Bindungen.

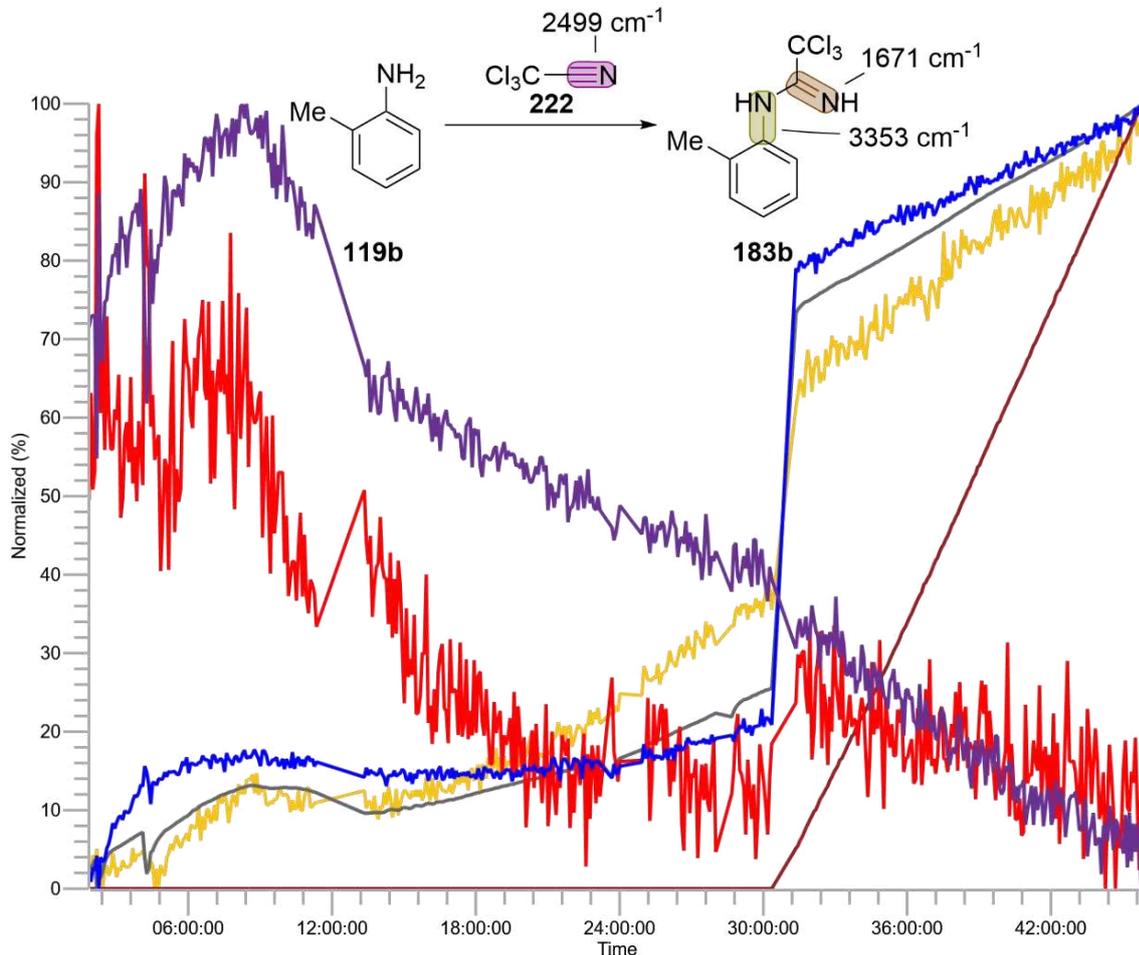


Schema 49: Trichloracetimide **221** und -trichloracetamide **183**, synthetisiert mit **222**.

Trichloracetimide werden in der Literatur nicht nur als dirigierende, sondern auch als Abgangsgruppen für nukleophile Substitutionsreaktionen verwendet.^[89] Nachdem das Imidat aus dem Molekül verdrängt wurde, folgt eine Chapman-artige Umlagerung zum stabileren freien Amid.^[133,134] Im Sinne einer Pinner-Synthese kann **221** als Zwischenstufe dienen, von der aus *N*-Arylamidine durch Reaktion mit einem Anilin **119** erhalten werden können.^[109] Trichloracetamide **183** und Trichloracetimide **221** wurden bereits in Kapitel **1.2.3** vorgestellt.

Da Trichloracetonitril ein potentes Elektrophil darstellt, konnte es in der Literatur durch Vermischen mit Aminen zur Reaktion gebracht werden.^[135] Die Reaktion von Trichloracetonitril **222** mit *o*-Toluidin **119b** konnte durch Mischen der Reaktanden erreicht werden, war aber mit drei Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur recht langsam. Diese Reaktion konnte mit

REACTIR verfolgt werden. Hierzu wurden die Reaktionspartner bei Raumtemperatur gerührt und das Reaktionsgefäß mit einer ReactIR-Sonde mit Diamant-ATR versehen. Da keine Lösungsmittel in der Reaktion verwendet wurden, war es nicht erforderlich, diese als Hintergrund zu erfassen und die Messung der Spektren erfolgte direkt im Gemisch.



	Trend	Farbe	Einheit
1	Bande bei 3353 cm ⁻¹		%
2	Bande bei 1671 cm ⁻¹		%
3	Bande bei 858 cm ⁻¹		%
4	Bande bei 3228 cm ⁻¹		%
5	Bande bei 2167 cm ⁻¹		%
6	Bande bei 2499 cm ⁻¹		%

Abbildung 13: Auftragung der beobachteten IR-Banden aus der Reaktion von **119b** mit **222**, mit Hilfe von ReactIR-aufgenommen.

In Abbildung 13 sind die Trends aus den zugewiesenen IR-Banden zu den charakteristischen funktionellen Gruppen aufgetragen. Hier lässt sich beobachten, dass der Peak der Schwingung der Dreifachbindung des Nitrils **222** in violett im Verlauf der Zeit zunehmend schwächer wird, während die neue Schwingung bei 1671 cm⁻¹ in braun nach längerer Reaktionszeit zunimmt. Die Schwingung der C-N-Einfachbindung aus dem Tolidin ist im Produkt nicht mehr zu finden, dafür ist die Zunahme der Schwingung einer neuen C-N-Einfachbindung in gelb zu erkennen.

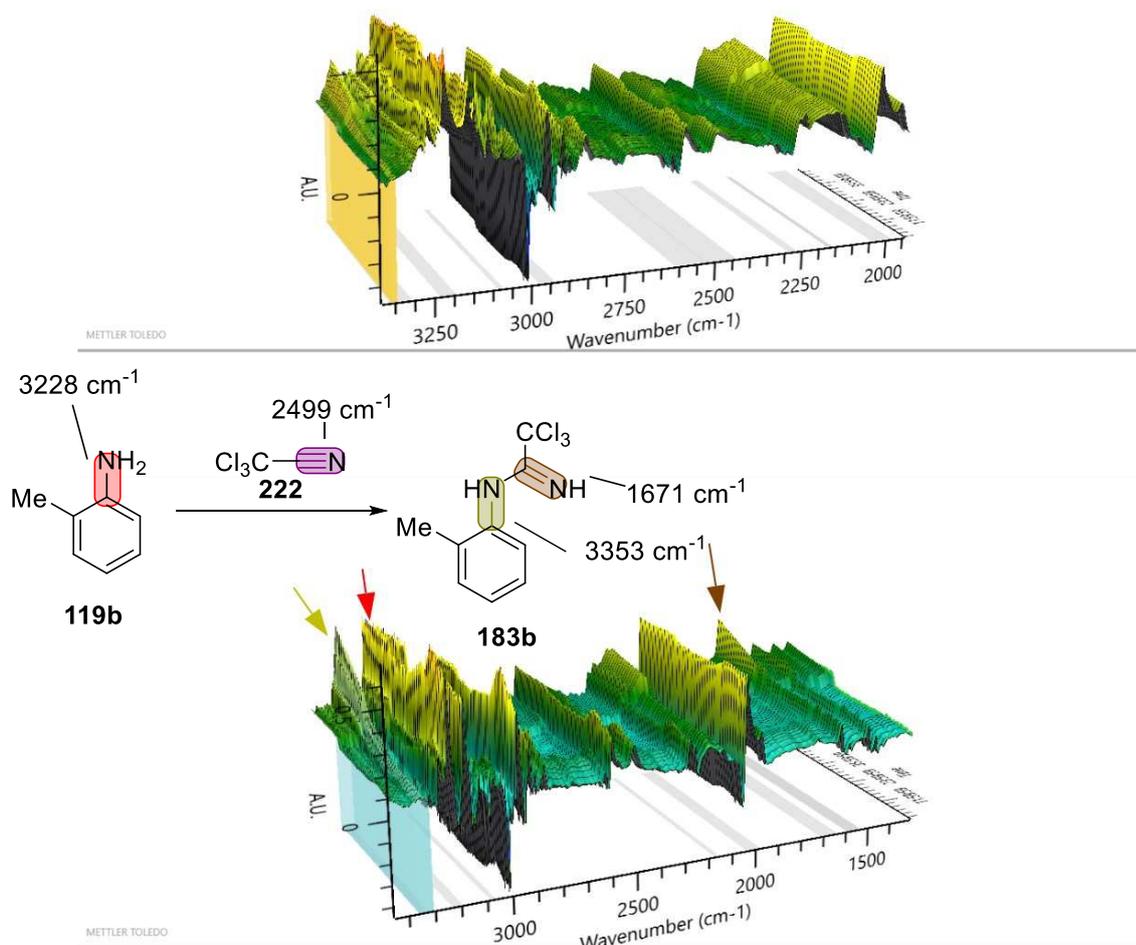
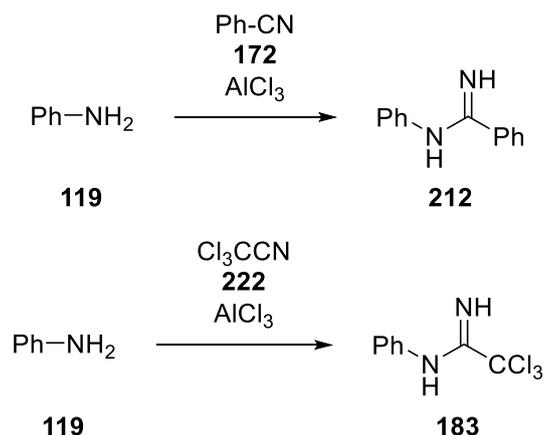


Abbildung 14: **A**: IR-Spektrenebene aus der Reaktion von **119b** und **222**. **B**: IR-Spektrenebene, mit subtrahiertem Spektrum von **119b**.

In Abbildung 14 sind die Ebenen aufgetragen, die aus den verbundenen IR-Spektren der Messungen resultieren. In Abbildung 14A sind die Gesamtspektren angegeben, während in Abbildung 14B das Spektrum des reinen o-Toluidins abgezogen wurde, um die Bildung des Produkts sowie den Umsatz des Nitrils besser zu verdeutlichen.

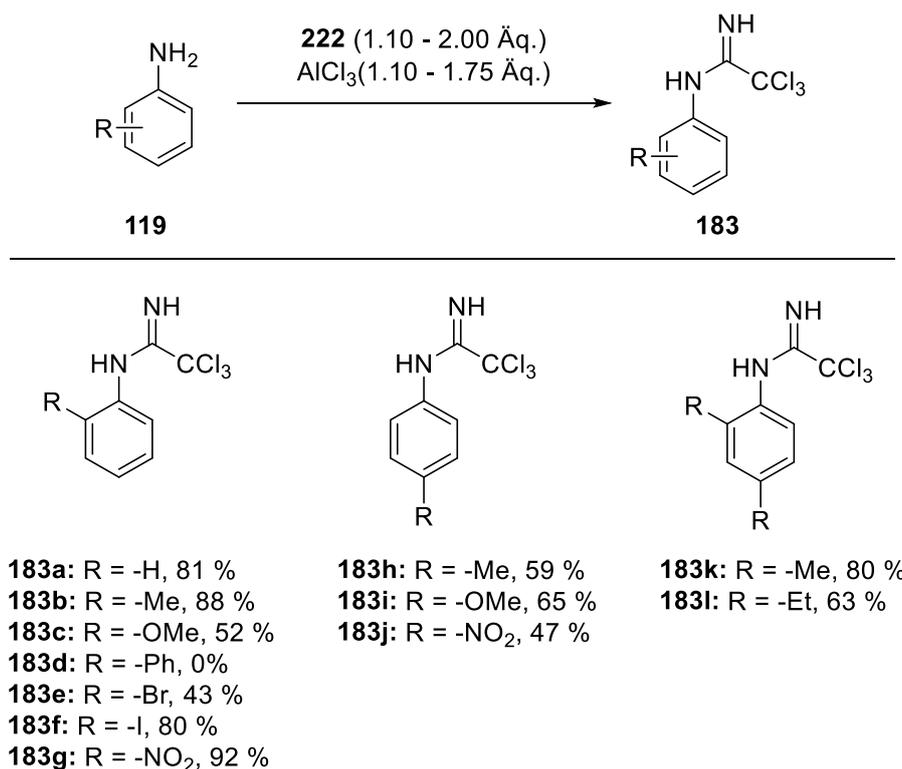
Diese Reaktion lässt sich zwar gut per ReactIR verfolgen, wurde aber für zu langsam befunden, um sinnvoll als erster Schritt einer mehrstufigen Eintopfsynthese verwendet zu werden.



Schema 50: Reaktion von Anilin und Benzonitril unter Anwesenheit von AlCl₃.

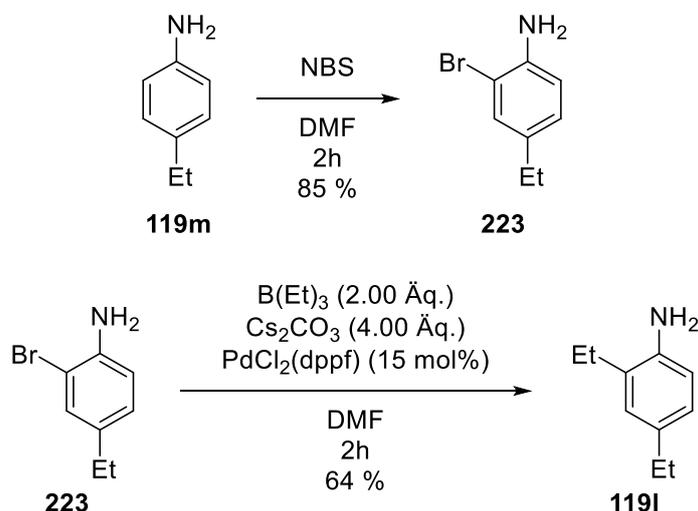
Eine schnellere Reaktion lieferte die Umsetzung mit Aluminium(III)-chlorid als Lewis-Säure.^[136] Durch diese Methode konnten Amidine zuverlässig in akzeptablen bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Analog ließ sich auch mit Benzonitril Verbindung **212** synthetisieren, die allerdings unter CH-aktivierenden Bedingungen zu Konkurrenzreaktionen neigen könnte.

Um verschiedene Amidine für CH-Aktivierungen zur Verfügung zu haben, wurden **183a-183i** analog synthetisiert. **183d** aus 2-Aminobiphenyl wurde auf diesem Wege nicht isoliert. Insgesamt ließen sich die übrigen Verbindungen in überwiegend guten Ausbeuten isolieren. Als problematisch erwiesen sich konkurrierende Amingruppen sowie die Säuregruppe der Anthranilsäure, wodurch eine Reihe von unproduktiven Nebenreaktionen bevorzugt wurden. In Schema 51 sind die erfolgreichen Synthesen aufgeführt. Hierbei fällt auf, dass elektronenärmere Aniline eher zu niedrigeren Ausbeuten führen.

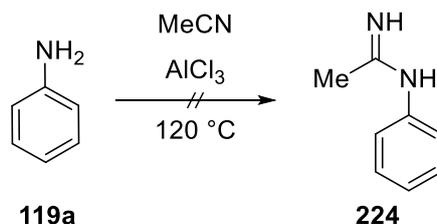


Schema 51: Synthesen von Amidinen aus Anilinen und Trichloracetonitril

Für **183l** musste zunächst über zwei Stufen das 2,4-Diethyl-Anilin **119l** synthetisiert werden. Dazu wurde zuerst 4-Ethyl-anilin **119m** in DMF mit NBS mit 85 % Ausbeute bromiert und **119n** im Anschluss in DMF mit Pd(II) und Triethylboran unter Argon umgesetzt.

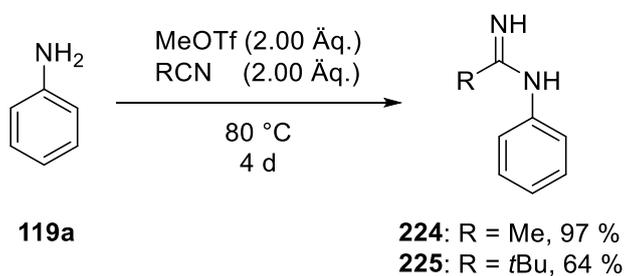
Schema 52: Mehrteilige Synthese von **119l**, zunächst durch Bromierung zu **223** mit NBS, gefolgt von einer Kreuzkupplung mit Triethylboran.

Die Reaktion von Anilinen mit Acetonitril führte weder ohne Additive und Lösungsmittel noch in Anwesenheit von AlCl₃ zum Produkt. Die Suche nach Bedingungen hierfür wurde durch Marcel Sancken im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.



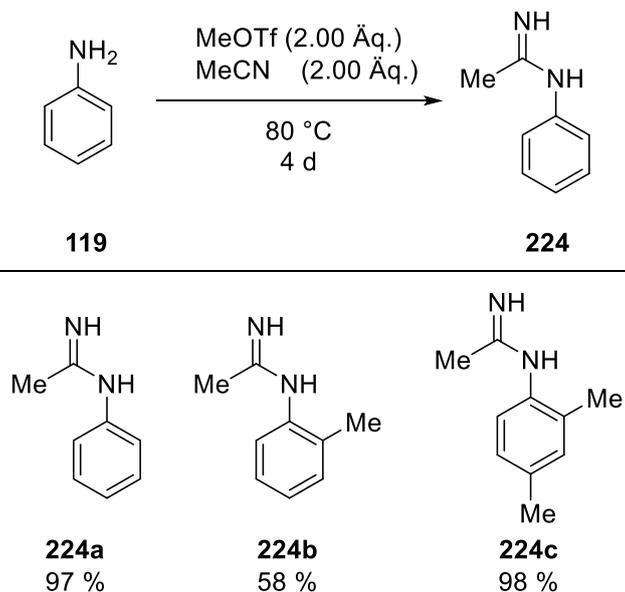
Schema 53: Erfolgreiche Umsetzung analog zu **224** mit Acetonitril.

Die Umsetzung von Pivalonitril und Acetonitril mit Anilin konnte mit Methyltriflat als Lewis-Säure erreicht werden. Hierbei wurde das Acetamidin **224** in einer sehr guten Ausbeute von 97 % isoliert, während die Ausbeute von **225** mit 64 % geringer ausfiel. Diese Synthesen sind in Schema 54 dargestellt.



Schema 54: Synthese von *N*-Arylmidaten mit aliphatischen Resten, durchgeführt von Marcel Sancken.

Analog dazu wurden auch Derivate von **224** hergestellt. Hierbei waren die Ausbeuten durchweg gut bis sehr gut. In Schema 55 sind die erhaltenen Substrate festgehalten.



Schema 55: Substratbreite der Synthese von aliphatischen Amidinen. Im Rahmen seiner Bachelorarbeit von Marcel Sancken hergestellt.

3.2.3 - *In-situ* Bildung von Amidinen als dirigierende Gruppen

Einen anderen Ansatz zur Synthese der dirigierenden Gruppen stellen Transimidierungsreagenzien dar. Als solche lassen sich Trifluorethanolimide **226** verwenden.

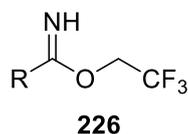
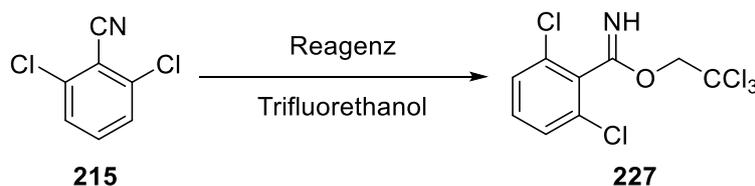


Abbildung 15: Allgemeine Struktur eines Transimidierungsreagenzes **226**. Durch die Anfälligkeit des Imidats für Substitutionen wird ein Austausch des Alkoholats ermöglicht.

Ein solches Imidat kann durch ein Nukleophil substituiert werden und ermöglicht so die schnelle Synthese einer dirigierenden Gruppe.

Zunächst wurde versucht, ein solches Reagenz aus **215** zu erhalten. Hierzu wurden literaturbekannte Methoden zur Synthese von Imidaten angewandt. Das erwünschte Produkt **227** ließ sich allerdings nicht isolieren.

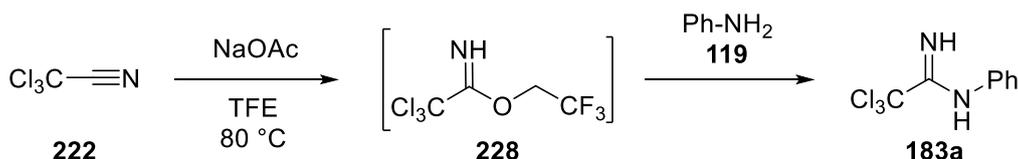
Tabelle 3: Syntheseversuche zum vorgeschlagenen Transimidierungsreagenz **227**.



Eintrag	Reagenz	Bedingungen	Ergebnis
1	DBU	DCM, 0 °C	Kein Produkt isoliert
2	Aluminium(III)Chlorid	120 °C	Kein Produkt isoliert
3	HBF ₄	-70 °C bis RT	Kein Produkt isoliert
4	HCl in Diethylether	0 °C	215 reisoliert
5	HCl(g) in Diethylether eingeleitet	0 °C	215 reisoliert

Weder die Umsetzung mit DBU als Base noch die Verwendung verschiedener Lewis- und Brønstedt -Säuren führte zum Erfolg. Auch die klassische Umsetzung mit HCl sowohl in etherischer Lösung als auch als eingeleitetes Gas lieferte nicht das erwünschte Salz.

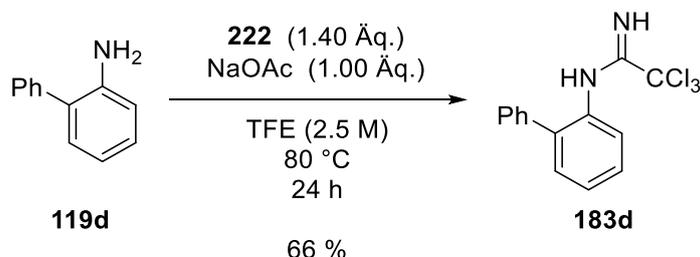
Auch aus Trichloracetonitril **222** in der Umsetzung mit Trifluorethanol ließ sich das gewünschte Produkt **228** nicht zuverlässig und stabil isolieren. Der Massenpeak $m/z = 243.9$ wurde per HPLC-MS detektiert, wenn Trichloracetonitril **222** in TFE in Anwesenheit von Natriumacetat umgesetzt wurde. Hierbei wurde ein Gemisch von 9:1 (v:v) von TFE und **222** mit NaOAc versetzt und bei 80 °C gerührt. Dies wurde genutzt, um in dieser Lösung Anilin zu **183a** umzusetzen.



Schema 56: Vorgeschlagener Mechanismus Zur Bildung von Trichlor-*N*-arylamidinen. Das Produkt wurde auf diesem Wege nicht isoliert.

Der Umsatz der Reaktion wurde durch HPLC-MS beobachtet. Es konnte festgestellt werden, dass nach etwa 18 Stunden das gesamte Anilin umgesetzt war. Diese Methode bietet sich an, um Amidine für weitere Umsetzungen *in-situ* zu generieren. Die Synthese lieferte zunächst nicht das Produkt **183a** als isoliertes Produkt.

183d ließ sich durch diese Methode synthetisieren und isolieren. Hierbei wurde die Reaktion in einer erhöhten Konzentration durchgeführt, wobei die Äquivalente des Trichloracetonitrils gesenkt werden konnten.

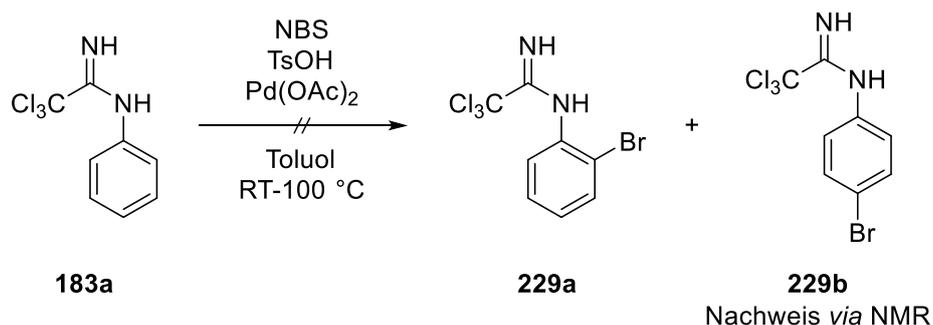


Schema 57: Synthese von **183d**, durchgeführt in einer Größe von 5.00 mmol. Im Gegensatz zu anderen Substraten dieser Reaktion ließ sich dieses Produkt nicht über die Synthese mit Aluminium(III)Chlorid isolieren.

3.2.4 - CH-Aktivierung mit Amidinen als dirigierende Gruppe

Nachdem die Synthese von Amidinen sowohl zur Isolierung als auch *in-situ* etabliert war, wurde nach möglichen CH-Aktivierungen mit den erhaltenen Amidinen als dirigierende Gruppe gesucht. Es wurden verschiedene Methoden aus der Literatur untersucht, um festzustellen, zu welchen Methoden das Trichloracetamidin als dirigierende Gruppe genutzt werden kann. Zunächst wurde versucht, mit Palladium(II)-acetat eine einfache Aktivierung durchzuführen. Hierzu wurde **183a** in Toluol mit NBS und Pd(OAc)₂ unter Verwendung von TsOH zur Reaktion gebracht. Diese Reaktion führte nicht zum gewünschten Produkt, sondern ergab ein komplexes Gemisch von Nebenprodukten.

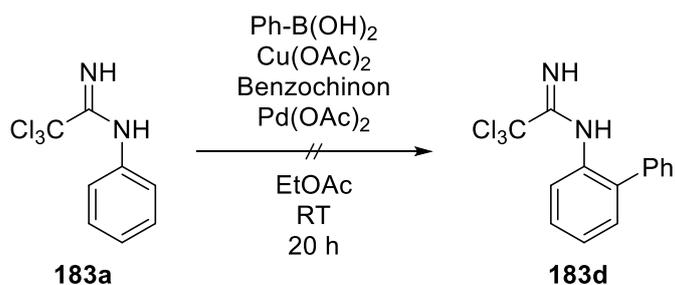
3.2.4 - CH-Aktivierung mit Amidinen als dirigierende Gruppe



Schema 58: Fehlgeschlagene CH-Aktivierung mit Pd(OAc)₂.

Hauptsächlich wurde aus dem NMR-Spektrum des Gemisches eine *para*-Substitution beobachtet. Da die Reaktion also offenbar nicht *ortho*-dirigierend verlief, wurde diese Methode verworfen. Im Anschluss wurden weitere Metalle und Reaktionspartner erprobt.

In einem weiteren Versuch wurde die Umsetzung des Amidins mit einer literaturbekannten CH-Aktivierung über eine Phenylboronsäure erprobt.^[84]

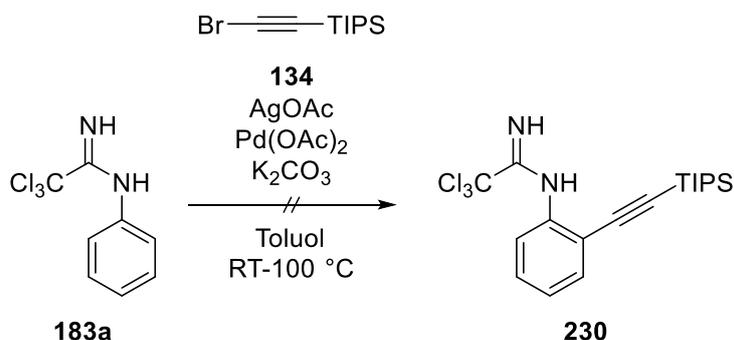


Schema 59: Versuch zur CH-aktivierenden Arylierung von **183a**. Es wurden 5.00 Äquivalente Benzochinon, 2.00 Äquivalente Cu(Oac)₂ und 3 Äquivalente Phenylboronsäure verwendet.

Im Weiteren wurde nach Bedingungen gesucht, unter denen an **183a** eine dirigierte CH-aktivierende Alkinylierung durchgeführt werden kann. Dazu literaturbekannte Bedingungen verwendet.

3.2.5 - Dirigierte CH-Alkinylierungen an Trichloracetamidinen

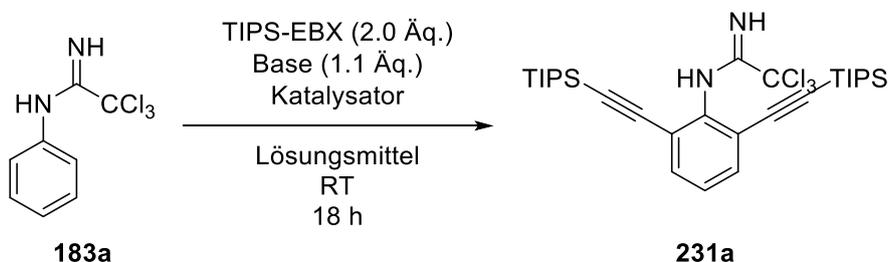
TIPS-bromacetylen **134** konnte nicht mit einfachen Bedingungen mit Pd(OAc)₂ zur Alkinylierung von **183a** genutzt werden.



Schema 60: Versuchte CH-Aktivierung von **183a** mit **134** als Reagenz

Auch mit TIPS-EBX als Alkinylierungsreagenz wurden CH-Aktivierungen durchgeführt. In Tabelle 4 sind die Ausbeuten und Bedingungen der Reaktionen aufgetragen. Eintrag 1 zeigt, dass mit Ir(II)-Katalysator **110** in Dichlorethan kein Umsatz beobachtet wurde.

Tabelle 4: Erste Untersuchungen für die CH-Aktivierung von Amidin **183a**. Die Reaktionen wurden in 100 µmol Ansatzgröße durchgeführt.



Eintrag	Katalysator (mol%)	Lösungsmittel	Additiv	Ergebnis
1	[IrCl ₂ Cp*] ₂ (2.5 mol%)	DCE	Keins	Kein Umsatz
2	[IrCl ₂ Cp*] ₂ (2.5 mol%)	DCE	NaOAc	Kein Umsatz
3	[IrCl ₂ Cp*] ₂ (2.5 mol%)	DCE	AgSbF ₆	Kein Umsatz
4	[RhCl ₂ Cp*] ₂ (2.5 mol%)	DCE	AgSbF ₆	Kein Umsatz
5	[RhCl ₂ Cp*] ₂ (2.5 mol%)	DMF	Cu(OAc) ₂	6 %
6	[RuCl ₂ (Cymol)] ₂ (2.5 mol%)	DMF	Cu(OAc) ₂	13 %

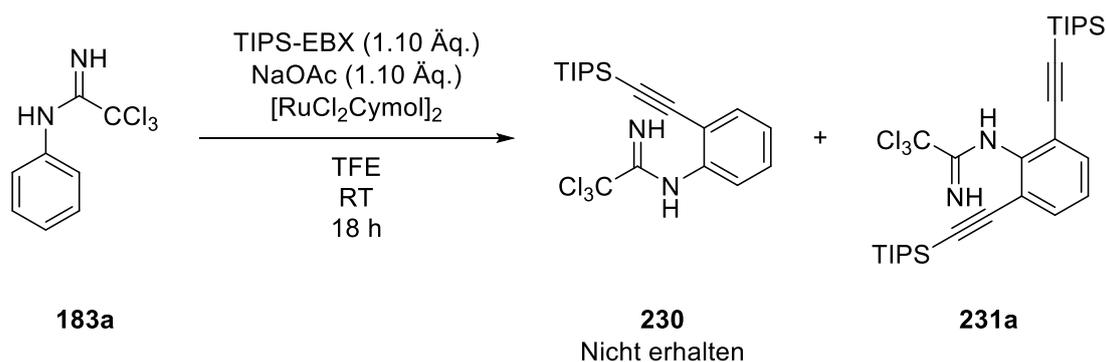
Mit NaOAc und Ag(I)-Salz als Additive entsprechend Eintrag **2** und **3** wurde ebenso kein Umsatz erreicht. Die Änderung auf die Rh(II)-Spezies **109** als Katalysator führte zunächst nicht zum Erfolg, wohingegen die Umstellung auf eine literaturbekannte Methode in DMF mit Kupfer(II)Acetat entsprechend Eintrag 5 zu einer geringen Ausbeute von **231a** führte.^[137] Hierbei ist nur das überalkylierte Produkt **231a** beobachtet worden. Durch Umstellung auf

3.2.5 - Dirigierte CH-Alkinylierungen an Trichloracetamidinen

$[\text{RuCl}_2(\text{Cymol})]_2$ **108** konnte die Ausbeute auf 13 % mehr als verdoppelt werden. Trotzdem wurde der direkte Pfad der Optimierung in dieser Richtung nicht weiter verfolgt, da langsame Fortschritte zu erwarten waren.

Für die nächsten Optimierungsschritte wurden Bedingungen gesucht, die kompatibel mit der in Kapitel **3.2.3** beschriebenen Methode zur Synthese von Amidinen sind. Eine solche CH-Aktivierung würde die vorhergehende Bildung der dirigierenden Gruppe erlauben. Diese Methode wurde bei Cheng und Mitarbeitern gefunden und die darauf aufbauenden Optimierungsschritte sind in Tabelle 5 dargestellt.^[88] Diese Methode basiert auf der ortho-dirigierenden Wirkung von Amidinen und wird in Kapitel **2.2.** vorgestellt. Hierbei wird der Aromat mit 2.5 mol% $[\text{RuCl}_2\text{Cymol}]_2$ **108** und TIPS-EBX in Anwesenheit von NaOAc bei Raumtemperatur unter Argon umgesetzt.

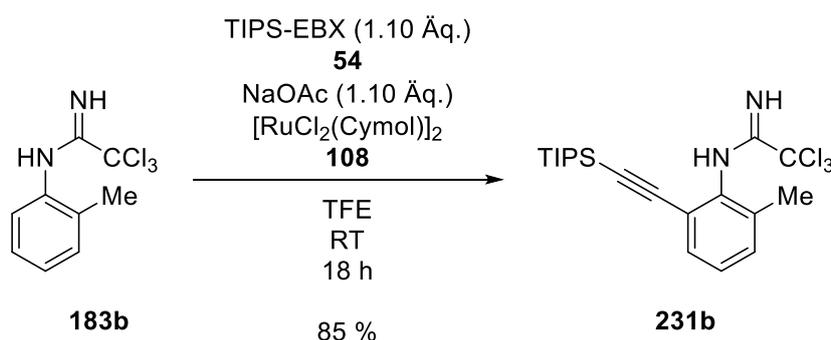
Tabelle 5: Variation der Bedingungen der CH-Aktivierung zu **230** und **231a**. Die Reaktion wurde in 200 μmol Ansatzgröße durchgeführt. a) Reaktion mit KOAc als Base b) Reaktion mit NaOBz als Base c) Reaktion ohne NaOAc; d) Reaktion ohne Katalysator.



Eintrag	Äq. TIPS-EBX	Lösemittel (Konzentration)	Ausbeute (231a)
1	1.10	TFE (0.10 M)	58 %
2	2.00	TFE (0.10 M)	93%
3^{a)}	2.00	TFE (0.10 M)	3 %
4^{b)}	2.00	TFE (0.10 M)	--
5	2.00	TFE (0.05 M)	53 %
6	2.00	TFE (0.20 M)	6 %
7	2.00	HFIP(0.10 M)	75 %
8^{c)}	2.00	TFE (0.10 M)	92 %
9^{d)}	2.00	TFE (0.10 M)	Keine Reaktion

Das Amidin **183a** lieferte in einem ersten Versuch entsprechend Tabelle 5, Eintrag 1 bereits 58 % des doppelt Alkinylierten Produktes **231a**. Solche Überalkinylierungen sind aus der Literatur bekannt und in der Einleitung dieser Arbeit diskutiert.^[97] Das einfach alkinylierte Produkt **230** wurde nicht beobachtet. Auch nach kurzer Zeit wurde per HPLC-MS nur das Produkt **231a** und das Edukt **183a** nachgewiesen. Dies deutet darauf hin, dass die erste Alkinylierung das Produkt für eine zweite CH-Aktivierung weiter aktiviert. Um festzustellen, ob

die Reaktion nur durch das Gruppenübertragungsreagenz **54** begrenzt war, wurden diese auf 2.00 Äquivalente erhöht. Tatsächlich war dies der Fall und mit 2.00 Äquivalenten TIPS-EBX (**54**) konnte die Ausbeute entsprechend Eintrag 2 auf 93 % erhöht werden. Damit erscheint es wahrscheinlich, dass ein einfach alkyliertes Produkt **230** unmittelbar weiter zum doppelt alkylierten Produkt reagiert und **54** hierdurch schnell aufgebraucht wird. Der Austausch der Base zu KOAc (Eintrag 3), oder NaOBz (Eintrag 4) führte zum Kollaps der Ausbeute. Um die Reaktionsbedingungen zu bestätigen, wurden einige Kontrollreaktionen durchgeführt. Senken der Konzentration in TFE auf 50.0 mmol/l bezogen auf das Edukt senkte die Ausbeute auf 53 %, während die Erhöhung auf 200 mmol/l zu einer erheblich verringerten Ausbeute von 6 % führte, wobei 15 % des Eduktes isoliert wurden. Der Rest des Eduktes wurde in unproduktiven Nebenreaktionen verbraucht, die in einem komplexen Gemisch zusammenlagen und sich nicht weiter auftrennen ließen. Eine Änderung des Lösemittels auf Hexafluoroisopropanol (HFIP) senkte die Ausbeute auf 75 %. Ohne Katalysator fand keine Reaktion statt. Ohne Natriumacetat war die Ausbeute nicht signifikant verringert oder erhöht, was den hilfreichen Hinweis gab, dass diese Base zwar die Bildung des Amidins begünstigt, aber nicht die CH-Aktivierung stört.

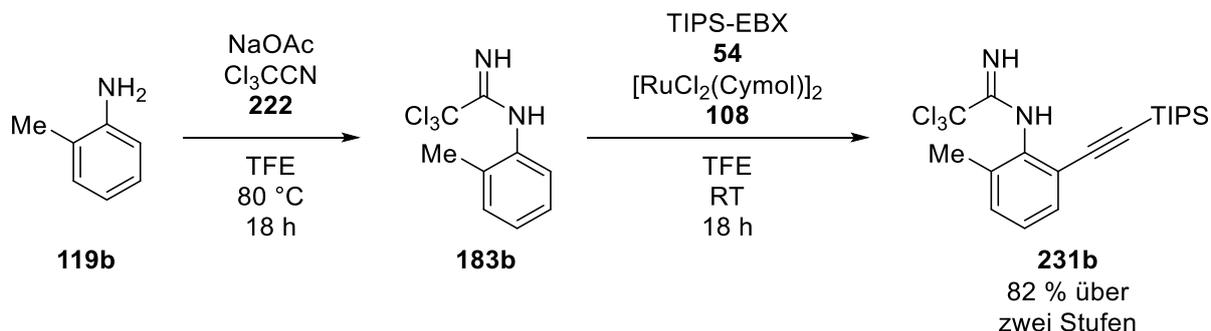


Schema 61: Synthese von **231b** durch CH-Aktivierung mit [RuCl₂(Cymol)]₂. Verwendet werden 1.10 Äquivalente TIPS-EBX (**54**, 1.10 Äq.), NaOAc (1.00 Äq.) und **108** (2.5 mol%) in TFE (100 µM).

Als weiteres Substrat der Reaktion wurde **183b** analog zu **183a** verwendet. Mit diesem Substrat ließ sich die Reaktion mit 1.1 Äquivalenten von TIPS-EBX durchführen. Es wurde mit 85 % eine gute Ausbeute des monoalkylierten Produkts **231b** erhalten. Eine Überalkylierung ist bei *ortho*-substituierten Substraten nicht zu erwarten.

Das nächste Ziel war, die dirigierende Gruppe in einer Eintopfreaktion vor der CH-Aktivierung an das Anilin zu binden. Hierzu wurde entsprechend der beschriebenen Methode *o*-Toluidin **119b** zunächst unter Argon in TFE mit Trichloracetonitril umgesetzt. Es wurden als Lösungsmittel 1.80 mL TFE und 200 µL **222** verwendet. Der Umsatz zum Amidin wurde über HPLC-MS beobachtet und nach vollständigem Umsatz wurde das Gemisch unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Erreichen der Raumtemperatur wurden TIPS-EBX (**54**) und

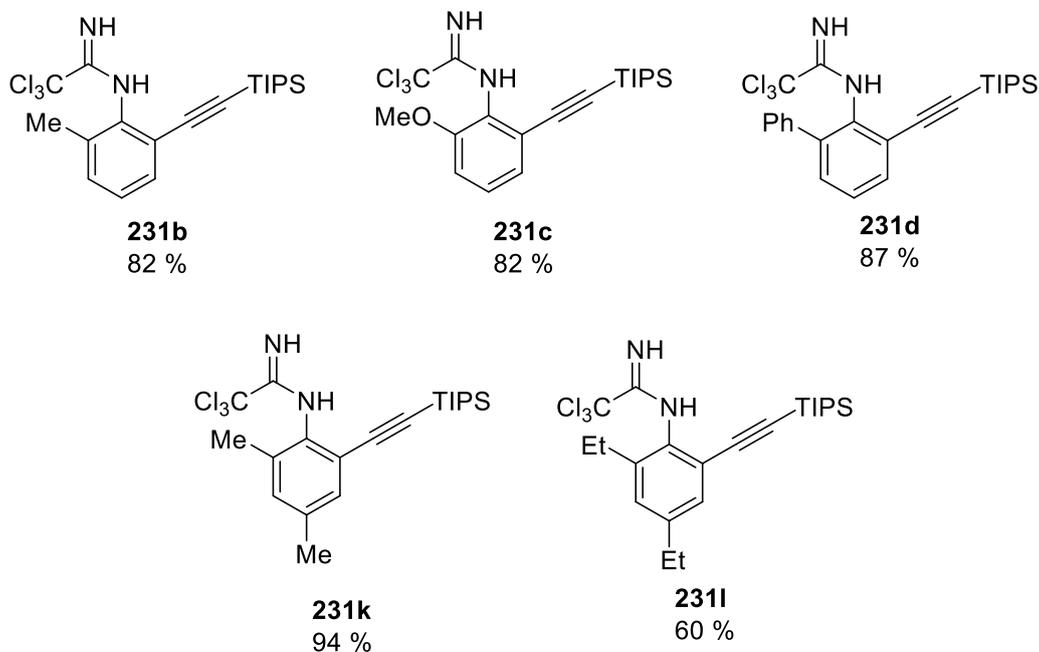
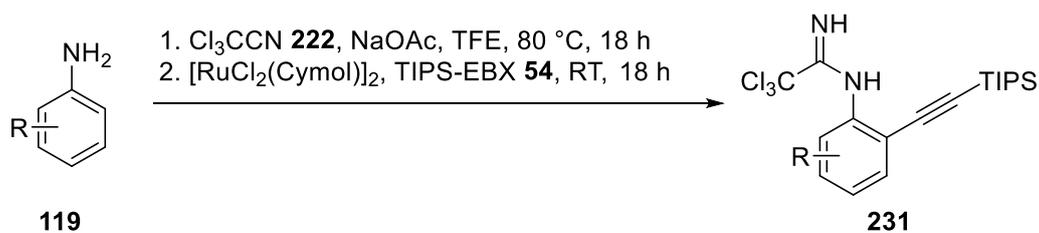
$[\text{RuCl}_2(\text{Cymol})]_2$ (**108**) zugegeben. Auch im Lösemittelgemisch aus Trifluorethanol und Trichloracetonitril konnte **231b** in 82 % in der Tandem-Reaktion isoliert werden.



Schema 62: Tandemreaktion zu **231b**. Im ersten Schritt wird NaOAc (1.00 Äq.) in einem Gemisch aus TFE und **222** (9:1 (v:v), 100 mM) verwendet. Im zweiten Schritt sind es TIPS-EBX (**54** 1.10 Äq) und Katalysator (**108**, 2.5 mol%)

Die Reaktion konnte auf weitere Substrate angewendet werden. Die erfolgreichen Produkte sind in Schema 63 aufgeführt. So konnte das elektronenreichere **231c** in 82 % isoliert werden. Das *ortho*-phenylsubstituierte **119d** lieferte 81 % des alkinylierten Produkts **231d**.

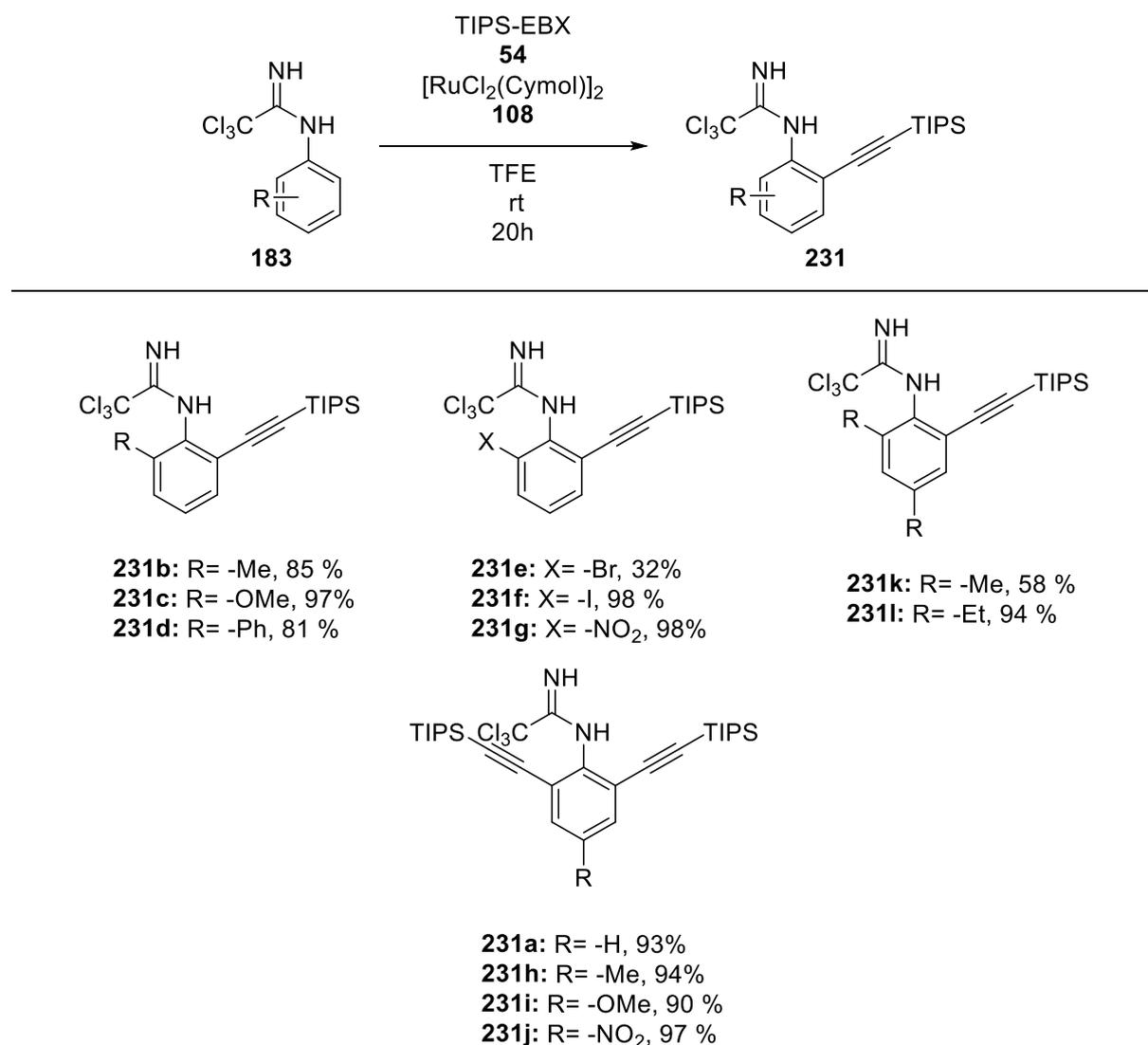
Auch die *ortho-para*-dialkyl substituierten Produkte **231k** und **231l** konnten erhalten werden. Das synthetisierte **231l** lieferte hierbei eine geringere Ausbeute von 60 % als **231k** mit 94 %. Wurde die Tandemreaktion mit elektronenärmeren Substraten **119e-g** durchgeführt, konnten keine Produkte isoliert werden. Gleiches gilt für freies Anilin (**119**) und *para*-substituierte Aniline wie **119h-j**. Diese Substrate mussten zunächst zu den Amidinen umgesetzt und diese isoliert werden, bevor die CH-Aktivierung erfolgreich durchgeführt werden konnte.



Schema 63: Eintopfsynthese zu alkylierten *N*-Aryl-trichloracetamidinen aus Anilinen. Die Synthesen wurden in einer Ansatzgröße von 200 μmol durchgeführt. Reaktionsgröße: Anilin (**119**, 200 μmol , 1.00 Äq.t), NaOAc (1.00 Äq.), TIPS-EBX (**54**, 1.10 Äq.) und $[\text{RuCl}_2(\text{Cymol})]_2$ (**108**, 2.5 mol%) in TFE: Cl_3CCN (9:1 (v:v), 100 μM).

Die erarbeitete Methode zur CH-Aktivierung von Amidinen wurde auf die vorher isolierten Amidine **183a-183l** angewendet, um **231a-231l** zu erhalten. Hierbei wurden für *ortho*-substituierte Substrate 1.10 Äquivalente TIPS-EBX verwendet. Substrate mit zwei freien *ortho*-positionen wurden mit zwei Äquivalenten TIPS-EBX umgesetzt. Zum Vergleich der Ausbeuten von einzelnen Reaktionen wurden auch Produkte aus der Tandemreaktion in dieser zweistufigen Synthese dargestellt. Die erfolgreichen Ausbeuten dieser Reaktion sind in Schema 64 aufgeführt.

3.2.5 - Dirigierte CH-Alkinylierungen an Trichloracetamidinen

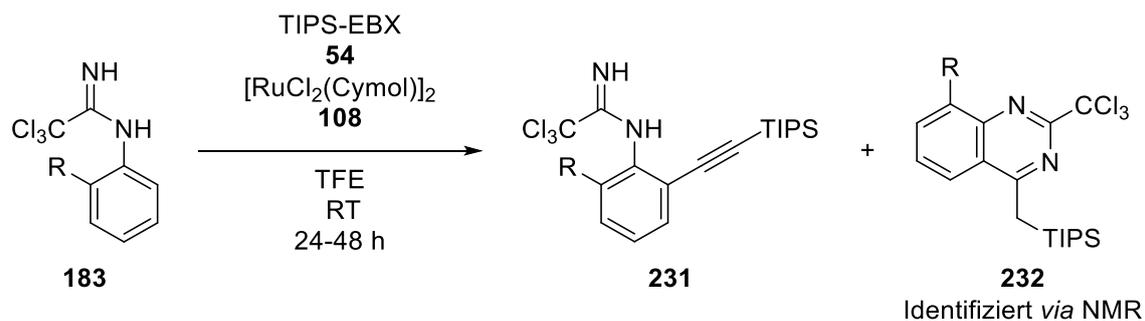


Schema 64: Substratbreite der CH-Aktivierung der Trichloracetamide. Allgemeine Reaktionsbedingungen: 100 μ mol *N*-Aryl-2,2,2-trichloracetaminidin (**183**), [RuCl₂(Cymol)]₂ (**108** 2.5 mol%), TIPS-EBX (**54** 1.10 Äq.) in TFE (100 μ M). Für *ortho*-unsubstituierte Substrate wurde mehr TIPS-EBX verwendet (2.20 Äq.)

Für die Substrate, die eine Eintopfsynthese erlauben, ist diese durch den fehlenden Isolierungsschritt bei ähnlicher Ausbeute als effektiver zu betrachten.

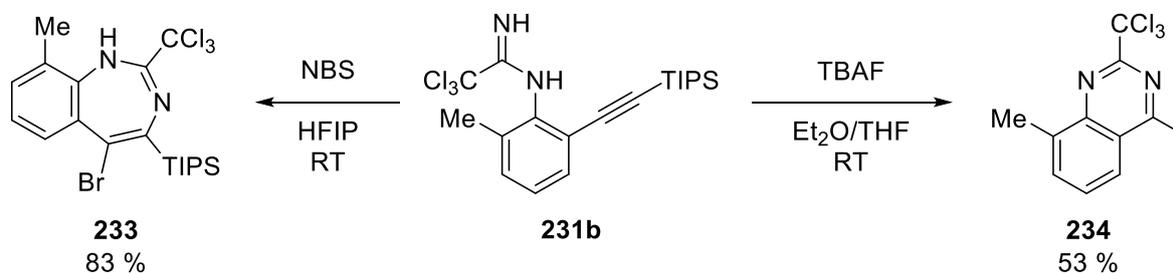
Die meisten Ausbeuten der CH-Alkinylierung sind im guten bis sehr guten Bereich. Ausnahmen bilden das *ortho*-Brom substituierte Produkt **231e** mit 32 % isolierter Ausbeute und das 2,4-Dimethyl-Substrat **231k** mit 58 %.

Lässt man die Reaktion aus Schema 64 und Schema 63 lange nach Beendigung der CH-Aktivierung weiterlaufen, erhält man Chinazolin-Derivate, die nicht trivial vom Produkt **231** isoliert werden können.



Schema 65: Ergebnis der CH-Aktivierung mit erhöhter Reaktionsdauer. Die Struktur des Produktes wurde aus dem $^1\text{H-NMR}$ des Gemisches bestimmt. Die Produkte konnten chromatographisch nicht getrennt werden.

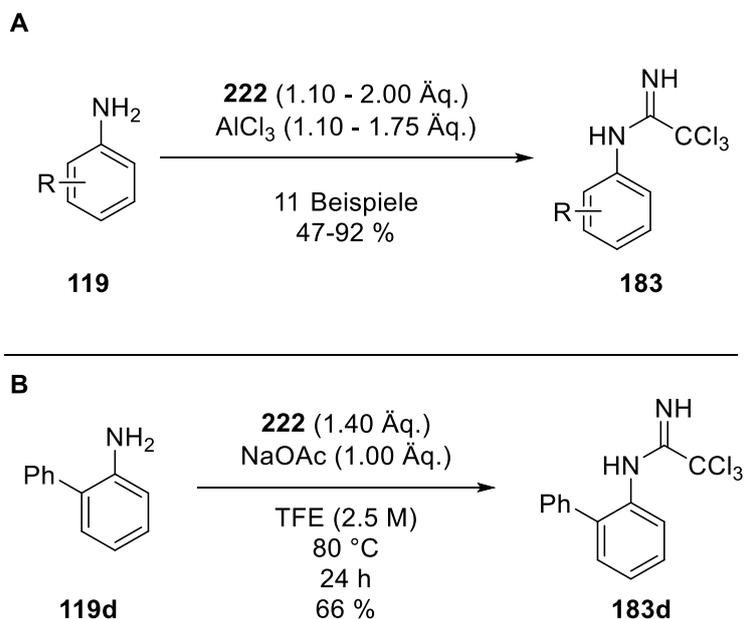
Das *ortho*-Methyl-substituierte Produkt **231b** wurde mit NBS zum Benzodiazepin-derivat **233** umgesetzt. Setzt man TBAF ein, wird die Verbindung TIPS-entschützt und schließt zum 6-Ring **234**. Solche Bausteine stellen einen Weg zur Synthese biologisch aktiver Substanzen dar.^[138]



Schema 66: Derivatisierungen von **231b** zu bicyklischen Verbindungen **233** und **234**.

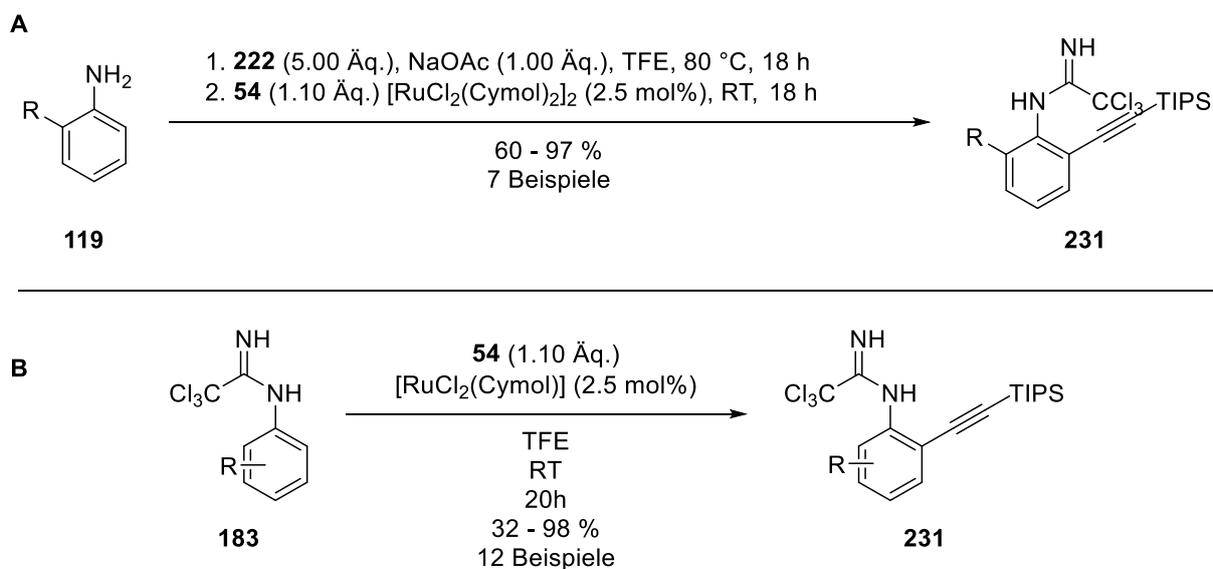
3.2.6 - Zusammenfassung zu amidin-dirigierten CH-Alkinylierungen

Es wurden Bedingungen gefunden, die sowohl *in-situ* als auch in einem Verfahren mit mehreren Reaktionsschritten die Bildung von Amidinen gefolgt von der dirigierten *ortho* Alkinylierung von Anilinen erlauben.



Schema 67: Synthesemethoden zu Amidinen aus Anilinen **A**: Umsetzung mit AlCl_3 ; **B**: Umsetzung von **119d** mit Cl_3CCN und NaOAc .

Für die Alkinylierung der Amidine wurden CH-Aktivierungsbedingungen gefunden, die sowohl eine Aktivierung der isolierten Amidine als auch *ortho*-substituierter Aniline nach der Bildung der Amidine in einer Eintopfsynthese erlauben.



Schema 68: **A**: Eintopfsynthese zur Bildung des Amidins und der *ortho*-dirigierten CH-Alkinylierung aus Anilinen, **B**: *Ortho*-dirigierte CH-Alkinylierung von vorgebildeten Amidinen.

3.2.7 Ausblick zu Amidin-dirigierten CH-Alkinylierungen

Die Substratbreite der Alkinylierungen sollte es ermöglichen, mit den erhaltenen Substraten weitere Umsetzungen neben den bereits gezeigten Zyklisierungen durchzuführen. Die hergestellten Alkine sollten auch als Substrate für [2+3]-Zykloadditionen dienen können, wodurch sich weitere Möglichkeiten zum Aufbau von heterozyklischen Verbindungen ergeben.^[139]

Als nächste synthetische Stufe wäre die Hydrolyse des Amidins sinnvoll, um *ortho*-alkinylierte Aniline zu erhalten.

Die vorgestellten Zyklisierungsreaktionen könnten in der Zukunft auf weitere Substrate angewendet werden, um eine größere Bandbreite an verschiedenen substituierten Polyzyklischen Systemen zu erhalten. Einige Substituenten wie Halogenide könnten ihrerseits für weitere Reaktionsschritte genutzt werden.

Aktuell befindet sich zu den Arbeiten in diesem Kapitel ein Manuskript eines Zeitschriftenaufsatzes in Arbeit.

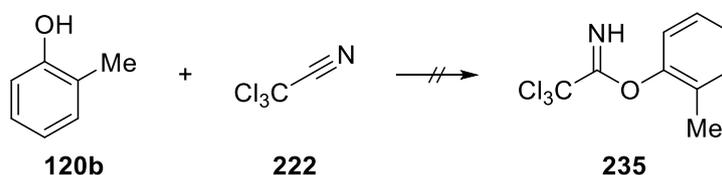
3.3 - Imidate als dirigierende Gruppen in CH-Aktivierungen

Als Alternative zu Amidinen bieten sich auch Imidate als dirigierende Gruppe an. Diese sind im Allgemeinen anfälliger für Hydrolyse, was eine Entfernung der Gruppe nach erfolgter CH-Aktivierung erleichtern könnte. Es galt also, die Synthese der Imidate entweder *in-situ* oder in einer mehrstufigen Synthese mit stabiler Isolierung als Zwischenschritt zu erreichen. Wünschenswert wäre hierbei, Bedingungen zu finden, die *in-situ* die dirigierende Gruppe in das Molekül einführen könnten, bevor die CH-Aktivierung durchgeführt wird.

3.3.1 - Synthesen von Imidaten

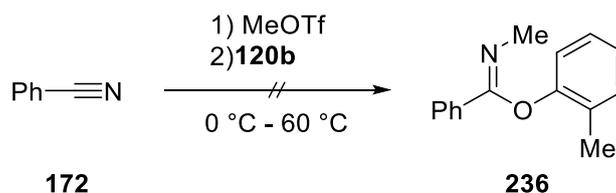
Zunächst wurde nach Methoden zur Synthese von Imidaten als dirigierende Gruppen gesucht. Hierzu wurde zunächst versucht, nach klassischen Reaktionsbedingungen mit starken Brønstedt-Säuren Nitrile zu aktivieren und durch einen nukleophilen Angriff mit Alkoholen O-Aryl-Imidate zu erhalten. Als erstes Substrat wurde hierfür *o*-Kresol (**120b**) gewählt.

Tabelle 6: Untersuchung saurer Bedingungen zur Synthese von O-Arylimidaten. In den meisten Fällen wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten.



Eintrag	Reagenz	Lösemittel
1	AlCl ₃	keins
2	HBF ₄	Et ₂ O
3	TfOH	CHCl ₃
4	TfOH	Toluol
5	HCl	Et ₂ O

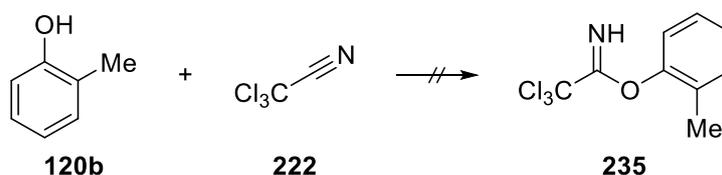
Zunächst wurden Aluminium(III)chlorid, Tetrafluoroborsäure, Trifluormethansäure und Salzsäure in Ether angewendet, führten aber nicht zum gewünschten Produkt. Zur Übersicht sind diese Reaktionen in Tabelle 6 aufgeführt. Ein Versuch, durch Einsatz von Methyltriflat ein *N*-methyliertes Produkt **236** entsprechend Schema 69 zu erhalten, schlug ebenso fehl.



Schema 69: Syntheseansatz zu *N*-methylierten Imidaten.

Da diese säurevermittelten Herangehensweisen allesamt fehlgeschlagen waren, wurden einige basische Varianten getestet. Die untersuchten Bedingungen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: : Untersuchung basischer Bedingungen zur Synthese von *O*-Aryl-Imidaten. Die Reaktionen führten nicht zum gewünschten Produkt. Alle Reaktionen wurden in 200 μmol Ansatzgröße durchgeführt.



Eintrag	Reagenz	Lösemittel
1	NaH	THF
2	DBU	DCM
3	NEt ₃	Toluol

Keine dieser Methoden führte zu isolierbaren Ausbeuten des gewünschten Produktes **235**. Auch unter Einsatz von DBU, einer Standardmethode aus der Literatur konnte diese Zielverbindung nicht erhalten werden.^[134] Stattdessen wurden komplexe Produktgemische erhalten. Möglich sind hier elektrophile Substitutionen am Aromaten.

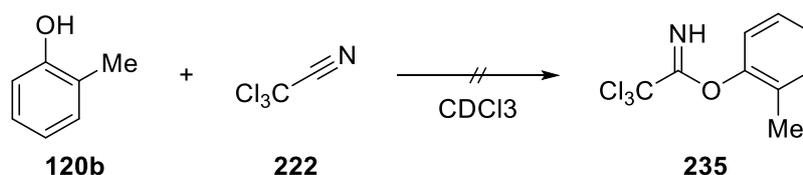
Um festzustellen, ob das Imidat unter den gegebenen Bedingungen jeweils nur intermediär gebildet wird und wieder zerfällt, wurde nach Möglichkeiten gesucht, die Reaktionen im Verlauf zu beobachten. Da die untersuchten Bedingungen starke Säuren und Basen verwenden, konnte nicht auf REACTIR zurückgegriffen werden.

Die Reaktion mit Trichloracetonitril und verschiedenen Säuren wurde im NMR-Maßstab als Modellsystem erprobt und *via* NMR beobachtet. Hierzu wurde initial **120b** unter Verwendung der Brønstedt-Säuren HBF₄ und TFOH mit Nitril **222** zur Reaktion gebracht. Die verschiedenen Bedingungen sind in Tabelle 8 aufgeführt. Unter keiner dieser Bedingungen ließen sich nennenswerte Änderungen der Spektren beobachten. Auch die analoge Reaktion mit Benzonnitril führte zu keinem Ergebnis.

Da sich keine Methoden zur Synthese dieser Verbindungen aus der Literatur finden ließen, wurde auf die Synthese von *O*-Aryl-Imidaten verzichtet und Benzylimidate in den Fokus genommen.

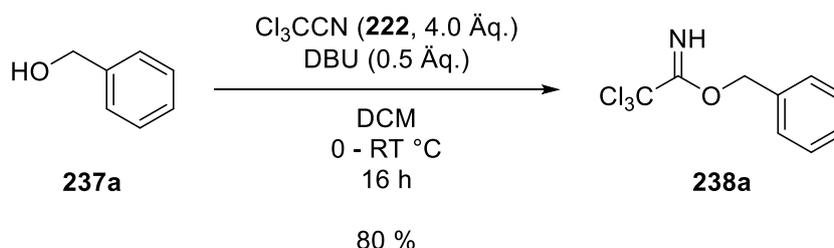
3.3.1 - Synthesen von Imidaten

Tabelle 8: Umsetzungen von Kresol in deuterierten Lösungsmitteln, durchgeführt in 50 µMol Ansatzgröße zur Beobachtung *via* NMR.



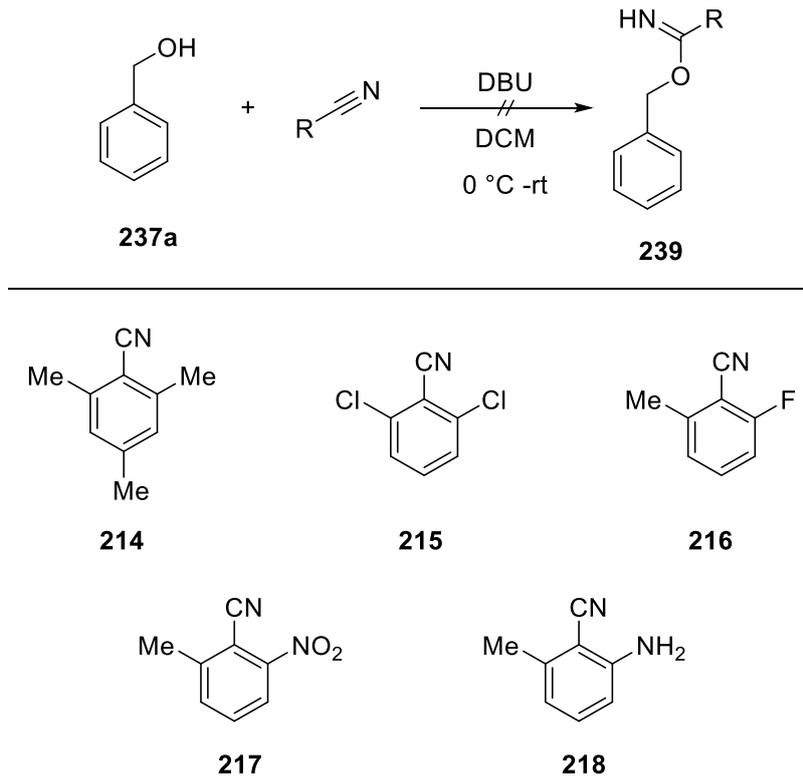
Eintrag	Reagenz
1	Keins
2	AcCl
3	HCl/Et ₂ O
4	TfOH
5	HBF ₄

Aus Benzylalkoholen mit Trichloracetonitril unter Standardbedingungen in Dichlormethan mit substöchiometrischen Mengen Diazabicykloundecen konnten Benzylimidate entsprechend Schema 70 in guter Ausbeute von 80 % synthetisiert werden.^[134]



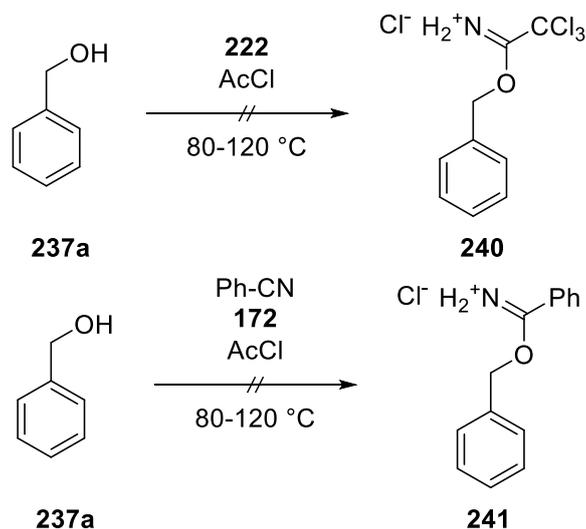
Schema 70: Synthese von Benzylimidat **238a** mit DBU.

Mit 2,4,6-trimethylbenzonitril **214** konnte unter den gleichen Bedingungen mit Alkoholen die erwünschte Reaktion nicht beobachtet werden und das Nitril wurde bei Umsetzung teilweise zurückgewonnen. Dies deutet darauf hin, dass das elektronenreiche und sterisch gehinderte Nitril in seiner Reaktivität gehemmt ist. In Schema 71 sind alle die Nitrile angegeben, die unter entsprechenden Bedingungen eingesetzt wurden, um weitere Imidate zu erhalten. Keine dieser Reaktionen führte zum Erfolg. Das günstigere, weniger giftige Acetonitril konnte vermutlich wegen des fehlenden Elektronenzugs nicht verwendet werden, um ein Benzylimidat zu generieren. Gleiches gilt für das elektronenärmere 2,6-Dichlorobenzonitril **215** sowie die anderen vorher ausgesuchten Kandidaten **216-218**. Zu diesen Nitrilen wurden wiederum weitere Reaktionen von Marvin Janßen im Rahmen eines Forschungspraktikums durchgeführt.



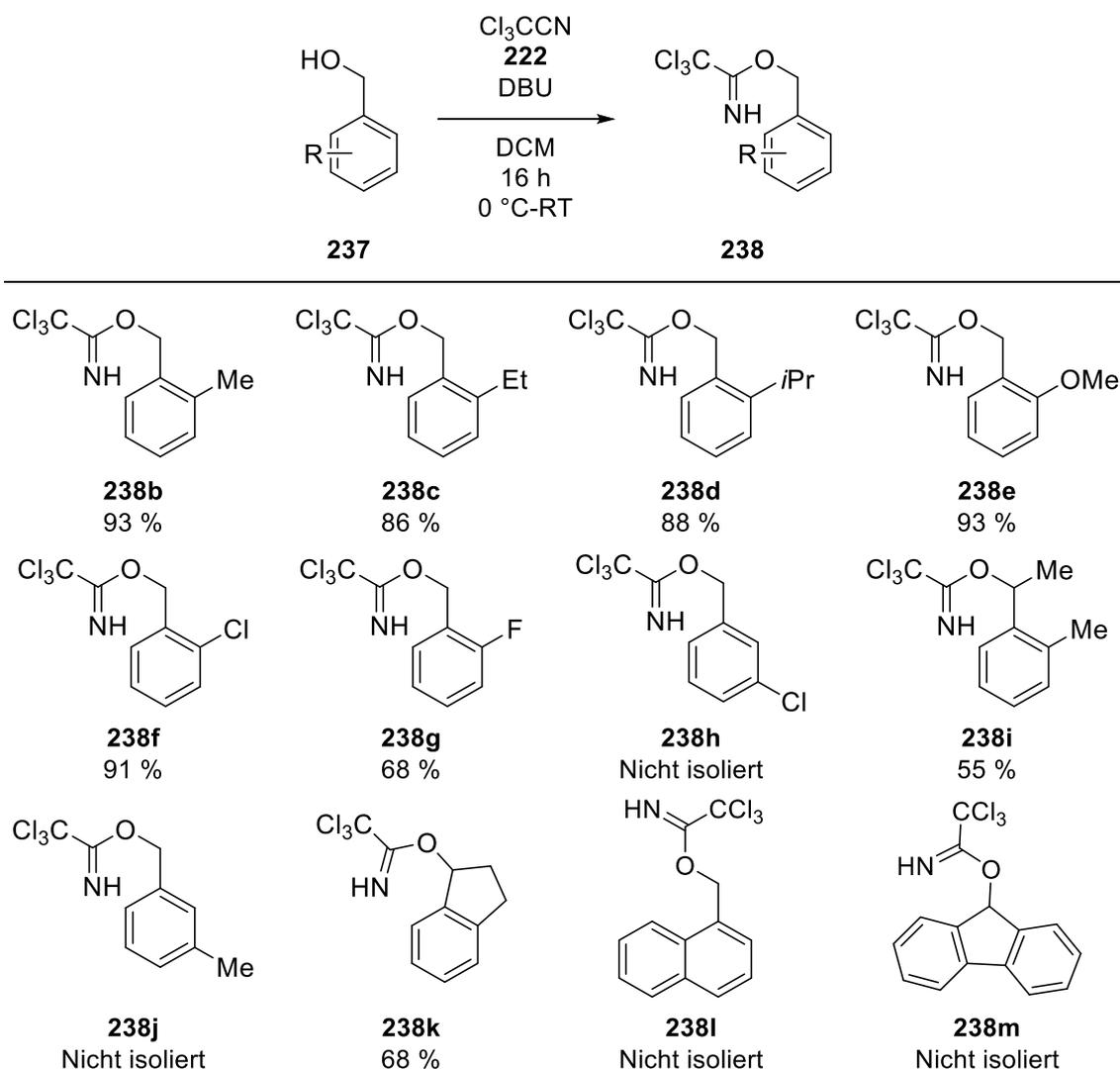
Schema 71: Versuche mit anderen Nitrilen als Trichloracetonitril. Nitrile **214-218** wurden von Marvin Janßen im Rahmen eines Forschungspraktikums erprobt.

Außerdem wurde versucht, die stabileren Benzylimidate säurevermittelt zu erhalten. Um wasserfreien Chlorwasserstoff zu erhalten, wurde hierbei Trichloracetonitril mit Benzylalkohol unter Zugabe von Acetylchlorid erhitzt.



Schema 72: Versuche säurevermittelte Umsetzung von Nitrilen mit Benzylalkohol. Die Reaktion wurde jeweils mit einem Überschuss an AcCl und äquimolaren Mengen des Alkohols und Nitrils durchgeführt.

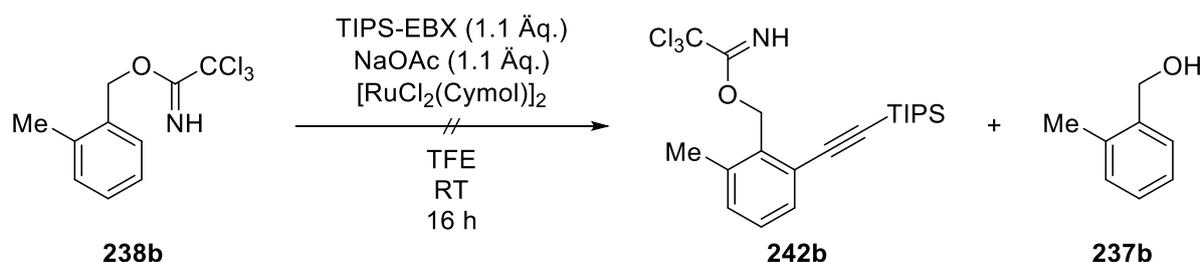
Mit der Standardmethode mit DBU in DCM konnten einige Trichloracetimidate synthetisiert werden. Hierzu mussten einige Benzylalkohole durch Reduktion erhalten werden. Die erhaltenen Verbindungen mit Ausbeuten sind in Schema 73 angegeben.



Schema 73: Mit der Standardmethode mit DBU hergestellte Benzylimidate **238**. Die Reaktionen wurden mit dem jeweiligen Benzylalkohol (**237**, 1.00 Äq.), **222** (5.00 Äq.) und DBU (0.70 Äq.) in DCM (1.0 M) durchgeführt.

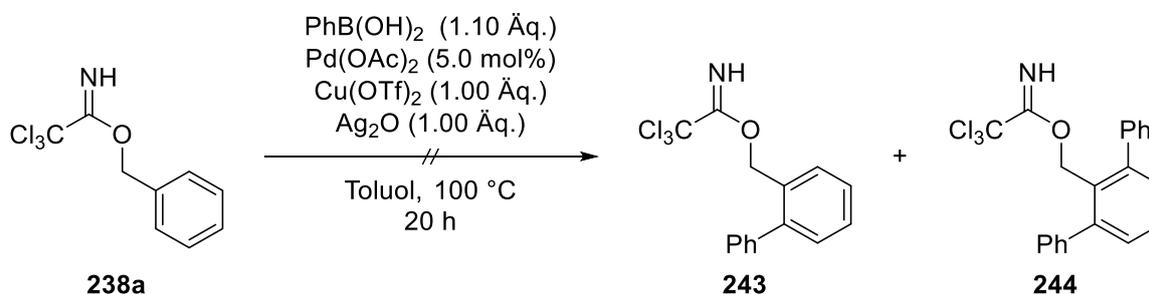
Ortho-alkylsubstituierte Benzylalkohole konnten durchweg in guten Ausbeuten zu Imidaten **238b-238d** umgesetzt werden. Auch das *o*-Methoxy-derivat **238e** konnte mit 93 % Ausbeute isoliert werden. *o*-Chlorid **238f** wurde mit 91 % in sehr guter Ausbeute isoliert, während die Ausbeute des *o*-Fluorids **238g** mit 68 % etwas geringer ausfiel. Für das bityclische Produkt **238k** war die Ausbeute mit 68 % ähnlich, aber weiterhin im nützlichen Bereich. **238i** wurde in mittelmäßiger Ausbeute von 55 % isoliert, was auf die verringerte Stabilität gegenüber Hydrolyse zurückzuführen ist, die aus der erhöhten Substitution an der benzylicchen Position resultiert. Aus *meta*-substituierten Benzylalkoholen ließen sich auf diesem Weg keine Trichloracetimidate isolieren.

3.3.2 - CH-Aktivierung von Imidaten



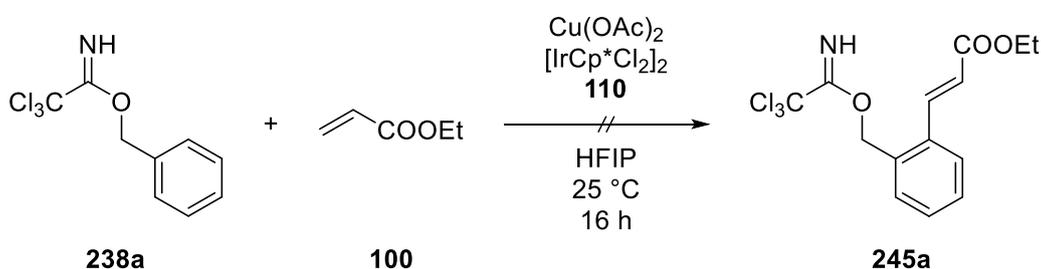
Schema 74: Ansatz zur Alkinylierung von **238b** unter Bedingungen analog zur CH-Aktivierung aus Kapitel 3.2.

Als Nächstes wurde eine einfache, klassische CH-aktivierende Methode mit Phenylboronsäure zu **243** oder **244** erprobt. Die Bedingungen sind in Schema 75 angegeben. Diese Reaktion führte zu einem komplexen Gemisch von Zersetzungsprodukten wie dem freien Benzylalkohol **237a**.



Schema 75: Erprobte Synthese von **244** durch CH-Aktivierende Arylierung von **238a**.

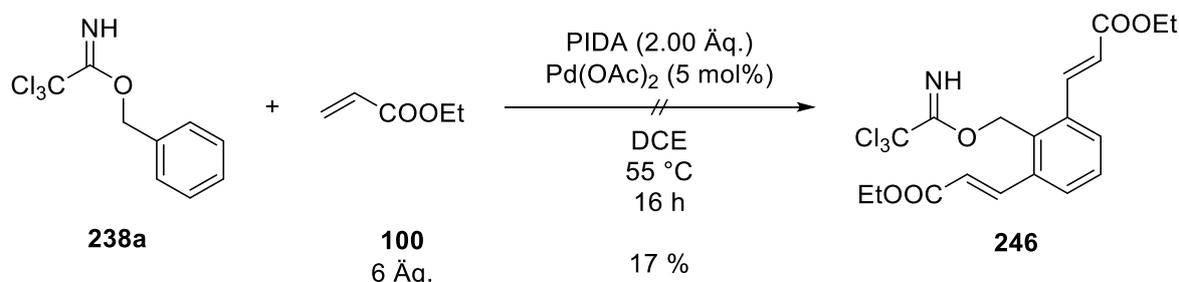
Eine weitere nützliche Variante der CH-Aktivierung stellt die Umsetzung mit Acrylaten dar. Hierzu sind in der Literatur verschiedene Methoden bekannt. Zunächst wurde wegen der Instabilität der Benzylimidate eine Methode bei Raumtemperatur gesucht. Da viele CH-Aktivierungen allerdings in sauren oder anderweitig reaktiven Lösungsmitteln ablaufen, war die Auswahl hierbei stark eingeschränkt. Als Beispiel für eine effektive CH-Aktivierung wurde mit $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ **110** in Hexafluoroisopropanol (HFIP) ausgewählt. Diese führte aber zur Zersetzung des Edukts.^[90]



Schema 76: Erster Ansatz zur CH-aktivierenden Alkenylierung von **238a** zu **245a**.

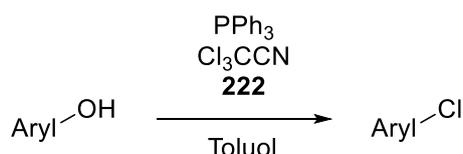
Da die klassische Aktivierung des Katalysators für CH-Aktivierungen durch Koordination mit Säuren somit als Strategie nicht zur Verfügung stand, mussten andere Methoden zur Aktivierung der Reaktanden gefunden werden. Die Fujiwara-Moritani-Reaktion stellt eine

verhältnismäßig simple Methode zur CH-Aktivierung dar. Diese Reaktionen laufen meist bei hohen Temperaturen und in Anwesenheit von Säuren ab. Sie erfordern ein Additiv, das den Katalysator nach der Reaktion wieder oxidiert. Solche Additive können anorganische Salze sein, es sind aber auch Varianten mit organischen Oxidantien und insbesondere mit Iodanen bekannt. Weiterhin ist in der Literatur bereits gezeigt worden, dass PIDA (**35**) genutzt werden kann, um Doppelbindungen für Substitutionsreaktionen zu aktivieren.^[29,141]



Schema 77: Erster Versuch zur Iodan-aktivierten Fujiwara-Moritani-Reaktion von **238a**. Die Reaktion wurde in einer Größe von 100 µMol durchgeführt.

Wurde eine Fujiwara-Moritani-artige Reaktion bei höheren Temperaturen durchgeführt, wurden in großen Mengen Abbauprodukte des Edukts, aber auch der alkenylierten Spezies identifiziert. Neben der Hydrolyse konnte das *ortho*-alkenylierte Benzylchlorid **247b** per Massenspektrometrie und NMR nachgewiesen werden. Hierzu ist ein Vergleich der ¹H-NMR Spektren in Abbildung 16 gezeigt. Entsprechende Reaktionen werden normalerweise Appel-artig in einem System mit Triphenylphosphin in Toluol durchgeführt.^[142] Dieses Produktgemisch war nicht trivial aufzutrennen und wegen der geringen Gesamtausbeute erschien die aufwendige Isolierung ineffizient. Es musste also ein Weg gefunden werden, die Reaktion bei schonenderen Bedingungen durchzuführen und Nebenreaktionen zu unterdrücken.

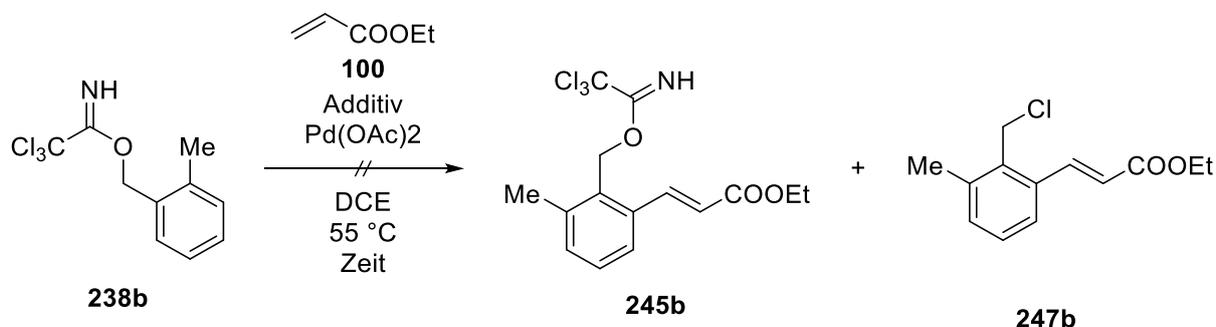


Schema 78: Allgemeine Struktur zur Chlorierung mit **222**. Diese Methode ist für Allyl- und Arylalkohole bekannt.^[142]

Neben der Umlagerung des Imidats stellte der Verlust des Acrylats durch Polymerisation ein Problem dar. Diesem wurde zunächst entgegengewirkt, indem dessen Äquivalente erhöht wurden. Aus der Literatur sind Methoden zur Aktivierung von Acrylaten mit Diacetoxyiodbenzol (PIDA, **35**) bekannt.^[141] Durch die Aktivierung des Acrylats sollte sich eine schonendere Möglichkeit zur CH-aktivierenden Alkenylierung ergeben, die mit dem Imidat als dirigierende Gruppe kompatibel ist. In einem ersten Ansatz wurde versucht, mit PIDA als Aktivator und Oxidans die CH-Aktivierung von **238b** und Ethylacrylat (**100**) durchzuführen. Hierbei wurden auch bei niedrigeren Temperaturen viele Nebenprodukte frei, insbesondere ist hierbei wieder

das Nebenprodukt **247b** hervorzuheben sowie die Problematik des polymerisierten Acrylats. Dieses machte die Aufarbeitung des Reaktionsgemisch anspruchsvoll bis unmöglich, wenn die Polymerisation zu weit fortgeschritten war. Dies war vor Allem bei langen Reaktionszeiten und hohen Temperaturen der Fall.

Tabelle 10: Anfängliche Optimierungen der Reaktion von **239b** mit Ethylacrylat **100**. Verbindung **247b** wurde in allen Reaktionen detektiert und war nicht trivial von **245b** zu isolieren.



Eintrag	Zeit	Additiv	Äq. 100	245b	247b
1	24 h	Ag(OAc) (2.0)	6.0	Keine	Keine
2	24 h	PIDA (35) (2.0)	12	43 %	Spur im NMR
3	24 h	PIDA (35) (2.5)	6.0	45 %	Spur im NMR
4	18 h	PIDA (35) (2.0)	6.0	53 %	25 %

Nebenprodukt **247b** wurde in allen Ansätzen mit ausreichender Ausbeute neben **245** erhalten und ließ sich nicht quantitativ abtrennen. Es kann aber als Abbauprodukt aus der gewünschten Reaktion betrachtet werden. Im GC-MS konnte per EI (70 eV) das Produkt mit einer Masse von $m/z = 363$ mit dem entsprechenden charakteristischen Isotopenmuster für drei Chloratome neben einem Nebenprodukt mit $m/z = 238$ mit einem Isotopenmuster entsprechend einem Chloratom detektiert werden. Dies, zusammen mit einer neuen Methylengruppe im NMR wurde als Anhaltspunkt für das Umlagerungsprodukt **247b** gewertet. Dies entsteht unter Hitze durch Umlagerung des Produkts **245b** und zeigt im NMR ein charakteristisches Signal in Form eines Singulett bei 4.73 ppm.

In Abbildung 16 sind die betreffenden Teile der NMR-Spektren gegeneinander aufgetragen. Es ist gut zu erkennen, dass im NMR-Spektrum von **247b** das Signal des Imino-Protons aus **245b** nicht zu erkennen ist. Ebenso ist das Signal der Methylenprotonen weiter ins Hochfeld verschoben.

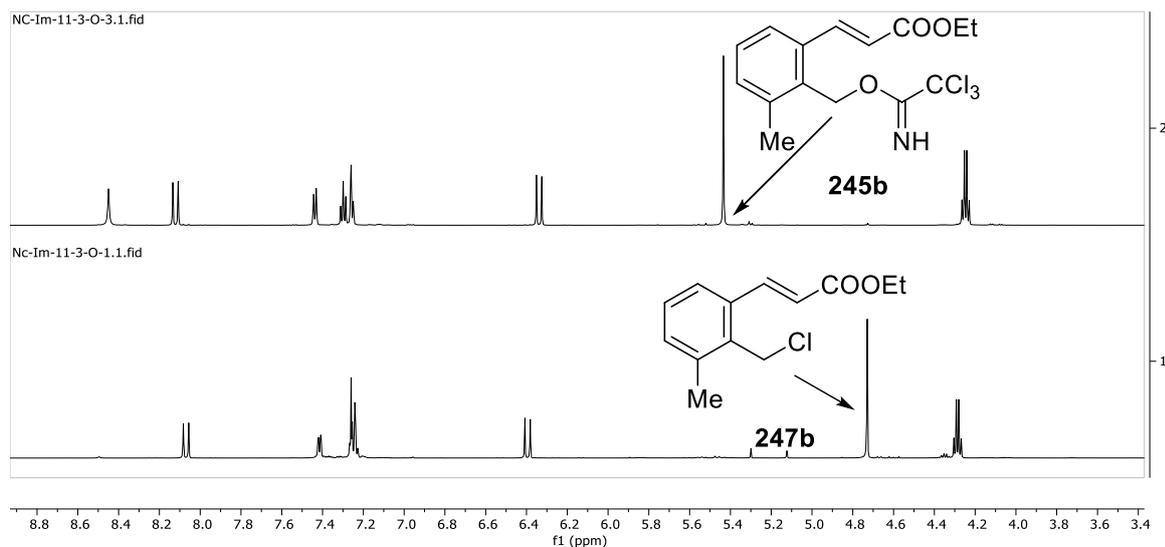
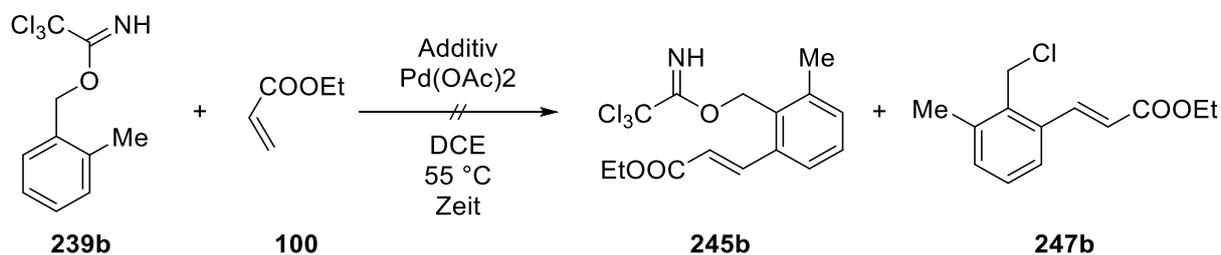


Abbildung 16: Vergleich der NMR-Spektren von **245b** und **247b**. Die geänderte Verschiebung der Methylengruppe nach der Umlagerung ist klar zu erkennen.

In weiteren Optimierungsschritten wurde versucht, den Katalysator zu variieren um ein effizientes System zu erhalten und durch mögliche niedrigere Temperaturen die Bildung des Nebenprodukts **247b** zu unterdrücken. Hierzu wurden verschiedene Palladiumquellen ebenso erprobt wie Katalysator/Ligand-Systeme. Tabelle 11 sind diese Schritte aufgezeigt. Es zeigte sich, dass bei einer verringerten Reaktionszeit von 3 h das bisherige System mit Palladium(II)acetat eine größere Ausbeute von 57 % lieferte, während die Ausbeute des Nebenproduktes **247b** gesenkt wurde. Ersetzen des Katalysators durch $\text{Pd}_2(\text{dba})\text{CHCl}_3$ führte entsprechend Tabelle 11, Eintrag 2 zu einer leicht verringerten Ausbeute von 55 % und der Bildung mehrerer Nebenprodukte, wodurch die Reaktionsmischung insgesamt komplexer wurde. PdCl_2 , Pd/C , $\text{Pd}(\text{acac})_2$ und $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, beschrieben in Tabelle 11, Einträge 3-7 führten nicht zum Produkt und ergaben komplexe Reaktionsmischungen mit einer Vielfalt an Nebenprodukten. (vergleiche Tabelle 11, Eintrag 10). In allen Reaktionsbedingungen wurden Nebenprodukte beobachtet. Einige waren in komplexen Gemischen schlecht zu identifizieren. Identifiziert wurde neben **247b** auch **237b** als Hydrolyseprodukt des Imidates.

3.3.2 - CH-Aktivierung von Imidaten

Tabelle 11: Variationen Am Katalysatorsystem und Additiven. Reaktionen wurden in 200 μmol Ansatzgröße durchgeführt. Von **100** wurden 20 Äquivalente eingesetzt.



Eintrag	Zeit (h)	Additiv	Katalysator	Ausbeute 245b	Ausbeute 247b
1	3	PIDA (35) (1.20 Äq.)	Pd(OAc) ₂	57 %	9 %
2	4	PIDA (35) (1.20 Äq.)	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	55 %	Spur im NMR
3	4	PIDA (35) (1.20 Äq.)	PdCl ₂	Spuren (APCI-MS)	--
4	16	PIDA (35) (1.20 Äq.)	Pd/C (1 mol%)	Spuren (APCI-MS)	--
5	3	PIDA (35) (1.20 Äq.)	Pd/C (5 mol%)	Spuren (APCI-MS)	--
6	18	PIDA (35) (1.20 Äq.)	Pd(acac) ₂	Spuren (APCI-MS)	--
7	3	PIDA (35) (1.20 Äq.)	Pd(dppf)Cl ₂	--	--
8	4	PIFA (36) (1.20 Äq.)	Pd(OAc) ₂	--	--
9	16	PIDA (35) (1.20 Äq.)/ <i>p</i> -TsOH (0.90 Äq.)	Pd(OAc) ₂	--	--
10	3	PIDA (35) (1.20 Äq.)	Pd(OAc) ₂ /Bipy	--	--
11	72	PIDA (35) (1.20 Äq.)	Pd(OAc) ₂	Spuren (APCI-MS)	--

Wurde das Additiv PIDA wie in Eintrag 8 beschrieben durch PIFA ersetzt, kollabierte die Ausbeute wiederum. Der Einsatz von *para*-Toluolsulfonsäure zum Bilden einer aktivierten Katalysatorspezies führte zur unkontrollierten Hydrolyse von **245b**. Mit Bipyridin als Ligand konnte nicht nur kein Produkt isoliert werden, es wurden auch viele Nebenprodukte gebildet

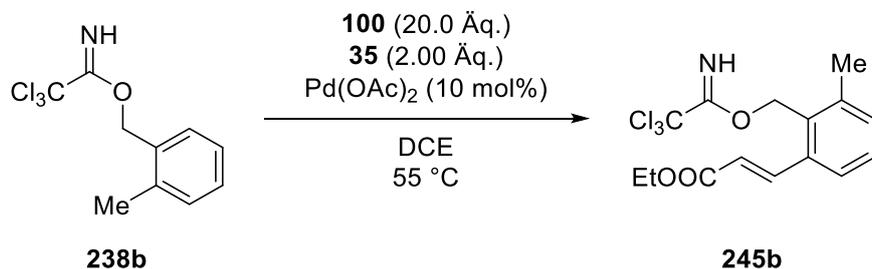
Neben der Wirkung als Oxidans ist es möglich, dass **35** analog zu Anwendungen in der Literatur einen aktivierten Komplex mit dem Acrylat bildet, der leichter mit dem CH-Aktivierungskomplex reagieren kann. Diese Aktivierung würde niedrigere Reaktionstemperaturen erlauben. Allerdings beschleunigt eine Aktivierung des Acrylats auch mögliche Polymerisation oder andere unproduktive Nebenreaktionen.^[28,31,143]

Um diese Nebenreaktion zu unterdrücken wurde **35** gelöst in DCE über die gesamte Reaktionszeit zugetropft. Dies sollte ermöglichen, dass das aktivierte Zwischenprodukt keine große Konzentration erreicht und vor einer Nebenreaktion zur Polymerisation oder anderen unproduktiven Nebenreaktionen verbraucht werden kann.

Als Erstes wurde dazu übergegangen, entsprechend Tabelle 12, Eintrag 2, PIDA (**35**) als 0.2 M Lösung in DCE über zwei Stunden zuzugeben. Danach wurde bei 55 °C für eine Stunde gerührt, wodurch die gleiche Gesamtreaktionszeit erreicht wurde wie zuvor bei Zugabe von **35** in einer Portion. Während insgesamt das Nebenprodukt **247b** etwas weiter unterdrückt werden konnte, stieg die Ausbeute auf 66%. Der Umsatz war allerdings unvollständig und das Edukt konnte nicht chromatographisch vom Produkt getrennt werden. Als nächstes wurde die Reaktion nach Ende der zweistündigen Zugabe weitere 18 h bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Nach dieser verlängerten Reaktionszeit wurden wiederum viele Nebenprodukte ebenso beobachtet wie eine daraus resultierende verringerte Ausbeute von 48 %. Wurde die Zugabe über 3 h durchgeführt und 1.50 Äquivalente PIDA eingesetzt, konnte das Produkt in einer Ausbeute von 55 % ohne Nebenprodukte oder Edukte isoliert werden, wie in Tabelle 12, Eintrag 4 angegeben. Wurden 2.00 Äquivalente PIDA eingesetzt, blieb die Ausbeute bei unvollständigem Umsatz gleich, während eine Verdopplung der Acrylatmenge in der Reaktion einen weiteren Sprung der Ausbeute auf 62 % mit sich brachte (vergleiche Tabelle 12, Eintrag 5+6). Um sicherzustellen, dass die Reaktion nicht auch durch eine geringere Konzentration positiv beeinflusst würde, wurde die Reaktion im doppelten Lösungsmittelvolumen durchgeführt. In dieser geringeren Konzentration von 50.0 µmol/L zu Beginn, mit einer finalen Konzentration von 25.0 µmol/L nach der Zugabe der PIDA-Lösung wurde eine verringerte Ausbeute von 32 % erhalten. Mit 20 Äquivalenten des Acrylats **100** wurde bei 2 h Zugabezeit auch kein vollständiger Umsatz des Edukts bei 51 % Ausbeute erreicht. Signifikante Erhöhung der Temperatur auf 70 °C sowie die Verwendung von TsOH zur Bildung einer aktiveren Katalysatorspezies führten zum Kollaps der Ausbeute (vgl. Eintrag 9-10). Mit Acetonitril wurde eine geringe Ausbeute erreicht, allerdings verblieb auch viel Edukt im Gemisch.

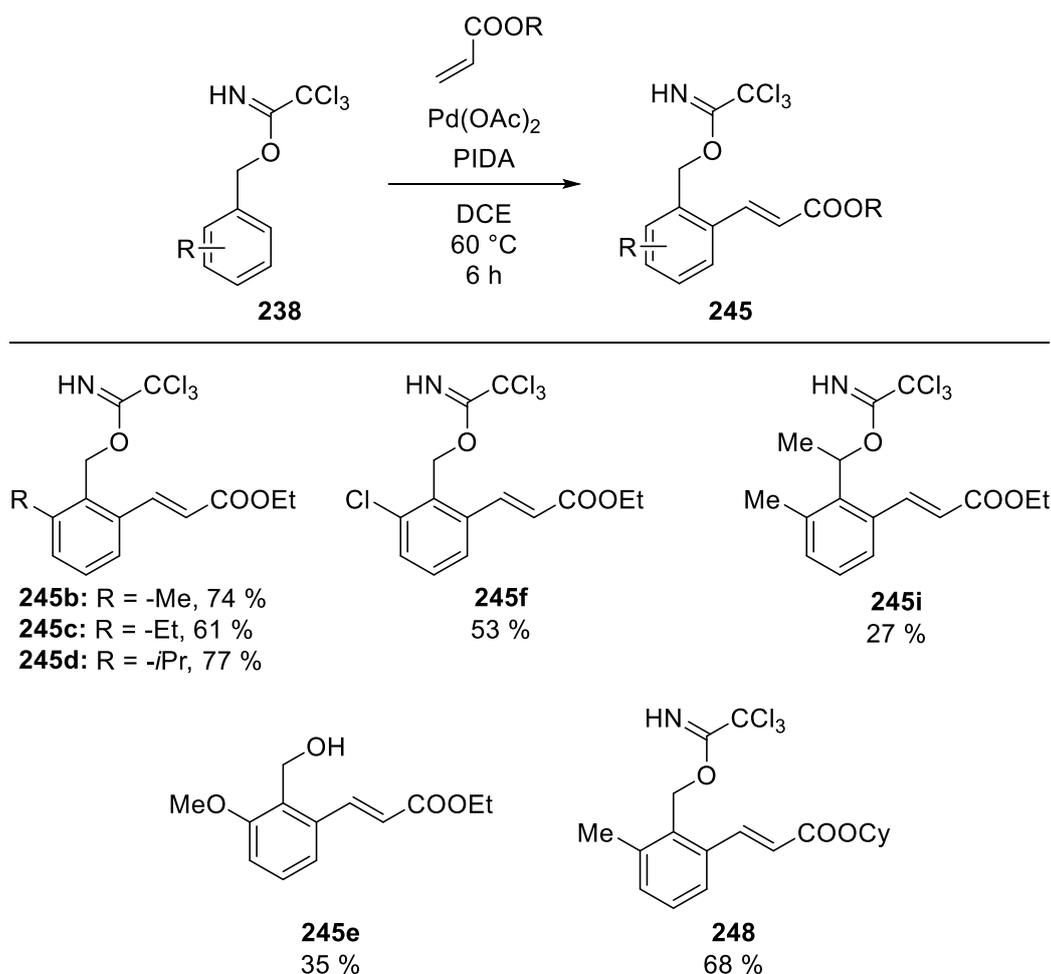
3.3.2 - CH-Aktivierung von Imidaten

Tabelle 12: Variation der Zugabezeit von PIDA **35**. Die Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre in einem Maßstab von 100 μmol durchgeführt. Die Zeiten sind als Summe aus Zugabezeit und Rühren ohne weitere Zugabe angegeben. Variationen: a: bei 70 °C, b: TsOH zugegeben, c: in MeCN, d: PdCl₂ als Katalysator, e: PdCl₂dppf als Katalysator, f: RT, g: K₂CO₃ als Base, ⁱ wenig bis kein Nebenprodukt **247**, Ansatzgröße 1.0 mmol ergab 67 %.



Eintrag	Zeit (h)	Äq. PIDA	Äq. 100	Ausbeute
1	0+3	1.1	10	63 %
2	2+1	1.1	10	66 %
3	2+18	1.1	10	48 %
4	3+0.5	1.5	10	55 %
5	3+0.5	2	10	55 %
6	3+0.5	2	20	62 %
7	2+1	2	20	32 %
8	2+0.5	2	20	51 %
9 ^a	2+1	2	20	Spuren (GC-MS)
10 ^b	2+1	2	20	Spuren (GC-MS)
11 ^c	2+2	2	20	< 20%
12 ^d	2+1	2	20	--
13 ^e	2+1	2	20	--
14 ^f	2+72	2	20	--
15 ^g	3+0	2	20	--
16 ⁱ	6+0	2	20	74 %
17	8+0	2	20	62 %

Veränderte Katalysatorsysteme führten nicht zum Erfolg, ebenso konnte bei Raumtemperatur auch nach 72 h kein Umsatz zum Produkt festgestellt werden. Wurde Kaliumcarbonat als Base zugegeben, konnte ebenso kein Produkt isoliert werden (vgl. Einträge 12-15). Den nächsten signifikanten Sprung in der Ausbeute brachte die Erhöhung der Zugabezeit von zwei Äquivalenten PIDA auf 6 h. Hierbei konnte die Ausbeute Tabelle 12, Eintrag 16 auf 74 % erhöht werden. Dabei wurde Nebenprodukt **247** nur noch in geringem Maße beobachtet. Eine Hochskalierung des Ansatzes ergab eine Ausbeute von 67 %. Da eine weitere Erhöhung der Reaktionszeit die Ausbeute weiter senkte und zur Bildung weiterer Nebenprodukte führte, wurde beschlossen, die Reaktion in Anlehnung an Eintrag 16 durchzuführen.

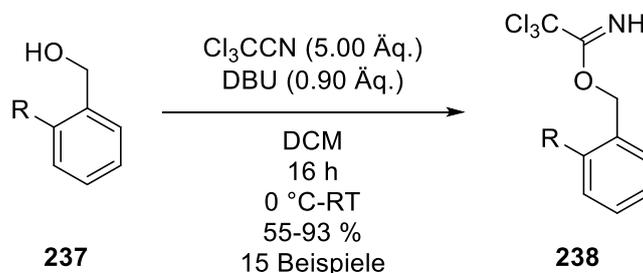


Schema 79: Substratbreite für die dirigierte CH-Alkenylierung von Benzylimidaten. Alle Reaktionen wurden im Maßstab von 200 μmol unter Ar durchgeführt; Acrylat (20 Äq.), PIDA (**35**, 2.00 Äq.), über 6 h gelöst in DCE zugegeben, Pd(OAc)₂ (10 mol%).

Um die Breite der möglichen Substrate für die entwickelte CH-Aktivierung zu untersuchen wurden die Imidate aus Kapitel 4.3.1 eingesetzt. Hierbei fiel auf, dass sich unterschiedliche, auch sterisch anspruchsvolle Alkylreste wie in **245b-245d** nicht negativ auf die Ausbeute auswirken. Stark elektronenziehende Reste hingegen stellten eine Herausforderung dar und führten zu einer verringerten Ausbeute. Chlorid **245f** konnte mit 53 % Ausbeute isoliert werden. Das Fluorid **245g** wurde nicht erhalten. Produkt **245i** stellte sich durch die höher substituierte benzyliche Position als weniger stabil heraus und konnte nur in einer Ausbeute von 27 % isoliert werden. **245k** konnte nicht erhalten werden. Mit Cyclohexylacrylat konnte **248** mit 68 % in einer ähnlichen Ausbeute zum Ursubstrat erhalten werden. Methacrylat sowie *alpha*-Methylstyrol führten durch ihre Methylgruppen beide zu untrennbaren Isomerengemischen. Die Produkte aus den verbleibenden Substraten aus Kapitel 3.3.1 wurden nicht erhalten.

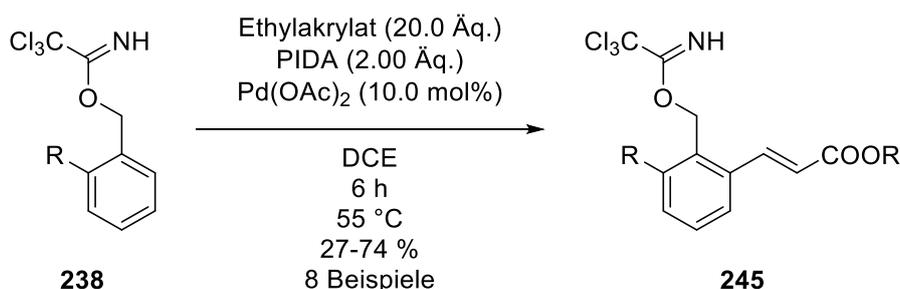
3.3.3 - Zusammenfassung zu Imidat-dirigierten CH-Aktivierungsreaktionen

Zusammenfassend wurde zunächst versucht, *O*-Arylimidate zu synthetisieren, was nicht zu Erfolgen führte. Im Anschluss konnten mit 2,2,2-Trichloracetonitril durch Verwendung von literaturbekannten Methoden vielfältige Benzylimidate synthetisiert werden.



Schema 80: Zur Synthese der Benzylimidate verwendete Methode.

Zu deren Verwendung wurden verschiedene CH-aktivierende Umsetzungen erprobt, bis eine Fujiwara-Moritani-artige Reaktion den meisten Ausblick auf Erfolg lieferte. Das Imidat war anfällig für Hydrolyse und Umlagerungsreaktionen, was einige Ansprüche an die Reaktionsbedingungen stellte. Letzten Endes konnte durch langsame Zugabe von PIDA unter Palladium(II)-Katalyse eine Methode entwickelt werden, die unter relativ sanften Reaktionsbedingungen eine *ortho*-dirigierte CH-aktivierende Alkenylierung von Benzylimidaten erlaubte. Das Iodan musste langsam zugegeben werden, um unproduktive Nebenreaktionen nicht zu beunstigen.



Schema 81: Entwickelte Methode zur CH-Alkenylierung von Benzylimidaten. PIDA wurde über die gesamte Reaktionszeit in Lösung zugetropft.

Mit dieser Methode konnten einige der synthetisierten Benzylimidate umgesetzt werden. Ebenso erlaubt die Methode die Variation des verwendeten Acrylats. Im Allgemeinen führte Elektronenarmut zu weniger Ausbeute, während elektronenreiche Aromaten gut aktiviert werden konnten. In einem Fall konnte sogar *in-situ* die Hydrolyse der dirigierenden Gruppe beobachtet werden.

3.3.4 - Ausblick zu Imidat-dirigierten CH-Aktivierungsreaktionen

Die entwickelte Methode zur CH-Aktivierung mit Imidaten als dirigierende Gruppe bietet potential für die Erprobung weiterer Substrate. So könnten weitere Alkene und Acrylate als Reaktionspartner erprobt werden, die weniger problematisch im Bezug auf die Bildung von Isomeren sein könnten.

Ein Solcher Kandidat wäre Styrol, mit dem auf diesem Wege große, konjugierte π -Systeme dargestellt werden könnten. Auch die Bandbreite unterschiedlicher Acrylate ist noch nicht erschöpft.

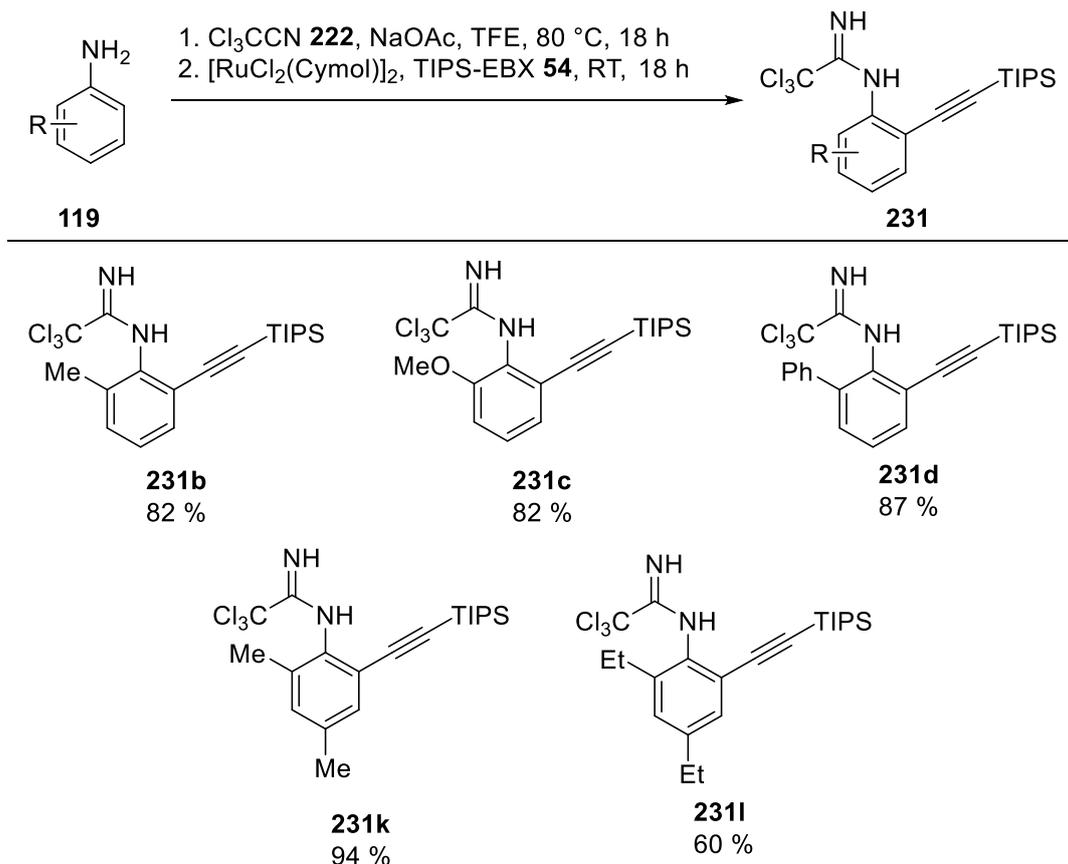
Ebenso ist es denkbar, die gleichen Bedingungen mit anderen dirigierenden Gruppen zu erproben, was den Rahmen dieser Arbeit gesprengt hätte. Es böten sich hierfür Gruppen an, die weniger anfällig für Hydrolyse oder stabiler gegenüber höheren Temperaturen sind. Solche Gruppen sind in Kapitel 1.2 beschrieben und wären allerdings durch ihre Stabilität auch weniger Attraktiv für Synthesen, in denen die dirigierende Gruppe im Nachhinein abgespalten werden soll.

Die Hydrolyseempfindlichkeit kann allerdings auch als Vorteil der dirigierenden Gruppe verwendet werden und erlaubt, wie Produkt **245e** zeigt, den Zugriff auf *ortho*-substituierte freie Benzylalkhole.

4 - Zusammenfassung

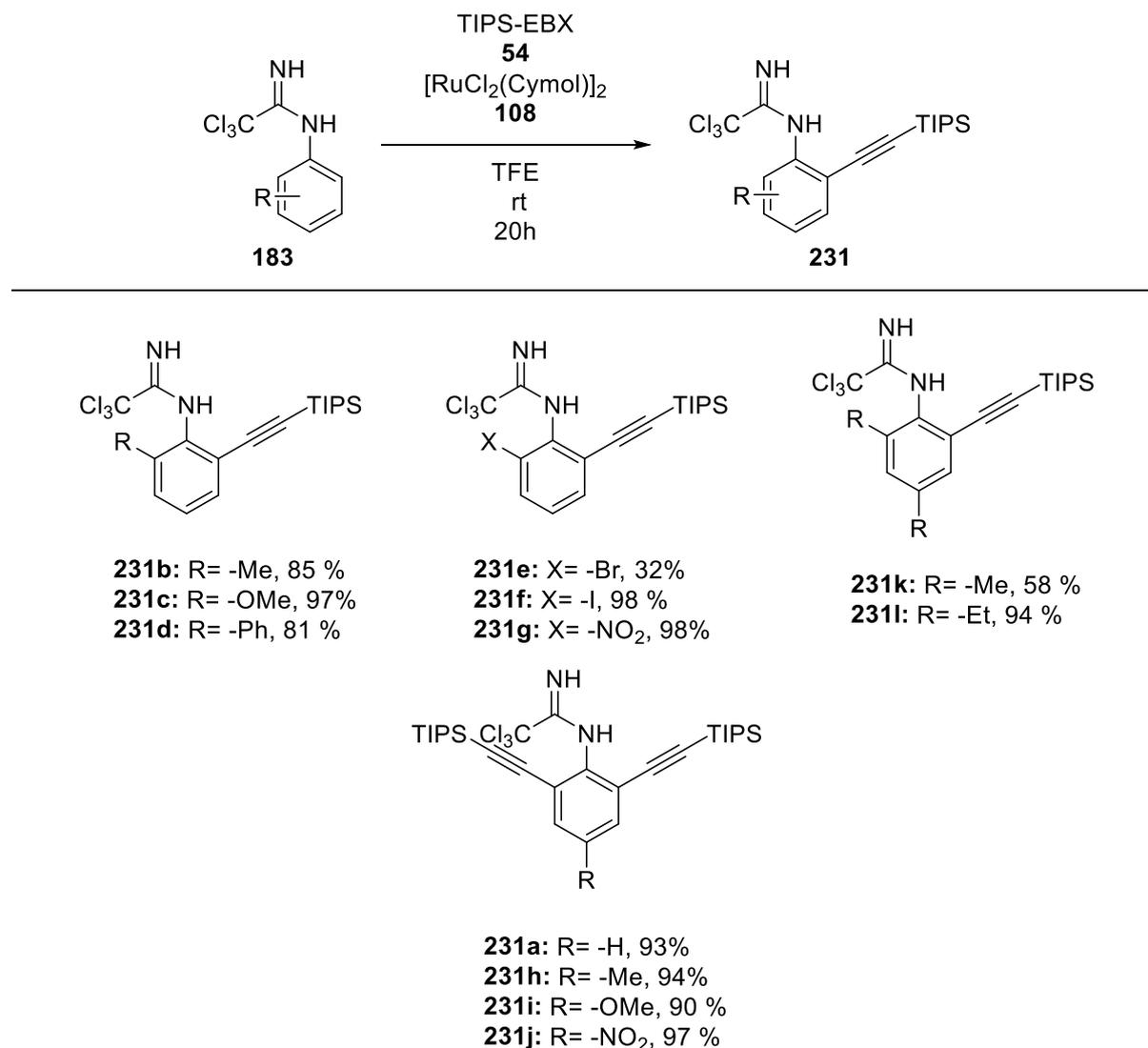
4.1 - CH-Alkinylierung von Trichloracetamidinen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Methoden zu *ortho*-dirigierten CH-Aktivierungen entwickelt. In der Ersten dieser Methoden wurde in einer Tandemreaktion zunächst ein Anilin zu einem Trichloracetimidat umgesetzt. Dieses wurde genutzt, um *ortho*-dirigiert eine CH-Alkinylierung mit $[\text{RuCl}_2(\text{Cymol})]_2$ (**108**) als Katalysator und TIPS-EBX (**54**) als Quelle für das Alkin durchzuführen.



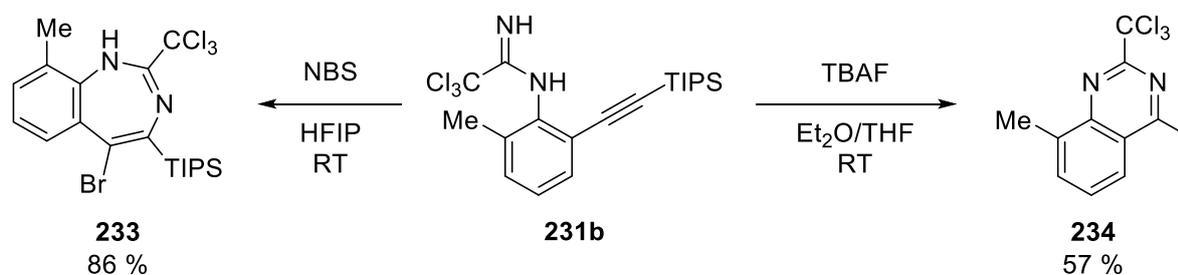
Schema 82: Eintopfsynthese zu Alkinylierten *N*-Aryltrichloracetimidaten aus Anilinen. Verwendet wurden: *o*-substituiertes Anilin (**119**, 200 μmol , 1.00 Äq.), NaOAc (1.00 Äq.), TIPS-EBX (**54**, 1.10 Äq.) und $[\text{RuCl}_2(\text{Cymol})]_2$ (**108**, 2.5 mol%) in TFE: Cl_3CCN (9:1 (v:v), 100 μM).

Für elektronenreiche Systeme mit einer blockierten *ortho*-Position führte dieses Verfahren als Eintopfreaktion zum Erfolg. Zur Bildung der Amidine wurde zunächst in Anwesenheit von Natriumacetat eine Zwischenstufe mit Trifluorethanol gebildet, die durch einen nukleophilen Angriff des Anilins umgesetzt wurde. Elektronenarme Substrate machten es erforderlich, das Amidin zunächst zu isolieren, bevor in einem weiteren Schritt die CH-Aktivierung durchgeführt werden konnte. Substrate ohne Substituenten in *ortho*-Position mussten ebenso nach der Synthese des Amidins in Anwesenheit von Aluminium(III)chlorid isoliert werden und wiesen ausnahmslos eine Überalkinylierung auf.



Schema 83: CH-Alkinylierungen von *N*-Arylamidinen in einem Schritt. Die Reaktionen erfolgten bei Raumtemperatur in TFE mit **183** (1.00. Äquivalent), TIPS-EBX (**54**, 1.10 bis 2.20 Äquivalente) und mit **108** (2.5 mol%)

Aus den alkinylierten Produkten konnten verschiedene Heterozyklen erhalten werden. Die Größe der Zyklen konnte durch die Variation der Bedingungen erreicht werden, denen das Alkin ausgesetzt wurde.

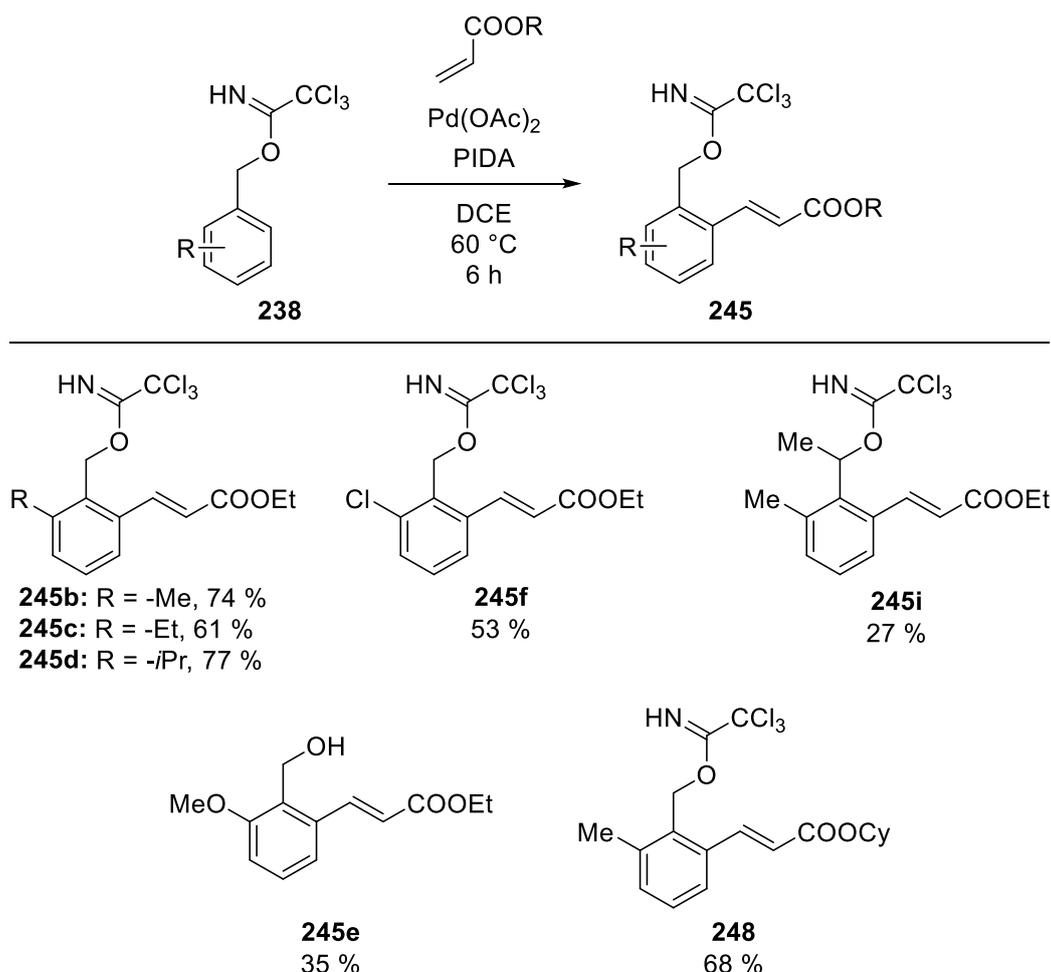


Schema 84: Zyklisierungen von Alkin **231b**.

Mit NBS wurde eine 7-endo-dig-Zyklisierung erreicht, die Entschützung mit TBAF führte zu einer 6-exo-dig-Zyklisierung.

4.2 - CH-Alkenylierung von Trichloracetimidaten

In der Zweiten Methode konnte eine CH-Alkenylierung an Trichlorbenzimidaten **238** erreicht werden. Hierzu wurde Palladium(II)acetat als Katalysator genutzt. Da die Substrate instabil gegenüber klassischen CH-Aktivierungsbedingungen waren, mussten Bedingungen gefunden werden, bei denen die Acrylate zusätzlich aktiviert sind. Diese Aktivierung gelang mit PIDA (**35**), einem Iodan, das sowohl zur Aktivierung von Doppelbindungen als auch als organisches Oxidationsmittel dient. Um unproduktive Nebenreaktionen zu unterdrücken wurde **35** über mehrere Stunden zugetropft. Durch die langsame Zugabe konnten Ausbeuten bis 74 % erreicht werden. Insgesamt wurden 8 Substrate mit diesem Verfahren alkenyliert, wobei hier noch weiteres Potential ausgeschöpft werden kann, wenn weitere Alkene in der Reaktion verwendet werden. In einem Fall konnte das Imidat bereits bei der Aufarbeitung hydrolysiert werden. Wenn allgemeingültige Bedingungen für diese Entschützung gefunden werden, kann die Methode genutzt werden, um *ortho*-substituierte Benzylalkohole zu erhalten.



Schema 85: Erfolgreiche CH-alkenylierung von Benzylimidaten **238**. Die Reaktionen wurden jeweils mit Acrylat (20.0 Äquivalente), PIDA (**35**, 2.00 Äquivalente), Pd(OAc)₂ (10.0 mol%) in DCE unter Ar durchgeführt.

5 - Experimenteller Teil

5.1.1 Allgemeine Anmerkungen

Wo es durch luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Substanzen oder Reaktionsschritte erforderlich war, wurden Reaktionen unter Verwendung von Schlenck-techniken unter Argon als Inertgas durchgeführt. Zur Vorbereitung von Reaktionsgefäßen wurden diese an der Schlencklinie evakuiert, für 3 Minuten unter Vakuum auf 600 °C erhitzt und nach dem Abkühlen mit trockenem Argon geflutet. Dieser Vorgang wurde insgesamt dreimal wiederholt. Flüssigkeiten und Lösungen wurden, wo nicht anders angegeben, mit Edelstahlkanülen und Spritzen überführt. Benötigte absolutierte Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden (W. L. F. Armarego, *Purification of laboratory chemicals*, Butterworth-Heinemann, Kidlington, Oxford, United Kingdom, Cambridge, MA, 2017.) aufgereinigt. Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Toluol und Acetonitril wurden aus einem INERT PS-MD-6 Lösungsmittelaufreinigungssystem entnommen.

5.1.2 Aufreinigungs- und Analysemethoden

NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden auf einem AVANCE NEO 600 der Firma BRUKER aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ der Signale werden in ppm angegeben. Als interne Standards für die chemischen Verschiebungen δ wurden für ^1H -NMR die Restprotonensignale der Lösemittel verwendet. Hierzu wurden in CDCl_3 $\delta = 7.27$ ppm (s), in $\text{DMSO}-d_6$ $\delta = 2.50$ ppm (quint.) verwendet. Für $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -Spektren wurden die Kohlenstoffsignale bei $\delta = 77.0$ ppm für CDCl_3 und $\delta = 39.5$ ppm verwendet. Die Feinstruktur wird durch folgende Abkürzungen beschrieben: br = breit, s = singulett, d = dublett, t = triplett, q = quartett, quint = quintett, sept = septett, m = multipllett. Kopplungskonstanten werden in Hertz (Hz) angegeben.

Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographie wurde mit POLYGRAM SIL G/UV254 Fertigfolien mit Kieselgel und Fluoreszenzindikator bei 254 nm durchgeführt. Die Detektion erfolgte über UV-licht oder durch Anfärben mit Ninhydrin oder Kaliumpermanganat durch eintauchen in eine Lösung gefolgt von gelindem Erwärmen.

Präparative Säulenchromatographie

Für die präparative Säulenchromatographie wurden Glassäulen verschiedener Durchmesser oder alternativ eine Säulenmaschine Puriflash XS420 der Firma INTERCHIM verwendet. In der Maschine wurden in Abhängigkeit von der Ansatzgröße vorgepackte Kunststoffssäulen mit sphärischem Kieselgel mit 0.030 mm Durchmesser und einer Masse von 25-100 gramm Kieselgel verwendet. Die Probe wurde auf standard-Kieselgel aufgezogen in einer *dry-load* Kartusche aufgetragen. Im allgemeinen wurde eine Flussrate von 20 ml/min gewählt. Für das manuelle Packen in Glassäulen wurde Kieselgel mit einer Korngröße von 0.032-0.063 mm verwendet. Für die manuelle Elution wurde ein Überdruck von etwa 0.1 bar Druckluft angelegt. Es wurden jeweils die angegebenen Laufmittelgemische zum Isolieren des Produktes sind in der jeweiligen Arbeitsvorschrift angegeben.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden auf einem *Büchi* M-5600 Schmelzpunktmessgerät mit einer Heizrate von 2 °C / Min. durchgeführt. Die Schmelzpunkte werden in °C angegeben.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden auf einem *Nicolet* Thermo iS10 Spektrometer mit Diamant ATR Einheit aufgenommen. Die Absorptionsbanden werden in reziproken Zentimetern cm^{-1} angegeben.

In-situ IR-Messungen wurden mit einem METTLER TOLEDO ReactIR durchgeführt. Sowohl Diamant- als auch Silizium-Einkristalle wurden als Sondenmaterial verwendet. Das Gerät wurde 12 Stunden vor der Messung temperiert. Die Messintervalle wurden gewählt wie angegeben. Das Gerät wurde vor Verwendung kalibriert und Basislinien der verwendeten Lösungsmittel aufgenommen. Die Absorptionsbanden werden in reziproken Zentimetern angegeben.

Gaschromatographie (GC/MS) und Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC/UV/MS)

GC/MS Messungen wurden auf einem 5977A Series GC/MSD (70 eV) System der Firma *Agilent* durchgeführt und HPLC/UV sowie HPLC/MS Messungen auf einem 1260 Infinity UV/MS System der Firma *Agilent*.

Massenspektrometrie (MS)

Hochaufgelöste Massenspektren wurden entweder mit Hilfe einer ESI bzw. APCI Ionenquelle und einer *Bruker* Daltonics Esquire 3000+ Ionenfalle oder einer EI-Quelle (70 eV) auf einem *Finnigan* MAT MAT 95 gemessen. Niederaufgelöste Massenspektren wurden auf einer *Advion* Expression CMSL mittels ASAP-Sonde oder Direktinjektion gemessen. Niederaufgelöste EI-Spektren wurden mit dem GC-MS-System erhalten. Alle Signale werden als Quotient von Masse zu Ladung m/z angegeben.

5.2 – Synthesen

5.2.1 - Synthetische Arbeiten im Rahmen der CH-Alkinylierung von Amidinen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur tandem- Amidinierung und Alkinylierung von Anilinen **AV 1**

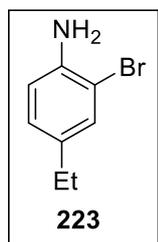
In einem ausgeheizten und Argon-gespülten Schlenckrohr wurde unter Argon das jeweilige Anilin (200 μmol , 1.00 Äq.) in einem Gemisch aus Trifluorethanol (1.8 mL) und Trichloracetonitril (200 μL) gelöst. Natriumacetat (18.1 mg, 220 μmol , 1.10 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktion unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Die Reaktion wurde bei dieser Temperatur für 18 h gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde per HPLC-MS verfolgt und nach vollständigem Umsatz des Anilins die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur wurden $[\text{RuCl}_2(\text{Cymol})]_2$ (3.1 mg, 5.0 μmol , 2.5 mol%) und TIPS-EBX (94.2 mg, 220 μmol , 1.10 Äq.) zugegeben und die Reaktion typischerweise für 18 h gerührt, bis per DC ein vollständiger Umsatz festgestellt wurde. Alle Substrate wurden säulenchromatographisch (typischerweise Cyclohexan:Ethylacetat 95:5 / v:v) aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Trichloracetamidinen **AV 2**

In einem Schraubdeckelglas mit Magnetrührstab wurden das Anilin (5.00 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (551 μL , 794 mg, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) gemischt. Zu der Mischung wurde Aluminium(III)Chlorid (1.00 g, 7.50 mmol, 1.50 Äq.) gegeben und das Gefäß sofort verschlossen. Das Gemisch wurde in einem Metallblock auf 80 °C erhitzt und typischerweise für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mittels Ultraschall in Ethylacetat (50 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (50 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x50 mL) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (typischerweise Cyclohexan: Ethylacetat 95:5 / v:v) wurden die Produkte erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur CH-aktivierenden Alkinylierung von Trichloracetamidinen **AV3**

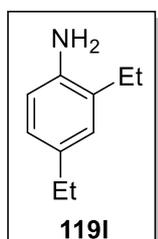
In einem ausgeheizten und Argon-gespülten Schlenckrohr wurde unter Argon das jeweilige Trichloracetamidin (**183**, 100 μmol , 1.00 Äq.) in Trifluorethanol (1.0 mL, 0.1 M) gelöst. $[\text{RuCl}_2(\text{Cymol})]_2$ (1.5 mg, 2.5 μmol , 2.5 mol%) und TIPS-EBX (42.1 mg, 110 μmol , 1.10 Äq.) wurden zugegeben und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz, typischerweise 18 h, unter Argon gerührt. Säulenchromatographische Aufreinigung (typischerweise Cyclohexan: Ethylacetat 95:5 / v:v) lieferte die Produkte.

2-Brom-4-ethylanilin **223**

4-Ethylanilin (1.21 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (45 mL) gelöst. NBS (1.79 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde zugegeben und die Mischung für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Fertigstellung der Reaktion wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (50 mL) zugegeben und die Mischung mit Diethylether (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und Die Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als bräunliche Flüssigkeit erhalten. (1.70 g, 8.50 mmol, 85 %)

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.34-3.56 (b, 2H), 2.52 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 141.9, 135.9, 131.8, 128.0, 116.0, 109.5, 27.8, 15.9 ppm. **MS (APCI):** *m/z* = 199.9.; **ATR-IR (cm⁻¹):** 3458 (w), 3340 (w), 2962 (m), 2928 (w), 2869 (w), 1667 (s), 1619 (s), 1502 (s), 1386 (s), 818 (s), 670 (s), 660 (s); Die Analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[144]

2,4-Diethylanilin **119I**

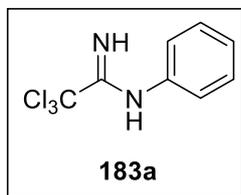
In einem mit Heißluftpistole unter Vakuum getrockneten Schlenckkolben wurden **223** (500 mg, 2.50 mmol, 1.00 Äq.), Cs₂CO₃ (3.26 g, 10.0 mmol, 4.00 Äq.) und PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (247 mg, 375 μ mol, 15 mol%) in getrocknetem DMF (13 mL) unter Argon gelöst. BEt₃ (1.0 M in DMF, 4.50 mL, 4.50 mmol, 1.80 Äq.) wurde langsam mit einer Kanüle zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgefäß versiegelt und mit auf 65 °C

erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde für 24 h gerührt. Nachdem die Mischung unter Rühren wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden Wasser (100 mL) und Diethylether (100 mL) zugegeben. Gesättigte NaHCO₃-Lösung wurde bis zum Erreichen von pH = 8 zugegeben. Die organische Phase wurde mit Wasser (4x50 mL) gewaschen und die Entfernung der Lösungsmittel aus der organischen Phase lieferte das Produkt als bräunliche Flüssigkeit. (239 mg, 1.60 mmol, 64 %)

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 141.8, 134.9, 128.4, 128.1, 126.1, 115.7, 28.4, 24.3, 16.1, 13.3 ppm. **MS (APCI):** *m/z* = 150.1. **ATR-IR (cm⁻¹):** 3445 (w), 3363 (w), 2961

(m), 2929 (w), 2870 (w), 1622 (s), 1504 (s), 1453 (m), 1272 (m), 886 (m), 818 (s); Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[145]

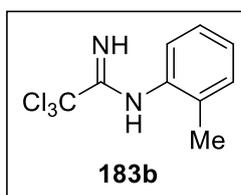
2,2,2-Trichlor-*N*-phenylacetimidamid **183a**



Synthetisiert nach **AV2** aus Anilin (186 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (402 μ L, 4.00 mmol, 2.00 Äq.) mit AlCl_3 (533 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äq.). Die Reaktion wurde nach 3 h beendet. Das Produkt wurde als schmutzigweißer Feststoff isoliert (384 mg, 1.62 mmol, 81 %).

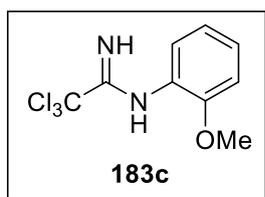
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.38 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.12 (tt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 153.0, 147.3, 129.8, 124.3, 120.6, 94.4 ppm. **MS (APCI):** m/z = 236.9. **ATR-IR (cm^{-1}):** 3481 (m), 3373 (m), 1683 (s), 1659 (s), 1582 (s), 1482 (s), 1338 (s), 859 (s), 804 (s), 779 (s); **Schmp.:** 87.4 °C; Analytische Daten stimmen mit der Literatur überein.^[89]

2,2,2-Trichlor-*N*-(*o*-tolyl)acetimidamid **183b**



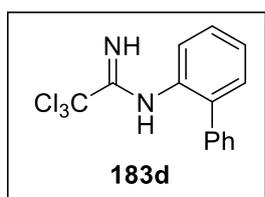
Synthetisiert nach **AV2** aus *o*-Tolylanilin (215 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (402 μ L, 4.00 mmol, 2.00 Äq.) mit AlCl_3 (533 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äq.). Die Reaktion wurde nach 3 h beendet. Das Produkt wurde als schmutzigweißer Feststoff isoliert (446 mg, 1.77 mmol, 88 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.99-4.80 (b, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 152.2, 145.5, 131.0, 129.0, 127.0, 124.3, 119.0, 94.2, 17.2 ppm. **MS (APCI):** m/z = 251.0. **ATR-IR (cm^{-1}):** 3472 (w), 3366 (s), 3240 (w), 3064 (w), 3020 (w), 2945 (w), 2923 (w), 1658 (s), 1583 (s), 1480 (s), 1457 (m), 1337 (s), 1240 (m), 1115 (m), 1039 (m), 860 (s), 817 (s), 779 (s), 742 (s), 723 (s), 661 (s). **Schmp.:** 109.5 °C; Analytische Daten stimmen mit der Literatur überein.^[89]

2,2,2-Trichlor-*N*-(2-methoxyphenyl)acetimidamid **183c**

Synthetisiert nach **AV2** aus 2-Methoxyanilin (616 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (501 μ L, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) mit AlCl_3 (800 mg, 6.00 mmol, 1.20 Äq.). Die Reaktion wurde nach 3 h beendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 / Cyclohexan:EtOAc, 10:1 (v:v)) als schmutzigweißer, wachsiger Feststoff isoliert (1.34 g, 2.62 mmol, 52 %).

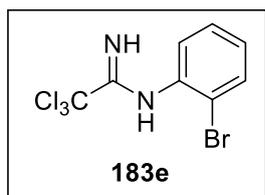
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.08 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.86 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 147.5, 136.1, 121.6, 121.2, 118.7, 115.3, 110.6, 56.2, 55.6 ppm; **MS (HR-ESI):** berechnet für: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 266.9853, gefunden: 266.9851; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3446 (w), 3305 (w), 3289 (w), 3176 (w), 1652 (m), 1596 (m), 1582 (m), 1506 (m), 1350 (m), 1225 (m);

N-([1,1'-Biphenyl]-2-yl)-2,2,2-trichloracetimidamid **183d**

Trichloracetonitril (702 μ L, 7.00 mmol, 1.40 Äq) und NaOAc (410 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wurden in TFE (2.0 mL, 2.5 M) gelöst. [1,1'-Biphenyl]-2-Amin (846 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde zugegeben, das Reaktionsgefäß verschlossen und die Reaktion für 24 h bei 80 °C gerührt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2 /

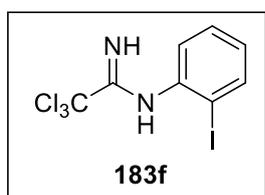
Cyclohexan:EtOAc, 10:1 (v:v)) und Umkristallisieren aus Cyclohexan lieferten das Produkt als farblosen Feststoff. (1.04 g, 3.32 mmol, 66 %)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.47-7.45 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.7 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.21 (td, J = 7.5 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (brs, 2H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 151.3, 144.7, 138.9, 133.3, 131.0, 129.0, 128.8, 128.1, 127.2, 124.8, 121.0, 94.2 ppm. **MS (HR-ESI):** berechnet für: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 313.0061, gefunden: 313.0060. **ATR-IR (cm^{-1}):** 3430 (w), 3409 (w), 3274 (w), 3234 (w), 3153 (w), 1651 (s), 1592 (m), 1472 (m), 1352 (w), 857 (m), 811 (s), 791 (s), 776 (s), 739 (s), 726 (s), 702 (s), 672 (m). **Schmp.:** 126.8 °C.

***N*-(2-Bromphenyl)-2,2,2-trichloracetimidamid 183e**

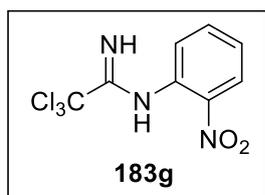
Durchgeführt durch Marcel Sancken. Synthetisiert nach **AV2** aus 2-Bromoanilin (348 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (402 μ L, 4.00 mmol, 2.00 Äq.) mit AlCl_3 (533 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äq.). Die Reaktion wurde nach 23 h beendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 / Cyclohexan:EtOAc, 10:1 (v:v)) als rotes Öl isoliert (269 mg, 851 μ mol, 43 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.61 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 5.28-4.70 (b, 2H), 5.0 (s, 2H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 153.0, 145.7, 133.6, 128.8, 125.6, 121.8, 115.2, 94.0 ppm; **MS (HR-ESI):** berechnet für $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrCl}_3\text{N}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 314.8853, gefunden: 314.8849. berechnet für $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrCl}_3\text{N}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: m/z = 336.8672, gefunden: 336.8669; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3485 (m), 3373 (m), 1652 (s), 1583 (s), 1461 (s), 1346 (m), 1025 (s), 856 (s), 783 (s), 758 (s), 731 (s), 661 (s);

2,2,2-Trichlor-*N*-(2-iodophenyl)acetimidamid 183f

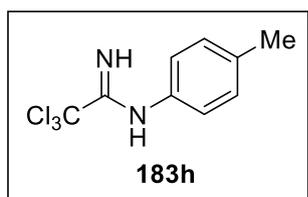
Synthetisiert nach **AV2** aus 2-Iodoanilin (1.10 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (501 μ L, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) mit AlCl_3 (800 mg, 6.00 mmol, 1.20 Äq.). Die Reaktion wurde nach 20 h beendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 / Cyclohexan:EtOAc, 10:1 (v:v)) als Feststoff isoliert (1.45 g, 3.99 mmol, 80 %).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.87 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H) NH-Signale sind durch die Verbreiterung nicht zu erkennen.; **$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 174.8, 152.8, 139.8, 129.6, 125.8, 120.5, 90.3; **MS (HR-ESI):** berechnet für $\text{C}_8\text{H}_7\text{ICl}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 362.8714, gefunden: 362.8708; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3459 (w), 3287 (w), 3161 (w), 3055 (w), 1651 (s), 1590 (m), 1579 (m), 1458 (m), 1357 (m), 1276 (m); **Schmp:** 74 °C;

2,2,2-Trichlor-*N*-(2-nitrophenyl)acetimidamid **183g**

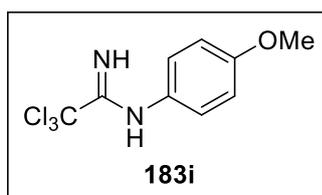
Synthetisiert nach **AV2** aus 2-Nitroanilin (1.38 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (1.00 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) mit AlCl₃ (667 mg, 5.00 mmol, 0.50 Äq.). Die Reaktion wurde nach 24 h beendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/ Cyclohexan:EtOAc, 10:1 (v:v)) als Feststoff isoliert (2.59 g, 9.17 mmol, 92 %).

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 – 7.48 (m, 2H), 7.22 ppm; **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 153.9, 141.1, 134.2, 125.6, 125.0, 124.4, 123.0, 121.8 ppm; **MS (HR-ESI):** berechnet für C₈H₇Cl₃N₃O₂ [M+H]⁺: m/z = 281.9598, gefunden: 281.9593; **ATR-IR (cm⁻¹):** 3458 (w), 3360 (w), 3341 (w), 3184 (w), 1656 (m), 1586 (m), 1473 (w), 1343 (m), 1243 (m), 878 (s); **Schmp.:** 98-99 °C;

2,2,2-Trichlor-*N*-(*p*-tolyl)acetimidamid **183h**

Synthetisiert nach **AV2** aus *p*-Toluidin (536 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (501 µL, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) mit AlCl₃ (800 mg, 6.00 mmol, 1.20 Äq.). Die Reaktion wurde nach 18 h beendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/ Cyclohexan:EtOAc, 10:1 (v:v)) als schmutzigweißer Feststoff isoliert (744 mg, 2.96 mmol, 59 %).

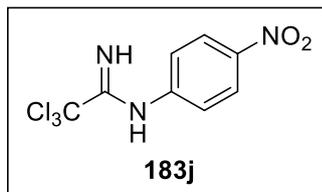
¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 152.8, 144.7, 133.7, 130.3, 120.4, 94.5, 20.9; **MS (HR-ESI):** berechnet für C₉H₁₀Cl₃N₂⁺ [M+H]⁺: m/z = 250.9904, gefunden: 250.9901; **ATR-IR (cm⁻¹):** 3318 (w), 2947 (w), 2924 (w), 1668 (s), 1515 (m), 1435 (m), 1313 (m), 1304 (m), 1274 (m), 1081 (s), 1010 (m); **Schmp.:** 136-137 °C

2,2,2-Trichlor-*N*-(4-methoxyphenyl)acetimidamid **183i**

Synthetisiert nach **AV2** aus 4-Methoxyanilin (616 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (501 µL, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) mit AlCl₃ (800 mg, 6.00 mmol, 1.20 Äq.). Die Reaktion wurde nach 3 h beendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/ Cyclohexan:EtOAc, 10:1 (v:v)) als schmutzigweißer Feststoff isoliert (864 mg, 3.23 mmol, 65 %).

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 6.91 (s, 4H), 5.07 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 156.6, 153.3, 140.0, 121.9, 115.1, 94.6, 55.6 ppm; **ATR-IR (cm⁻¹):** 3415 (w), 3329 (w), 3200 (w), 1656 (s), 1614 (m), 1502 (s), 1443 (m), 1234 (s), 1014 (m), 883 (s); **Schmp.:** 99-100 °C; Die Analytischen Daten Stimmen mit der Literatur überein.^[89]

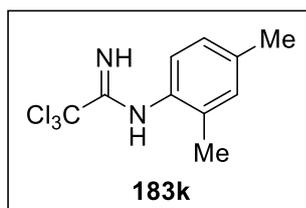
2,2,2-Trichlor-*N*-(4-nitrophenyl)acetimidamid **183j**



Synthetisiert nach **AV2** aus 4-Nitroanilin (276 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (401 μ L, 4.00 mmol, 2.00 Äq.) mit AlCl₃ (533 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äq.). Die Reaktion wurde nach 23 h beendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/ Cyclohexan:EtOAc, 10:1 (v:v)) als Feststoff isoliert (365 mg, 938 μ mol, 47 %).

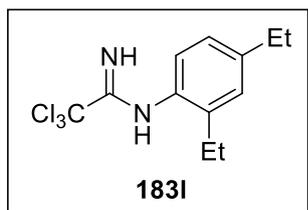
¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 5.50-4.70 (b, 2H) ppm; **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 154.2, 153.3, 144.1, 125.7, 121.4, 93.8 ppm; **MS (HR-ESI):** berechnet für C₈H₇Cl₃N₃O₂⁺ [M+H]⁺: *m/z* = 281.9598, gefunden: 281.9596; **ATR-IR (cm⁻¹):** 3420 (w), 3394 (w), 3287 (w), 3181 (w), 1644 (s), 1581 (s), 1505 (s) 1334 (s), 858 (s), 795 (s), 712 (s), 671 (s); **Mp.:** 146.8 °C

2,2,2-Trichlor-*N*-(2,4-dimethylphenyl)acetimidamid **183k**



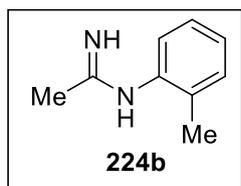
Synthetisiert nach **AV2** aus 2,4-Dimethylanilin (242 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (401 μ L, 4.00 mmol, 1.00 Äq.) mit AlCl₃ (533 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äq.). Die Reaktion wurde nach 7 h beendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/ Cyclohexan:EtOAc, 10:1 (v:v)) als dunkler Feststoff isoliert (446 mg, 1.77 mmol, 88 %).

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.04 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.05- 4.75 (brs, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 152.2, 143.1, 133.7, 131.9, 128.9, 127.7, 119.6, 94.4, 20.9, 17.3 ppm. **MS (HR-ESI):** berechnet für C₁₀H₁₂Cl₃N₂⁺ [M+H]⁺: *m/z* = 265.0061, gefunden: 265.0059. **ATR-IR (cm⁻¹):** 3470 (w), 3362 (w), 2917 (w), 1662 (s), 1582 (s), 1489 (s), 854 (m), 823 (s), 779 (s), 667 (s), 657 (s). **Schmp.:** 95.8 °C.

2,2,2-Trichlor-*N*-(2,4-diethylphenyl)acetimidamid **183I**

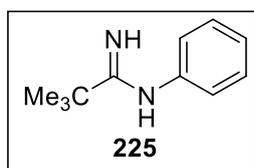
Synthetisiert nach **AV2** aus 2,4-Diethylanilin **119I** (99 mg, 663 μmol , 1.00 Äq.) und Trichloracetonitril (73.2 μL , 730 μmol , 1.10 Äq.) mit AlCl_3 (133 mg, 955 μmol , 1.50 Äq.). Die Reaktion wurde nach 18 h beendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 / Cyclohexan:EtOAc, 10:1 (v:v)) als rötlicher Feststoff isoliert (124 mg, 421 μmol , 63 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.04 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.05- 4.75 (brs, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 152.2, 143.1, 133.7, 131.9, 128.9, 127.7, 119.6, 94.4, 20.9, 17.3 ppm. **MS (HR-ESI):** berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 265.0061, gefunden: 265.0059. **ATR-IR (cm^{-1}):** 3470 (w), 3362 (w), 2917 (w), 1662 (s), 1582 (s), 1489 (s), 854 (m), 823 (s), 779 (s), 667 (s), 657 (s). **Schmp.:** 95.8 $^\circ\text{C}$.

N-(*o*-Tolyl)acetimidamid **224b**

Durchgeführt durch Marcel Sancken. In einem Reaktionsgefäß mit Schraubverschluss wurden *o*-Toluidin (215 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) und getrocknetes Acetonitril (209 μL , 4.00 mmol, 2.00 Äq.) unter Rühren gemischt. Zum Gemisch wurde TMSOTf (724 μL , 4.00 mmol, 2.00 Äq.) gegeben und das Gefäß verschlossen. Nach 72 h wurden Flüchtige Bestandteile des Gemisches am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Säulenchromatographische Aufreinigung wurde das Produkt als gelbliches Öl erhalten. (227 mg, 1.29 mmol, 64 %)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.40-5.60 (b, 2H), 2.11-2.20 (m, 6H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 155.4, 147.6, 130.5, 129.8, 126.4, 123.0, 121.7, 21.1, 17.5 ppm. **MS (APCI):** m/z = 148.9; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3459 (w), 3324 (w), 3182 (w), 3012 (w), 2971 (w), 2925 (w), 1641 (s), 1594 (s), 1482 (s), 1394 (s), 1346 (s), 1247 (s), 837 (s), 782 (s), 743 (s), 720 (s); Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[146]

N-Phenylpivalimidamid **225**

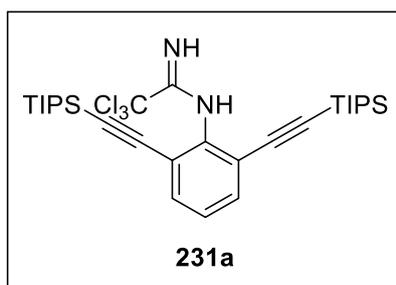
Durchgeführt durch Marcel Sancken. In einem Reaktionsgefäß mit Schraubverschluss wurden Anilin (188 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) und getrocknetes Pivalonitril (443 μL , 4.00 mmol, 2.00 Äq.) unter Rühren gemischt. Zum Gemisch wurde TMSOTf (724 μL , 4.00 mmol, 2.00 Äq.)

gegeben und das Gefäß verschlossen. Nach 72 h wurden flüchtige Bestandteile des Gemisches am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Säulenchromatographische Aufreinigung wurde das Produkt als lilafarbener Feststoff erhalten. (227 mg, 1.29 mmol, 64 %)

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ = 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (tt, J = 7.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.40-3.70 (b, 2H), 1.31 (s, 9H) ppm; **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-d):** δ = 164.9, 149.4, 129.5, 122.9, 121.9, 36.8, 28.5 ppm; **MS (APCI):** m/z = 176.9. **ATR-IR (cm⁻¹):** 3498 (w), 3393 (w), 3266 (w), 2970 (w), 2958 (w), 2868 (w), 1629 (m), 1586 (s), 1479 (m), 1274 (m), 1252 (m);. **Schmp.:** 99.1 °C; Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[128] Die weiteren Substrate sind in der Bachelorarbeit von Marcel Sancken untersucht.

N-(2,6-Bis((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)-2,2,2-trichloracetimidamide

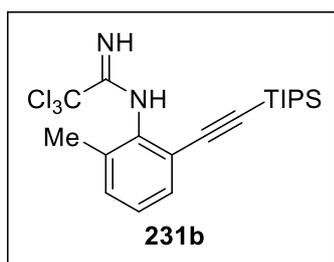
231a



Synthetisiert nach **AV 3** aus **183a** (47.5 mg, 200 μ mol, 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (189 mg, 440 μ mol, 2.20 Äq) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (111 mg, 186 μ mol, 93 %)

¹H NMR (601 MHz, Chloroform-d): δ = 7.38 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H). ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d):** δ = 175.7, 138.7, 134.5, 127.9, 123.7, 115.8, 102.9, 95.5, 18.9, 11.4 ppm; **MS (HR-ESI):** Berechnet für C₃₀H₄₈Cl₃N₂Si₂⁺ [M+H]⁺: m/z = 579.24161, gefunden: 597.24089. berechnet für C₃₀H₄₇Cl₃N₂Si₂Na⁺ [M+Na]⁺: m/z = 619.22315, gefunden: 619.22287. **ATR-IR (cm⁻¹):** 3470 (w), 3322 (w), 2941 (s), 2864 (s), 2150 (w), 1655 (s), 1461 (s), 1427 (m), 980 (s), 882 (s), 794 (s), 776 (s), 763 (s), 662 (s). **Schmp.:** 73.5 °C

2,2,2-Trichlor-*N*-(2-methyl-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid **231b**

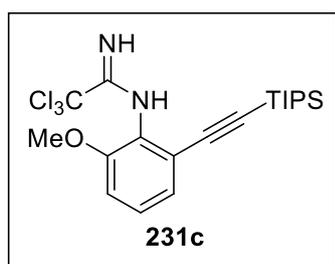


Synthetisiert nach **AV 1** aus *o*-Toluidin (21.4 mg, 200 μ mol, 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (94.2 mg, 220 μ mol, 1.10 Äq.). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (73.4 mg, 164 μ mol, 82 %)

Synthetisiert nach **AV 3** aus **183b** (25.2 mg, 100 μmol , 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (47.1 mg, 110 μmol , 85 %) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 / Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (36.7 mg, 85.0 μmol , 85 %)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98-4.84 (brs, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.11-1.09 (m, 21H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 151.7, 146.9, 131.9, 131.2, 129.3, 123.9, 114.7, 103.8, 94.3, 94.1, 18.9, 17.6, 11.4 ppm; **MS (HR-ESI):** Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 431.1238, gefunden: 431.1233. berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: m/z = 453.1058, gefunden: 453.1052; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3456 (w), 3295 (w), 2942 (m), 2890 (s), 2863 (m), 2145 (w), 1651 (s), 1595 (s), 1462 (s), 1350 (m), 864 (s), 816 (s), 793 (s), 784 (s), 771 (s), 721 (s), 666 (s); **Schmp.:** 85.8 $^\circ\text{C}$;

2,2,2-Trichlor-*N*-(2-methoxy-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid **231c**

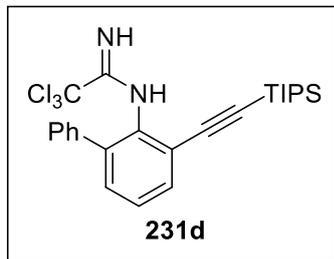


Synthetisiert nach **AV 1** aus 2-Methoxyanilin (24.6 mg, 200 μmol , 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (94.2 mg, 220 μmol , 1.10 Äq.). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (73.4 mg, 164 μmol , 82 %)

Synthetisiert nach **AV 3** aus **183c** (53.5 mg, 200 μmol , 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (94.2 mg, 220 μmol , 1.10 Äq.) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 / Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (86.7 mg, 194 μmol , 96 %)

$^1\text{H NMR}$ (601 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.12 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.17 – 0.93 (m, 21H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 152.2, 150.0, 137.8, 126.2, 124.4, 116.5, 112.6, 103.3, 94.9, 94.1, 56.3, 26.9, 18.8, 11.3 ppm. **MS (HR-ESI):** Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{OSi}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 447.1188, gefunden: 447.1190; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3449 (w), 3345 (w), 3161 (w), 1651 (s), 1589 (m), 1488 (s), 1452 (m), 1116 (m), 1020 (m), 947 (m), 861 (m); **Schmp.:** 55 $^\circ\text{C}$;

2,2,2-Trichlor-*N*-(3-((triisopropylsilyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)acetimidamid **231d**

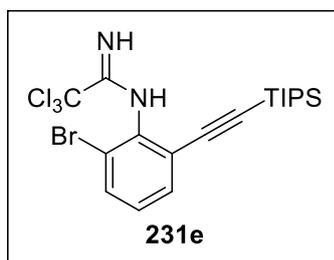


Synthetisiert nach **AV 1** aus [1,1'-Biphenyl]-2-amin (16.9 mg, 100 μmol , 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (47.1 mg, 110 μmol , 1.10 Äq.). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (42.9 mg, 86.9 μmol , 87 %)

Synthetisiert nach **AV 3** aus **183d** (62.7 mg, 200 μmol , 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (94.2 mg, 220 μmol , 1.10 Äq.) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 / Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (80.0 mg, 162 μmol , 81 %)

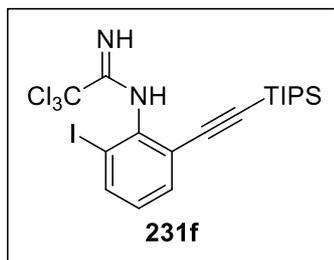
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.52 (dd, J = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.87-4.78 (b, 2H), 1.12-1.10 (m, 21H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 150.7, 145.9, 138.6, 133.6, 131.2, 131.0, 128.9, 128.0, 127.2, 124.1, 115.5, 103.6, 94.9, 93.9, 18.8, 11.3 ppm; **MS (HR-ESI):** Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 493.1395, gefunden: 493.1392; berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: m/z = 515.1214, gefunden: 515.1210; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3472 (w), 3348 (w), 2941 (m), 2861 (m), 2149 (w), 1651 (s), 1589 (m), 1460 (m), 1417 (s), 883 (s), 862 (s), 803 (s), 733 (s); **Schmp.:** 128.1°C;

N-(2-Brom-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)-2,2,2-trichloracetimidamid **231e**



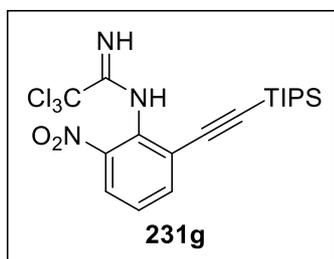
Synthetisiert nach **AV 3** aus **183e** (31.6 mg, 100 μmol , 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (47.1 mg, 110 μmol , 1.10 Äq.) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 / Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (16.1 mg, 32.4 μmol , 32 %)

$^1\text{H NMR}$ (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.55 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 1.12 – 1.04 (m, 21H); **$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 152.4, 146.8, 142.0, 133.6, 133.4, 124.9, 117.0, 115.4, 102.5, 96.2, 18.9, 11.4; **MS (HR-ESI):** Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrCl}_3\text{N}_2\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 495.0178, gefunden: 495.0178; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3460 (w), 3292 (w), 3166 (w), 2942 (w), 2890 (w), 2863 (w), 1648 (m), 1593 (m), 1446 (m), 1425 (m); **Schmp:** 101-102 °C;

2,2,2-Trichlor-*N*-(2-iodo-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid**231f**

Synthetisiert nach **AV 3** aus **183f** (36.3 mg, 100 μ mol, 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (47.1 mg, 110 μ mol, 1.10 Äq) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (53.1 mg, 97.7 μ mol, 98 %)

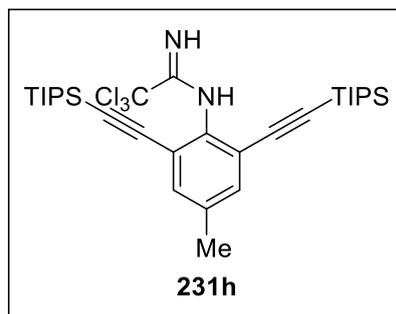
¹H NMR (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.80 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 1.16 – 1.05 (m, 21H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 152.2, 149.4, 139.9, 134.4, 125.3, 115.6, 102.7, 96.0, 93.9, 90.2, 18.9, 11.4 ppm; **MS (HR-ESI):** Berechnet für C₁₉H₂₇Cl₃N₂Si⁺ [M+H]⁺: m/z = 543.0048, gefunden: 543.0037; **ATR-IR (cm⁻¹):** 3465 (w), 3307 (w), 2943 (w), 2890 (w), 2862 (w), 1737 (w), 1648 (m), 1590 (m), 1443 (m), 1258 (m); **Schmp:** 95 °C;

2,2,2-Trichlor-*N*-(2-nitro-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamide**231g**

Synthetisiert nach **AV 3** aus **183g** (32.8 mg, 117 μ mol, 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (54.7 mg, 128 μ mol, 1.10 Äq) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser, wachsartiger Feststoff erhalten. (53.0 mg, 115 μ mol, 98 %)

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.89 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 1.12 – 1.06 (m, 21H) ppm; **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 152.9, 142.7, 141.7, 138.8, 125.1, 123.5, 118.1, 101.1, 98.0, 93.3, 18.7, 11.2 ppm; **MS (HR-ESI):** Berechnet für C₁₉H₂₆Cl₃NaN₃O₂Si⁺ [M+Na]⁺: m/z = 484.0758, gefunden: 484.0714;

2,2,2-Trichlor-*N*-(4-methyl-2,6-bis((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid **231h**

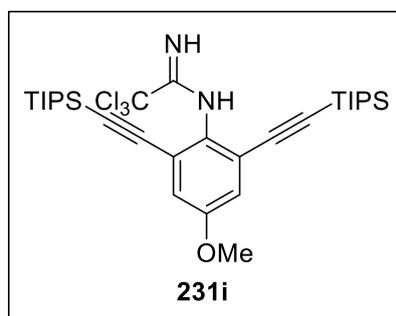


Synthetisiert nach **AV 3** aus **183h** (25.2 mg, 100 μ mol, 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (94.2 mg, 220 μ mol, 2.20 Äq) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (57.8 mg, 94.4 μ mol, 94 %)

¹H NMR (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.27 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 2.27 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.15 – 0.99 (m, 42H) ppm;

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*): δ = 152.2, 147.1, 135.1, 133.3, 115.5, 103.2, 95.0, 20.5, 18.9, 11.4 ppm; **MS (HR-ESI):** Berechnet für C₃₁H₅₀Cl₃N₂O₂Si₂⁺ [M+H]⁺: *m/z* = 611.2573, gefunden: 611.2573; **ATR-IR (cm⁻¹):** 2941 (w), 2891 (w), 2148 (w), 1738 (w), 1648 (m), 1588 (m), 1461 (s), 1451 (s), 1428 (m), 1366 (m); **Schmp:** 110 °C

2,2,2-Trichlor-*N*-(4-methoxy-2,6-bis((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid **231i**

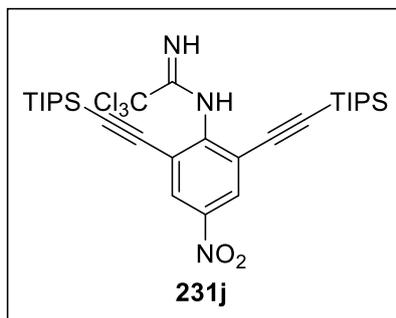


Synthetisiert nach **AV 3** aus **183i** (26.8 mg, 100 μ mol, 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (94.2 mg, 220 μ mol, 2.20 Äq) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (56.7 mg, 90.3 μ mol, 90 %)

¹H NMR (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.01 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.12 – 1.07 (m, 42H) ppm; **¹³C NMR (151**

MHz, Chloroform-*d*): δ = 155.4, 152.6, 143.2, 120.0, 116.5, 102.9, 95.47, 94.2, 55.9, 18.9, 11.4 ppm **MS (HR-ESI):** Berechnet für C₃₁H₅₀Cl₃N₂O₂Si₂⁺ [M+H]⁺: *m/z* = 627.2522, gefunden: 627.2507, berechnet für C₃₁H₄₉Cl₃N₂O₂Si₂Na⁺ [M+Na]⁺: *m/z* = 649.2341, gefunden: 649.2326; **ATR-IR (cm⁻¹):** 3474 (w), 3340 (w), 2941 (m), 2889 (w), 2863 (w), 1648 (m), 1588 (m), 1563 (w), 1506 (m), 1463 (m); **Schmp:** 132 °C;

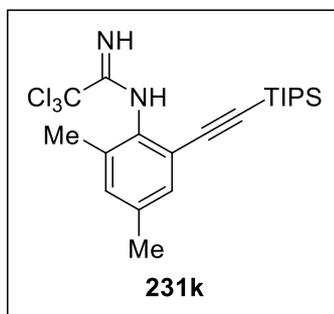
2,2,2-Trichlor-*N*-(4-nitro-2,6-bis((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid **231j**



Synthetisiert nach **AV 3** aus **183j** (31.0 mg, 110 μ mol, 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (103 mg, 241 μ mol, 2.20 Äq) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/ Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten. (68.5 mg, 106 μ mol, 97 %)

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.27 (s, 2H), 5.05-4.99 (brs, 2H), 1.11-1.10 (m, 42H) ppm; **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 154.9, 151.8, 143.4, 128.9, 116.8, 100.5, 98.9, 93.3, 18.7, 11.2 ppm; **MS (HR-ESI)**: Berechnet für C₃₀H₄₇Cl₃N₃O₂Si₂⁺ [M+H]⁺: m/z = 642.2267, gefunden: 642.2262, berechnet für C₃₀H₄₆Cl₃N₃O₂Si₂Na⁺ [M+Na]⁺: m/z = 664.2091, gefunden: 664.2083; **ATR-IR (cm⁻¹)**: 3451 (w), 3354 (w), 2942 (s), 2864 (s), 2151 (w), 1672 (s), 1519 (s), 1462 (s), 1336 (s), 1002 (s), 882 (s), 790 (s), 746 (s), 657 (s); **Schmp.**: 129.6 °C.

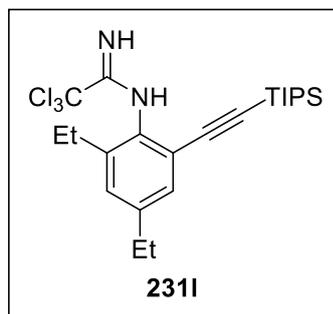
2,2,2-Trichlor-*N*-(2,4-dimethyl-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid **231k**



Synthetisiert nach **AV 1** aus 2,4-Dimethylanilin (24.2 mg, 200 μ mol, 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (94.2 mg, 220 μ mol, 1.10 Äq.). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (83.4 mg, 187 μ mol, 94 %)

Synthetisiert nach **AV 3** aus **183k** (53.1 mg, 200 μ mol, 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (94.2 mg, 220 μ mol, 1.10 Äq) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂/ Cyclohexan:EtOAc, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (51.3 mg, 115 μ mol, 58 %)

¹H-NMR (600 MHzv): δ = 7.17 (sd, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.92-4.86 (brs, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.20-1.19 (m, 21H) ppm; **¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 151.9, 144.4, 133.2, 132.2, 132.1, 129.1, 114.3, 104.0, 94.2, 93.8, 20.7, 18.9, 17.5, 11.4 ppm; **MS (HR-ESI)**: Berechnet für C₂₁H₃₂Cl₃N₂Si⁺ [M+H]⁺: m/z = 445.1395, gefunden: 445.1392 berechnet für C₂₁H₃₀Cl₃N₂SiNa⁺ [M+Na]⁺: m/z = 467.1214, gefunden: 467.1212; **ATR-IR (cm⁻¹)**: 3458 (w), 3292 (w), 3162 (w), 2942 (m), 2864 (m), 2149 (m), 1649 (s), 1593 (s), 1463 (s), 1351 (m), 884 (s), 853 (s), 807 (s), 674 (s), 657 (s); **Mp.**: 93.4 °C;

2,2,2-Trichlor-*N*-(2,4-diethyl-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid **231I**

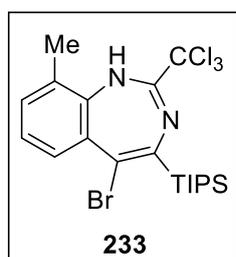
Synthetisiert nach **AV 1** aus **119I** (29.9 mg, 200 μmol , 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (94.2 mg, 220 μmol , 1.10 Äq.). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (56.5 mg, 119 μmol , 60 %)

Synthetisiert nach **AV 3** aus **183I** (29.4 mg, 100 μmol , 1.00 Äq.) und TIPS-EBX (47.1 mg, 110 μmol , 1.10 Äq.) Nach säulenchromatographischer Aufreinigung

($\text{SiO}_2/\text{Cyclohexan}:\text{EtOAc}$, 97:3 (v:v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten. (44.4 mg, 93.7 μmol , 94 %)

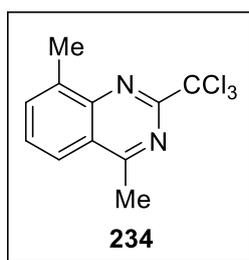
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.18 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.47 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.10 (s, 21H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 151.9, 140.0, 135.6, 131.1, 130.2, 129.5, 128.3, 114.3, 104.2, 93.7, 28.3, 24.8, 18.9, 14.5, 11.5 ppm; **MS (HR-ESI):** Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 473.1708, gefunden: 473.1700; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3455 (w), 3307 (w), 3164 (w), 2959 (w), 2938 (w), 2889 (w), 2863 (w), 1655 (s), 1591 (m), 1490 (m); **Schmp:** 90-91 $^\circ\text{C}$;

5-Bromo-9-methyl-2-(trichlormethyl)-4-(triisopropylsilyl)-1H-

benzo[*d*][1,3]diazepin **233**

231b (21.6 mg, 50.0 μmol , 1.00 Äq.) wurde in HFIP (100 μL , 0.5 M) gelöst. Unter Rühren wurde NBS (9.8 mg, 55 μmol , 1.1 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wurde für weitere 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{SiO}_2/\text{Cyclohexan}:\text{EtOAc}$, 9:1 (v:v)) wurde **233** als farbloses Öl erhalten. (21.3 mg, 41.7 μmol , 83 %)

$^1\text{H NMR}$ (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = 9.31 (ddd, J = 8.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.99 (hept, J = 7.5 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 7.5 Hz, 18H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 170.4, 156.2, 150.5, 139.4, 134.6, 127.3, 126.2, 121.6, 97.3, 58.9, 27.1, 21.1, 17.8, 14.8 ppm; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3415 (w), 3336 (w), 3081 (w), 3029 (w), 1616 (m), 1570 (m), 1495 (w), 1479 (m), 1443 (m), 1308 (m);

4,8-Dimethyl-2-(trichlormethyl)chinazolin **234**

231b (43,2 mg, 100 μmol , 1.00 Äq.) wurde in Diethylether (500 μL , 0.2 M) gelöst und Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF, 1 M in THF, 150 μL , 150 μmol , 1.50 Äq.) unter Rühren zugegeben. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2 /Cyclohexan:EtOAc, 9:1 (v:v)) lieferte **234** als farblosen, wachsartigen Feststoff. (14.6 mg, 53.0 μmol , 53 %)

^1H NMR (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.99 (ddd, J = 8.3, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.83 (s, 2H) ppm; **^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 170.6, 159.4, 147.9, 138.9, 134.6, 128.8, 123.4, 122.7, 22.3, 17.8 ppm; **MS (HR-ESI):** Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 274.9904, gefunden: 274.9906; **ATR-IR (cm^{-1}):** 3297 (w), 2917 (w), 1667 (w), 1582 (w), 1563 (w), 1483 (m), 1436 (m), 1388 (m), 1308 (m), 1044 (m);

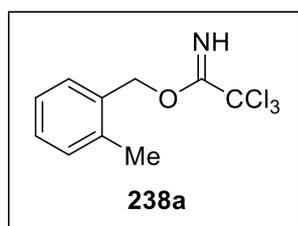
5.2.2 - Synthetische Arbeiten im Rahmen der CH-Alkenylierung von Imidaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Benzylimidaten **AV 4**

Nach einer abgeänderten Literaturvorschrift wurde ein Benzylalkohol (1.00 Äq.) in Dichlormethan (1.0 M) gelöst und Trichloracetonitril (5.00 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde im Eisbad unter Rühren gekühlt. Bei 0 °C wurde DBU (0.70 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde typischerweise 16 bis 18 h gerührt und erreichte dabei Raumtemperatur. Während dieser Zeit verfärbte sich das Gemisch meist gelblich. Der Fortschritt der Reaktion wurde per DC kontrolliert. Nach vollständigem Verbrauch des Edukts wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer auf Kieselgel adsorbiert und per Säulenchromatographie aufgereinigt. Hierzu wurden Gemische aus Cyclohexan und Ethylacetat (typischerweise 97:3 (V:V)) mit einigen Tropfen Triethylamin verwendet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur CH-aktivierenden Alkenylierung der Benzylimidate **AV 5**

In einem mit Heißluftpistole unter Vakuum getrockneten und Argon-gefüllten Schlenckrohr wurde Palladium(II)acetat (4.5 mg, 20.0 µmol, 0.10 Äq.) für fünf Minuten evakuiert. Im Anschluss wurde das Rohr wieder mit Argon gefüllt und getrocknetes und entgastes Dichlorethan (1.0 mL, 0.2 M) zugegeben. Das jeweilige Benzyl 2,2,2-trichloracetimidat (**238**, 200 µmol, 1.00 Äq.) wurde im Gemisch gelöst und Ethylacrylat (435 µL, 4.00 mmol, 20.0 Äq.) unter Rühren zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren im Ölbad auf 60 °C erhitzt. Nach Erreichen dieser Temperatur wurde Diacetoxyiodbenzol (PIDA, 129 mg, 400 µmol, 2.00 Äq.) gelöst in DCE (3.0 mL), durch eine Spritzenpumpe über 6 h bei 500 µL/h zugetropft. Nach Ende der Zugabe wurde der Fortschritt der Reaktion per DC überprüft. Nach vollständigem Umsatz des Edukts wurde die Reaktionsmischung im Rotationsverdampfer auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch (CyH:EtOAc, 97:3 mit wenigen Tropfen Triethylamin) aufgereinigt.

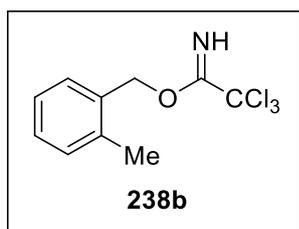
Benzyl 2,2,2-trichloracetimidat **238a**

Synthetisiert analog zu **AV 4** aus Benzylalkohol (104 µl, 1.00 mmol, 1.00 Äq.). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit (203 mg, 802 µmol, 80 %)

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.40 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 5.35 (s, 2H) ppm;

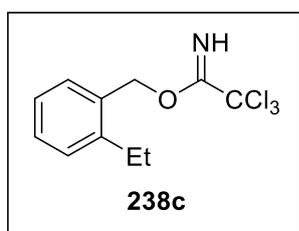
¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*): δ = 162.8, 135.6, 128.7, 128.4, 127.8, 91.5, 70.9. ppm;

Analytische Daten stimmen mit der Literatur überein.^[126]

2-Methylbenzyl 2,2,2-trichloracetimidat **238b**

Synthetisiert analog zu **AV 4** aus *o*-Tolylmethanol (500 mg, 4.09 mmol, 1.00 Äq.). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit (1.02 g, 3.82 mmol, 93 %)

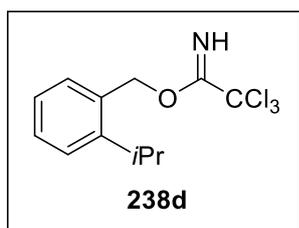
¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.39 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 162.7, 137.2, 133.3, 130.4, 129.2, 128.7, 126.0, 91.5, 69.6, 19.0 ppm; **IR ν (cm⁻¹):** 3340 (w), 3025 (w), 2956 (w), 1764 (w), 1657 (s), 1607 (w), 1495 (w), 1462 (w), 1307 (m), 1285 (m); **MS (EI, 70 eV):** 265.0; Analytische Daten stimmen mit der Literatur überein.^[126]

2-Ethylbenzyl 2,2,2-trichloracetimidat **238c**

Synthetisiert in Anlehnung an **AV 4** aus (2-Ethylphenyl)methanol (68.1 mg, 500 μ mol, 1.00 Äq.), Trichloracetoneitril (251 μ L, 2.50 mmol, 5.00 Äq.) und DBU (52.2 μ L, 350 μ mol, 0.70 Äq.) in DCM (5.0 mL, 0.1 M). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit (121 mg, 431 μ mol,

86 %)

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.42 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 162.9, 143.3, 132.8, 129.7, 129.1, 128.7, 126.1, 91.6, 69.4, 25.5, 15.4 ppm; **IR ν (cm⁻¹):** 3334 (w), 3024 (w), 2965 (w), 2933 (w), 2875 (w), 1660 (s), 1493 (w), 1454 (w), 1379 (w), 1286 (s); **MS (EI, 70 eV):** überwiegend [M-OCNCCl₃] m/z = 118.9 statt dem Molekülion detektiert;

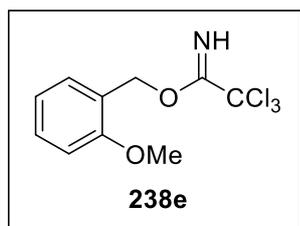
2-Isopropylbenzyl 2,2,2-trichloracetimidat **238d**

Synthetisiert in Anlehnung an **AV 4** aus (2-Isopropylphenyl)methanol (75.1 mg, 500 μ mol, 1.00 Äq.), Trichloracetoneitril (251 μ L, 2.50 mmol, 5.00 Äq.) und DBU (52.2 μ L, 350 μ mol, 0.70 Äq.) in DCM (5.0 mL, 0.1 M). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit (129 mg, 438 μ mol,

88 %)

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.41 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.23 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 162.9, 148.4, 131.8, 130.1, 129.4, 125.9, 125.8, 91.5, 69.6, 29.1, 24.2 ppm; **IR v (cm⁻¹):** 3342 (w), 3065 (w), 3028 (w), 2963 (w), 2869 (w), 1659 (s), 1492 (w), 1451 (w), 1381 (m), 1305 (s); **HRMS (EI, 70 eV):** berechnet für C₁₂H₁₄Cl₃NO: m/z = 293.0140, gefunden: m/z = 293.0136;

2-Methoxybenzyl 2,2,2-trichloracetimidat **238e**

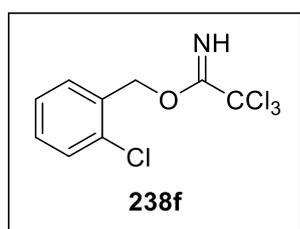


Synthetisiert analog zu **AV 4** aus (2-Methoxyphenyl)methanol (691 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.), Trichloracetoneitril (2.51 mL, 25.0 mmol, 5.00 Äq.) und DBU (522 μ L, 3.50 mmol, 0.70 Äq.) in DCM (50 mL, 0.1 M). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit (1.31 g, 4.67 mmol,

93 %)

¹H NMR (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.37 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.85 (d, J = 1.6 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 163.0, 157.3, 129.5, 128.8, 124.1, 120.6, 110.5, 91.7, 66.7, 55.5 ppm; **IR v (cm⁻¹):** 3337 (w), 3005 (w), 2940 (w), 2837 (w), 1763 (w), 1729 (w), 1661 (m), 1635 (w), 1494 (m), 1604 (m); **HRMS (ESI):** berechnet für C₁₀H₁₀Cl₃NONa [M+Na]⁺: m/z = 303.9669, gefunden: m/z = 303.9669; Analytische Daten stimmen mit der Literatur überein^[134]

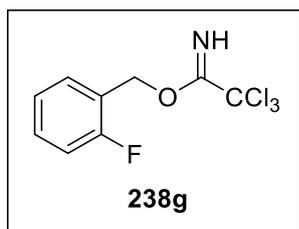
2-Chlorobenzyl 2,2,2-trichloracetimidat **238f**



Synthetisiert analog zu **AV 4** aus (2-Chlorophenyl)methanol (356 mg, 2.50 mmol, 1.00 Äq.), Trichloracetoneitril (1.25 mL, 12.5 mmol, 5.00 Äq.) und DBU (261 μ L, 1.75 μ mol, 0.70 Äq.) in DCM (25 mL, 0.1 M). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit (655 mg, 2.28 mmol,

91 %)

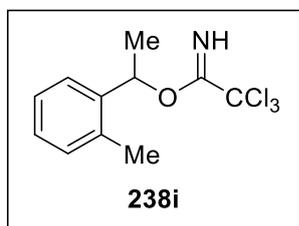
¹H NMR (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.45 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 5.44 (s, 2H) ppm; **IR v (cm⁻¹):** 3341 (w), 3068 (w), 2977 (w), 2955 (w), 2937 (w), 2904 (w), 1715 (w), 1662 (s), 1478 (m), 1444 (m), 1378 (m); Massenspektrometrie konnte wegen der Zersetzung der Verbindung nicht gemessen werden. Sonstige analytische Daten stimmen mit der Literatur überein^[126]

2-Fluorobenzyl 2,2,2-trichloracetimidat **238g**

Synthetisiert analog zu **AV 4** aus (2-Fluorophenyl)methanol (189 mg, 1.50 mmol, 1.00 Äq.), Trichloracetonitril (752 μ L, 7.50 mmol, 5.00 Äq.) und DBU (157 μ L, 1.05 μ mol, 0.70 Äq.) in DCM (15 mL, 0.1 M). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit (278 mg, 1.03 mmol,

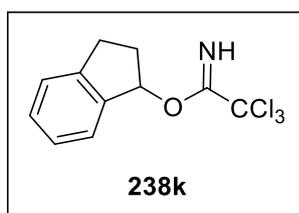
68 %)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.43 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 162.5, 160.8 (d, J = 248.4 Hz), 130.2 (d, J = 8.0 Hz), 130.0 (d, J = 3.8 Hz), 124.2 (d, J = 3.8 Hz), 122.7 (d, J = 14.5 Hz), 115.5 (d, J = 21.0 Hz), 91.2, 64.8 (d, J = 4.8 Hz); **$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, Chloroform-*d*)** δ -117.9 (dt, J = 11.2, 6.2 Hz); **IR v (cm^{-1}):** 3342 (w), 3017 (w), 2970 (w), 2952 (w), 1738 (w), 1663 (m), 1635 (w), 1620 (m), 1588 (w), 1494 (m); Hochauflösende Massenspektrometrie konnte wegen der Zersetzung der Verbindung nicht gemessen werden.

1-(*o*-Tolyl)ethyl 2,2,2-trichloracetimidat **238i**

Synthetisiert analog zu **AV 4** aus 1-(*o*-tolyl)ethan-1-ol (681 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.), Trichloracetonitril (2.51 mL, 25.0 mmol, 5.00 Äq.) und DBU (522 μ L, 3.50 mmol, 0.70 Äq.) in DCM (50 mL, 0.1 M). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit (770 mg, 2.74 mmol, 55 %)

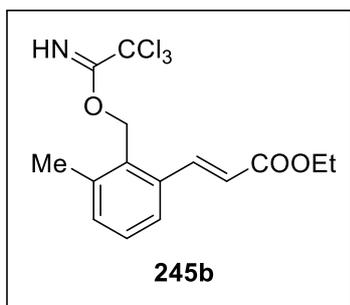
$^1\text{H NMR}$ (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = $^1\text{H NMR}$ (601 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.14 (m, 1H), 6.15 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 161.7, 139.8, 134.9, 130.4, 127.9, 126.5, 125.2, 91.9, 74.4, 21.2, 19.2; **IR v (cm^{-1}):** 3307 (brm), 3018 (w), 2979 (w), 2932 (w), 2873 (w), 1698 (m), 1680 (s), 1516 (s), 1490 (m), 1454 (m);); **HRMS (ESI):** berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: m/z = 301.9877, gefunden: m/z = 301.9878;

2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl 2,2,2-trichloracetimidat **238k**

Synthetisiert analog zu **AV 4** aus 2,3-Dihydro-1H-inden-1-ol (671 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.), Trichloracetonitril (2.51 mL, 25.0 mmol, 5.00 Äq.) und DBU (522 µL, 3.50 µmol, 0.70 Äq.) in DCM (50 mL, 0.1 M). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit (952 mg, 3.42 mmol,

68 %)

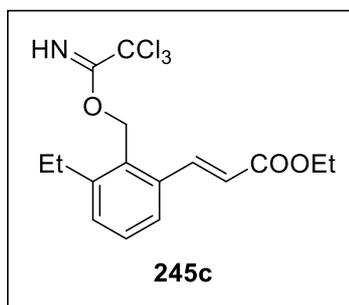
¹H NMR (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = ¹H NMR (601 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.39 (s, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.35 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 16.0, 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.93 (ddd, *J* = 16.0, 8.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (dddd, *J* = 14.1, 8.5, 7.0, 5.6 Hz, 1H), 2.23 (dddd, *J* = 14.0, 8.6, 5.4, 4.2 Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 162.8, 144.4, 140.5, 129.1, 126.7, 125.7, 124.9, 91.8, 83.2, 31.9, 30.2 ppm; **IR v (cm⁻¹):** 3339 (w), 3072 (w), 3027 (w), 2970 (w), 2944 (w), 2852 (w), 1738 (m), 1656 (s), 1478 (m), 1461 (m), 1450 (w);); **HRMS (ESI):** berechnet für C₁₁H₁₀Cl₃NONa [M+Na]⁺: *m/z* = 299.9720, gefunden: *m/z* = 299.9724; Analytische Daten stimmen mit der Literatur überein^[127,147]

Ethyl(E)-3-(3-methyl-2-((2,2,2-trichlor-1-iminoethoxy)methyl) phenyl) acrylat **245b**

Synthetisiert nach **AV 5** aus **239b** (267 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 100 µmol, 0.10 Äq.), Ethylacrylat (2.00 g, 2.13 mL, 20.0 mmol 20.0 Äq.), und PIDA (644 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) in DCE (Gesamtvolumen 20 mL). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farblosen Feststoff (245 mg, 672 µmol, 67 %)

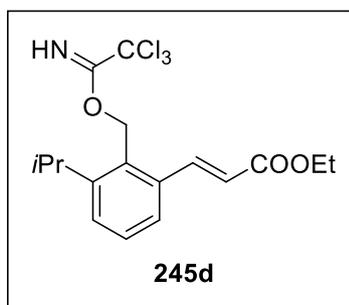
¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.45 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 166.7, 162.7, 142.5, 139.4, 136.1, 132.1, 129.4, 125.2, 121.7, 91.4, 65.3, 60.6, 19.8, 14.4 ppm; **IR v (cm⁻¹):** 32954 (w), 2984 (w), 2959 (w), 2928 (w), 2910 (w), 1702 (s), 1665 (s), 1639 (m), 1594 (w), 1484 (w); **HRMS (ESI):** berechnet für C₁₅H₁₆Cl₃NONa [M+Na]⁺: *m/z* = 386.0088, gefunden: *m/z* = 386.0088;

Ethyl(E)-3-(3-ethyl-2-((2,2,2-trichlor-1-iminoethoxy)methyl) phenyl)acrylat

245c

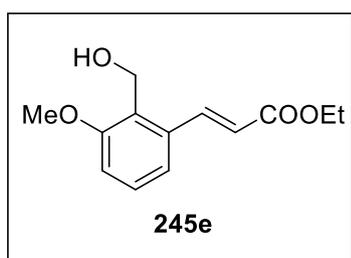
Synthetisiert nach **AV 5** aus **239c** (56.1 mg, 200 μ mol, 1.00 Äq.) Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 20.0 μ mol, 0.10 Äq.), Ethylacrylat (400 mg, 435 μ L, 4.00 mmol, 20.0 Äq.) und PIDA (129 mg, 400 μ mol, 2.00 Äq.) in DCE (Gesamtvolumen 2.0 mL). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farbloses Öl (46.1 mg, 122 μ mol, 61 %)

¹H NMR (601 MHz, Chloroform-d): δ = 8.47 (s, 1H), 8.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d):** δ = 166.6, 162.6, 145.2, 142.4, 136.3, 131.2, 130.6, 129.5, 125.1, 121.5, 91.2, 64.7, 60.5, 26.3, 16.1, 14.3. **IR v (cm⁻¹):** 3338 (w), 3064 (w), 3968 (w), 2935 (w), 2904 (w), 2875 (w), 1709 (s), 1661 (m), 1634 (m), 1465 (m), 1452 (m) **HRMS (EI, 70 eV):** berechnet für: C₁₆H₁₈Cl₃NO₃: m/z = 377.0347, gefunden: m/z = 377.0345;

Ethyl(E)-3-(3-isopropyl-2-((2,2,2-trichlor-1-iminoethoxy)methyl)phenyl)acrylat **245d**

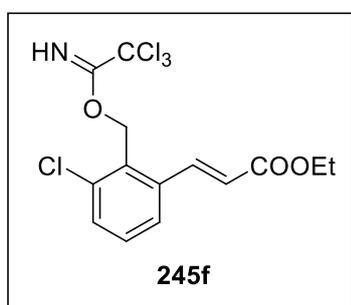
Synthetisiert nach **AV 5** aus **239d** (58.9 mg, 200 μ mol, 1.00 Äq.) Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 20.0 μ mol, 0.10 Äq.), Ethylacrylat (400 mg, 435 μ L, 4.00 mmol, 20.0 Äq.) und PIDA (129 mg, 400 μ mol, 2.00 Äq.) in DCE (Gesamtvolumen 2.0 mL). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farbloses Öl (61.0 mg, 155 μ mol, 78 %)

¹H NMR (601 MHz, Chloroform-d): δ = 8.47 (s, 1H), 8.09 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 3H), 6.33 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d):** δ = 166.7, 162.7, 149.9, 142.8, 136.4, 130.5, 127.3, 125.1, 121.8, 91.3, 64.4, 60.6, 29.3, 24.2, 14.4; **IR v (cm⁻¹):** 3340 (w), 2965 (w), 2929 (w), 2870 (w), 1765 (w), 1712 (s), 1661 (m), 1589 (m), 1470 (m), 1445 (m); **HRMS (EI, 70 eV):** berechnet für: C₁₇H₂₀Cl₃NO₃: m/z = 391.0503, gefunden: m/z = 391.0496;

Ethyl (E)-3-(2-(hydroxymethyl)-3-methoxyphenyl)acrylat **245e**

Synthetisiert nach **AV 5** aus **239e** (56.5 mg, 200 μmol , 1.00 Äq.) Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 20.0 μmol , 0.10 Äq.), Ethylacrylat (400 mg, 435 μL , 4.00 mmol, 20.0 Äq.) und PIDA (129 mg, 400 μmol , 2.00 Äq.) in DCE (Gesamtvolumen 2.0 mL). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farbloses Öl (16.3 mg, 69.0 μmol , 35 %) Die Imidatgruppe ging in der Reaktion hydrolytisch verloren.

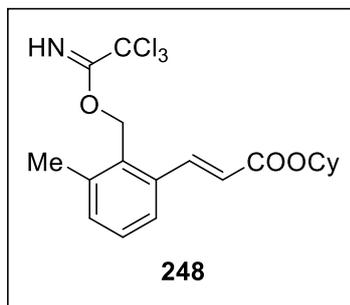
¹H NMR (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*)** δ = 166.7, 157.9, 140.9, 135.7, 130.1, 125.1, 122.1, 119.4, 112.2, 60.8, 56.2, 36.9, 14.5; **IR v (cm⁻¹):** 3001 (w), 2976 (w), 2931 (w), 2840 (w), 1693 (s), 1628 (w), 1455 (m), 1478 (m), 1273 (s), 1244 (s); Analytische Daten stimmen mit der Literatur überein^[148]

Ethyl (E)-3-(3-chloro-2-((2,2,2-trichlor-1-iminoethoxy)methyl) phenyl) acrylat **245f**

Synthetisiert nach **AV 5** aus **239f** (57.4 mg, 200 μmol , 1.00 Äq.) Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 20.0 μmol , 0.10 Äq.), Ethylacrylat (400 mg, 435 μL , 4.00 mmol, 20.0 Äq.) und PIDA (129 mg, 400 μmol , 2.00 Äq.) in DCE (Gesamtvolumen 2.0 mL). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farbloses Öl (44.9 mg, 117 μmol , 58 %)

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 166.2, 162.4, 141.1, 137.9, 136.7, 131.3, 130.9, 130.3, 125.8, 122.8, 65.0, 60.7, 14.3 ppm Das signal der Trichlormethylgruppe wurde nicht detektiert; **IR v (cm⁻¹):** 3297 (m), 3069 (w), 2992 (w), 2979 (w), 2918 (w), 1704 (s), 1669 (s), 1642 (m), 1479 (m), 1462 (m), 1441 (m); **HRMS (EI, 70 eV):** berechnet für: C₁₄H₁₃Cl₄NO₃: m/z = 382.9644, gefunden: m/z = 382.9646;

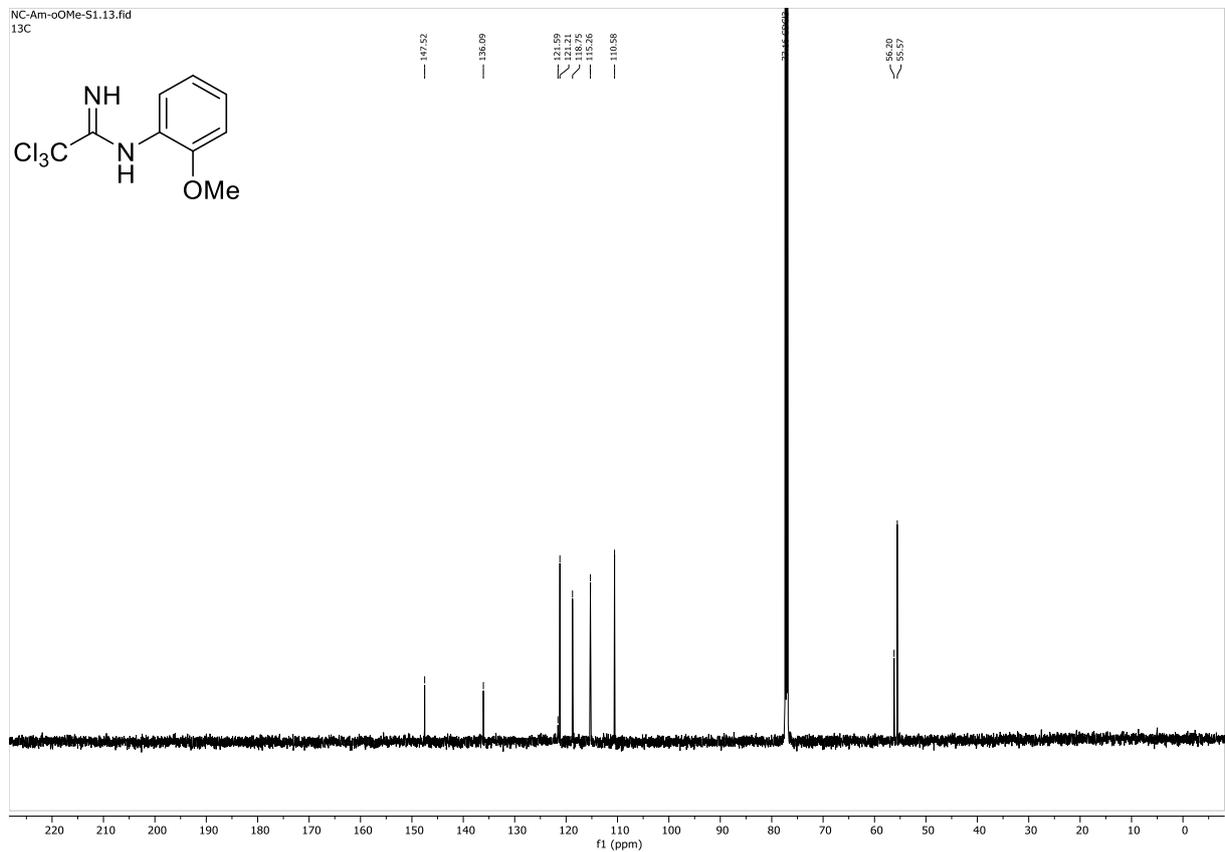
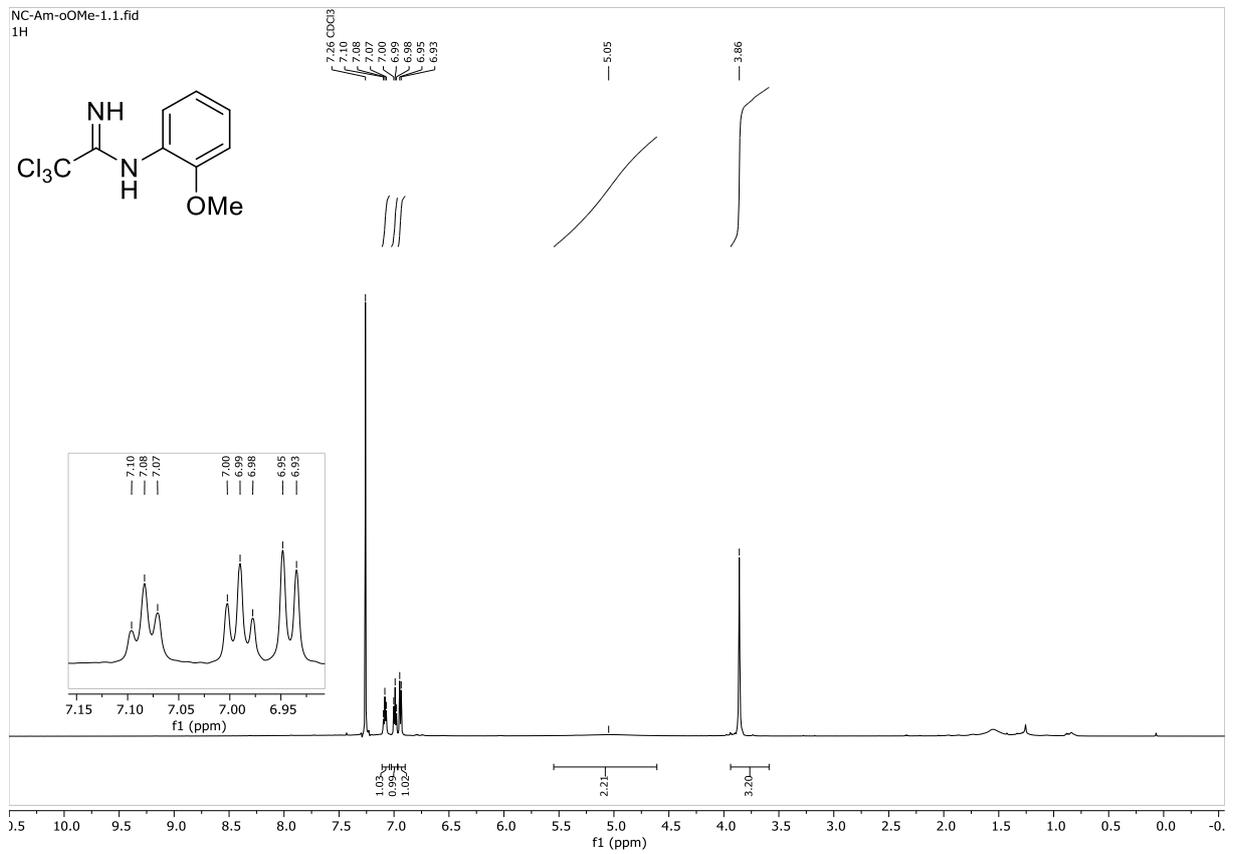
Cyclohexyl(E)-3-(3-methyl-2-((2,2,2-trichlor-1-iminoethoxy)methyl)phenyl)acrylat **248**



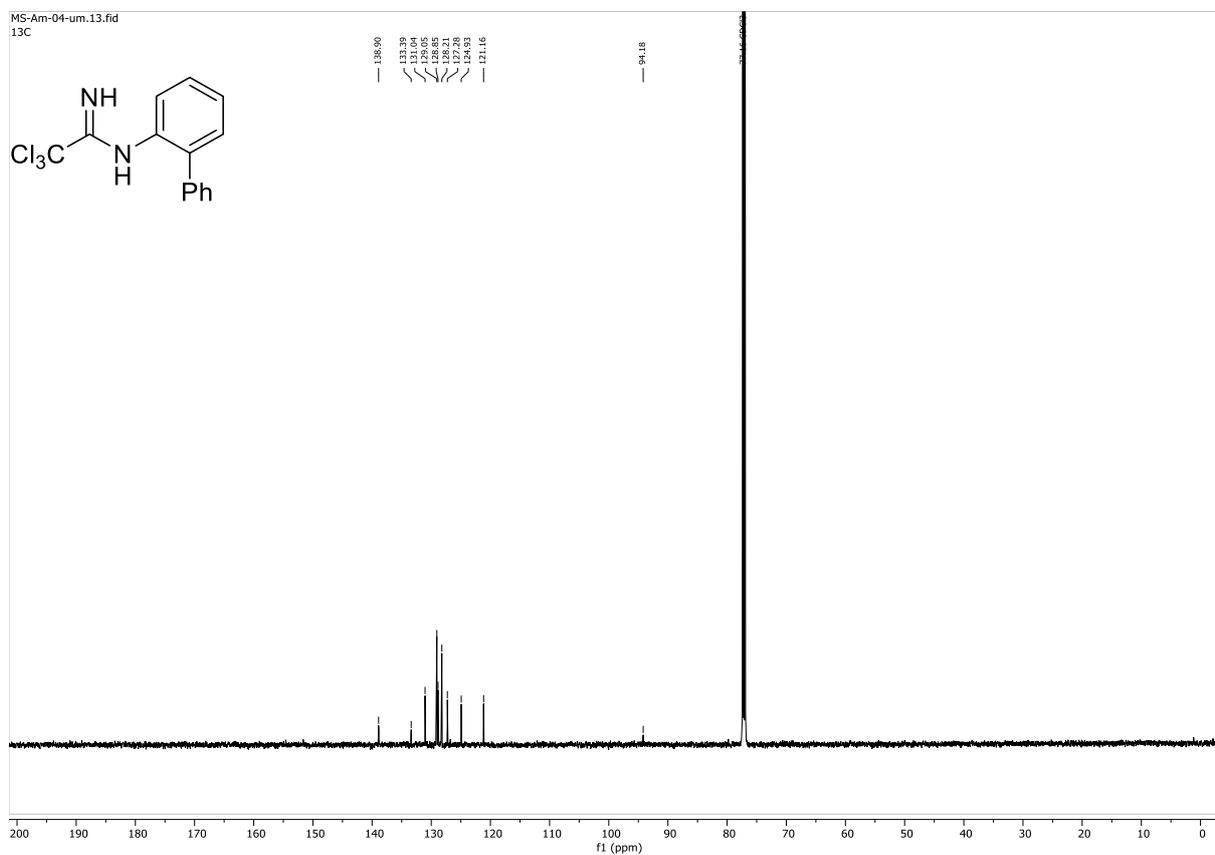
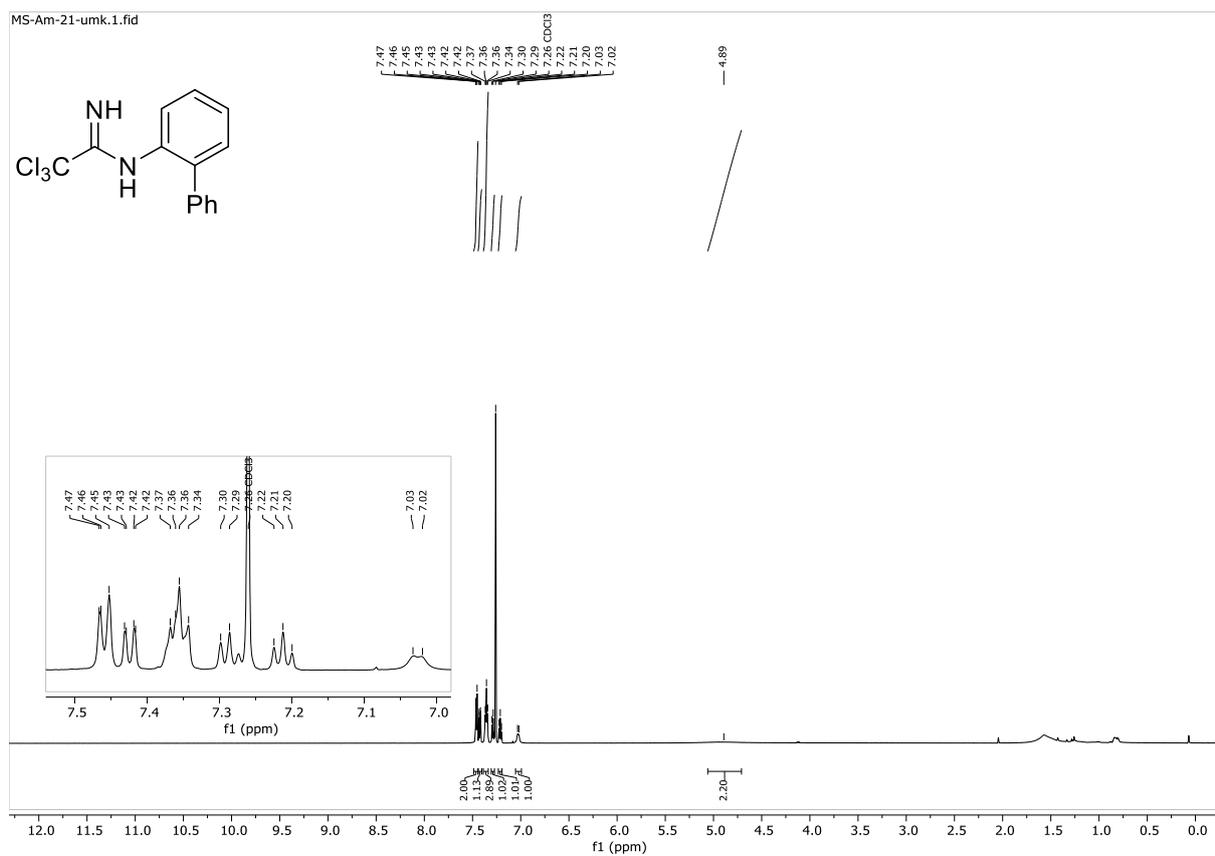
Synthetisiert nach **AV 5** aus **239b** (53.3 mg, 200 μmol , 1.00 Äq.) Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 20.0 μmol , 0.10 Äq.), Cyclohexylacrylat (617 mg, 629 μL , 4.00 mmol, 20.0 Äq.) und PIDA (129 mg, 400 μmol , 2.00 Äq.) in DCE (Gesamtvolumen 2.0 mL). Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt als farbloses Öl (57.1 mg, 136 μmol , 68 %)

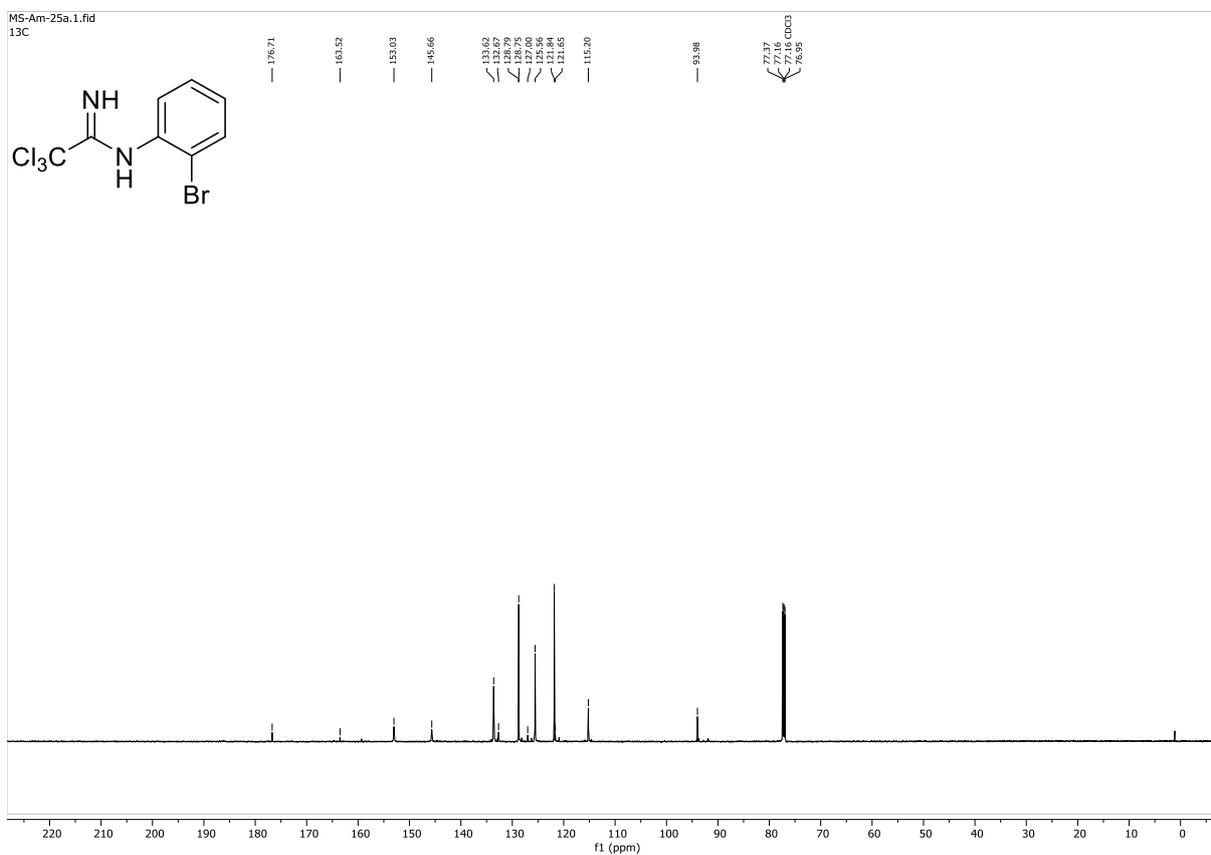
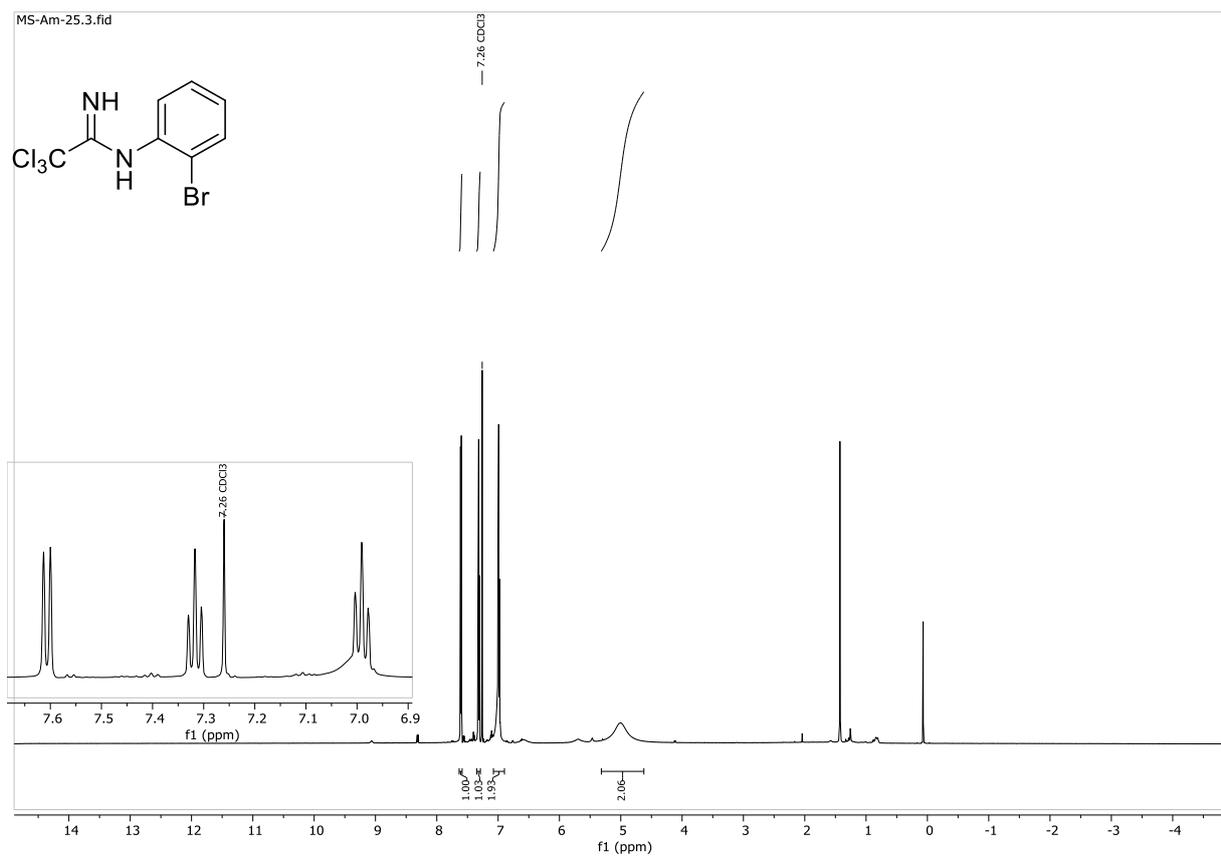
¹H NMR (601 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.33 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.88 (tt, J = 8.8, 3.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.97 – 1.22 (m, 11H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 166.2, 162.7, 142.2, 139.3, 136.2, 132.0, 130.2, 129.4, 125.2, 122.3, 91.4, 72.8, 65.2, 31.8, 25.6, 23.8, 19.8 ppm; **IR v (cm⁻¹):** 3296 (w), 2948 (w), 2923 (w), 2857 (w), 1702 (s), 1664 (s), 1472 (m), 1308 (m), 1274 (m), 1168 (s); **HRMS (ESI):** berechnet für: C₁₉H₂₂Cl₃NO₃Na [M+Na]: m/z = 440.0558, gefunden: 440.0559;

5.3 - NMR-Spektren

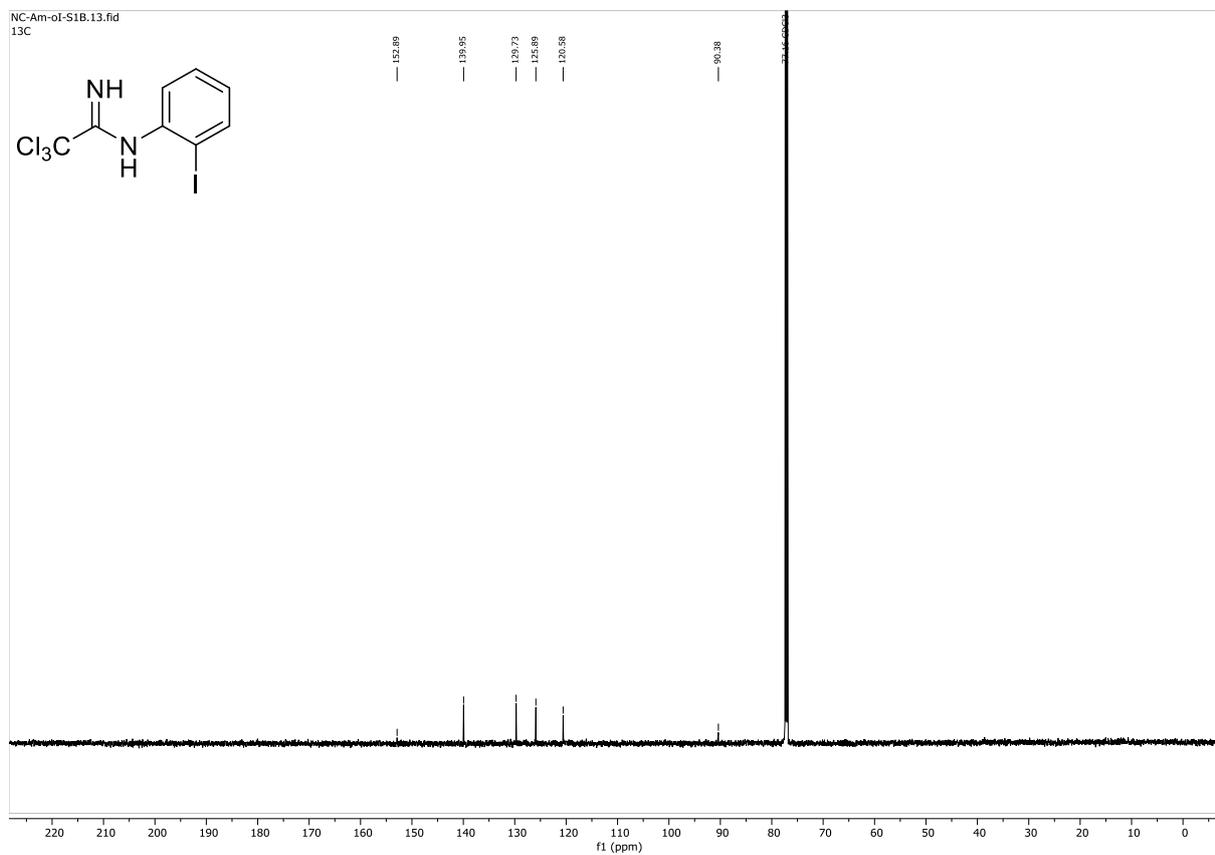
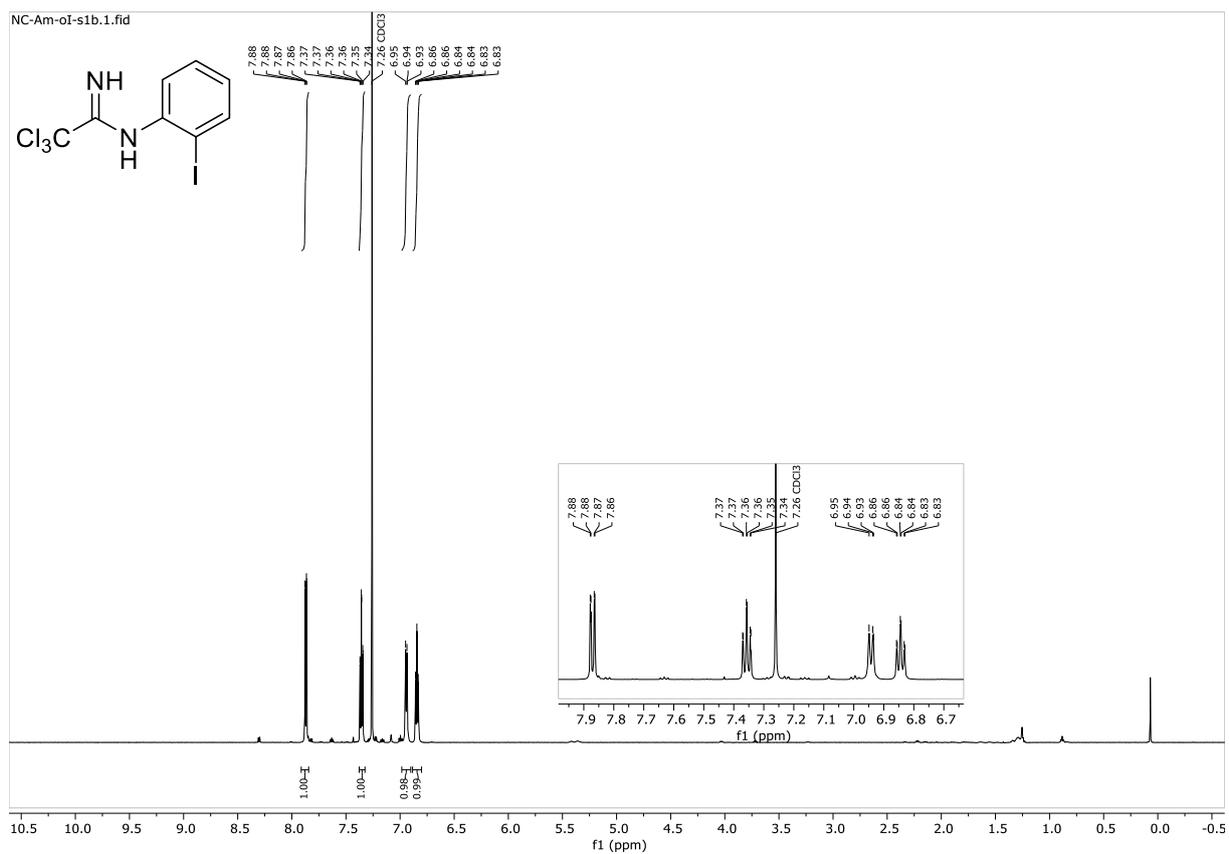
2,2,2-Trichlor-*N*-(2-methoxyphenyl)acetimidamid (**183c**)

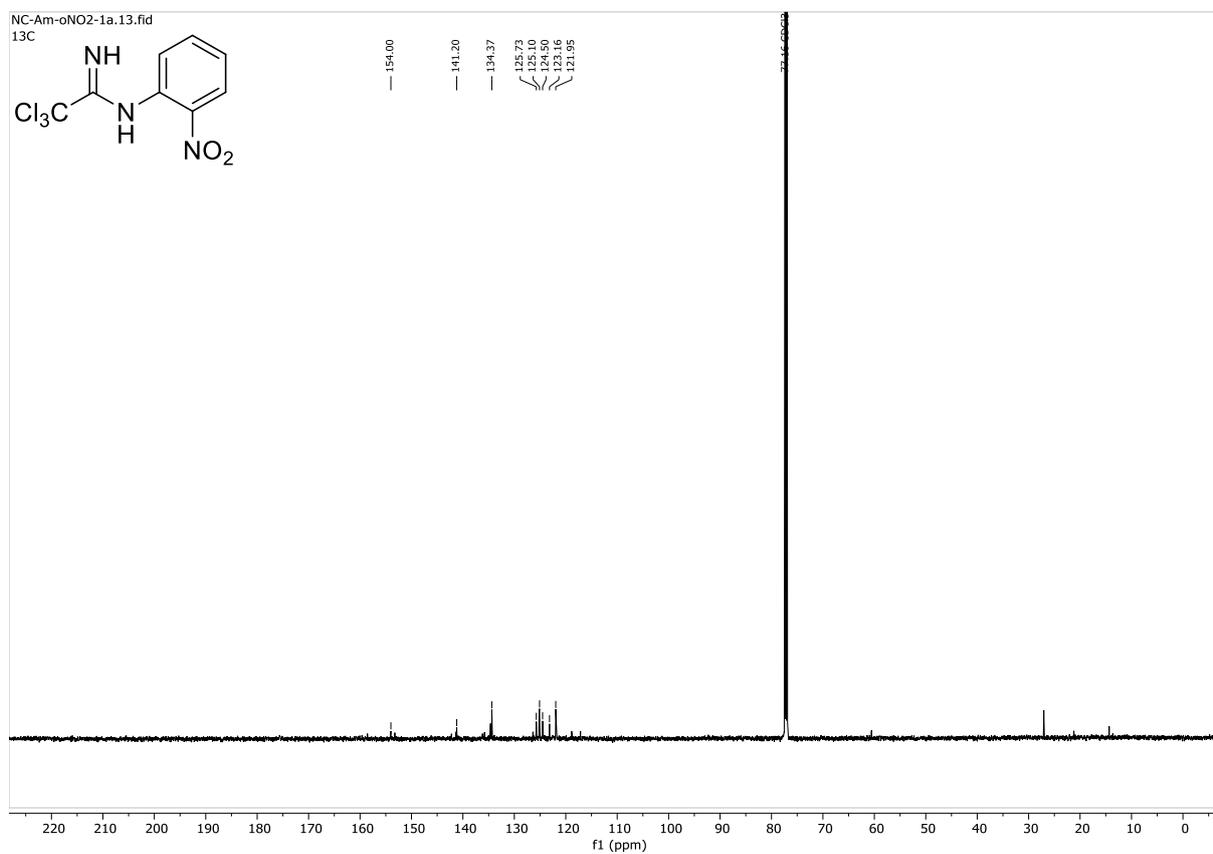
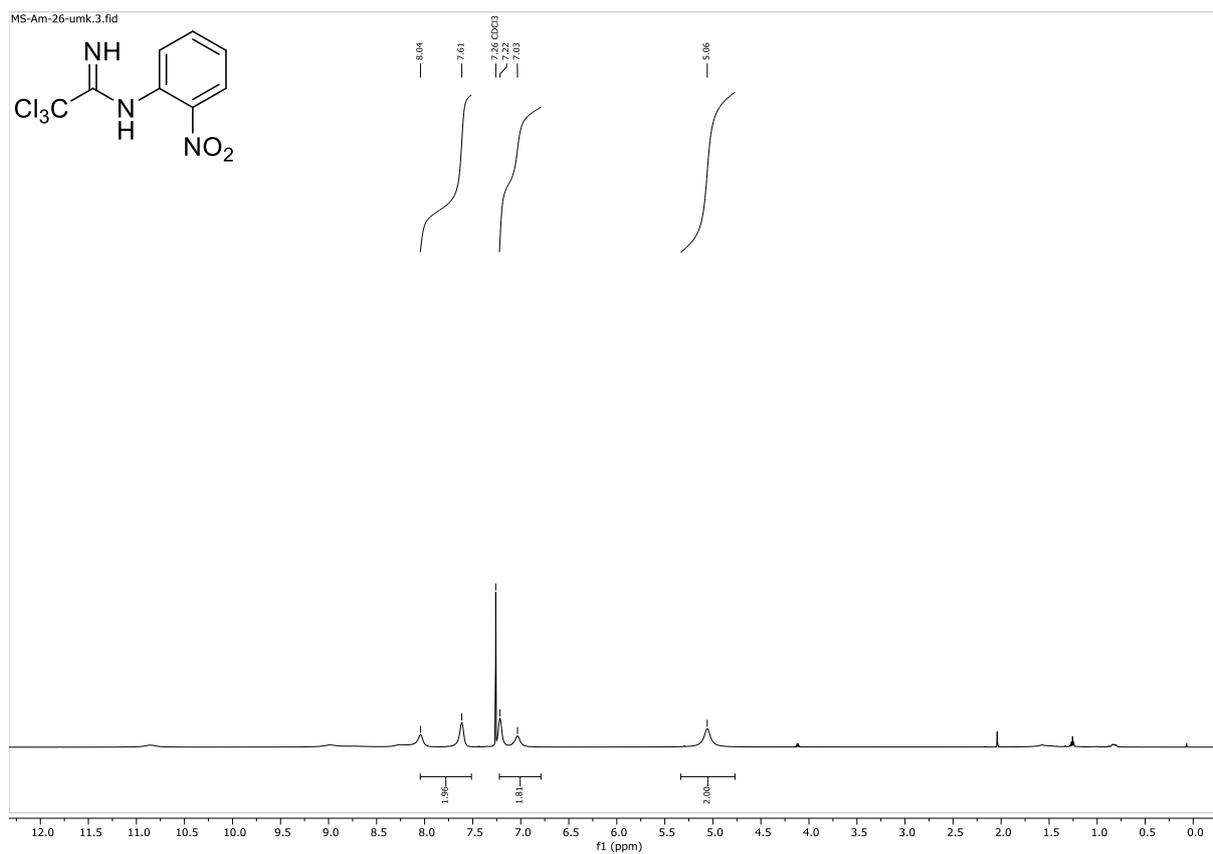
N-([1,1'-Biphenyl]-2-yl)-2,2,2-trichloracetimidamid (**183d**)



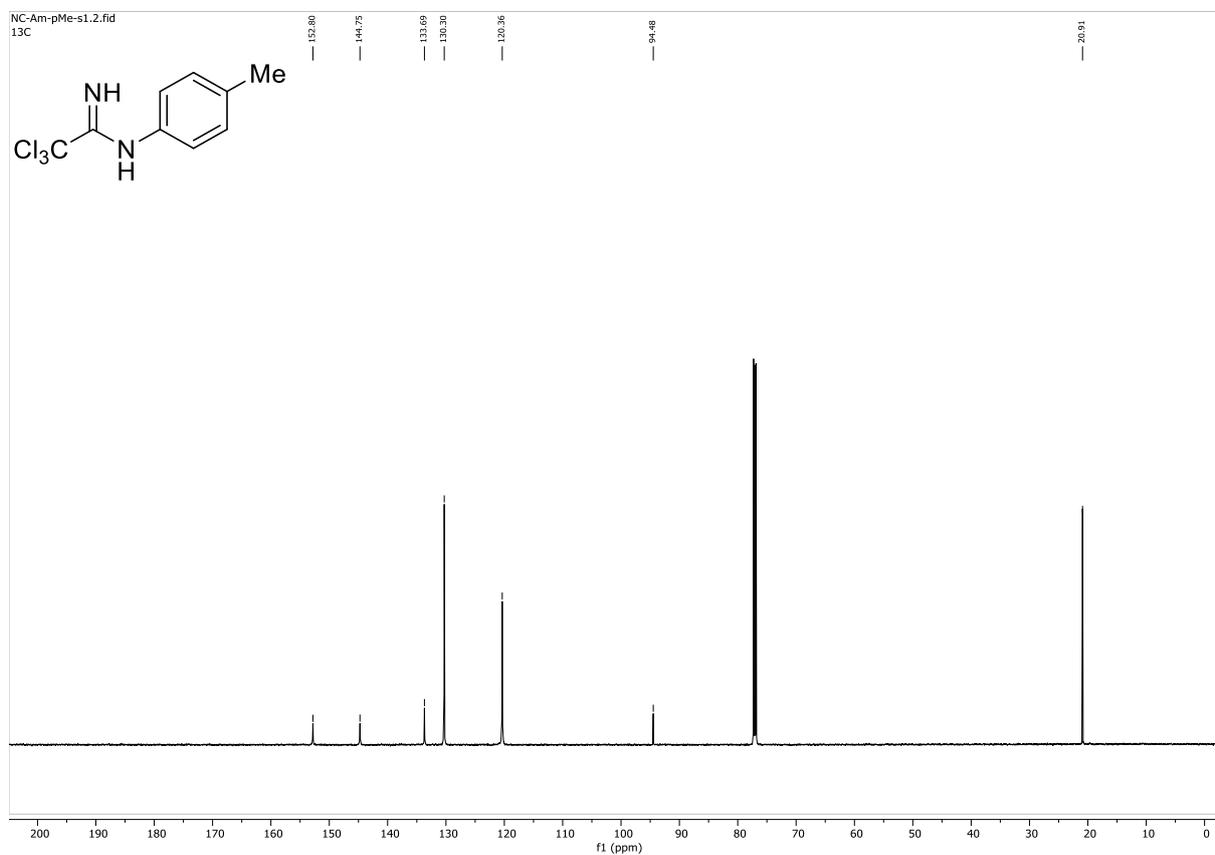
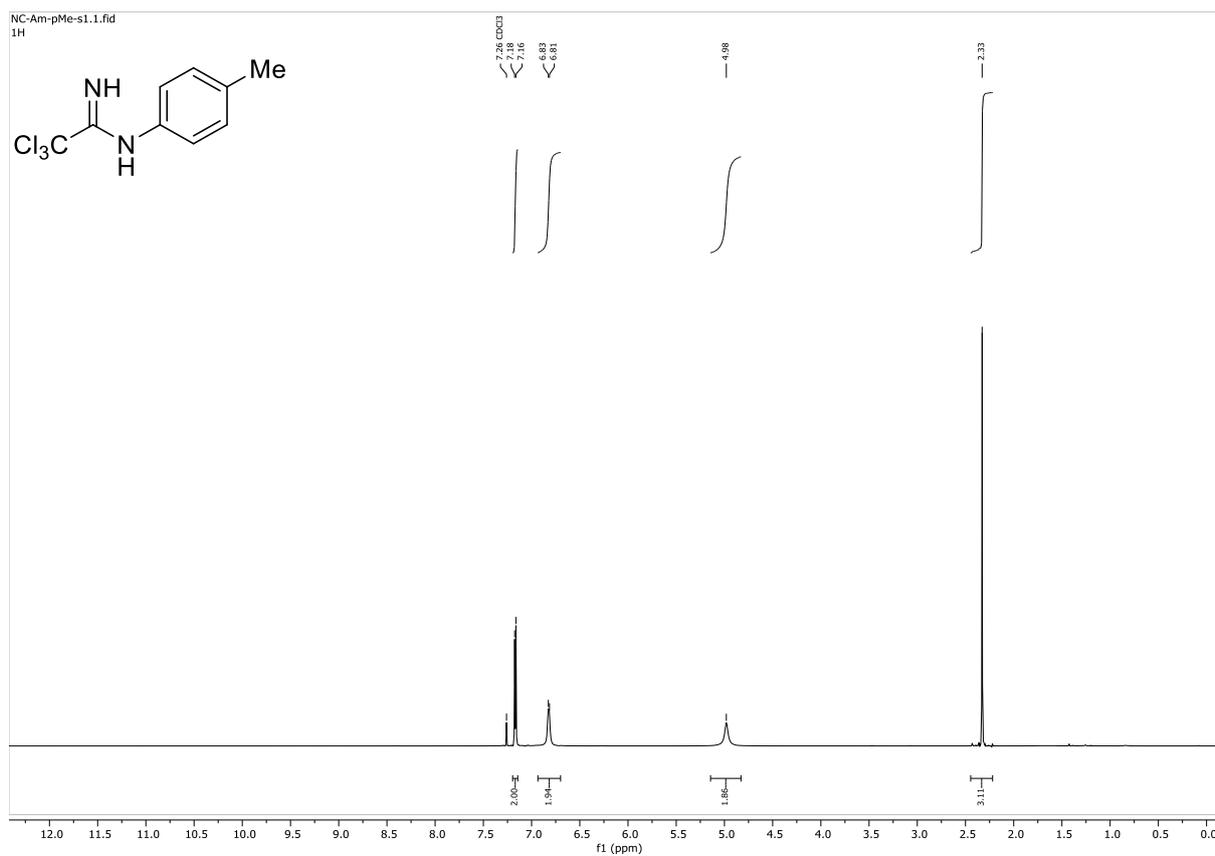
***N*-(2-Bromophenyl)-2,2,2-trichloracetimidamid (183e)**

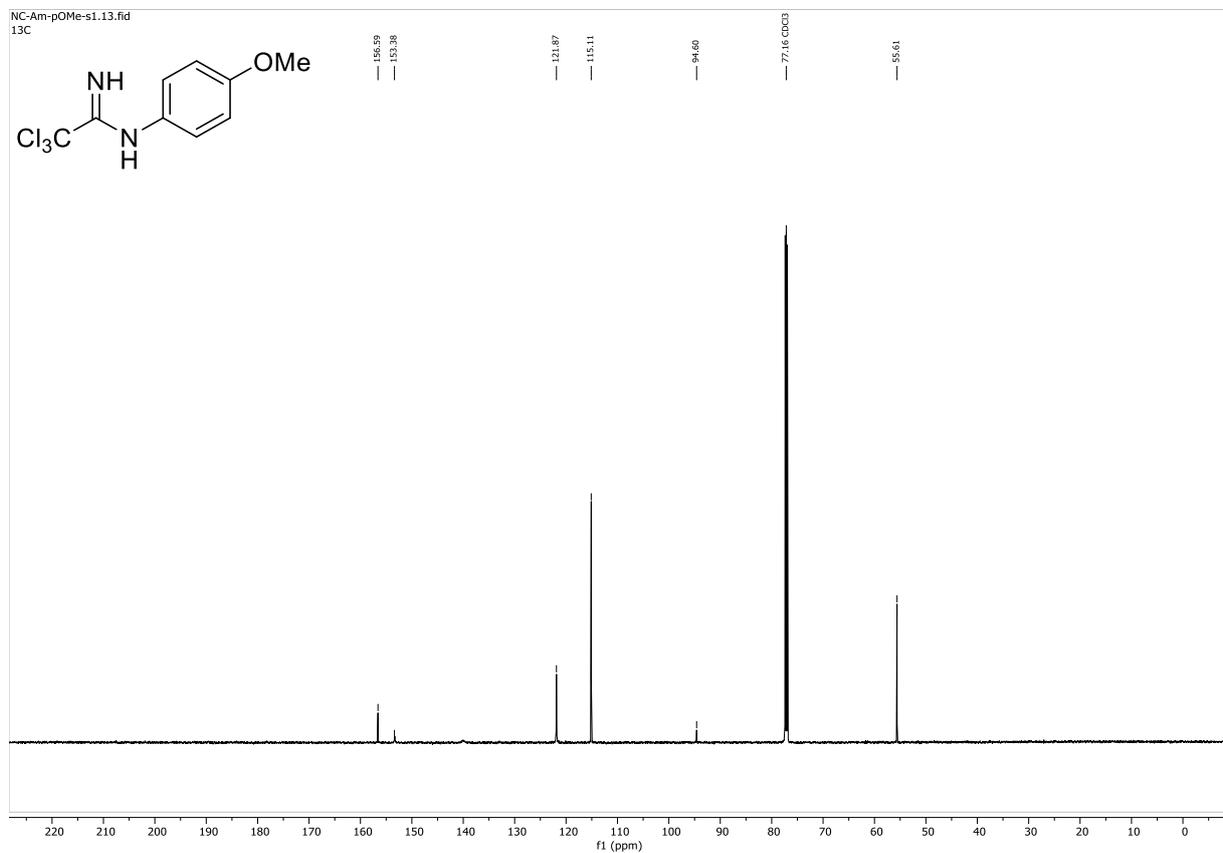
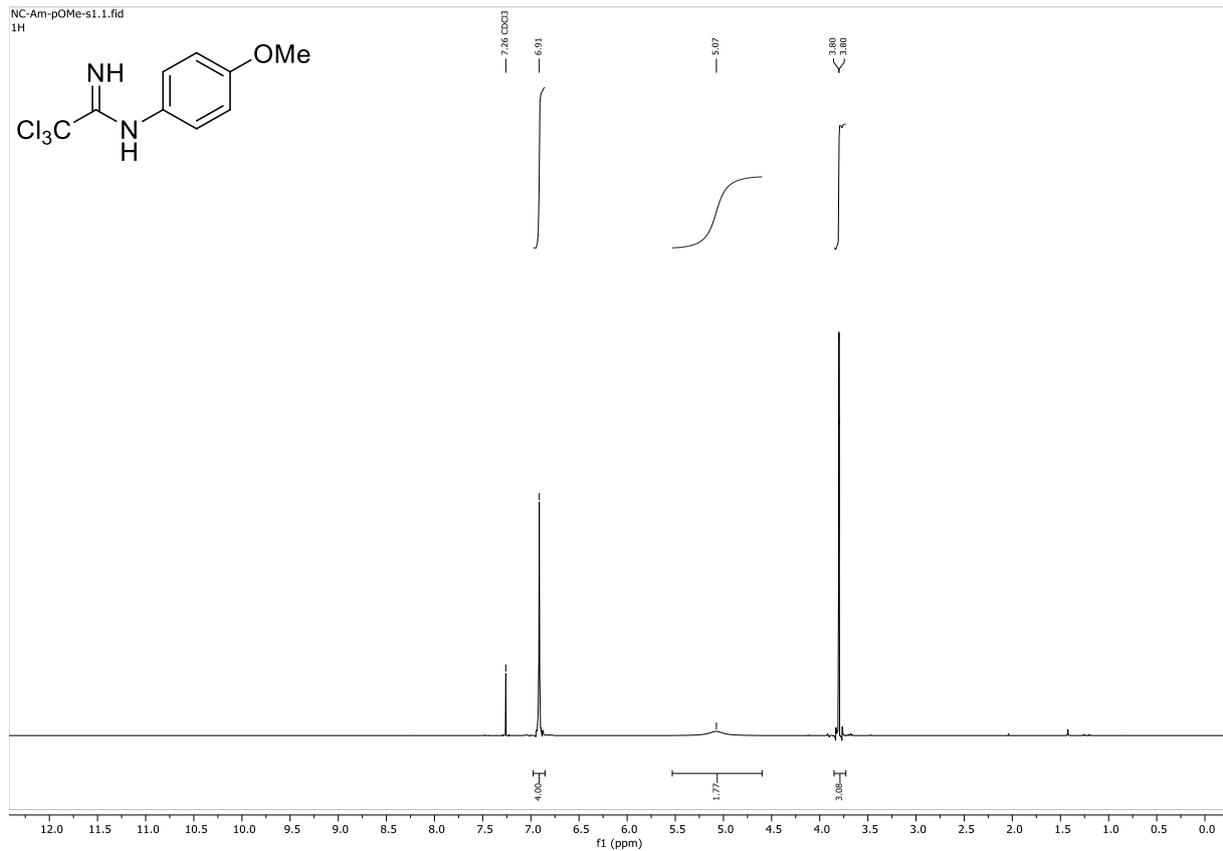
2,2,2-Trichlor-N-(2-iodophenyl)acetimidamid (183f)



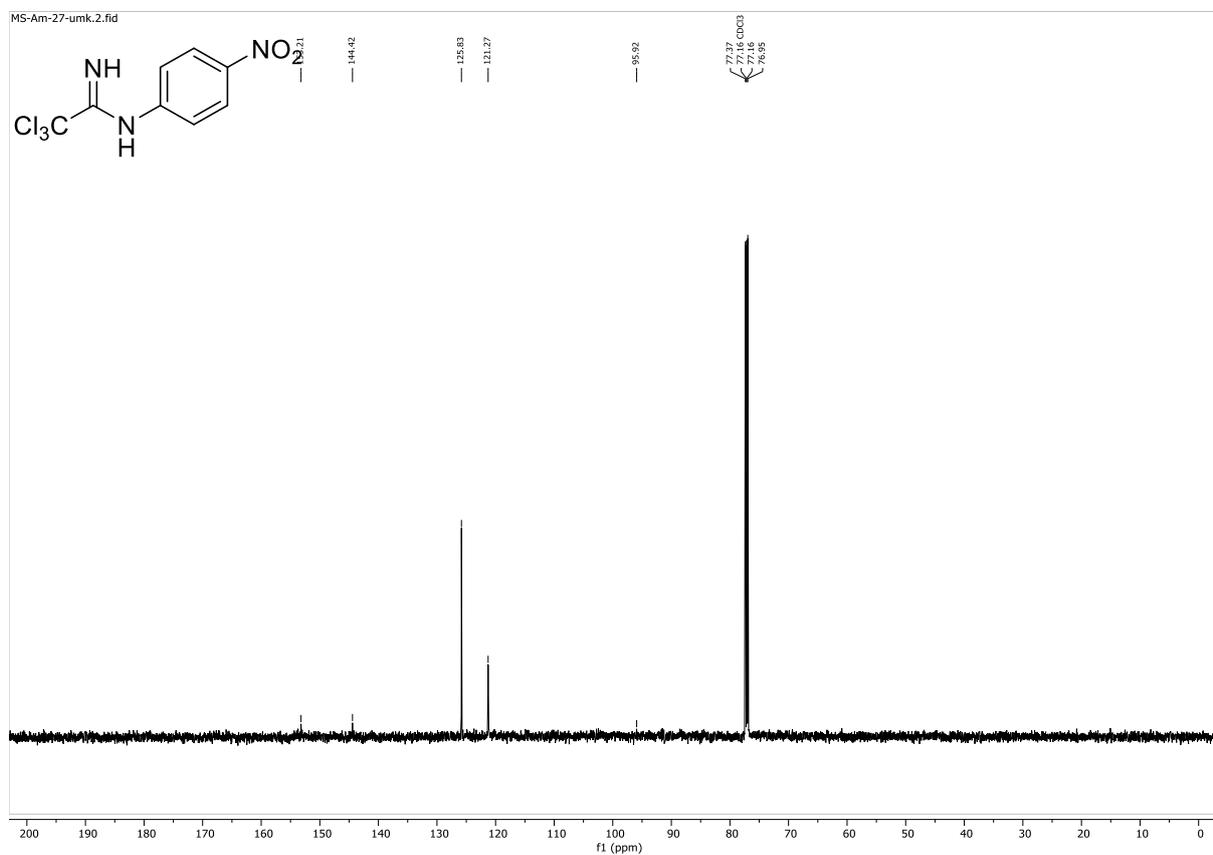
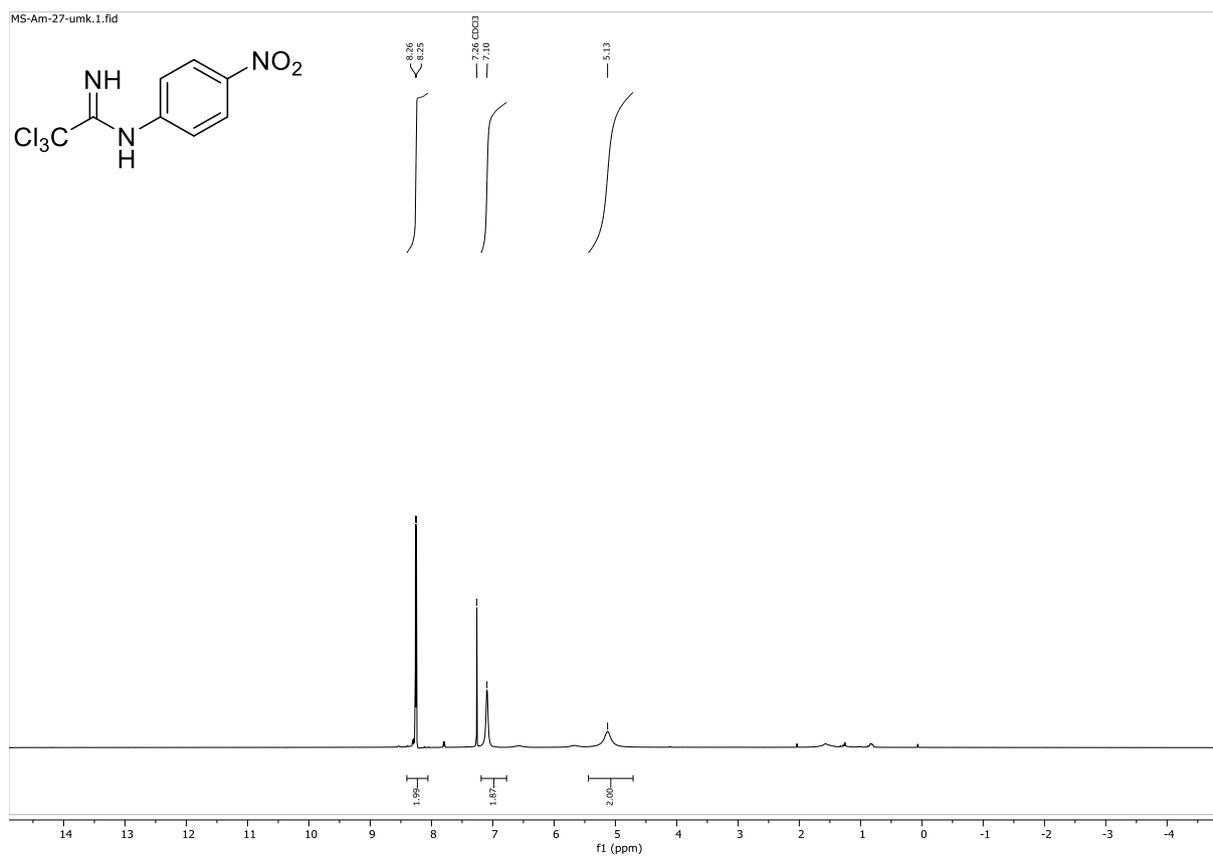
2,2,2-Trichlor-N-(2-nitrophenyl)acetimidamid (**183g**)

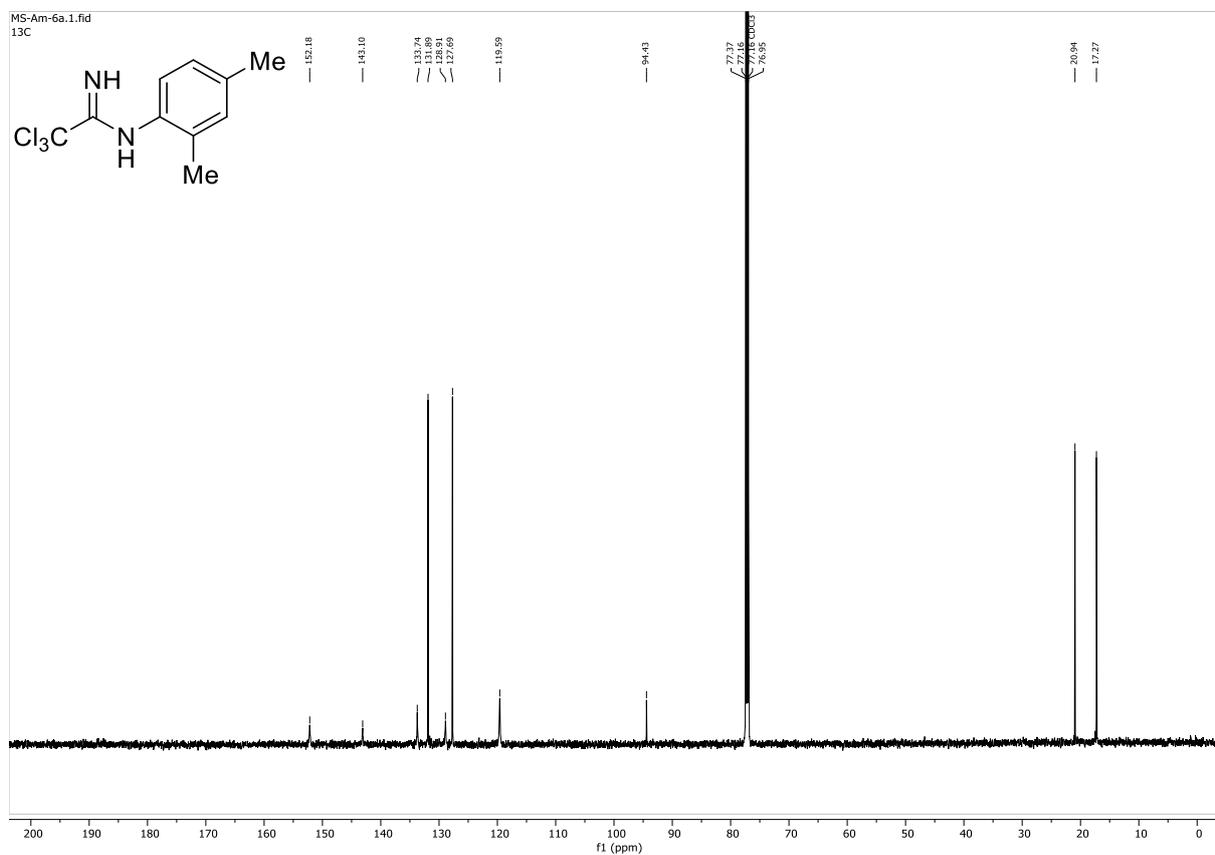
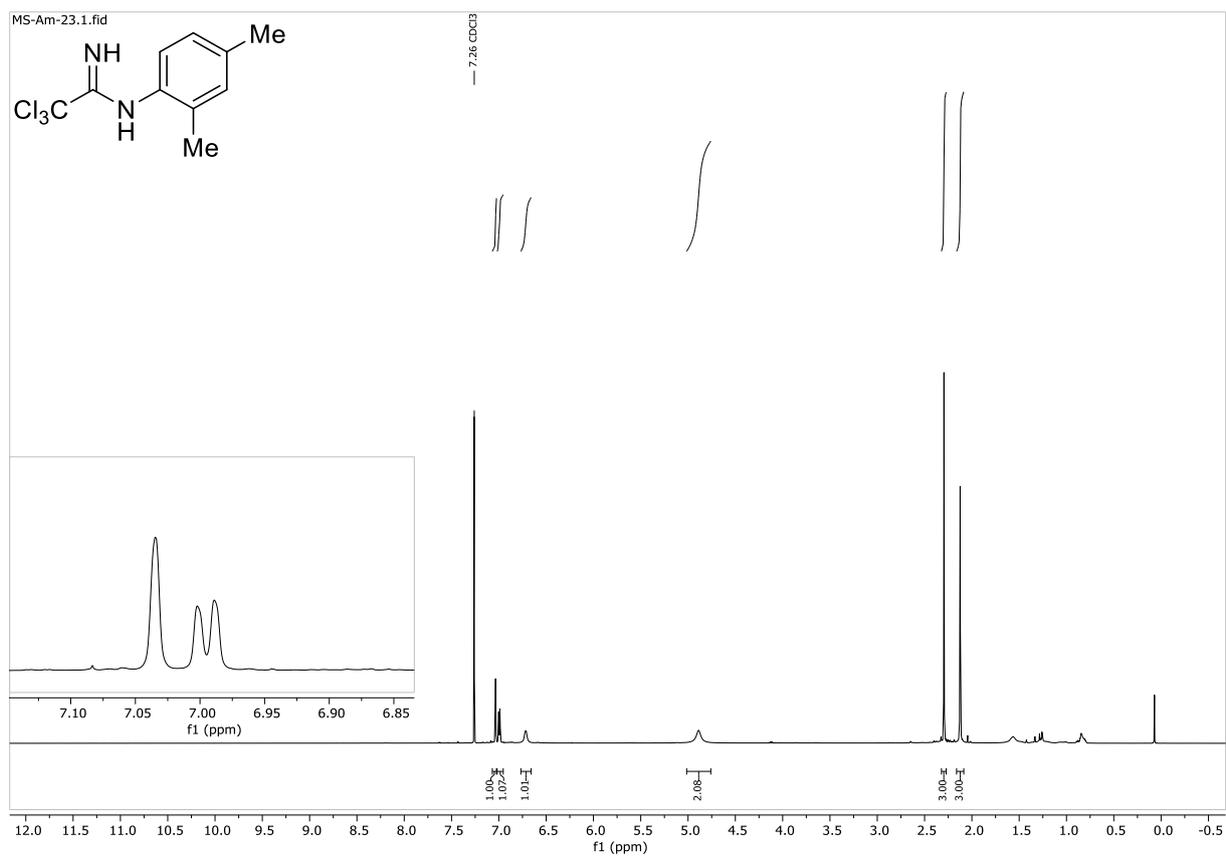
2,2,2-Trichlor-N-(p-tolyl)acetimidamid (**183h**)



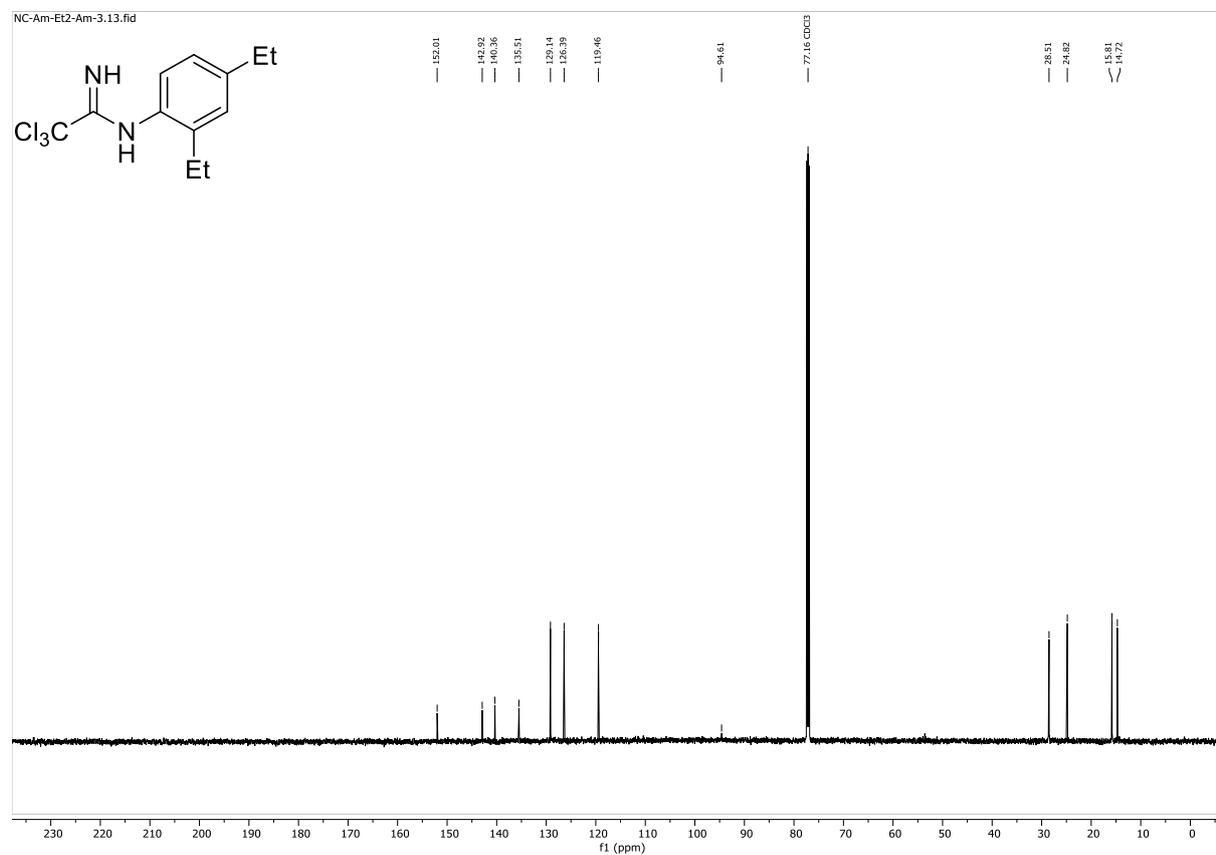
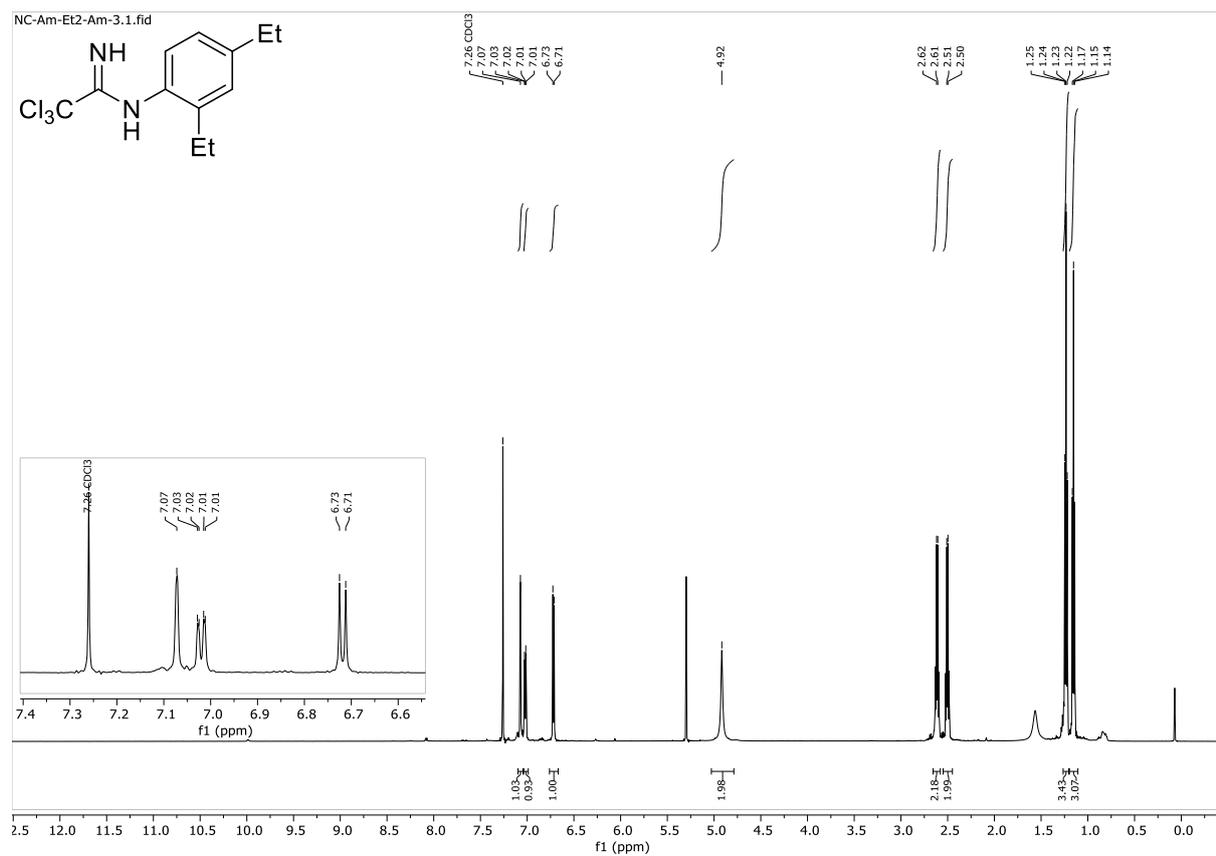
2,2,2-Trichlor-N-(4-methoxyphenyl)acetimidamid (**183i**)

2,2,2-Trichlor-N-(4-nitrophenyl)acetimidamid (**183j**)

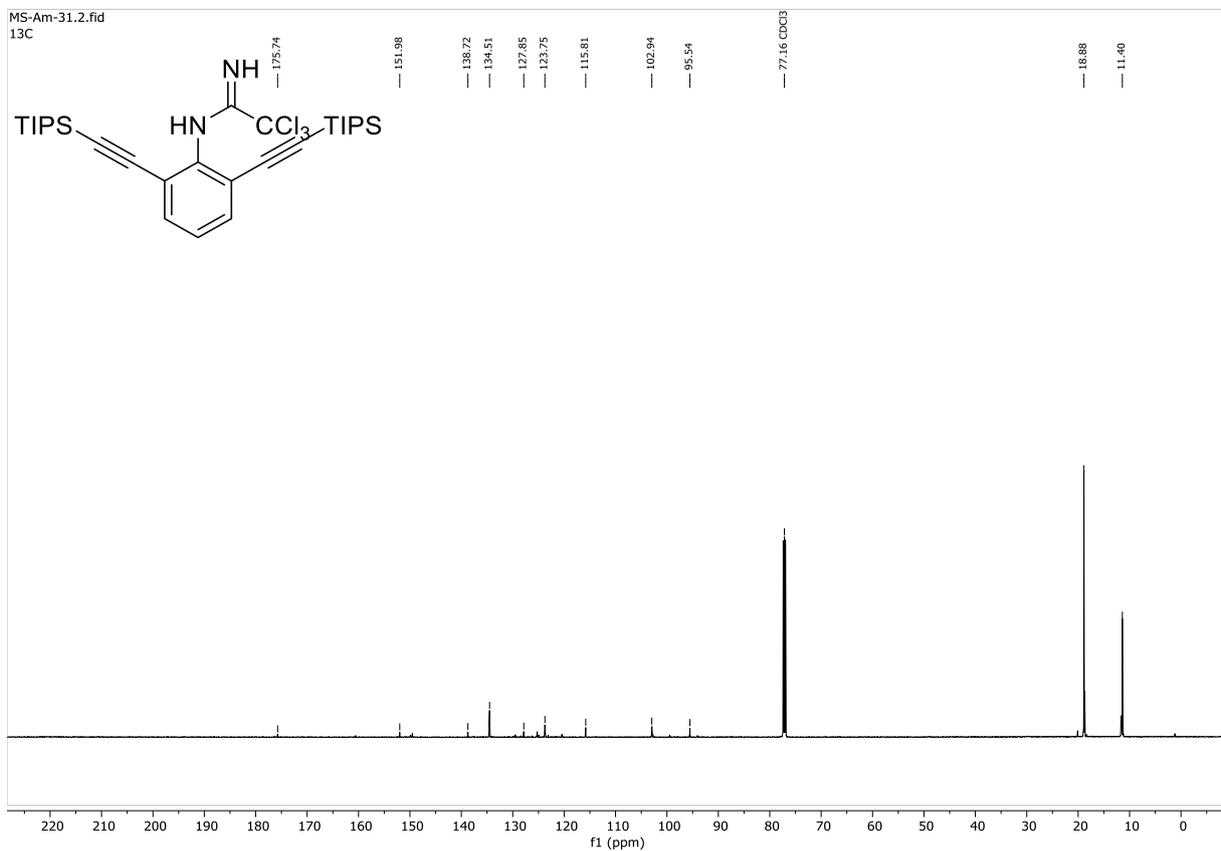
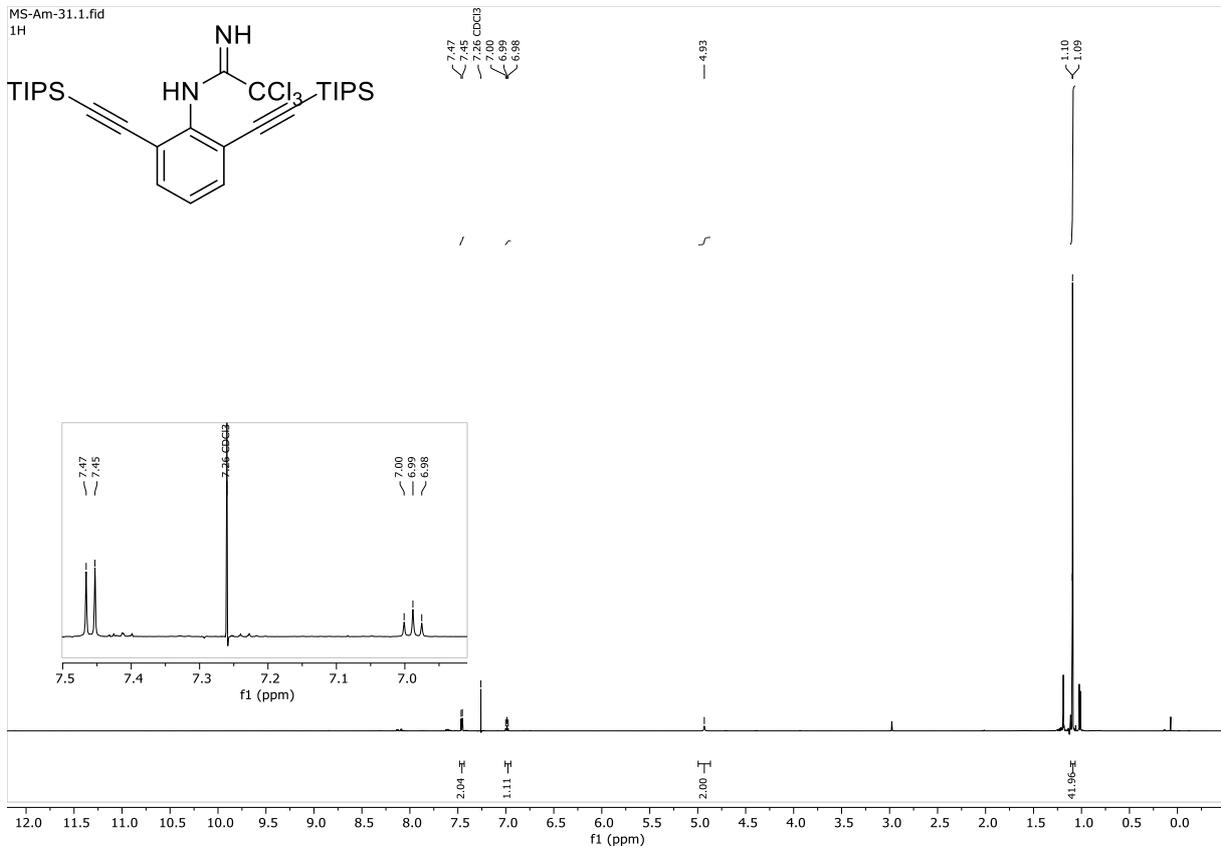


2,2,2-Trichlor-*N*-(2,4-dimethylphenyl)acetimidamid (**183k**)

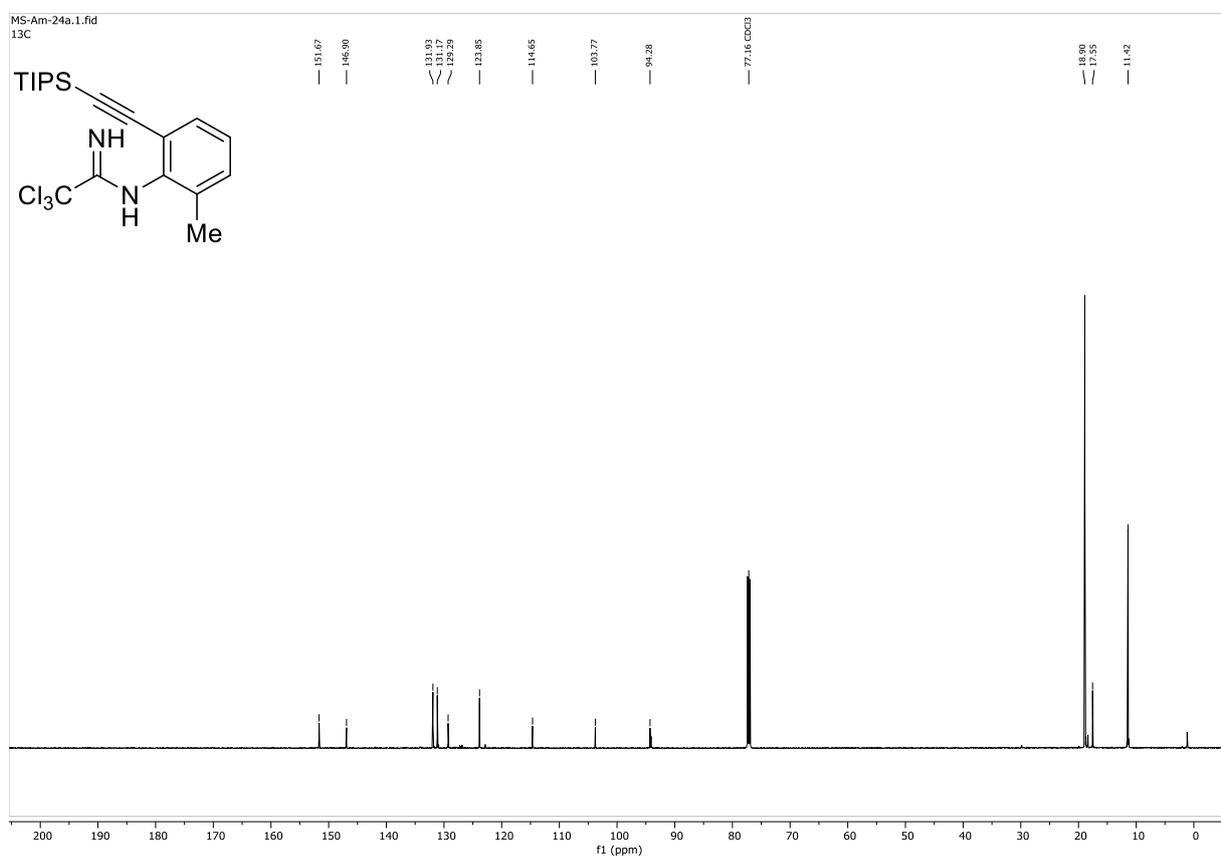
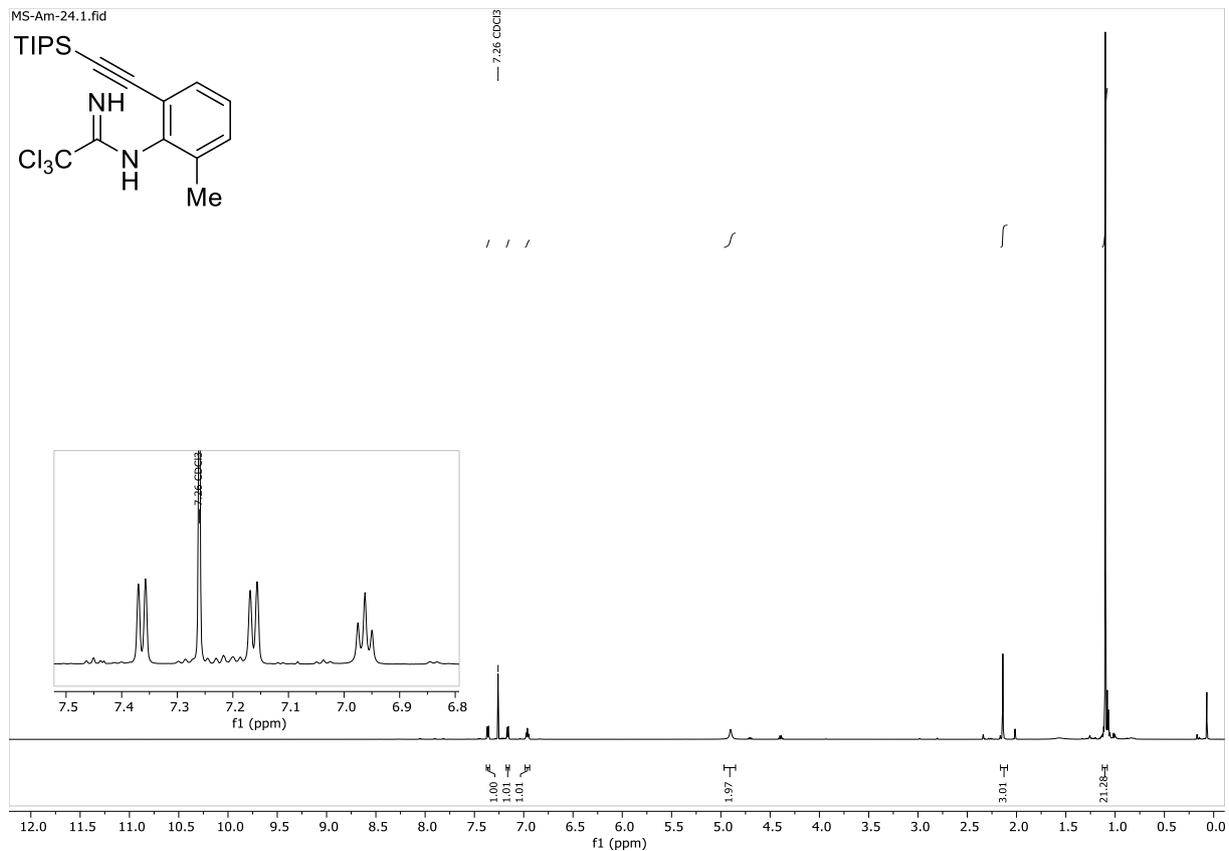
2,2,2-Trichlor-N-(2,4-diethylphenyl)acetimidamid (**183I**)



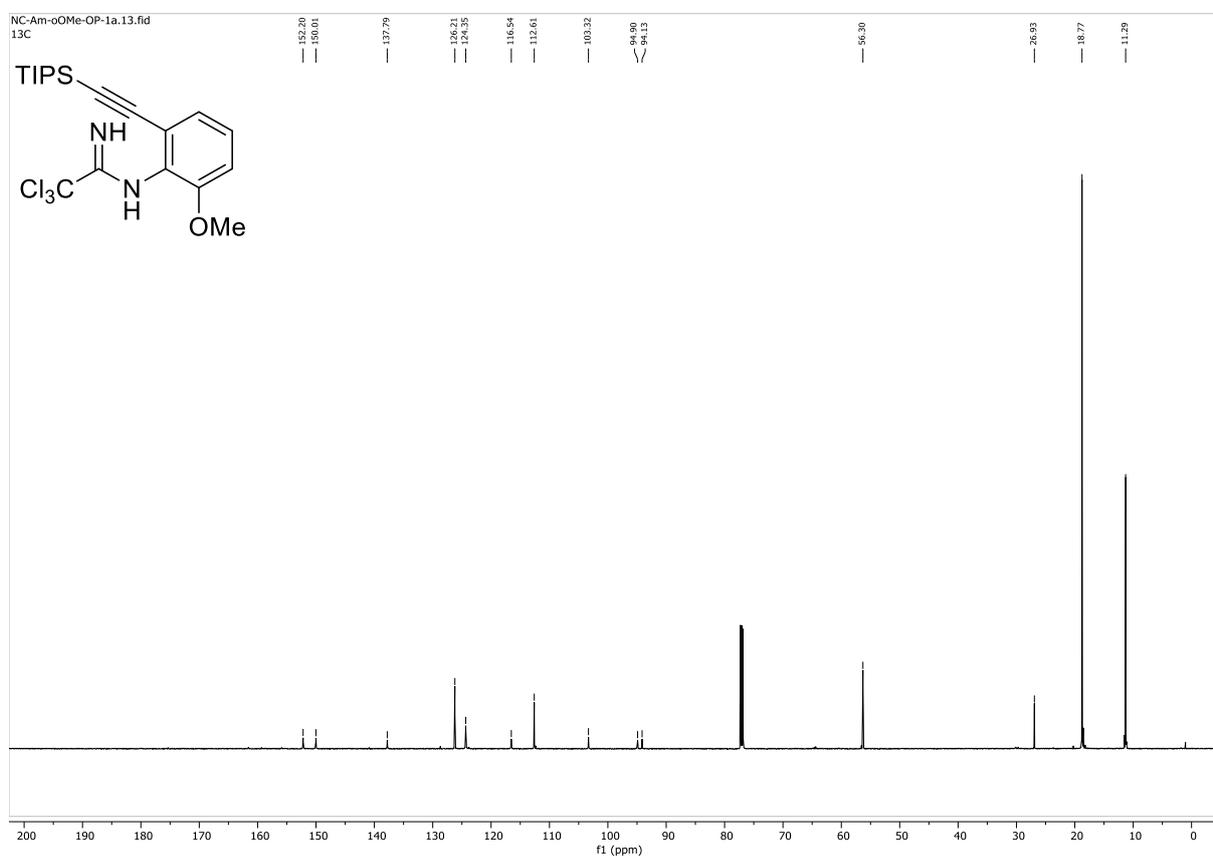
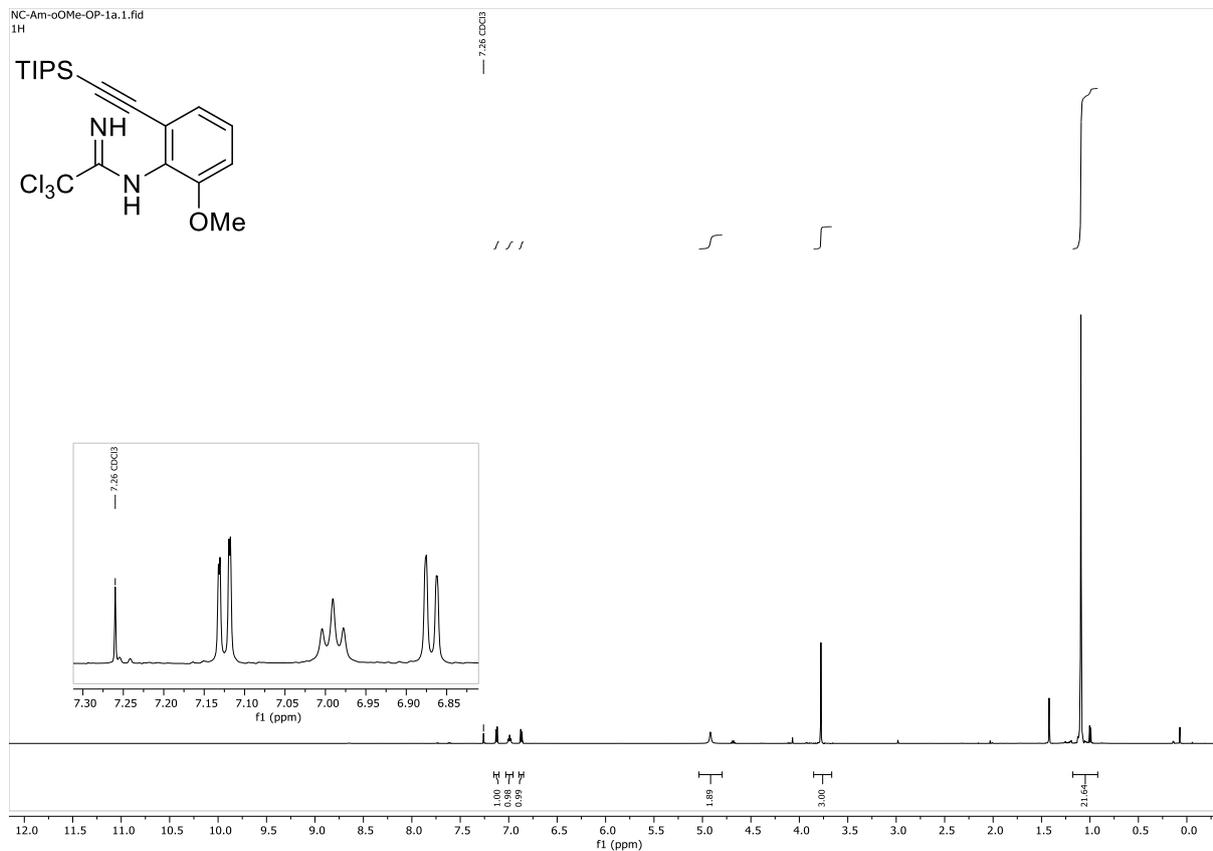
N-(2,6-Bis((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)-2,2,2-trichloracetimidamid
(231a)



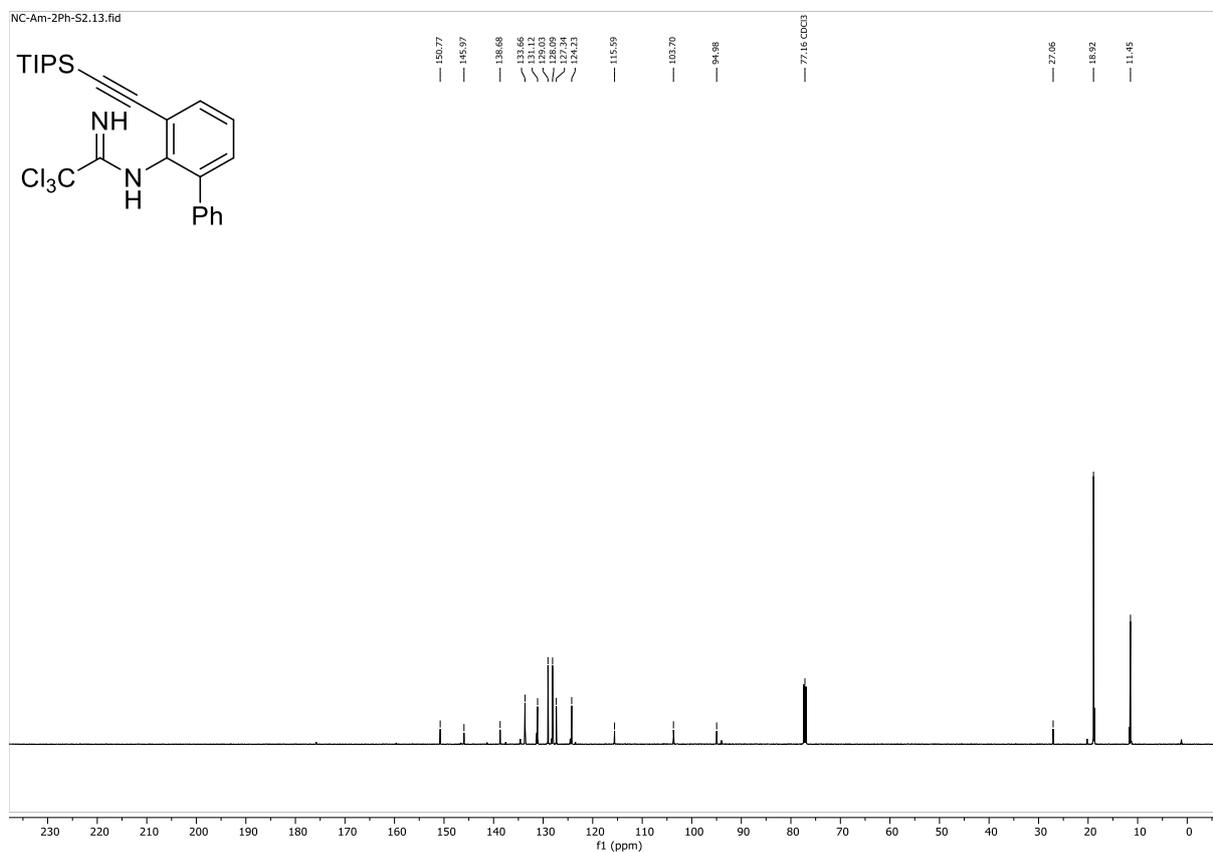
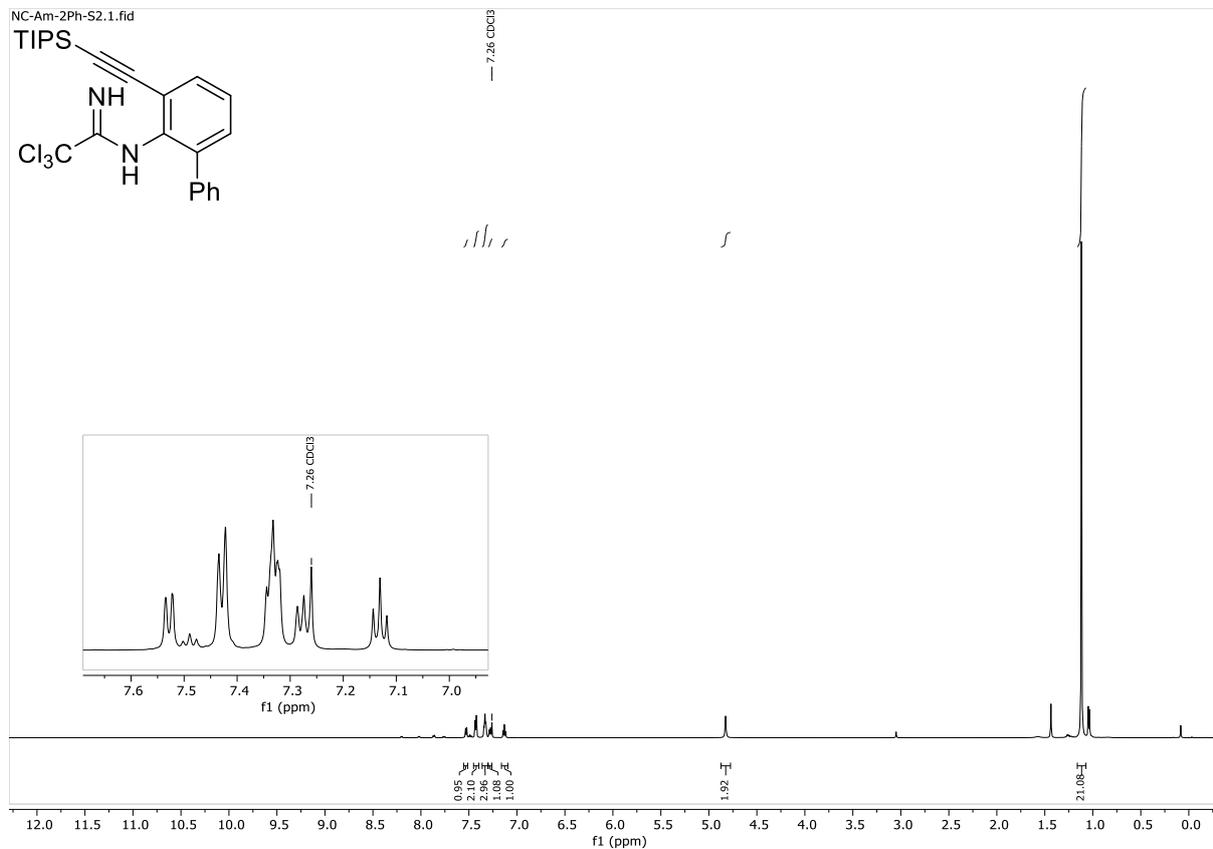
2,2,2-Trichlor-N-(2-methyl-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid (**231b**)



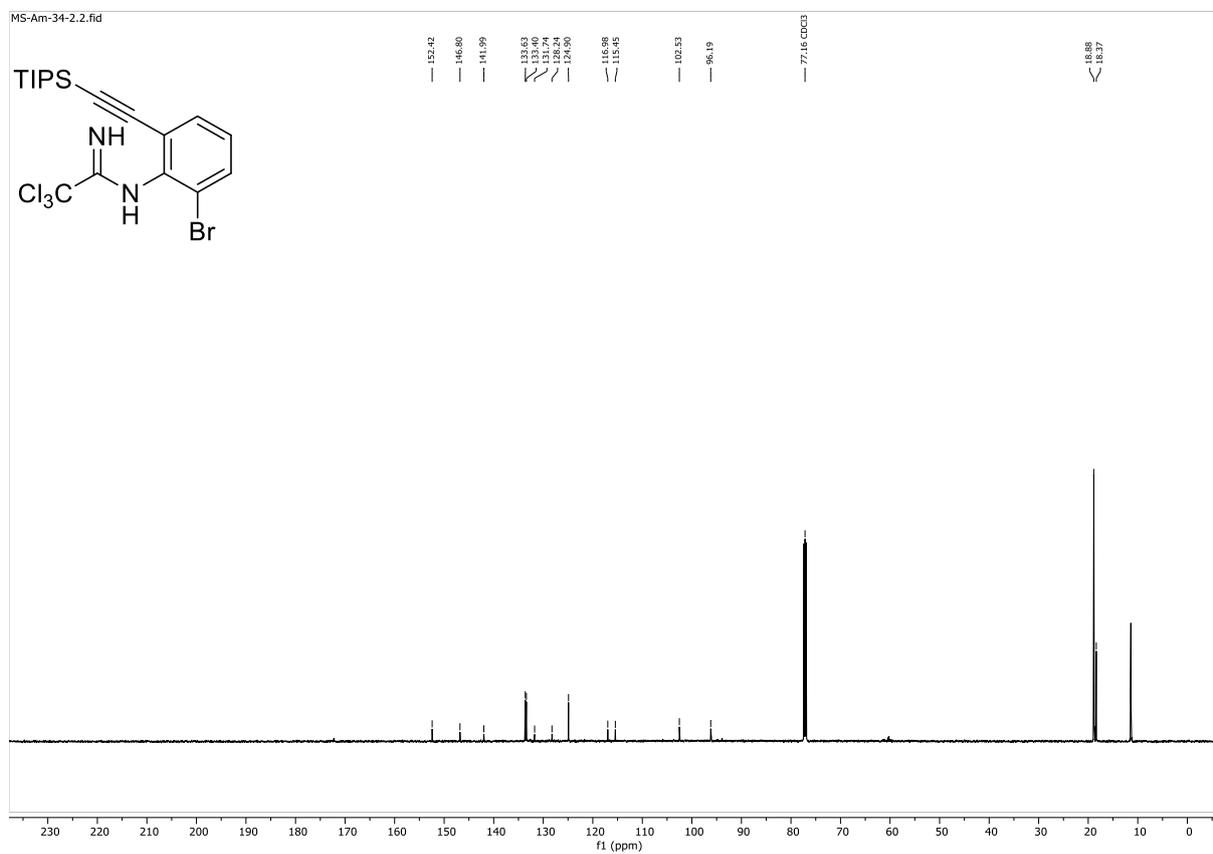
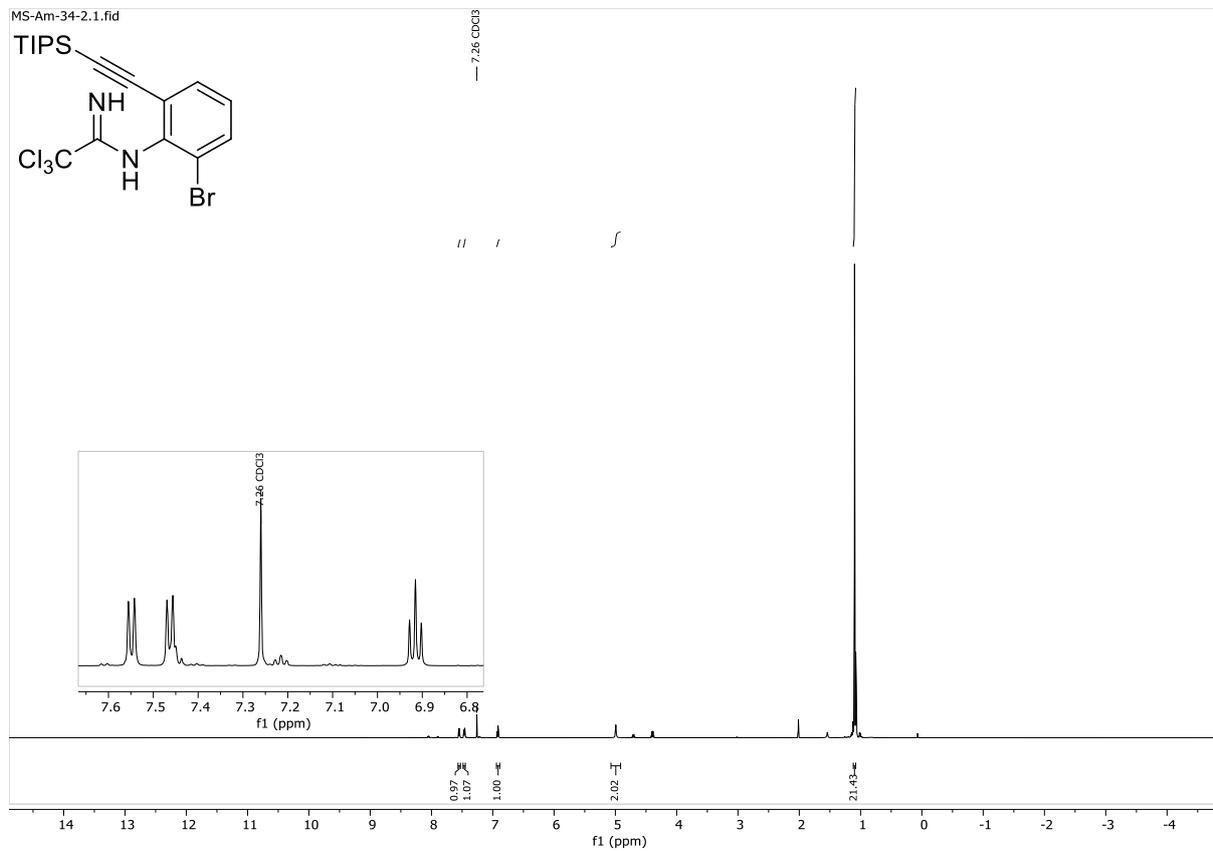
2,2,2-Trichlor-*N*-(2-methoxy-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid (**231c**)



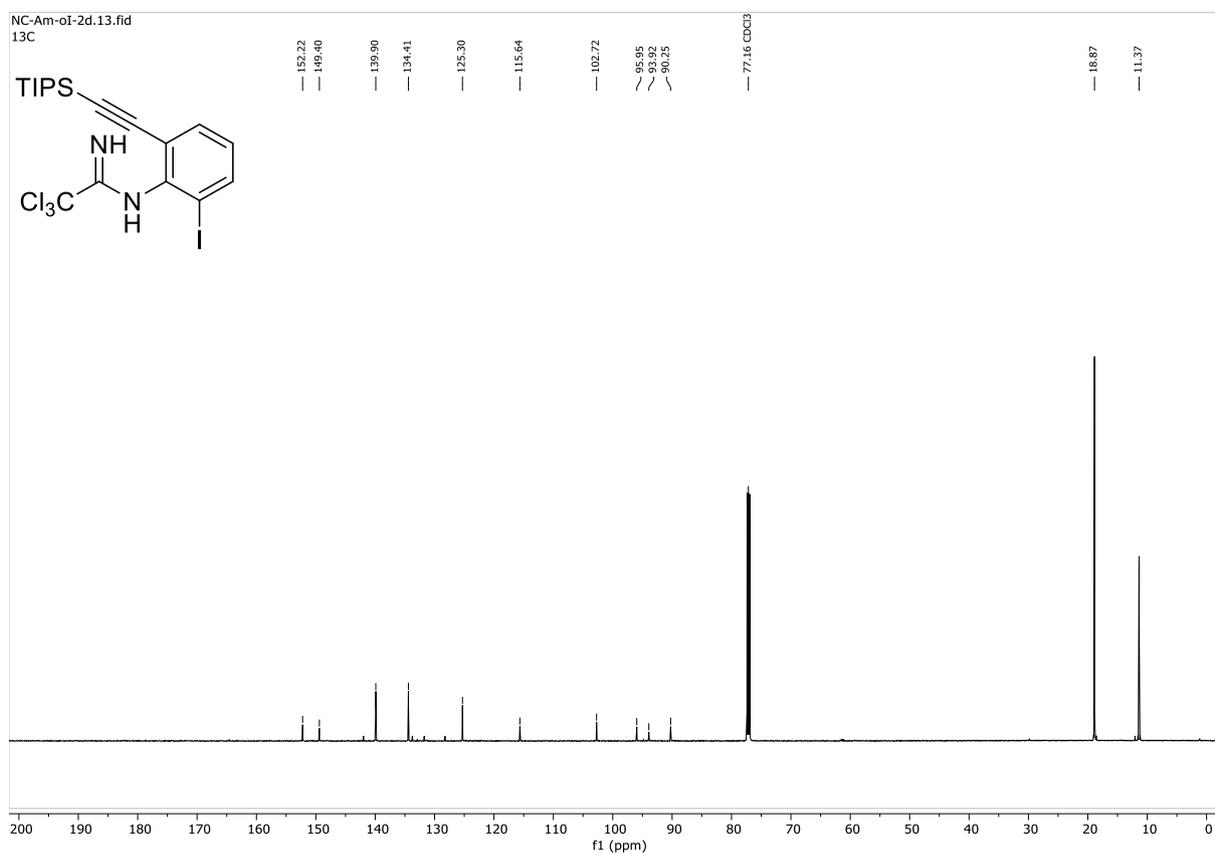
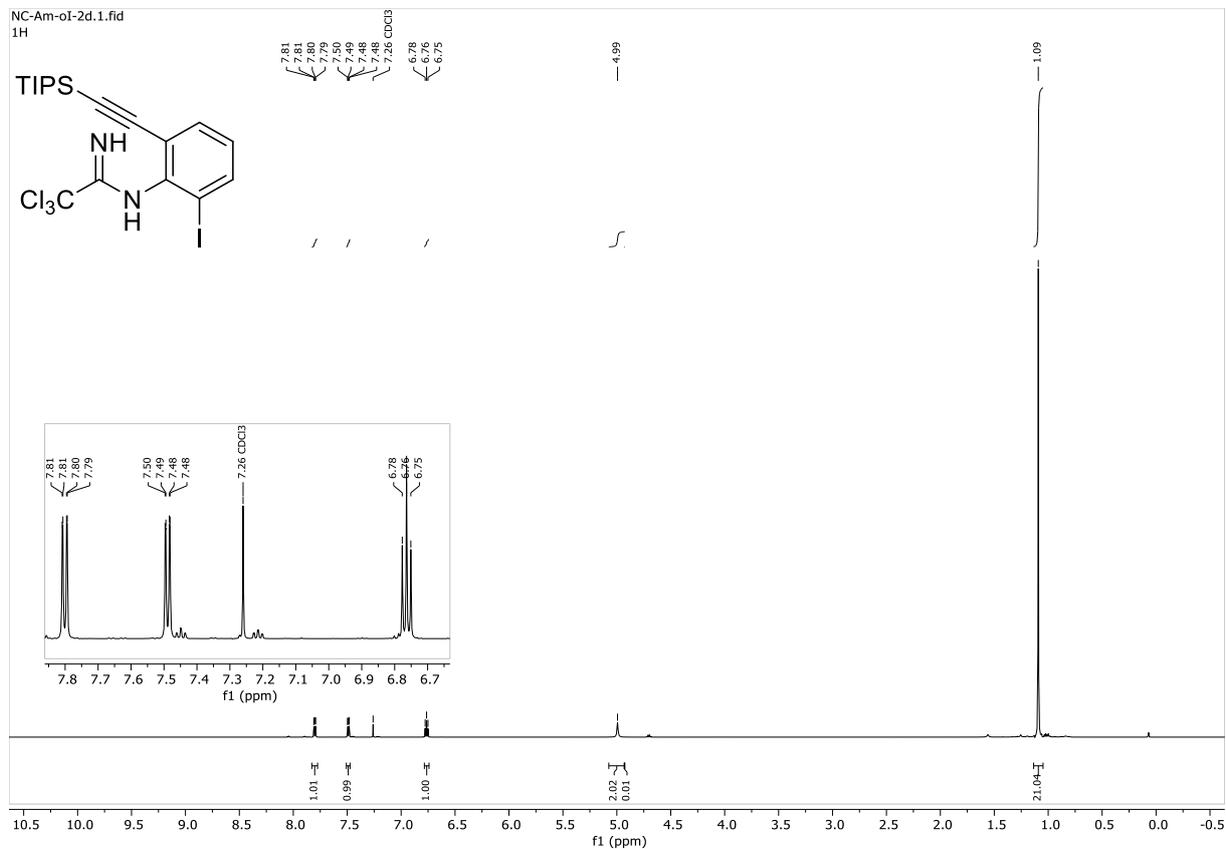
2,2,2-Trichlor-N-(3-((triisopropylsilyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)acetimidamid (**231d**)



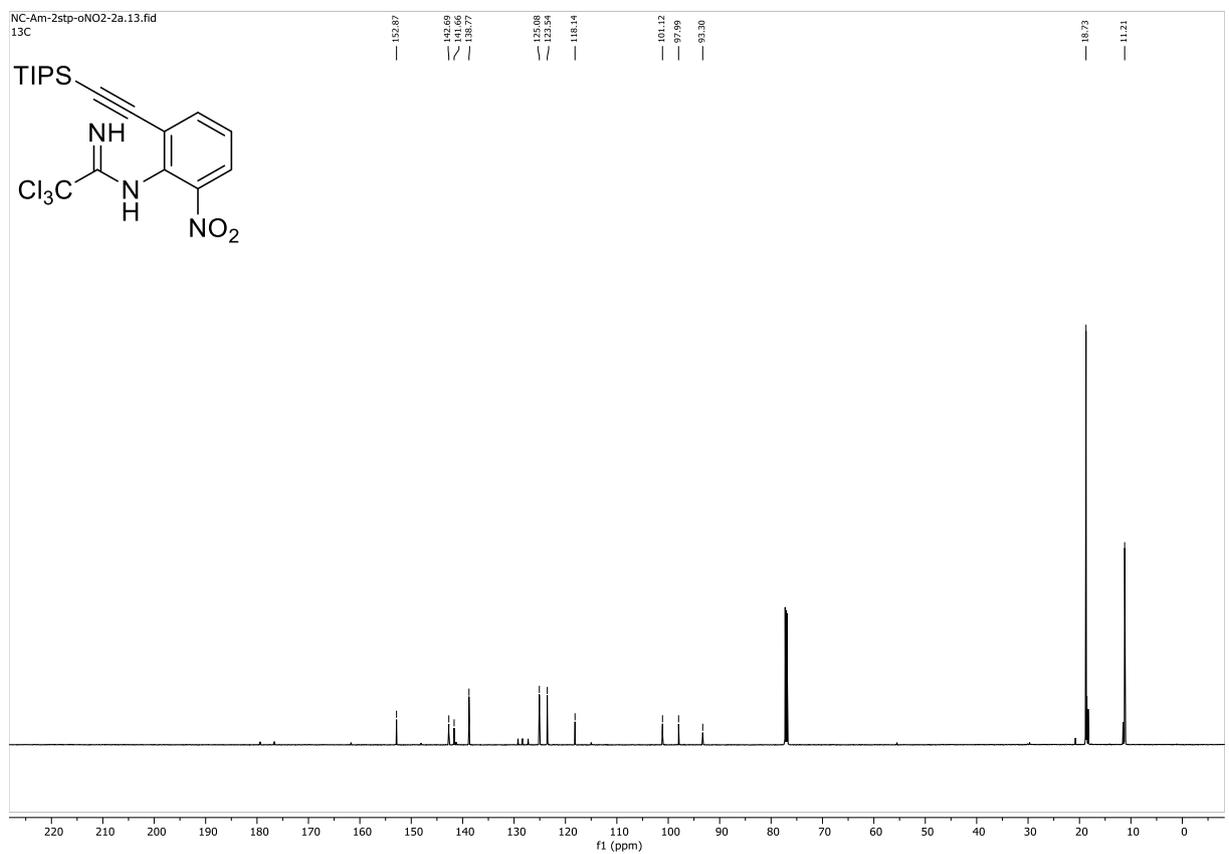
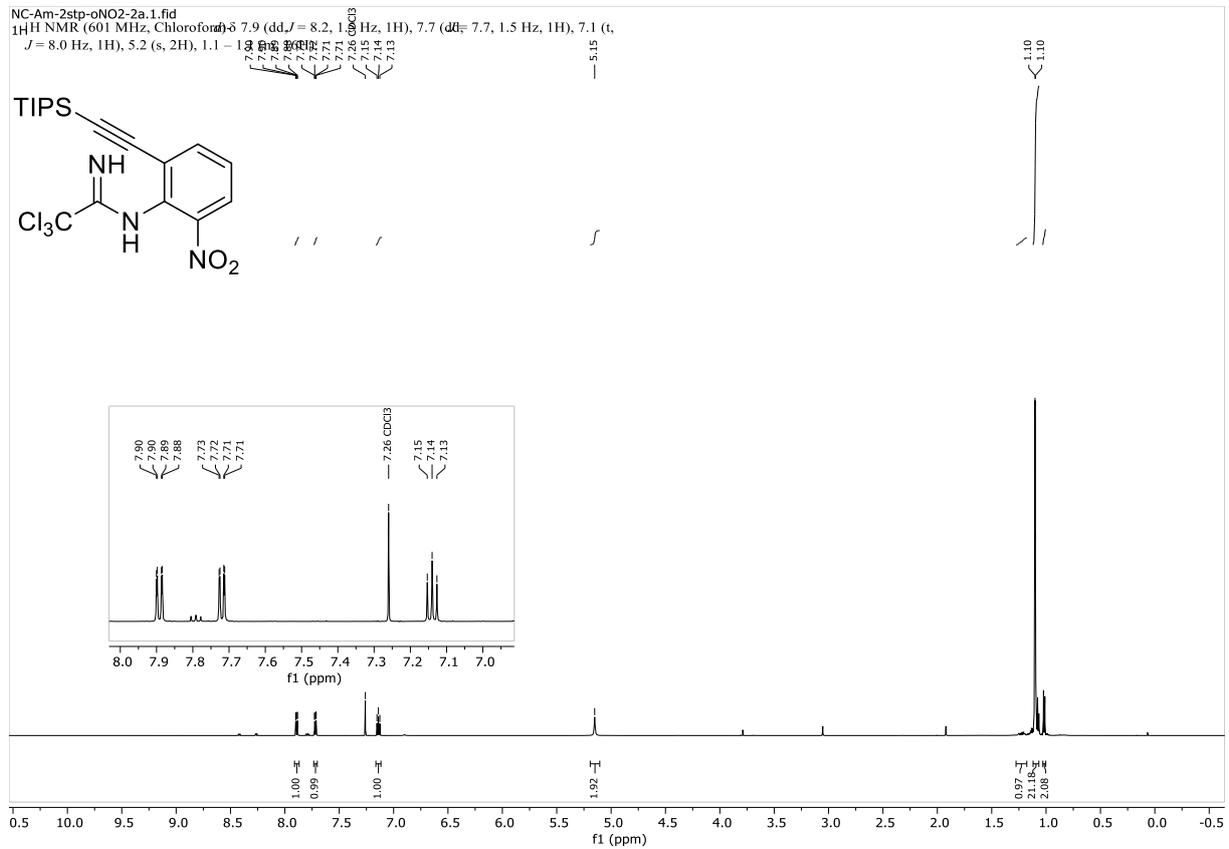
N-(2-Bromo-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)-2,2,2-trichloracetimidamid (**231e**)



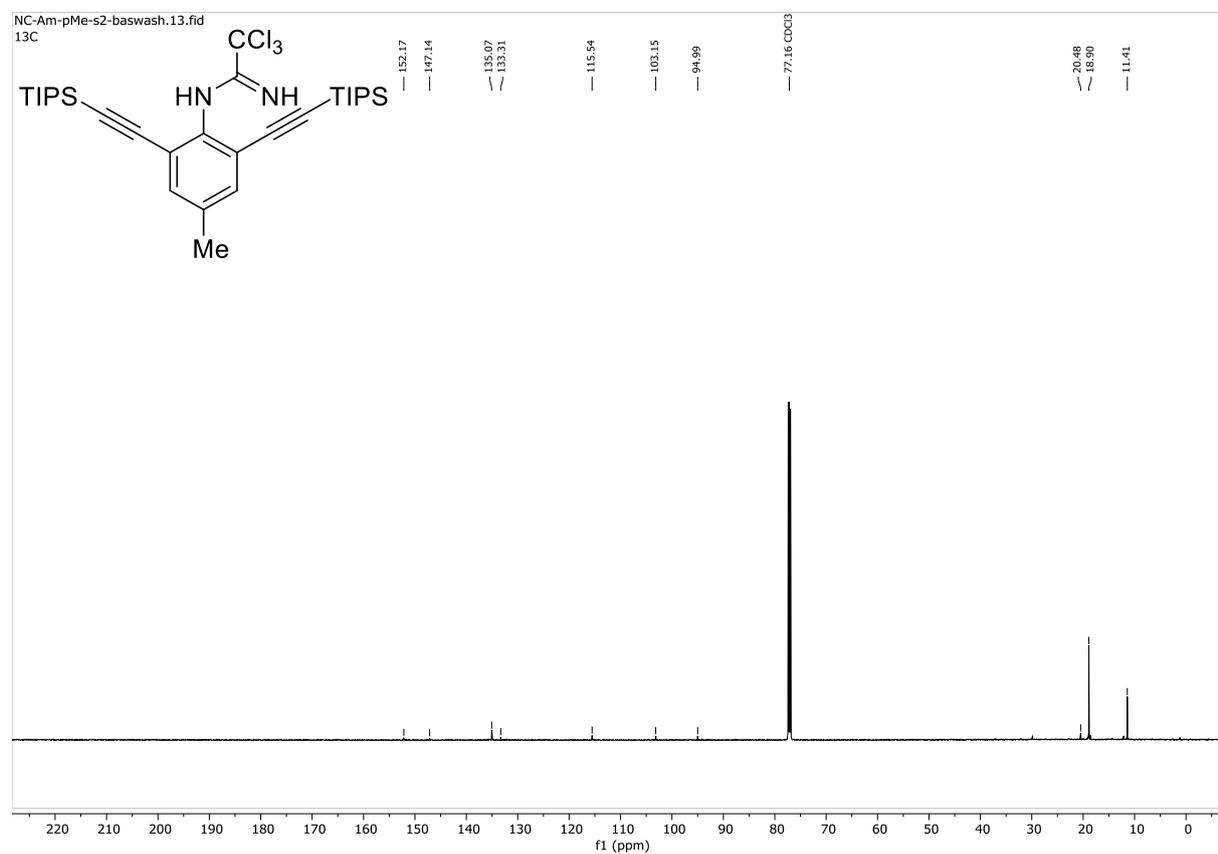
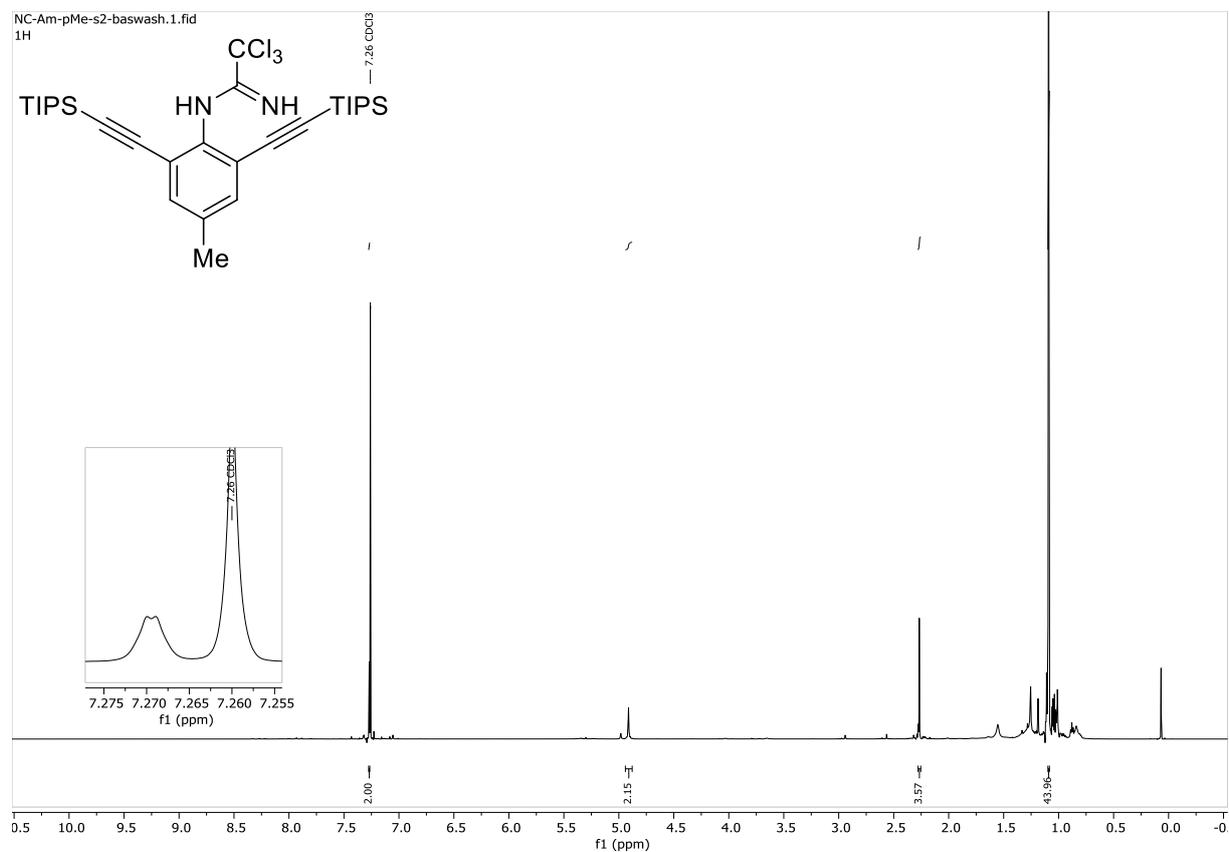
2,2,2-Trichlor-N-(2-iodo-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid (231f)



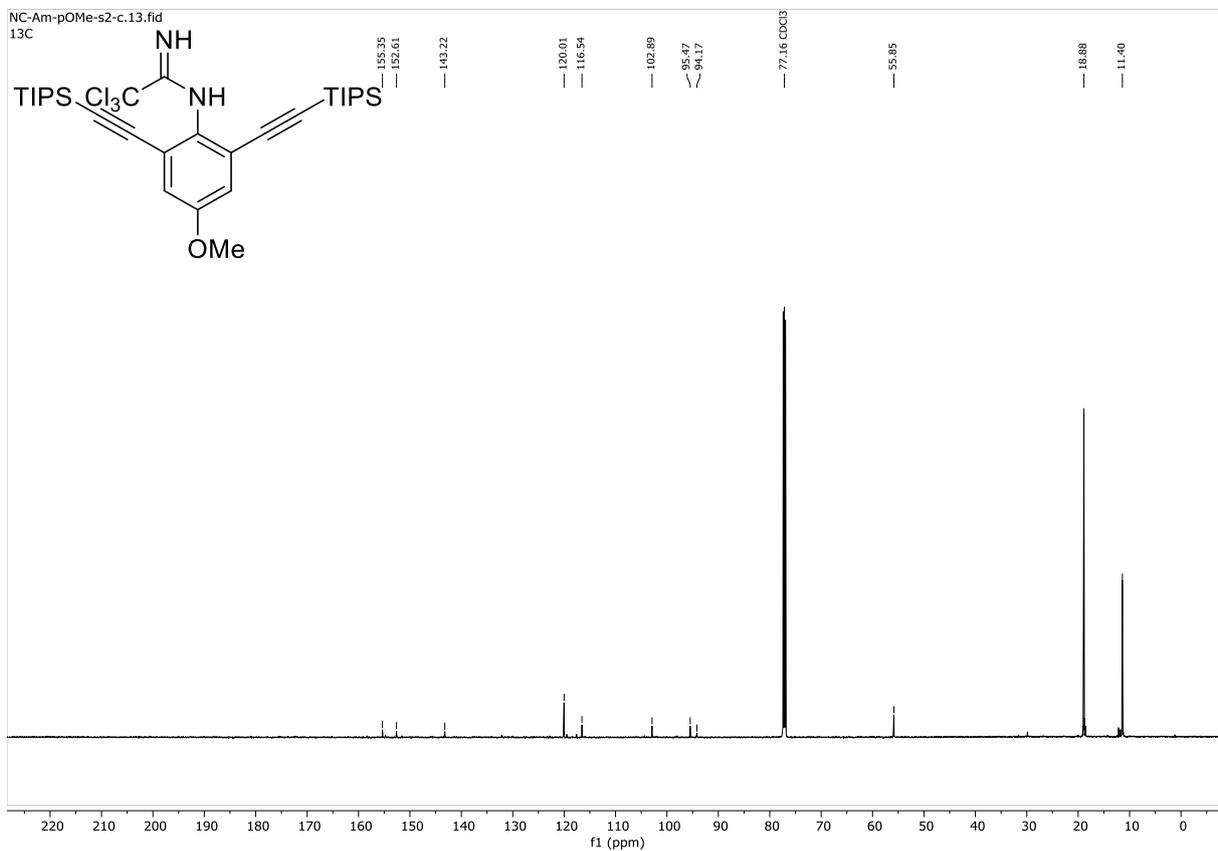
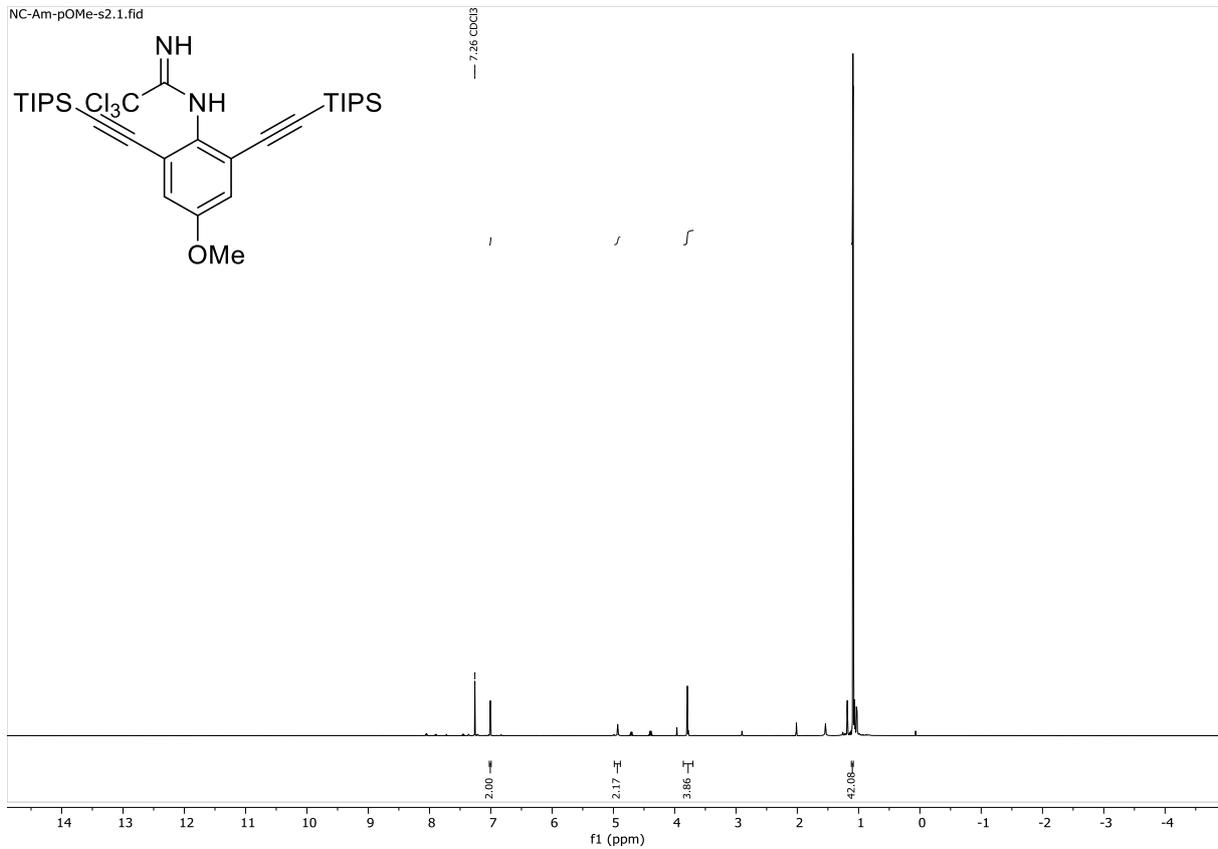
2,2,2-Trichlor-*N*-(2-nitro-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid (231g)



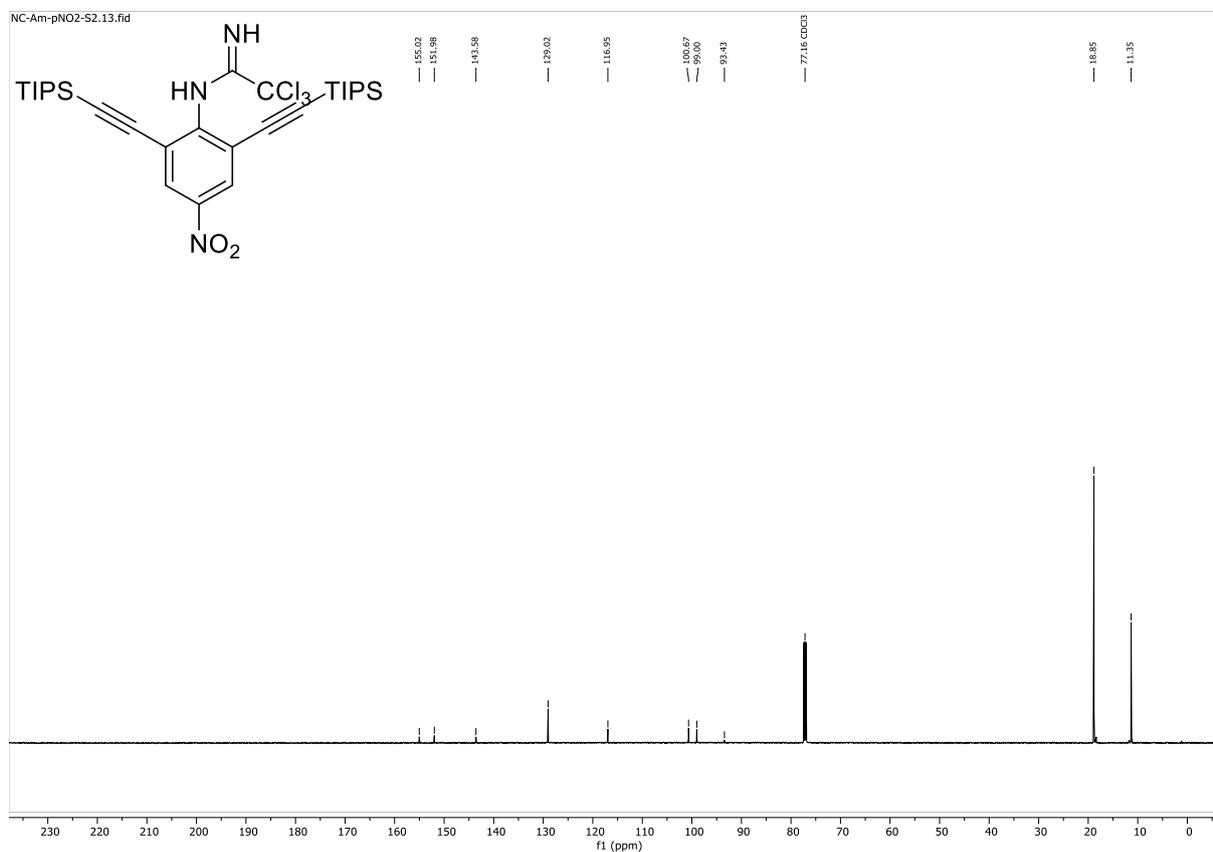
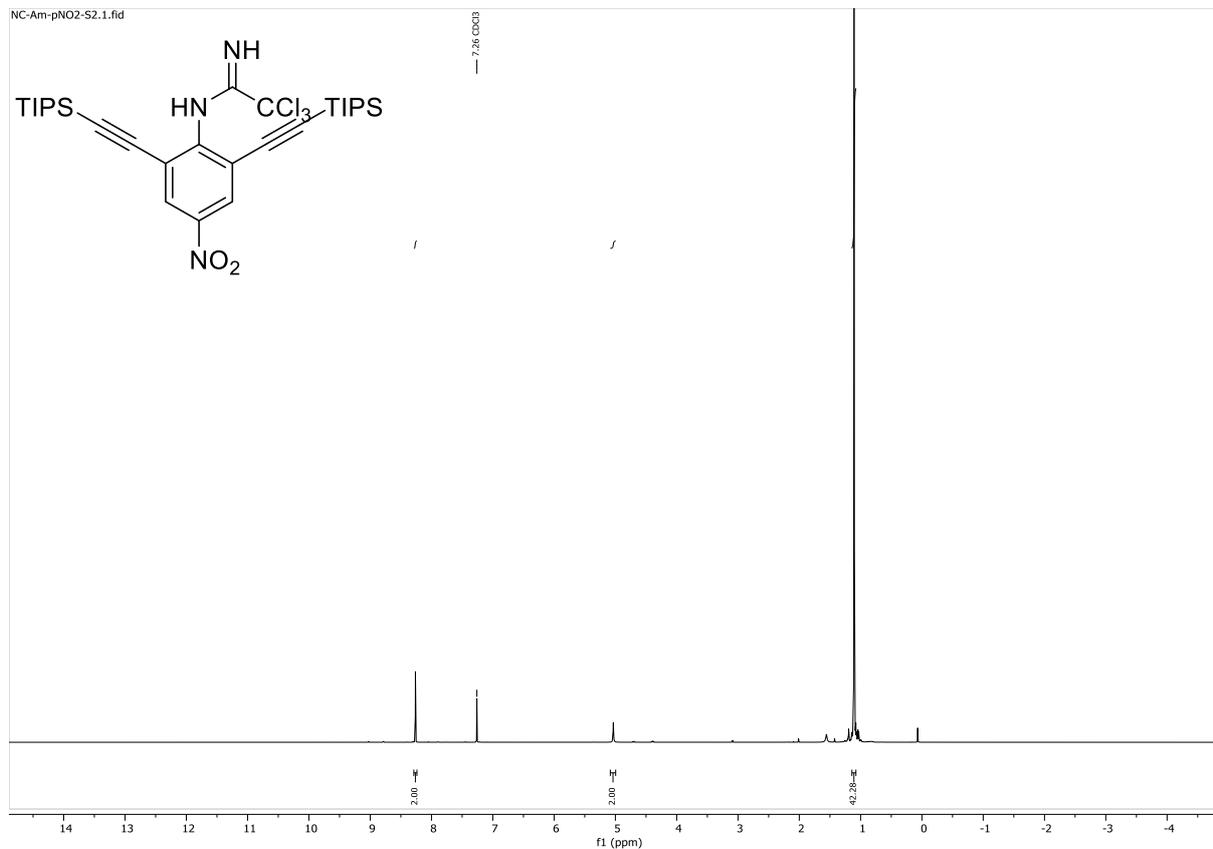
2,2,2-Trichlor-N-(4-methoxy-2,6-bis((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid (**231h**)



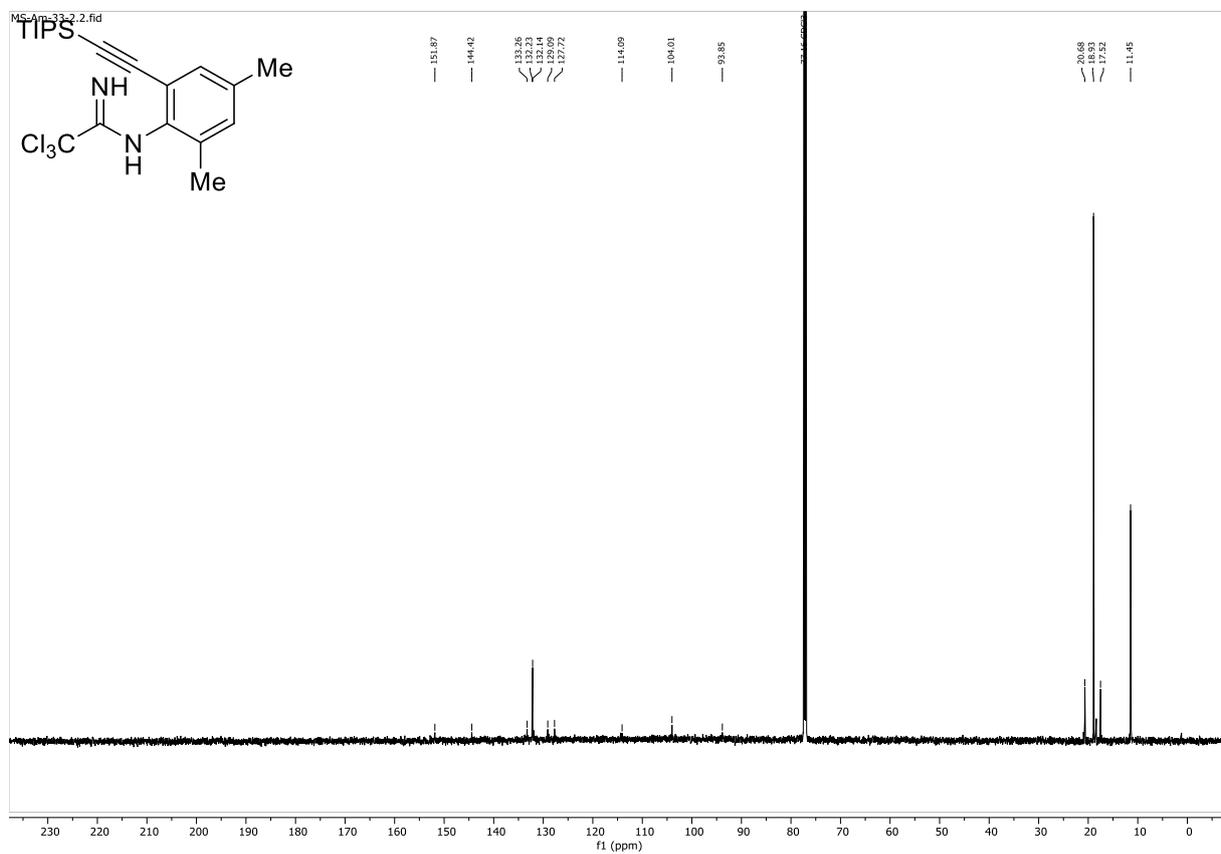
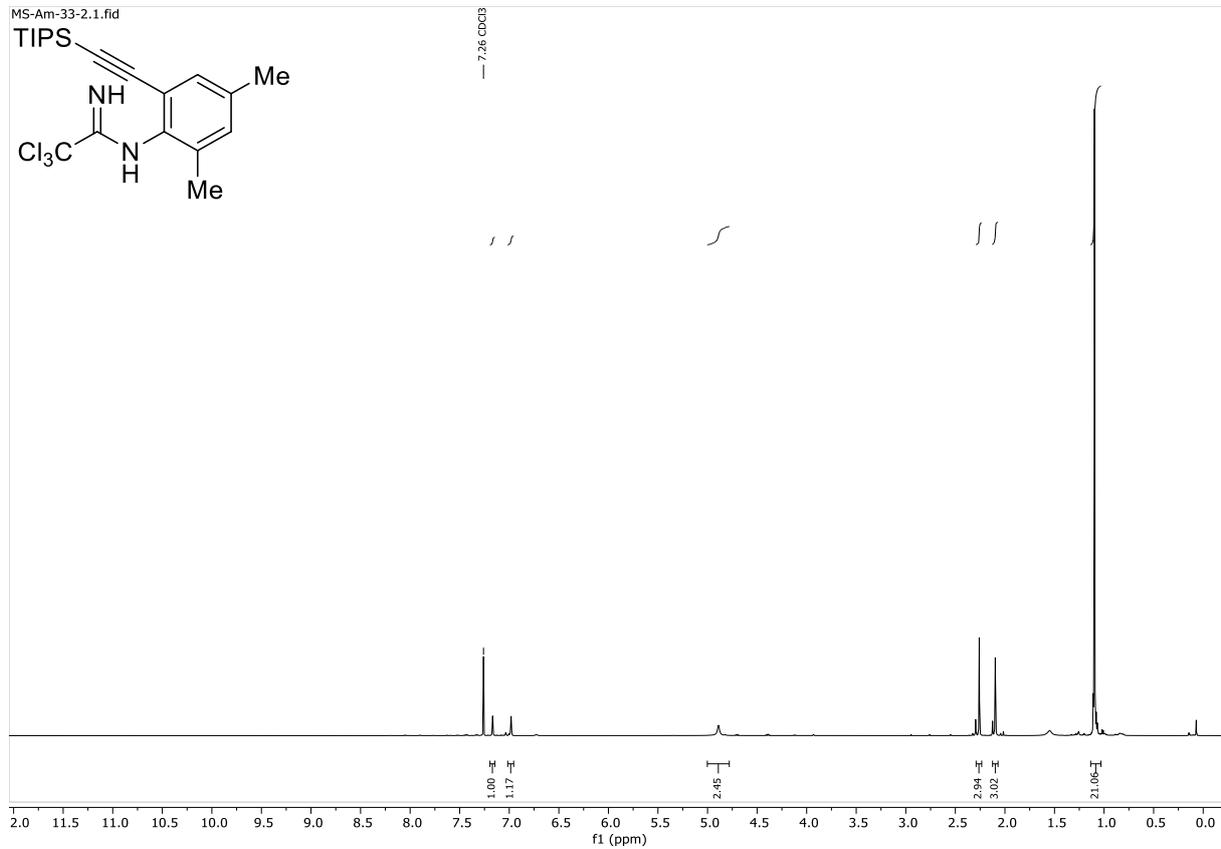
2,2,2-Trichlor-*N*-(4-methoxy-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)
acetimidamid (**231i**)



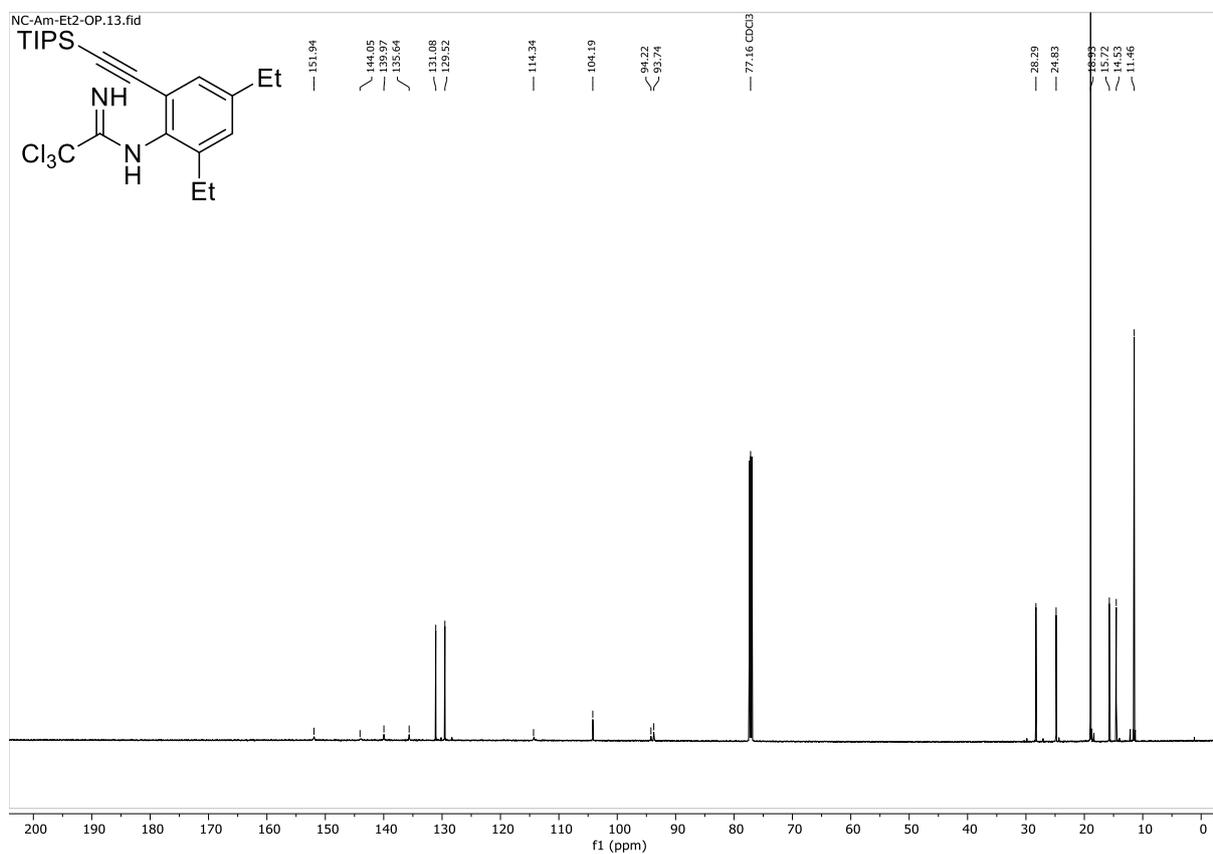
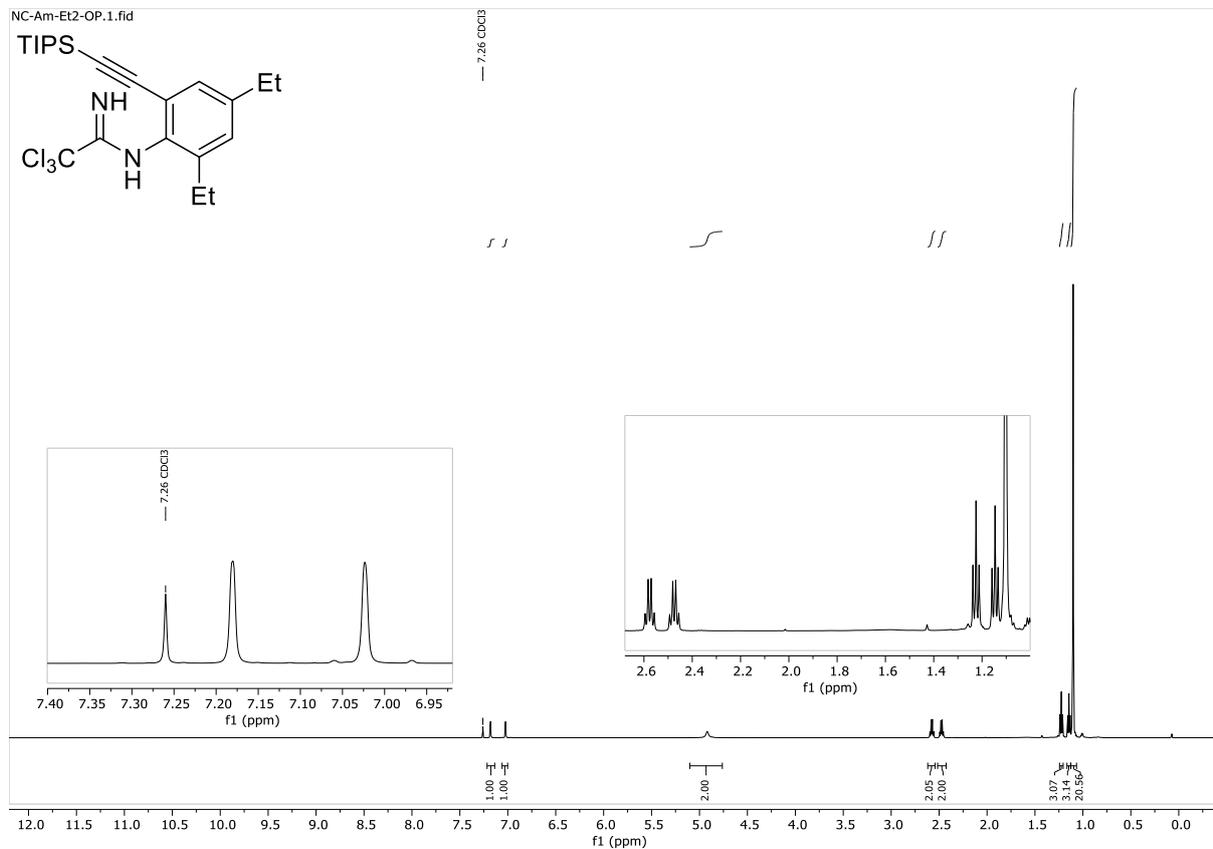
2,2,2-Trichlor-N-(4-nitro-2,6-bis((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid (**231j**)

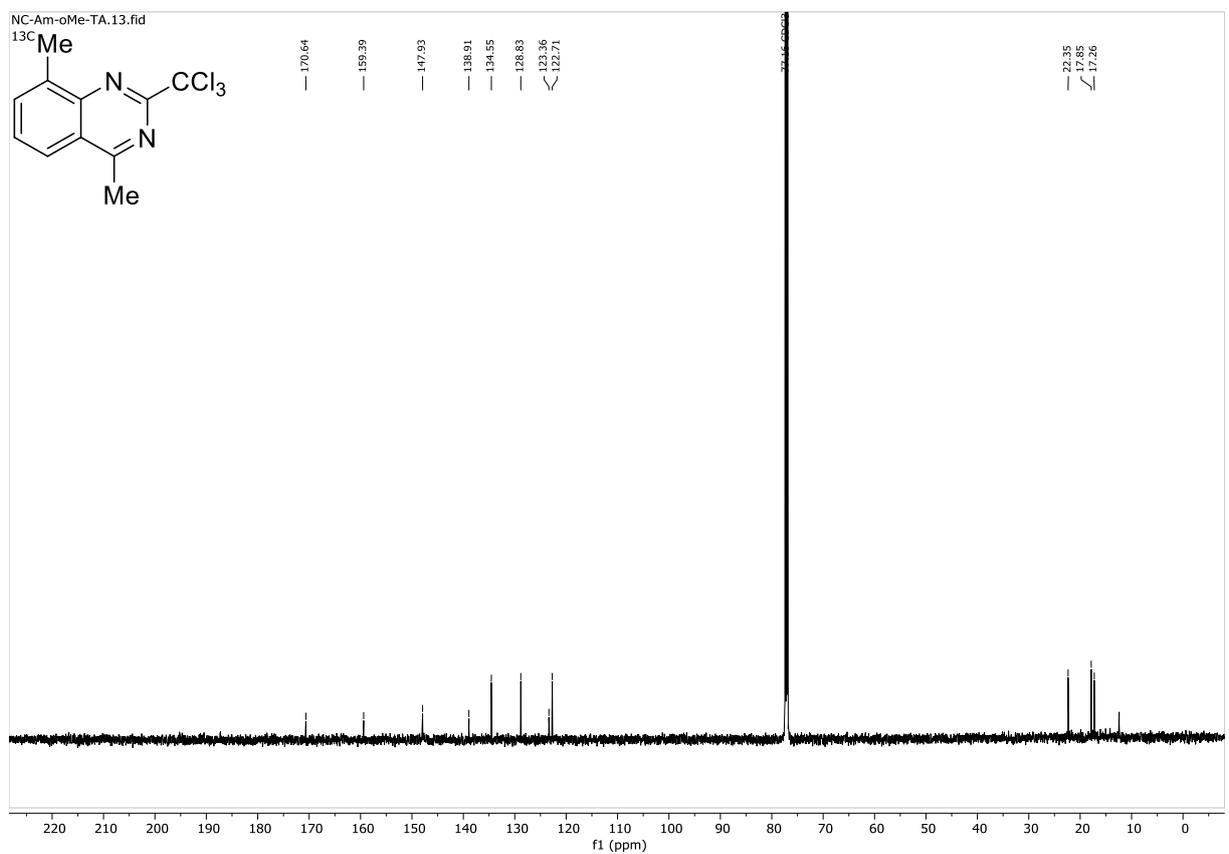
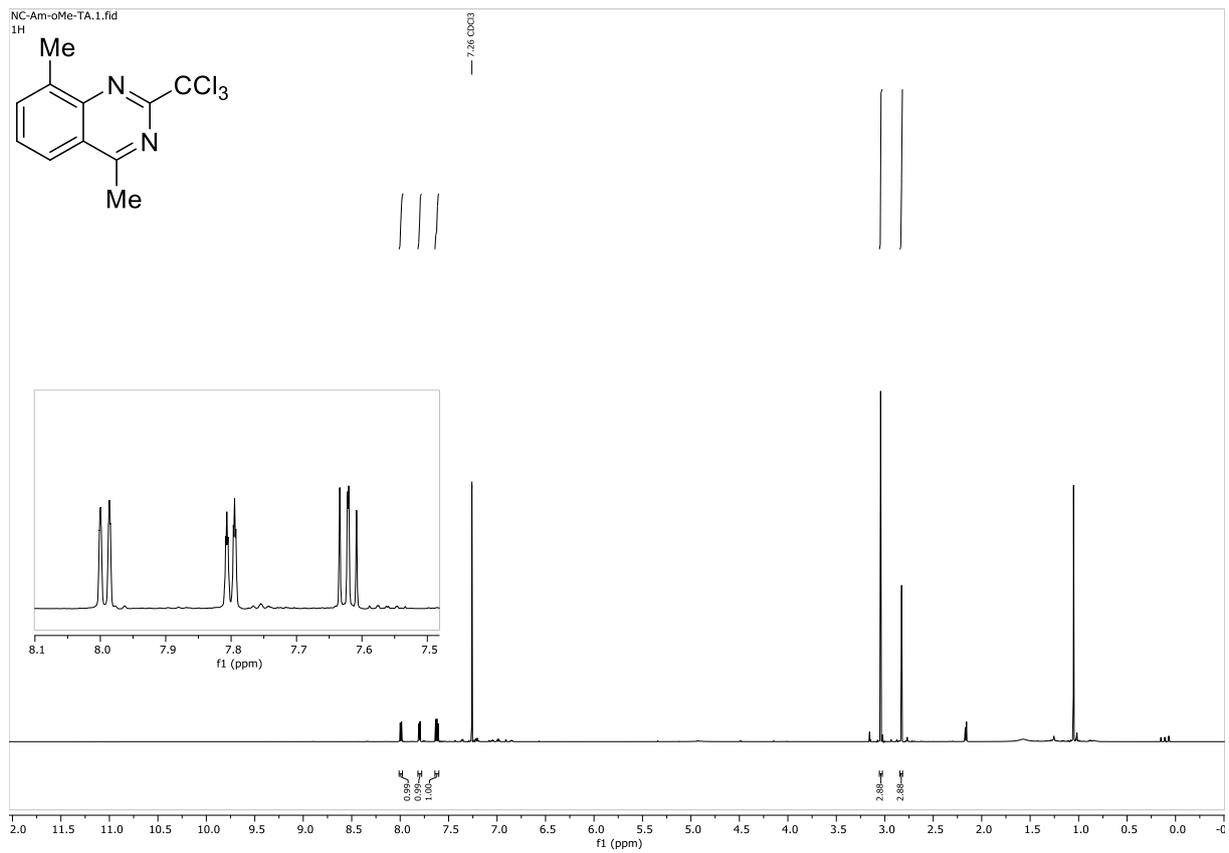


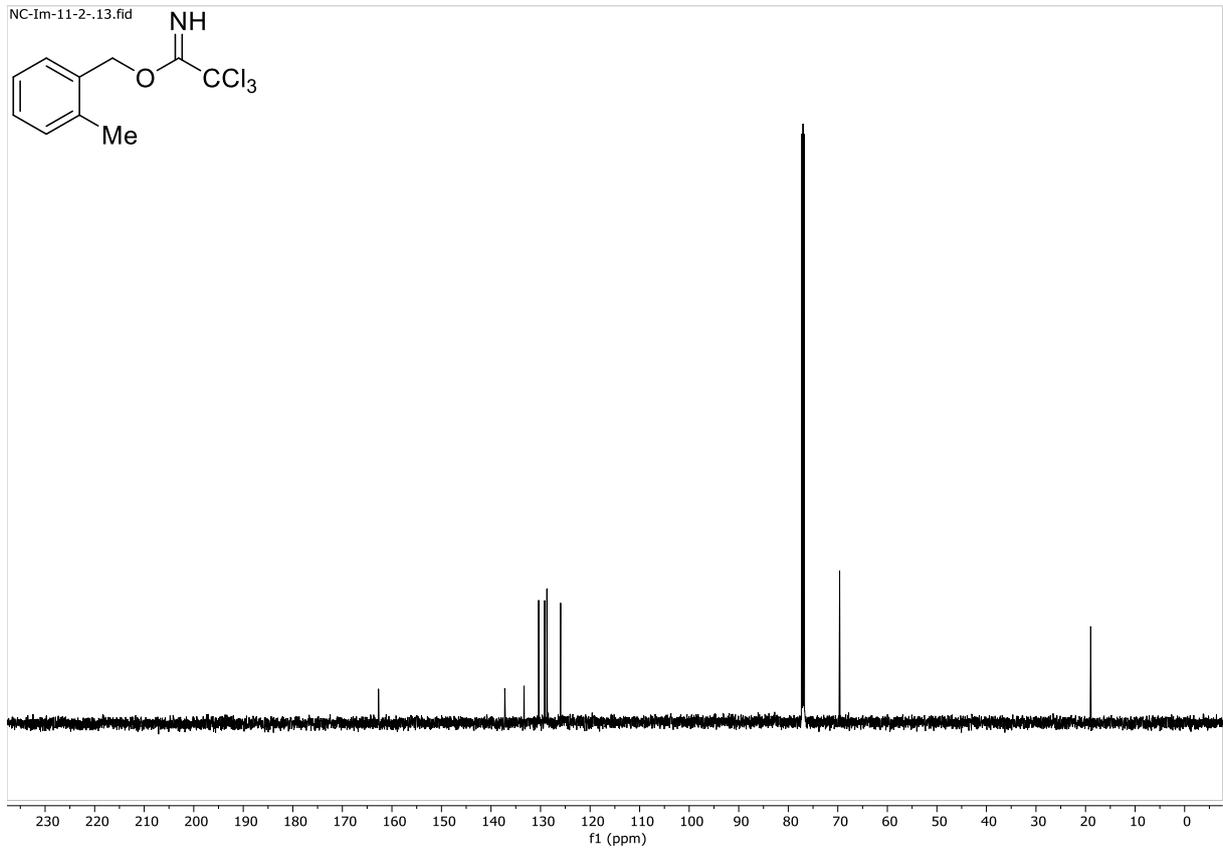
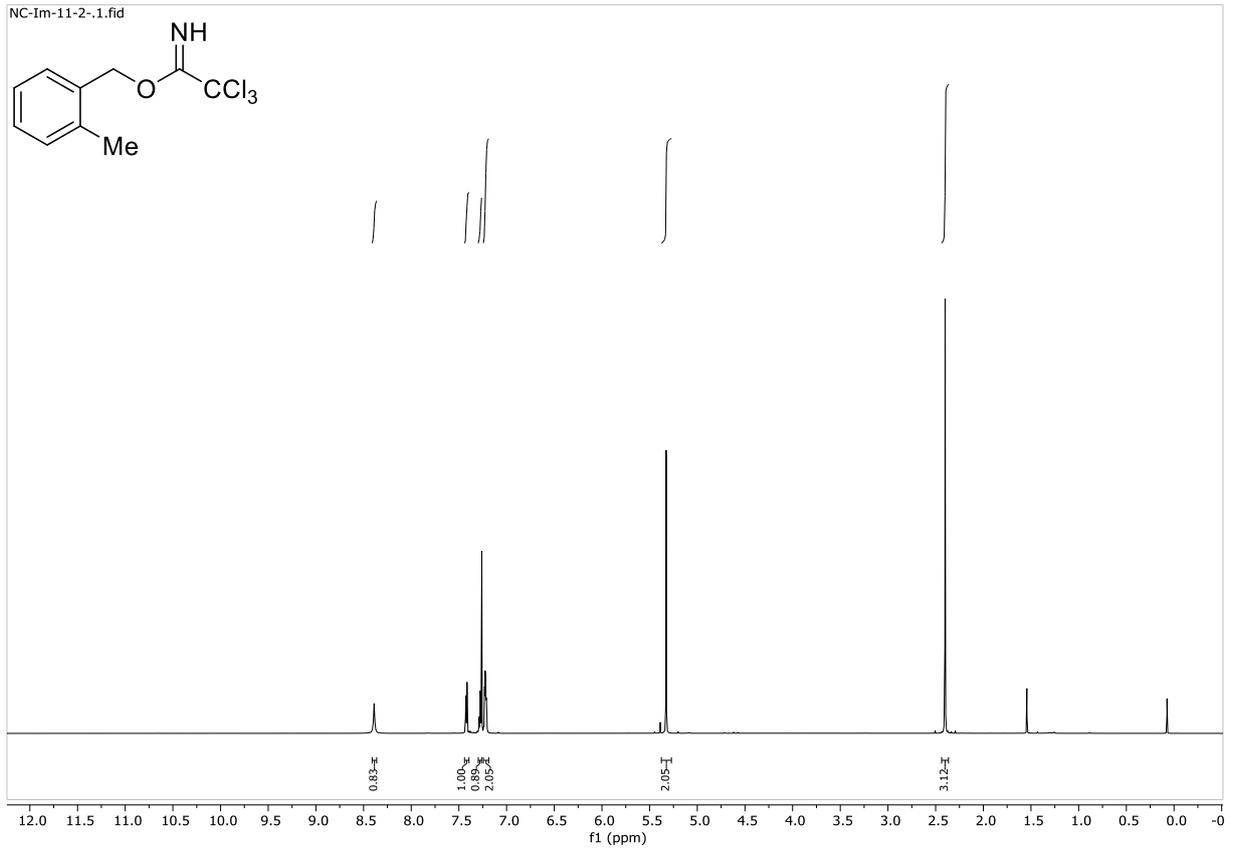
2,2,2-Trichlor-*N*-(2,4-dimethyl-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid (**231k**)



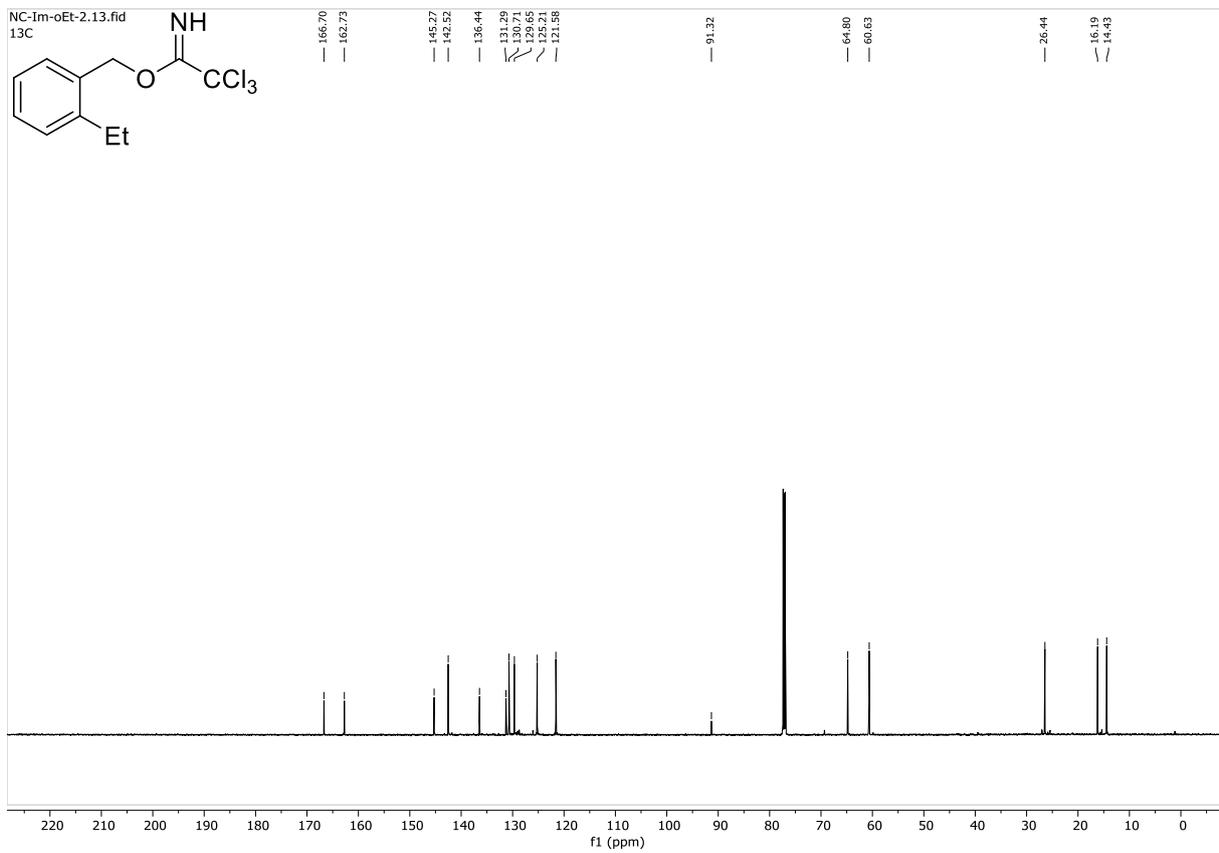
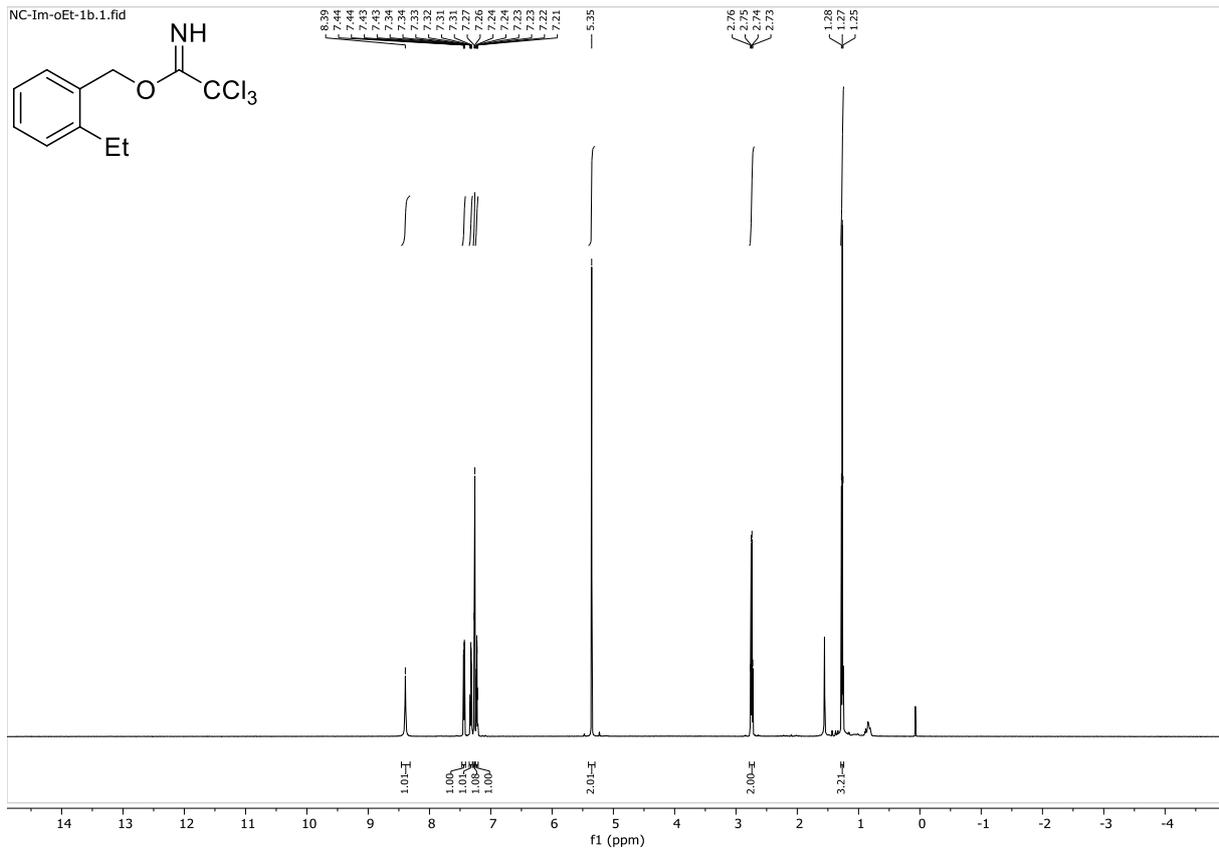
2,2,2-Trichlor-*N*-(2,4-diethyl-6-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)acetimidamid (**231I**)

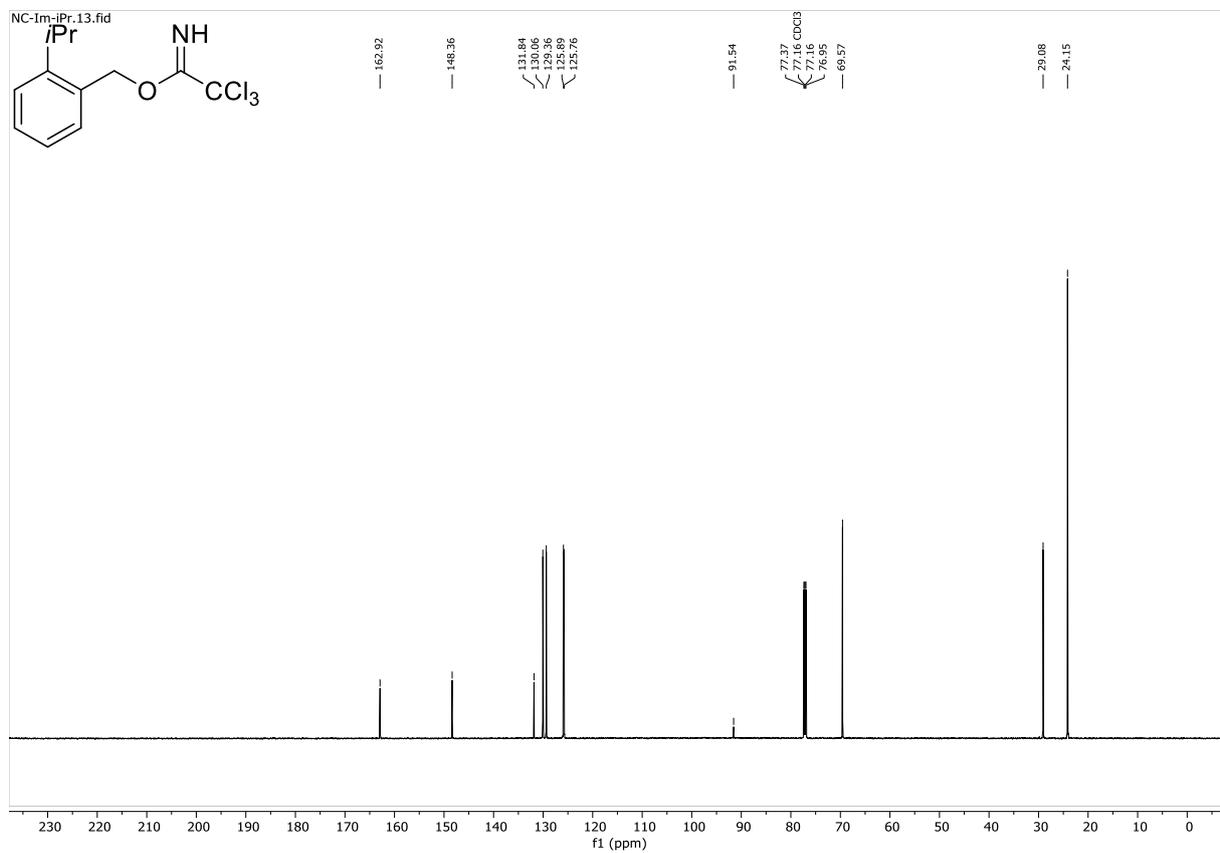
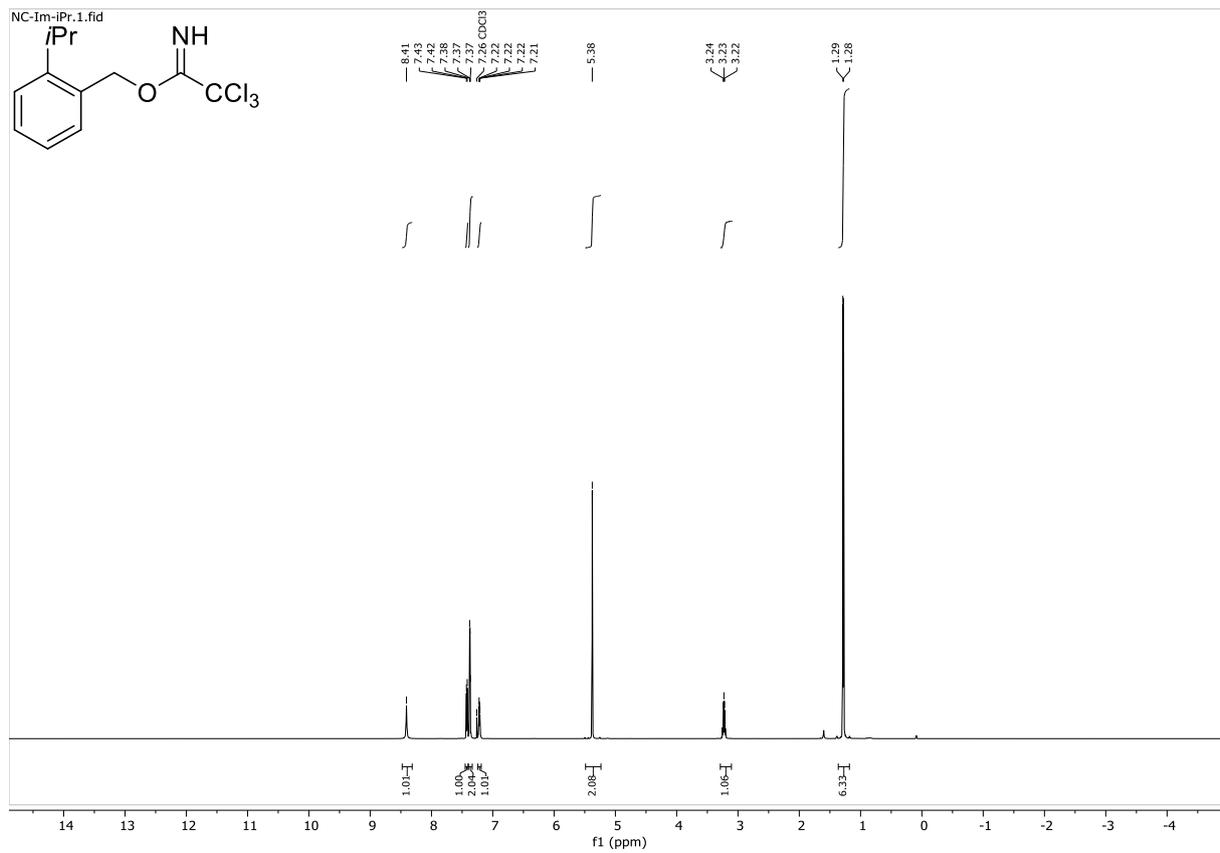


4,8-Dimethyl-2-(trichlormethyl)chinazolin (**233**)

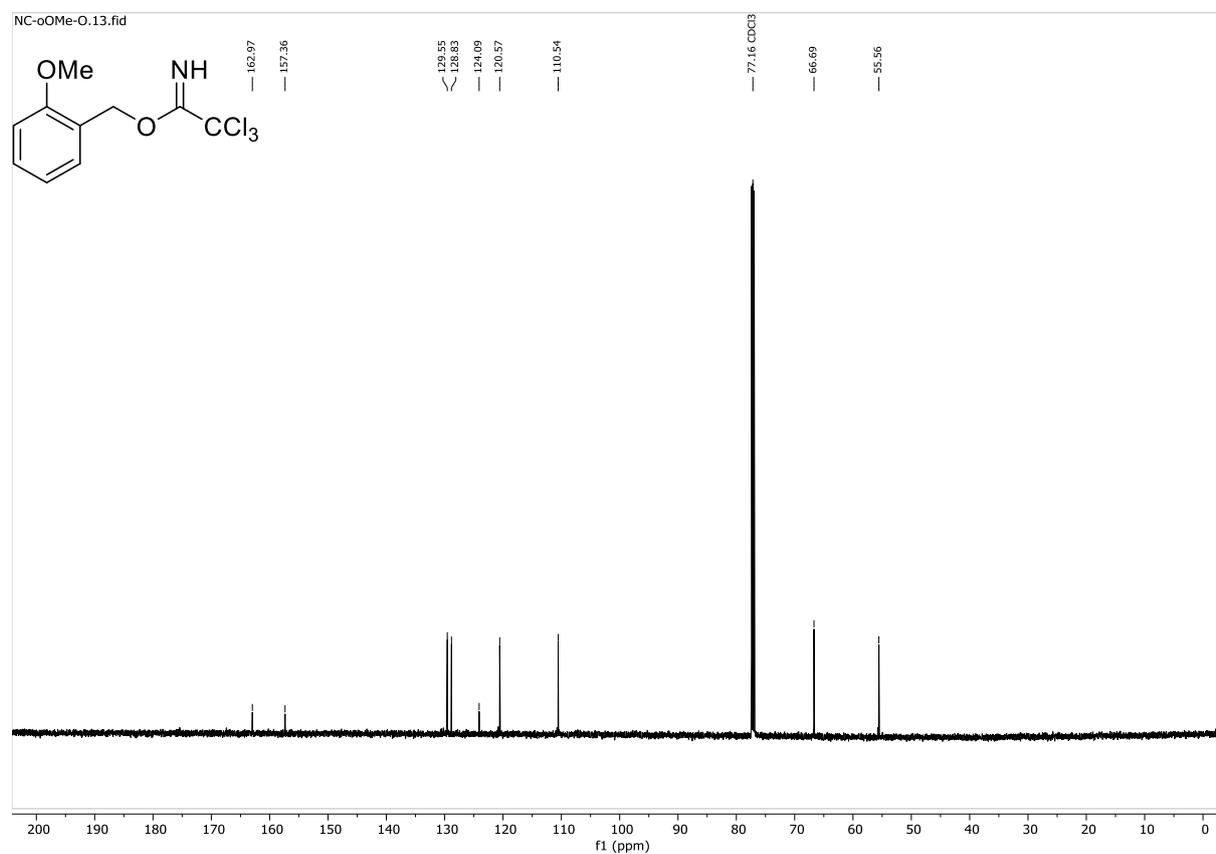
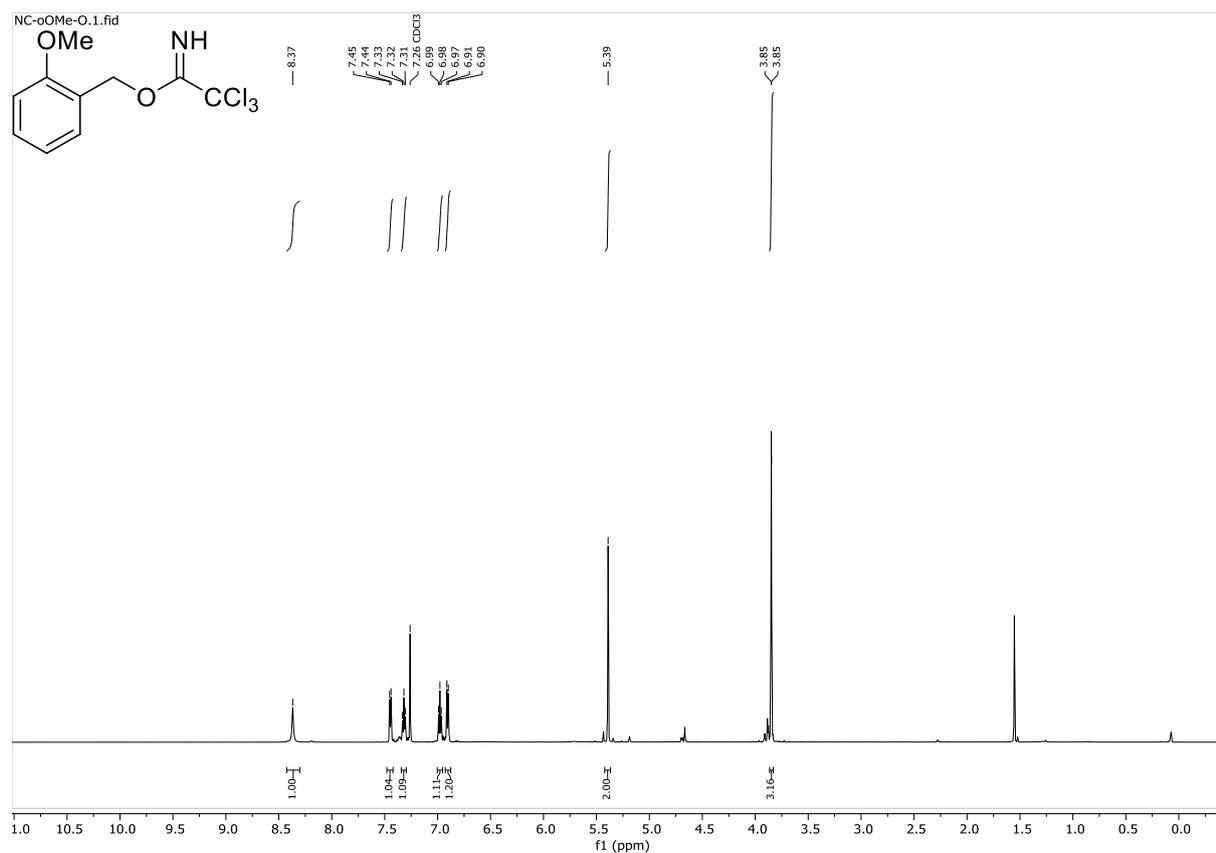
2-methylbenzyl 2,2,2-trichloroacetimidat (**238b**)

2-Ethylbenzyl 2,2,2-trichloroacetimidat (238c)

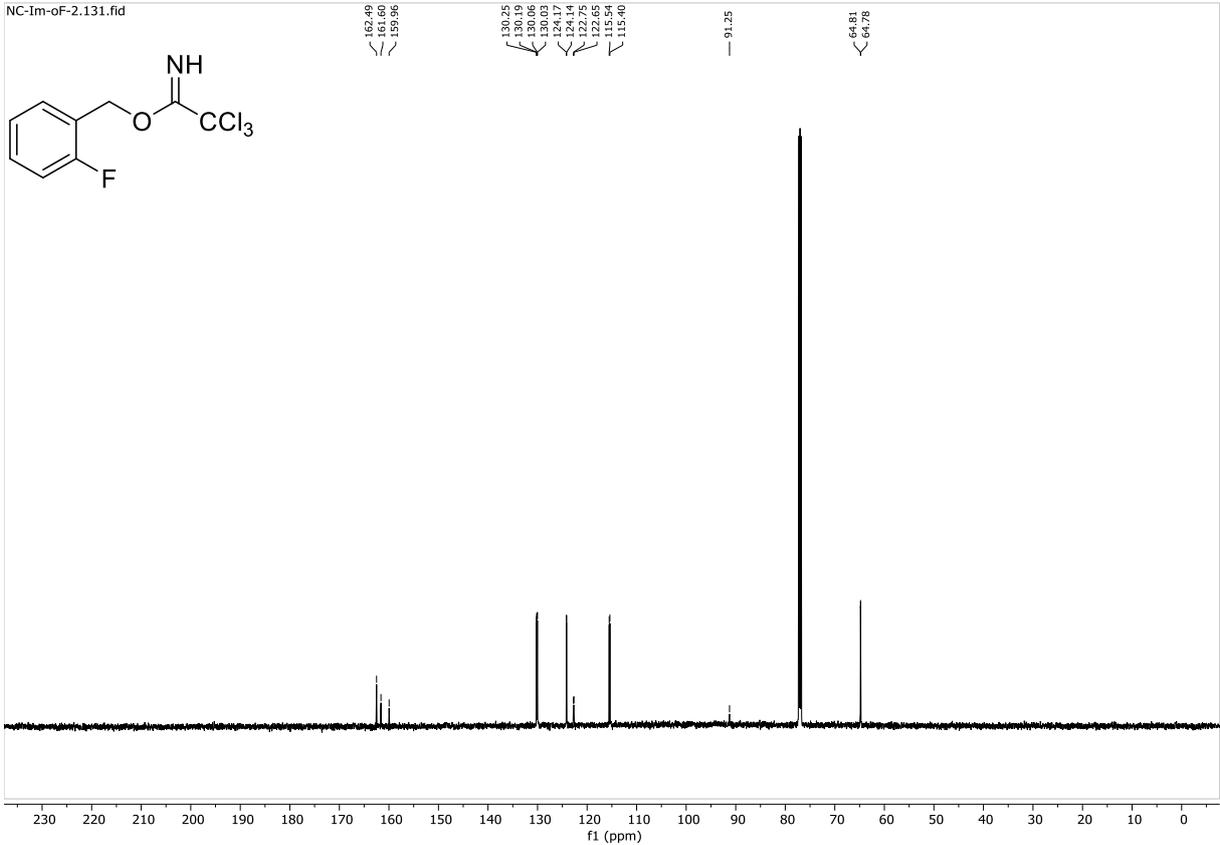
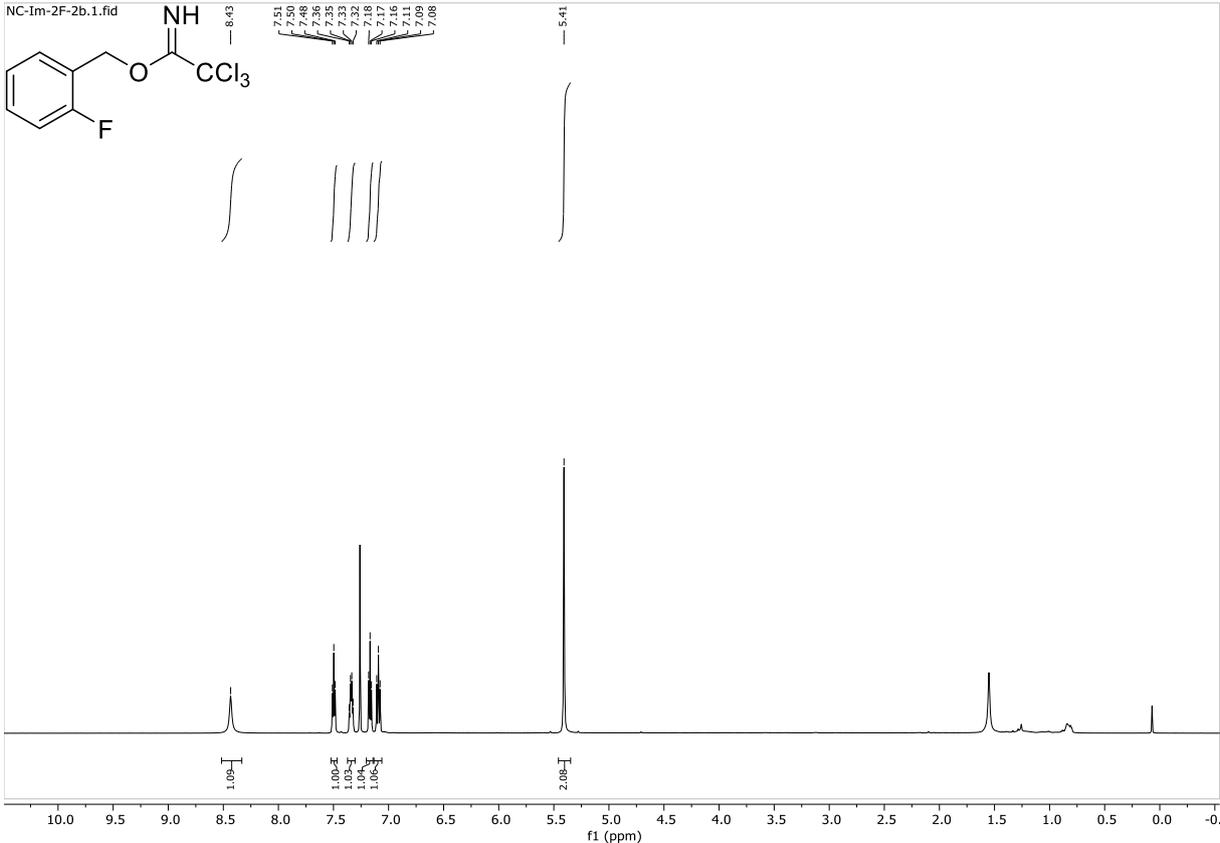


2-Isopropylbenzyl 2,2,2-trichloracetimidat (**238d**)

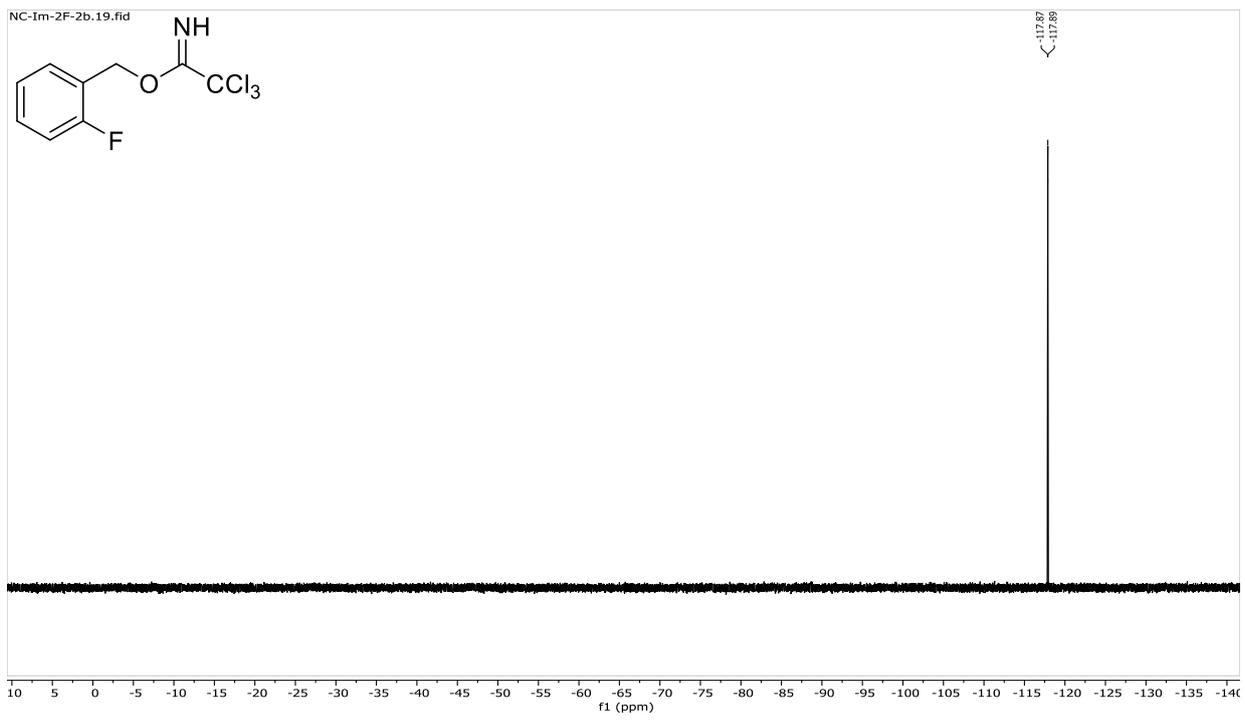
2-Methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidat (238e)

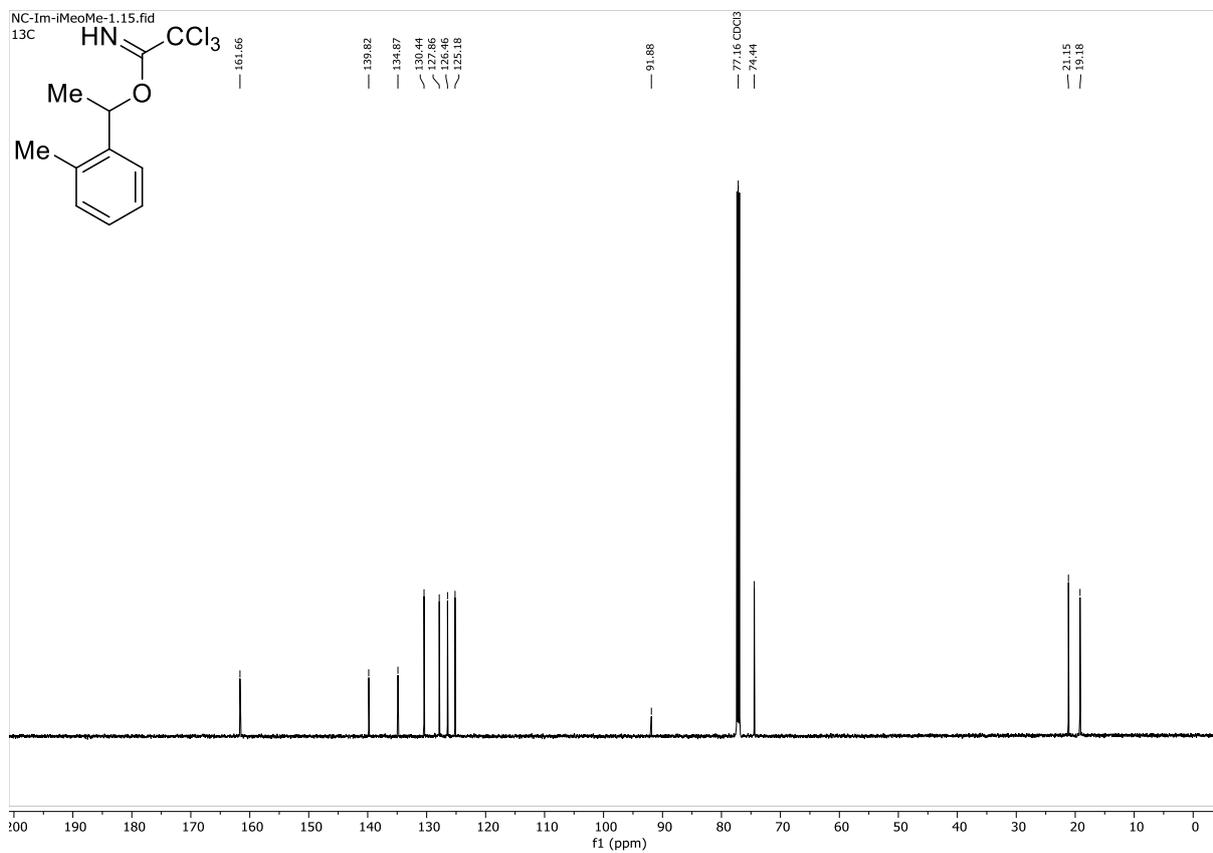
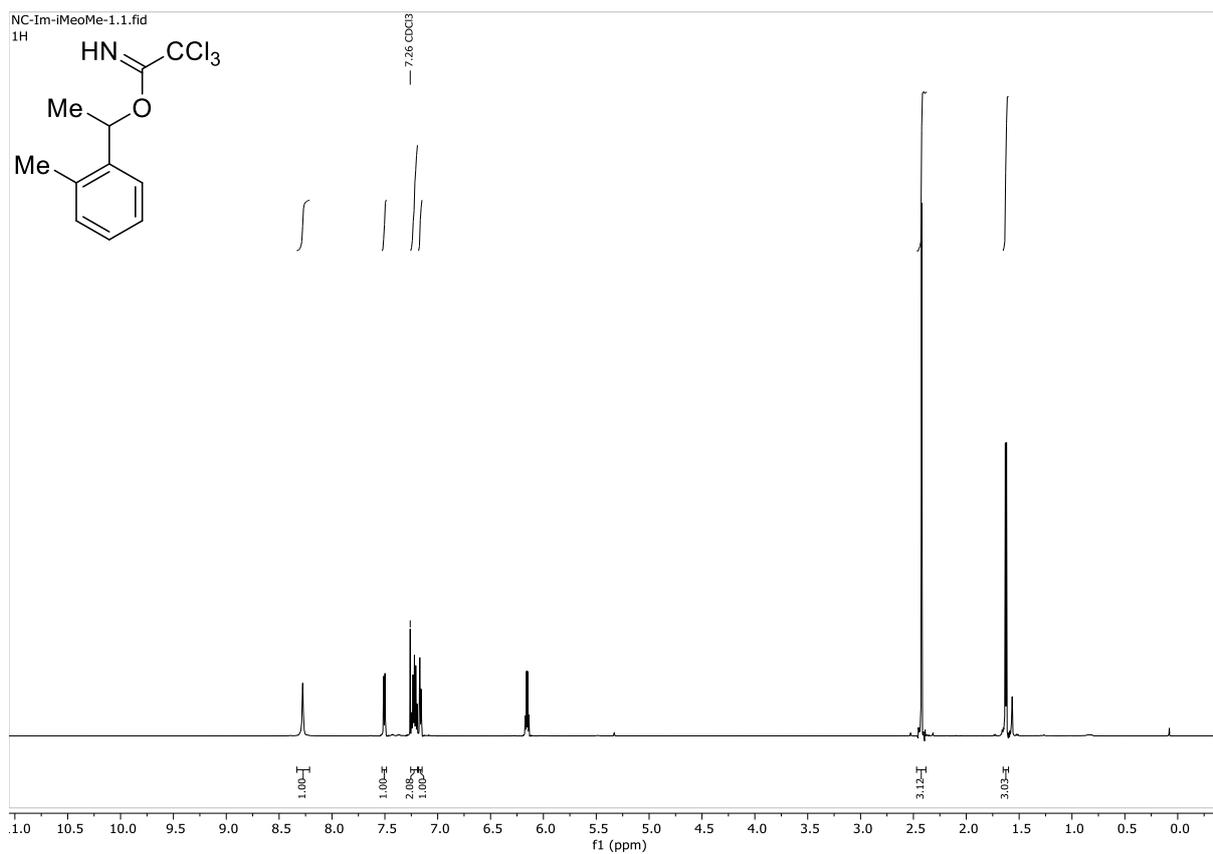


2-Fluorobenzyl 2,2,2-trichloracetimidat (238g)

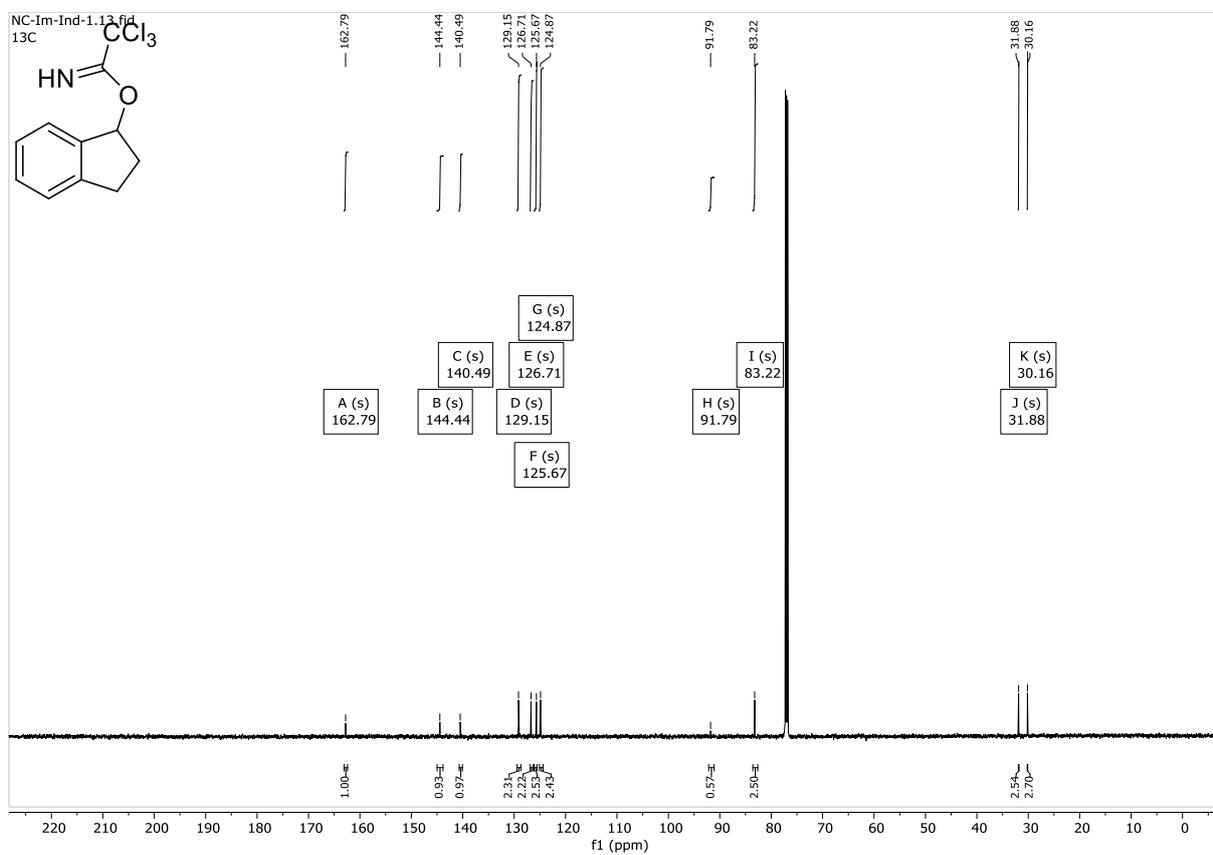
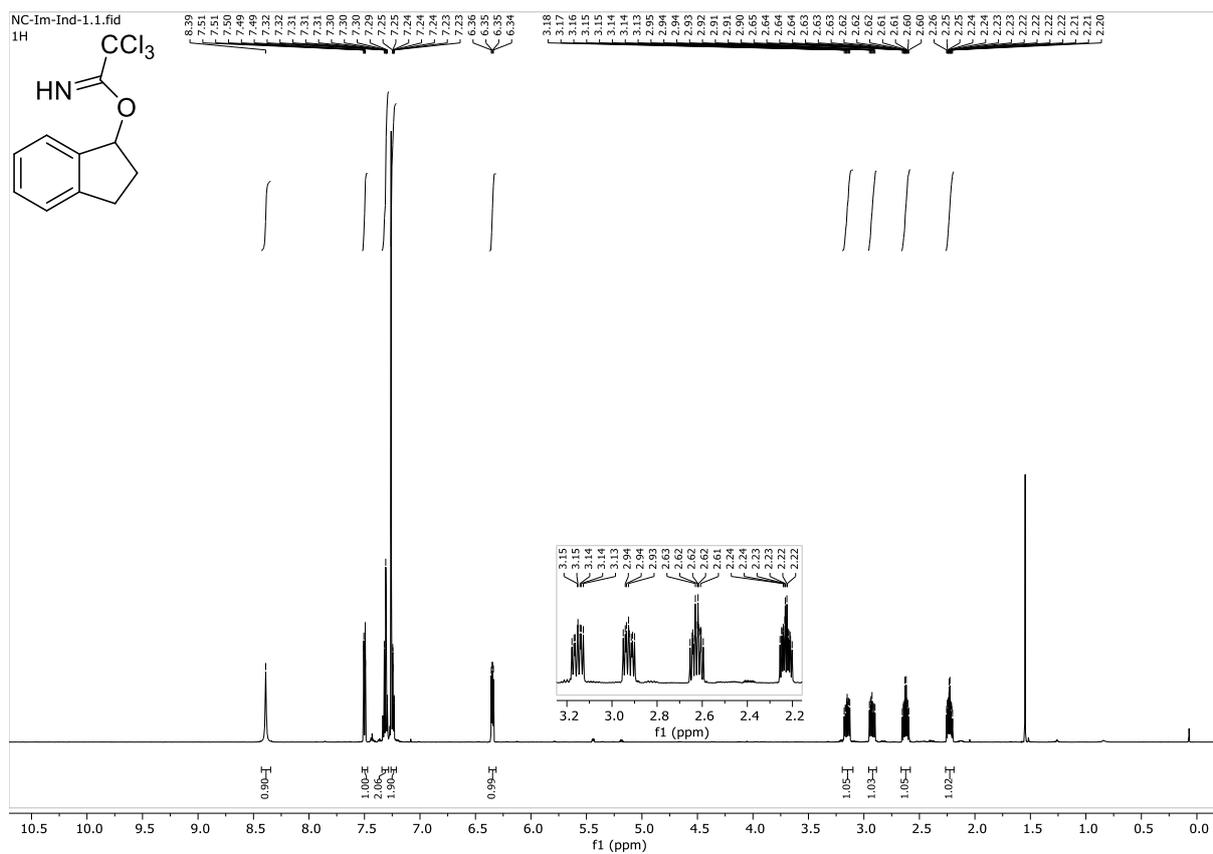


NC-1m-2F-2b.19.fid

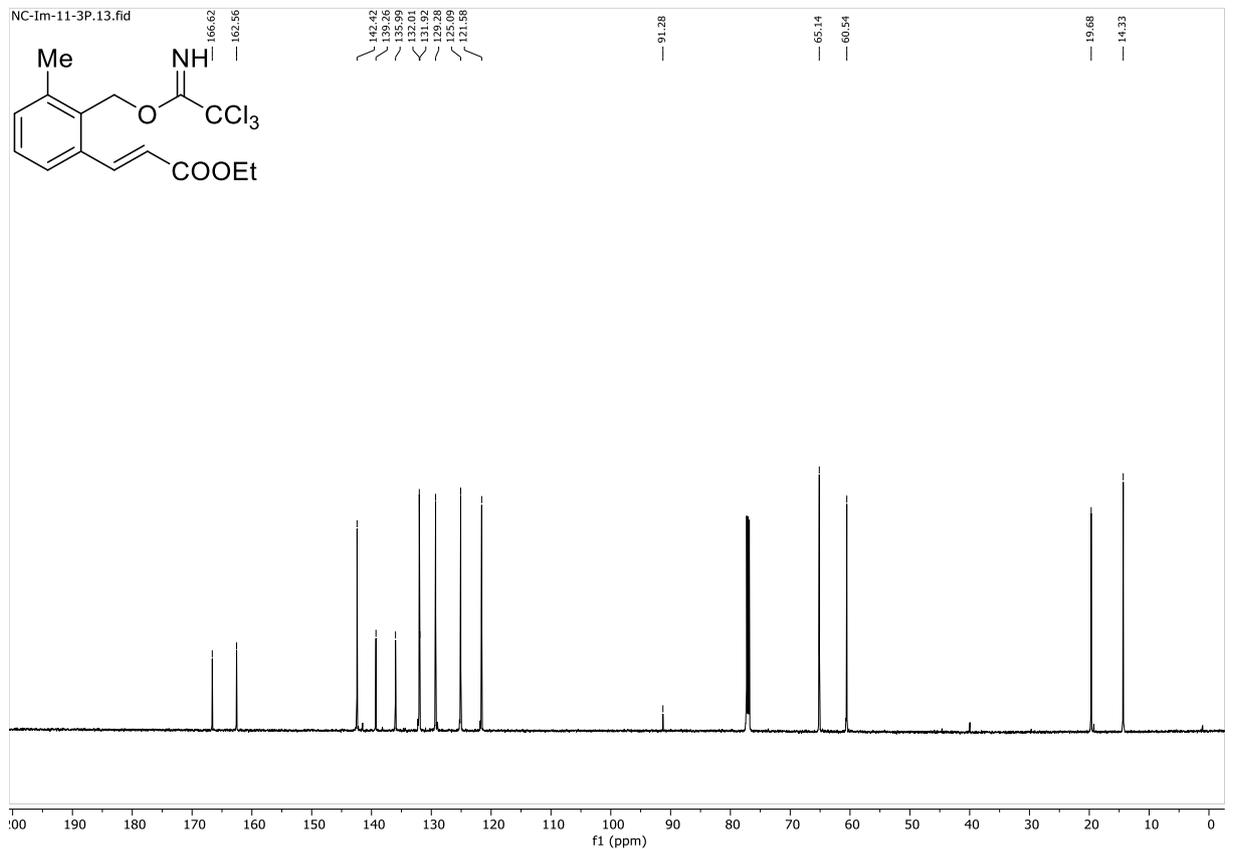
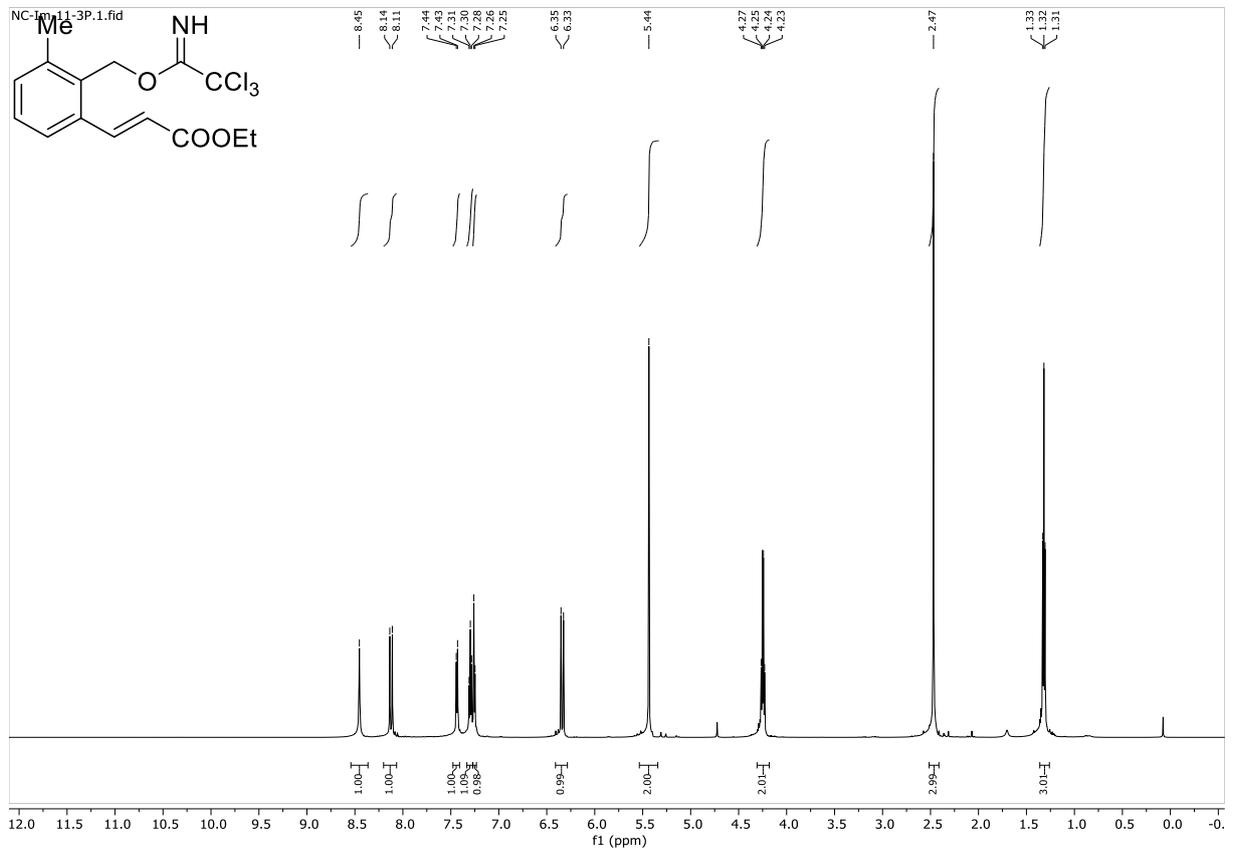


1-(o-Tolyl)ethyl 2,2,2-trichloracetimidat (**238i**)

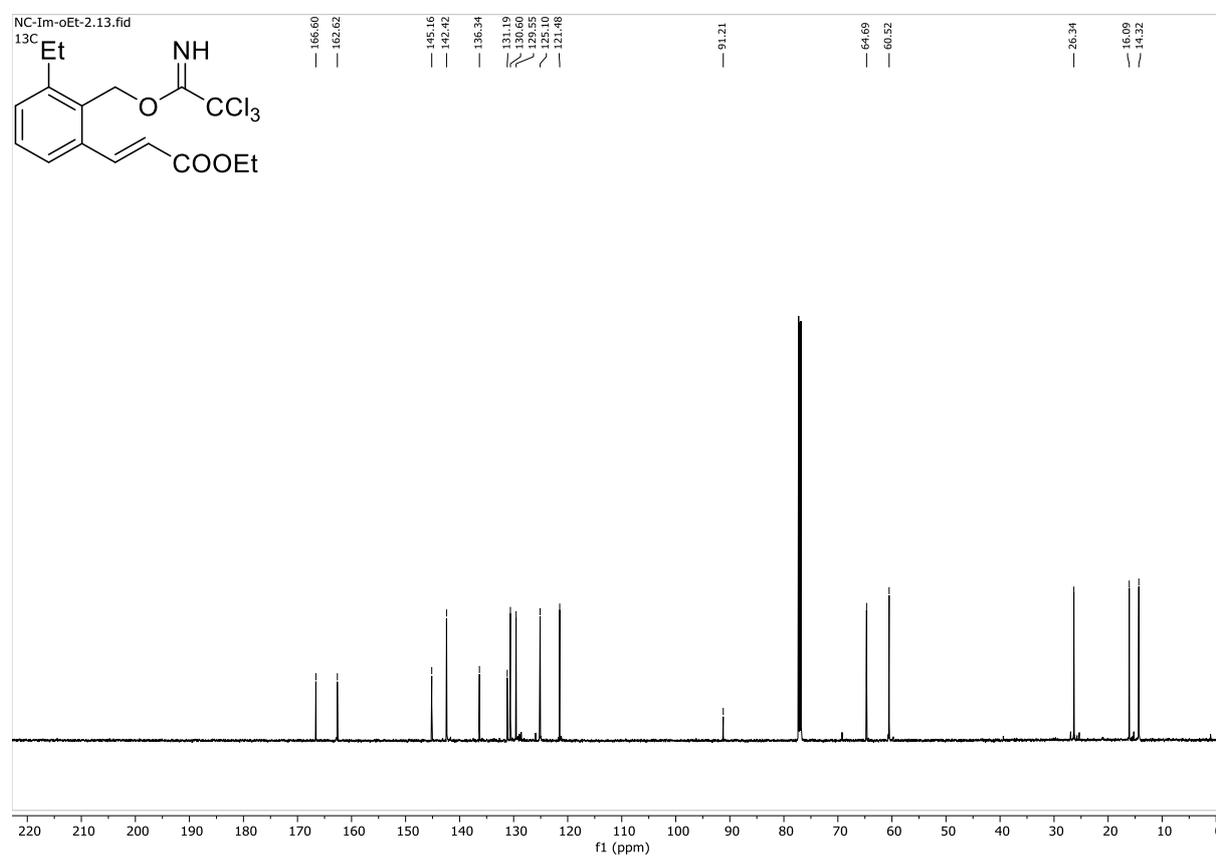
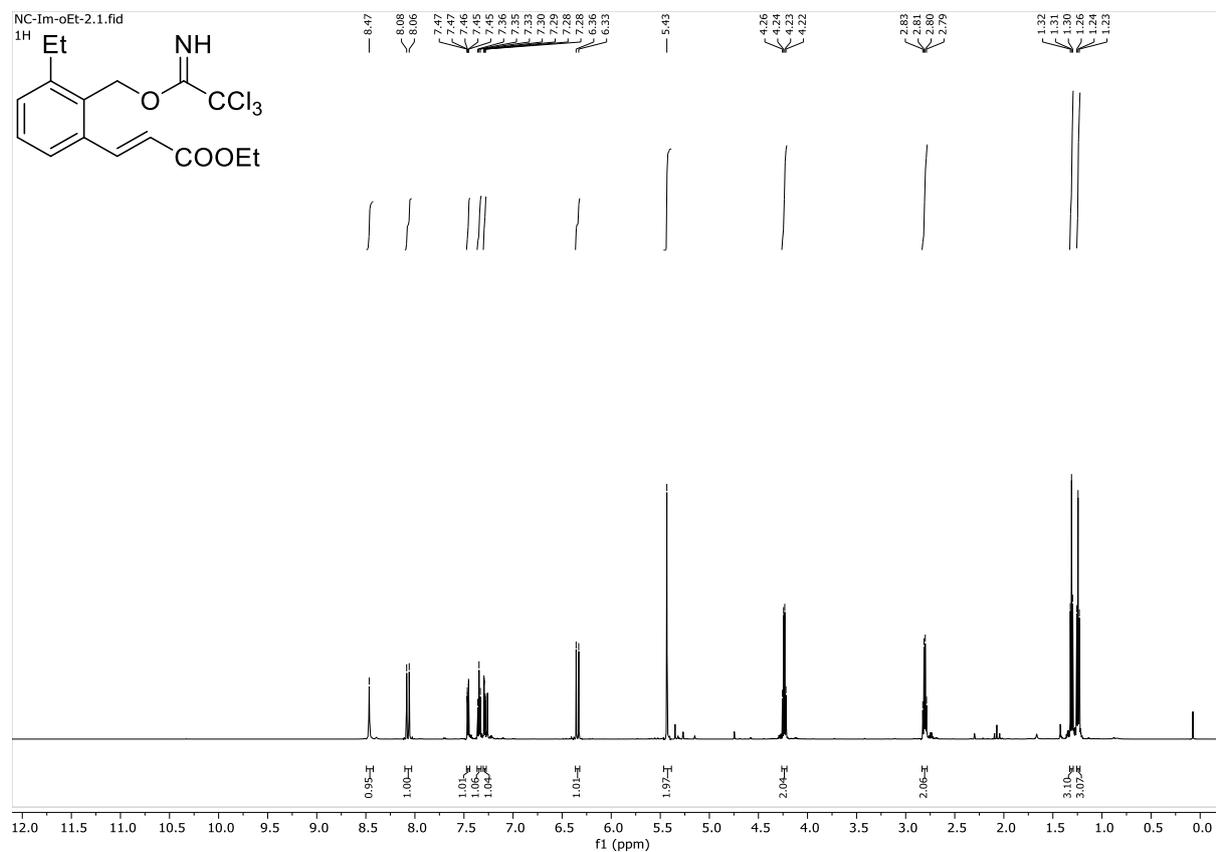
2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl 2,2,2-trichloroacetimidat (238k)



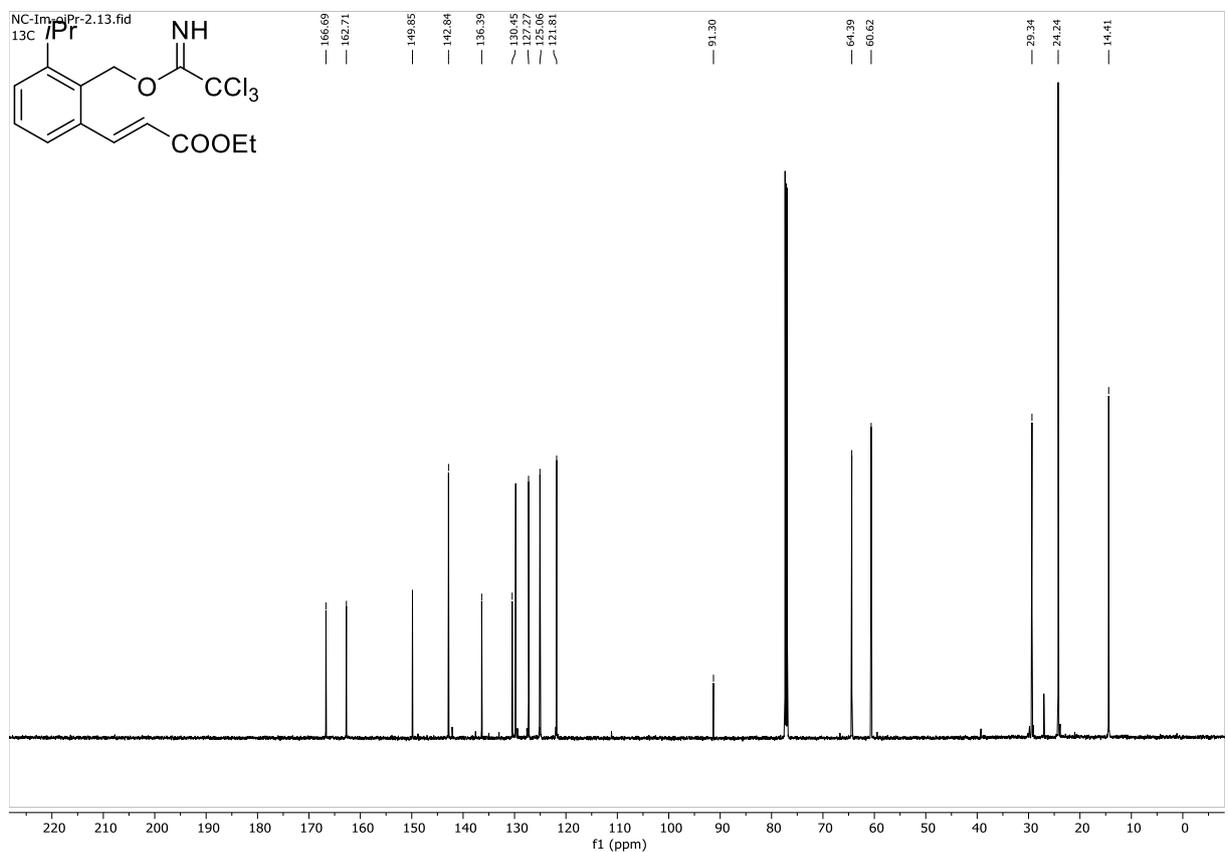
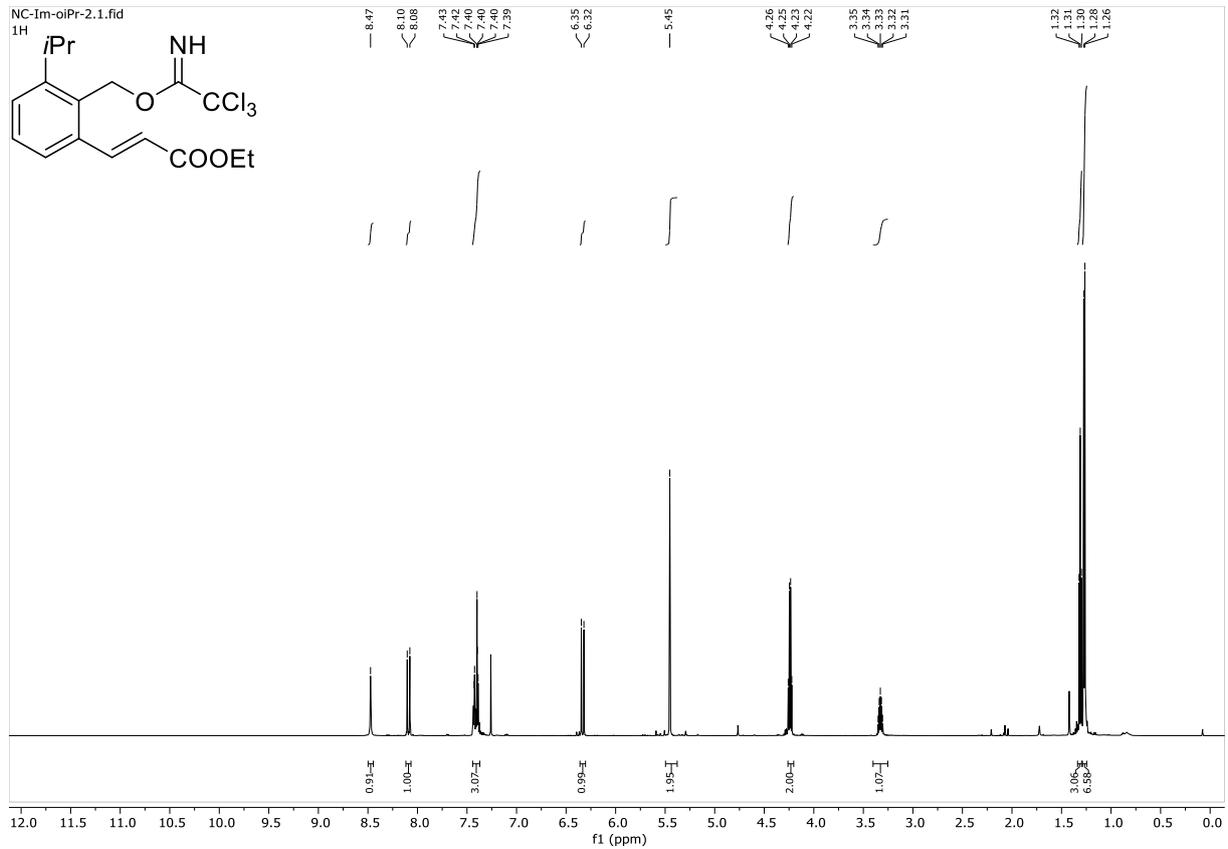
Ethyl (*E*)-3-(3-methyl-2-((2,2,2-trichlor-1-iminoethoxy)methyl)phenyl)acrylat (**245b**)



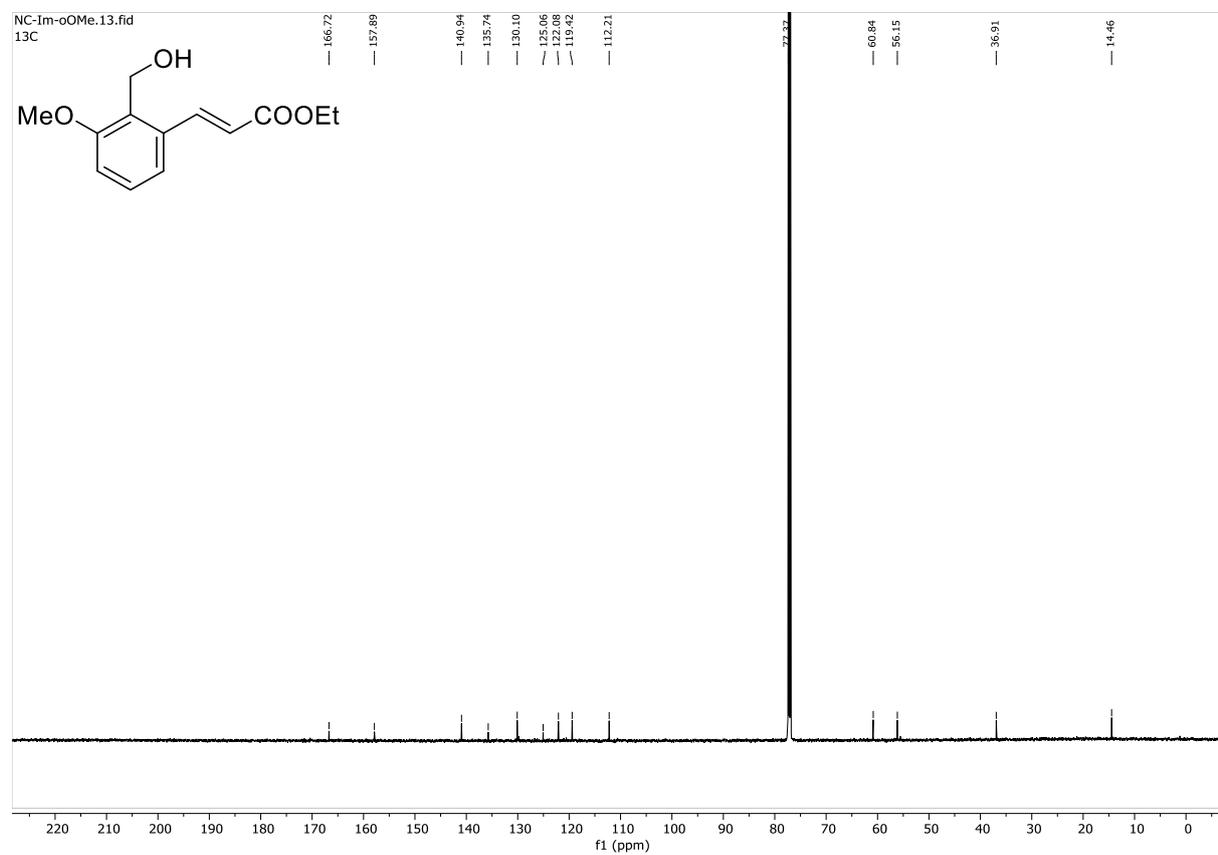
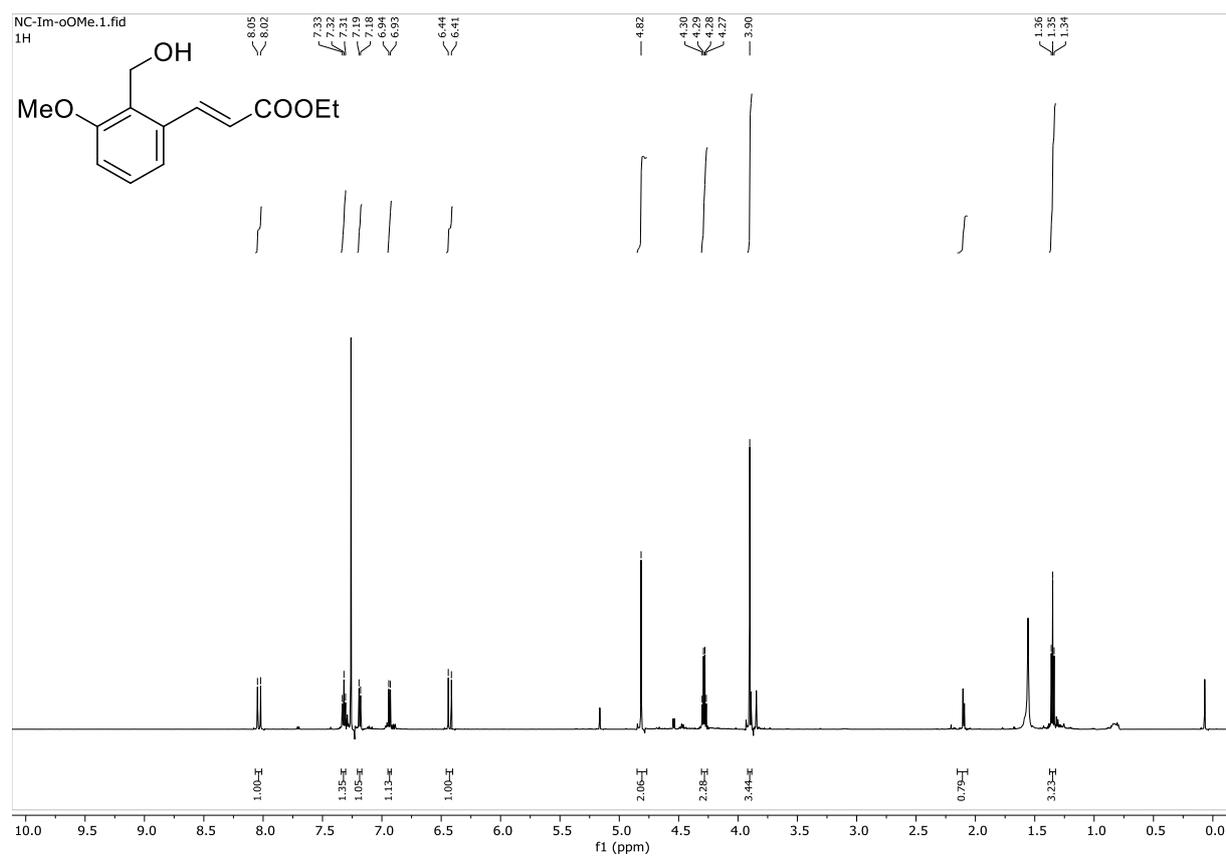
Ethyl (*E*)-3-(3-ethyl-2-((2,2,2-trichlor-1-iminoethoxy)methyl)phenyl)acrylat (**245c**)



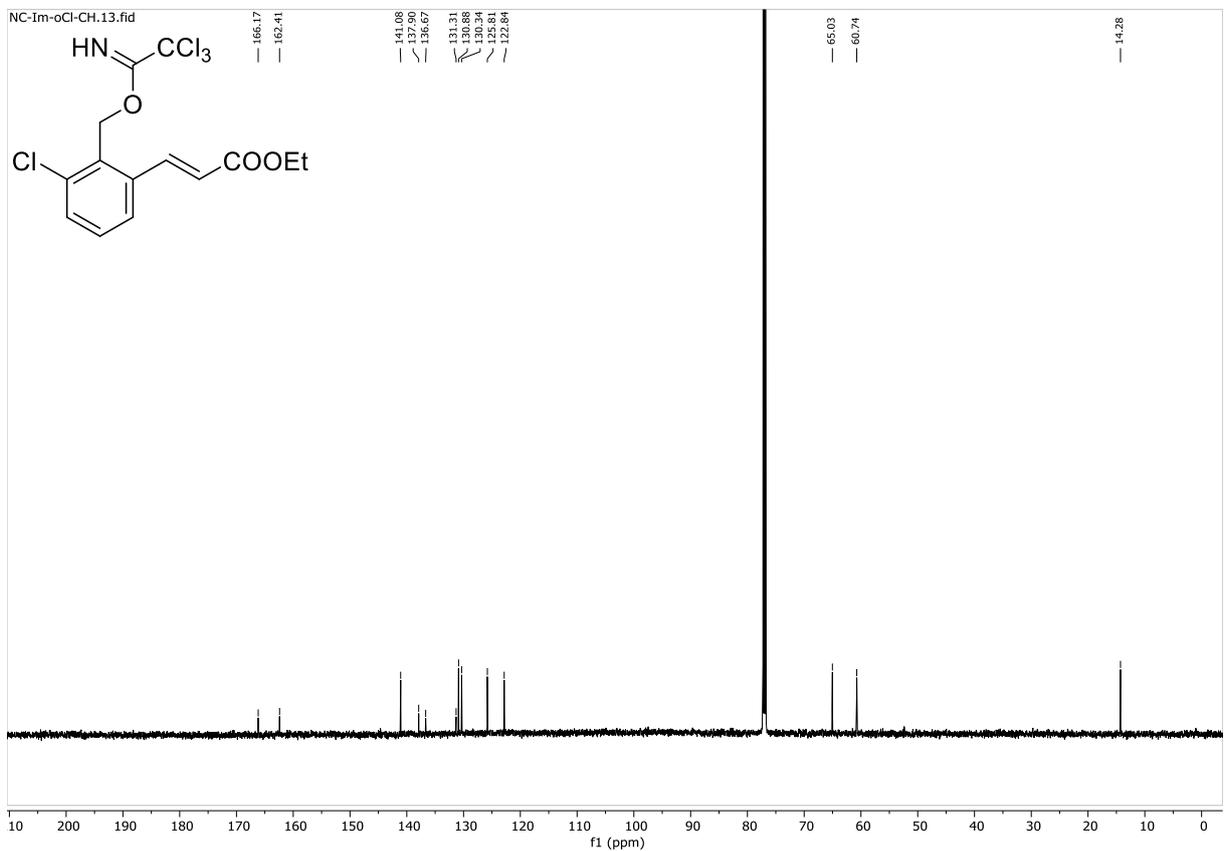
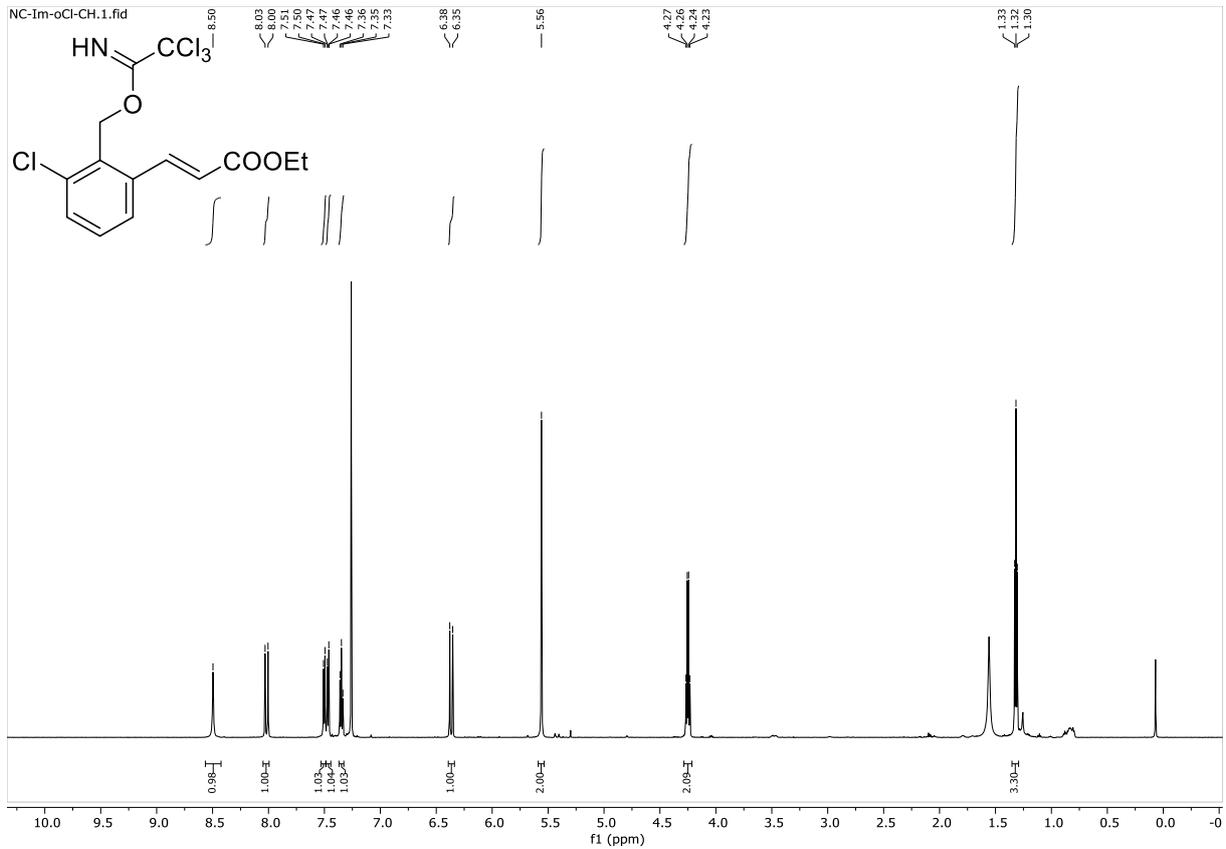
Ethyl (*E*)-3-(3-isopropyl-2-((2,2,2-trichlor-1-iminoethoxy)methyl)phenyl)acrylat (**245d**)



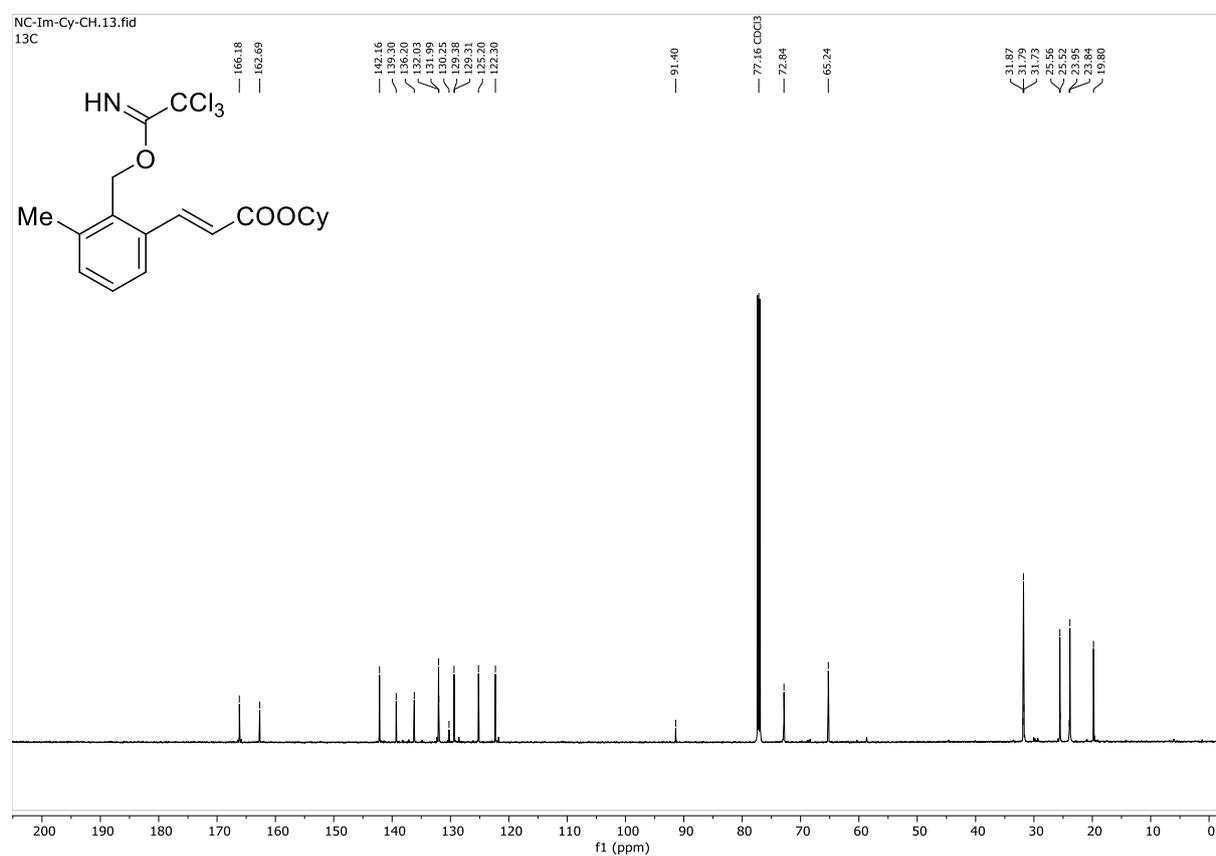
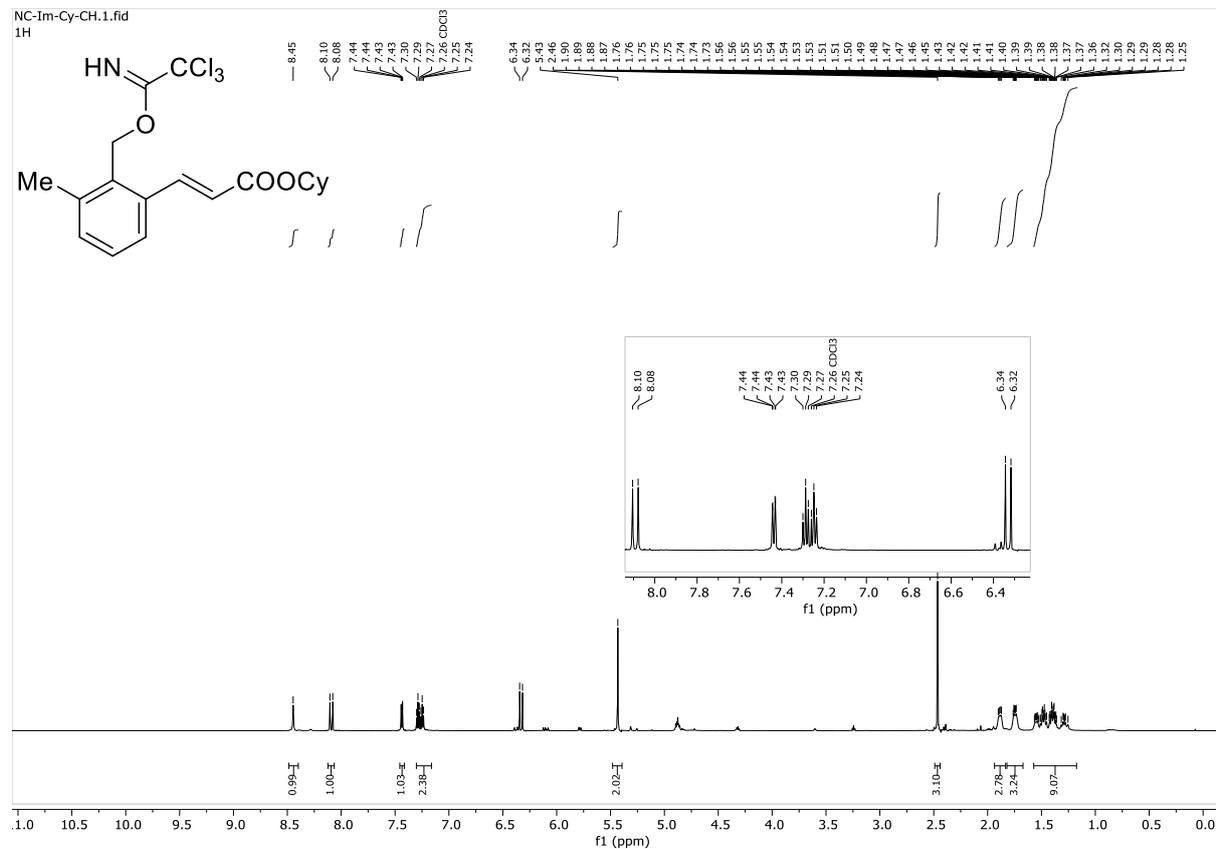
Ethyl (*E*)-3-(2-(hydroxymethyl)-3-methoxyphenyl)acrylat (**245e**)



Ethyl (*E*)-3-(3-chloro-2-((2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy)methyl)phenyl)acrylat (**245f**)



Cyclohexyl (*E*)-3-(3-methyl-2-((2,2,2-trichlor-1-iminoethoxy)methyl)phenyl) acrylat (**248**)



6.1 - Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Ar	Aryl/Aren
Äq.	Äquivalente
BAr ^F	Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
Bipy	2,2'-Bipyridin
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
DCE	1,2-Dichlorethan
DG	Dirigierende Gruppe
Diglyme	Bis(2-methoxyethyl)ether
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	Dimethylformamid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EBX	Ethynylabenziodoxolon
ee	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss
er	enantiomeric ratio, Enantiomerenverhältnis
Et	Ethyl
FG	Funktionelle Gruppe
Gly	Glycin

HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
IR	Infrarot(spektroskopie)
L	Ligand
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
min	Minuten
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
Nu	Nukleophil
PIDA	Diacetoxiodbenzol
PIFA	Phenyliodanbis(trifluoracetat)
RT	Raumtemperatur
std	Stunde
<i>t</i> DG	Transiente dirigierende Gruppe
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	Trifluorethanol
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Triflat	Trifluormethansulfonat
Ts	<i>para</i> -Toloylsulfonyl
UV	Ultraviolett

6.2 - Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Röntgenkontrastmittel Amidotrizoesäure 1 und Schilddrüsenhormone Thyroxin T ₃ und T ₄ 2	3
Abbildung 2: Beispiele für Iodverbindungen in verschiedenen Oxidationsstufen.....	7
Abbildung 3: Strukturen von Dess-Martin Periodinan 32 , Willgerodts-Reagenz 33 und Kosers Reagenz 34	8
Abbildung 4: A : Belegung der Molekülorbitale in der 3c-4e-Bindung im Aryl-λ ³ -Iodan B : Allgemeine Struktur der Aryl-λ ³ -Iodane C : Allgemeine Struktur eines Aryl-λ ⁵ -Iodans ^[25,32,33] ...	9
Abbildung 5: Katalysatoren 45 und 46 ^[35] und Präkatalysator 47 . ^[38]	11
Abbildung 6: Beispiele für Iodanbasierte Gruppenübertragungsreagenzien ^[41-45]	11
Abbildung 7: Beispiele für die Benziodoxolon- Gruppenüberträger. TIPS-EBX 54 und TIPS-EBX* 55 sind nah verwandt, unterscheiden sich allerdings in ihrer Reaktivität.	17
Abbildung 8: Eine kleine Auswahl von Katalysatoren ähnlicher Struktur. In allen Fällen handelt es sich um Dimere.....	22
Abbildung 9: Beispiele für einige einfache dirigierende Gruppen. Diese zeichnen sich durch ihre Fähigkeit aus, dative Bindungen zu Metallen herzustellen.....	24
Abbildung 10: Allgemeine Struktur von Amidinen und Imidaten.	30
Abbildung 11: Allgemeine Struktur von <i>N</i> -Acylcarbazolen 205	37
Abbildung 12: Kandidaten für Nitrile als Edukte von Amidinen und Imidaten mit blockierten <i>ortho</i> -Positionen.	42
Abbildung 13: Auftragung der beobachteten IR-Banden aus der Reaktion von 119b mit 222 , mit Hilfe von ReactIR-aufgenommen.	45
Abbildung 14: A : IR-Spektrenebene aus der Reaktion von 119b und 222 . B : IR-Spektrenebene, mit subtrahiertem Spektrum von 119b	46
Abbildung 15: Allgemeine Struktur eines Transimidierungsreagenzes 226 . Durch die Anfälligkeit des Imidats für Substitutionen wird ein Austausch des Alkoholats ermöglicht.	50
Abbildung 16: Vergleich der NMR-Spektren von 245b und 247b . Die geänderte Verschiebung der Methylengruppe nach der Umlagerung ist klar zu erkennen.	71

6.3 - Verzeichnis der Schemata

Schema 1: Additionsreaktionen mit Elementarem Iod an sp^2 -Kohlenstoffen.	4
Schema 2: Beispiel für eine Iodlactonisierung.	4
Schema 3: A : Ein Beispiel für eine α -Funktionalisierung an einem Carbonylkohlenstoff; ^[16] B : Iod-vermittelte Spirozyklisierungen nach Liu. ^[17]	5
Schema 4: Sandmeyer-ähnliche Reaktion. Im vorhergehenden Schritt muss eine Diazotierung an einem Anilin erfolgen.	5
Schema 5: A : Addition von Iod an eine Doppelbindung, gefolgt von Substitution mit Acetat. ^[19] B : Iodierung silylierter Aromaten mit ICl. ^[20]	6
Schema 6: A : Allgemeine Struktur von S_N -Reaktionen an sp^3 -hybridisiertem Kohlenstoff; B : Allgemeine Darstellung einer Kreuzkupplungsreaktion an einem aromatischen Iodid.....	6
Schema 7: A : Ein postulierter Mechanismus einer katalytischen Iodan-vermittelten Addition zweier verschiedener Nucleophile an einem Alken. B : Ein Anwendungsbeispiel von Yan und Mitarbeitern. ^[29] Ein nucleophiler Angriff liefert eine intramolekulare Zyklisierung, der zweite addiert ein Pseudohalogenid.	10
Schema 8: Allgemeine Reaktionspfade zu nucleophilen Substitutionen an Aryl- λ^3 -Iodanen. Pfad A stellt einen dissoziativen Mechanismus dar, Pfad B einen assoziativen Mechanismus. ^[8,32]	12
Schema 9: Mehrstufige Reaktion eines zyklischen Diaryliodonium-Salz 51 mit einem Kupplungspartner E , bestehend aus Kupplung zu 63 gefolgt von Zyklisierung zu 64	13
Schema 10: Pd-katalysierte Eintopfsynthese von N-substituierten Carbazolen nach Nachtsheim und Mitarbeitern. ^[56]	13
Schema 11: Synthese von N-alkylierten und -arylierten Carbazolen mit Kupferkatalysator nach Huang. ^[57]	13
Schema 12: Verschiedene Anwendungen von Biphenylen-iodoliumtriflaten. Die meisten gezeigten Methoden verlaufen unter Übergangsmetallkatalyse. ^[58-61]	14
Schema 13: Verschiedene Reaktionen von sechs- oder mehrgliedrigen zyklischen Biaryliodoniumsalzen. Aus der Vielseitigkeit der Iodane ergibt sich eine höhere Diversität der Produkte. ^[50,52,53]	14
Schema 14: Allgemeine Synthesen von Diaryliodonium-Salzen. A : Mehrstufige Reaktionsreihe basierend auf einem Iodaren. B : Mehrstufige Reaktionsreihe basierend auf Addition einer Iod(III)-Verbindung an aromatische Verbindungen. ^[25]	15
Schema 15: Verschiedene Synthesepfade zu zyklischen Diaryliodonium-Salzen. Es sind mehrere Eintopfsynthesen gezeigt, die direkten Zugriff aus verschiedenen Bausteinen erlauben. ^[25,33,49,52]	16
Schema 16: Synthesen von TIPS-EBX 54 . A : stellt die zweistufige Synthese nach Zhdankin dar. ^[69] B : Eintopfsynthese nach Olofsson. ^[70] C : Eintopfsynthese nach Waser. ^[71]	17

Schema 17: Einige Beispiele für Alkinylierungen mit TIPS-EBX. Neben nukleophilen Angriffen und radikalischen decarboxylativen Reaktionen sind Aktivierungen von CH-Bindungen bekannt. ^[41,45,65,66,73–76]	18
Schema 18: Zwei verschiedene Reaktionswege der Palladium-katalysierten CH-Aktivierung. Pfad A verläuft über eine elektrophile Addition, in Pfad B erfolgt eine Insertion in die CH-Bindung. ^[81]	19
Schema 19: Allgemeiner Mechanismus einer Palladium-Katalysierten CH-Aktivierung zur Einführung einer funktionellen Gruppe mit oxidativer Addition zu 98 und reduktiver Eliminierung. ^[81]	20
Schema 20: Pd-katalysierte CH-aktivierende Alkenylierung mit Ethylacrylat 100	20
Schema 21: Beispiele für CH-Aktivierungen mit organischen Oxidationsmitteln. A : Palladium-katalysierte CH-Arylierung mit Kupfer(II)-Acetat und Benzochinon als Additive. ^[84] B : Divergierende Reaktionen am gleichen Substrat mit verschiedenen Kupplungspartnern. ^[85]	21
Schema 22: Beispiel einer CH-Aktivierung mit einem Ir-Katalysator. Durch die Zugabe von BAR ^F als zusätzliches Anion wird die Reaktivität des Katalysators beeinflusst, Ligand 114 beeinflusst die Selektivität. ^[92]	22
Schema 23: Allgemeine Verdeutlichung zu einer <i>ortho</i> -dirigierten CH-Aktivierung. Der Katalysator wird durch die dirigierende Gruppe koordiniert und zu der zu aktivierenden CH-Bindung dirigiert.	24
Schema 24: CH-aktivierende Alkinylierung mit 54 nach Cheng und Mitarbeitern. ^[88]	25
Schema 25: Ein weiteres Beispiel einer <i>ortho</i> -dirigierten Alkinylierung, vorgestellt von Tobisu und Chatani ^[97]	25
Schema 26: Beispiel für eine Catellani-Reaktion mit dargestelltem Mechanismus.....	26
Schema 27: Transient Imid-dirigierte CH-Aktivierung nach Yu und Mitarbeitern. Aktiviert wird hier der benzyliche sp ³ -Kohlenstoff.....	27
Schema 28: Allgemeine Verdeutlichung zu Beispielen transienter Imid-Gruppen.	27
Schema 29: A : Transient dirigierte CH-Aktivierung an einem Carbonylkohlenstoff. ^[103] B : Anwendung einer transienten dirigierenden Gruppe zur CH-Aktivierung an einer entfernten Position. ^[104]	28
Schema 30: Transient dirigierte CH-Aktivierung nach Jin-Quan. ^[105]	28
Schema 31: Verwendung eines <i>in-situ</i> eingeführten Carbamats als dirigierende Gruppe. ^[106]	29
Schema 32: Beispiel eines funktionalisierten Ethers 167 zur Aktivierung mit intramolekularer Zyklisierung	29
Schema 33: P(NMe ₂) ₃ als transient-dirigierende Gruppe an Phenol zur Arylierung mit einem Bromaren.	30
Schema 34: Pinner-Reaktion zur Synthese von Benzamidinen	30

Schema 35: Geläufige Synthese von Imidaten unter Verwendung von DBU. Die Base kann in dieser Reaktion oft in unterstöchiometrischer Menge eingesetzt werden.....	31
Schema 36: Ausgewählte Synthesen von Amidinen. A : Einfach substituierte Amidine. B : Amidine mit Substitutionen an beiden Stickstoffen in einem Schritt aus Nitrilen.....	31
Schema 37: Verschiedene Anwendungen für Benzimidate. Durch das Imidat wird der Übergangsmetallkatalysator dirigiert und es erfolgt eine <i>ortho</i> -dirigierte CH-Aktivierung. ^[113–120]	32
Schema 38: CH-Aktivierung mit Amidin als dirigierende Gruppe und Imidat als Abgangsgruppe. Diese Methode zeigt mehrere potentielle Anwendungen beider Imido-Derivate zugleich. ^[89]	33
Schema 39: Änderung der Selektivität einer Zyklisierung eines Amidins mit unterschiedlichen Substitutionsmustern am Alkin. ^[121]	33
Schema 40: Synthese eines Chinazolins durch Addition eines Amidins an ein Arin. Diese Zielverbindungen stellen wertvolle Bausteine für pharmazeutische Anwendungen dar. ^[123] ...	34
Schema 41: Synthese eines Isochinolins durch eine Ruthenium-katalysierte Kaskadenreaktion. ^[124]	34
Schema 42: Weitere Isochinolin-Synthese von Ackermann durch Cobalt-Katalyse mit Diazoverbindung 197 . ^[125]	34
Schema 43: Allgemeiner Reaktionspfad zur <i>in-situ</i> Einbringung der dirigierenden Gruppe, gefolgt von einer CH-aktivierenden Reaktion, beispielhaft einer Alkinylierung	36
Schema 44: Erarbeitete Synthese von <i>N</i> -Valeroylcarbazol, 1.00 Äquivalente Valerianamid, 2.00 Äquivalente 51a , 15 mol% CuI, 30 mol% Diglyme, 2.50 Äquivalente K ₂ CO ₃	37
Schema 45: Synthese verschiedener zyklischer Biaryliodoniumtriflate	38
Schema 46: Substratbreite der Umsetzung von Amidin mit Dibenziodoliumsalzen bei Variation des Amids	39
Schema 47: Variationen der zyklischen Iodoniumsalze. 207a-207d wurden durch Mattis Damrath synthetisiert, 208a durch Tomas Kuczmera.....	40
Schema 48: Mögliche Konkurrenzpositionen für die CH-Aktivierung bei Verwendung von unsubstituiertem Benzonitril als Ausgangsverbindung zum Amidin.	42
Schema 49: Trichloracetimidate 221 und -trichloracetamidine 183 , synthetisiert mit 222	44
Schema 50: Reaktion von Anilin und Benzonitril unter Anwesenheit von AlCl ₃	47
Schema 51: Synthesen von Amidinen aus Anilinen und Trichloracetonitril.....	48
Schema 52: Mehrteilige Synthese von 119i , zunächst durch Bromierung zu 223 mit NBS, gefolgt von einer Kreuzkupplung mit Triethylboran.	48
Schema 53: Erfolgreiche Umsetzung analog zu 224 mit Acetonitril.	49
Schema 54: Synthese von <i>N</i> -Arylimidaten mit aliphatischen Resten, durchgeführt von Marcel Sancken.	49

Schema 55: Substratbreite der Synthese von aliphatischen Amidinen. Im Rahmen seiner Bachelorarbeit von Marcel Sancken hergestellt.	49
Schema 56: Vorgeschlagener Mechanismus Zur Bildung von Trichlor- <i>N</i> -arylacetamidinen. Das Produkt wurde auf diesem Wege nicht isoliert.	51
Schema 57: Synthese von 183d , durchgeführt in einer Größe von 5.00 mmol. Im Gegensatz zu anderen Substraten dieser Reaktion ließ sich dieses Produkt nicht über die Synthese mit Aluminium(III)Chlorid isolieren.	51
Schema 58: Fehlgeschlagene CH-Aktivierung mit Pd(OAc) ₂	52
Schema 59: Versuch zur CH-aktivierenden Arylierung von 183a . Es wurden 5.00 Äquivalente Benzochinon, 2.00 Äquivalente Cu(Oac) ₂ und 3 Äquivalente Phenylboronsäure verwendet.	52
Schema 60: Versuchte CH-Aktivierung von 183a mit 134 als Reagenz.	53
Schema 61: Synthese von 231b durch CH-Aktivierung mit [RuCl ₂ (Cymol)] ₂ . Verwendet werden 1.10 Äquivalente TIPS-EBX (54 , 1.10 Äq.), NaOAc (1.00 Äq.) und 108 (2.5 mol%) in TFE (100 µM).	55
Schema 62: Tandemreaktion zu 231b . Im ersten Schritt wird NaOAc (1.00 Äq.) in einem Gemisch aus TFE und 222 (9:1 (v:v), 100 mM) verwendet. Im zweiten Schritt sind es TIPS-EBX (54 1.10 Äq) und Katalysator (108 . 2.5 mol%)	56
Schema 63: Eintopfsynthese zu alkylierten <i>N</i> -Aryl-trichloracetamidinen aus Anilinen. Die Synthesen wurden in einer Ansatzgröße von 200 µmol durchgeführt. Reaktionsgröße: Anilin (119 , 200 µmol, 1.00 Äq.t), NaOAc (1.00 Äq.), TIPS-EBX (54 , 1.10 Äq.) und [RuCl ₂ (Cymol)] ₂ (108 , 2.5 mol%) in TFE:Cl ₃ CCN (9:1 (v:v), 100 µM)).	57
Schema 64: Substratbreite der CH-Aktivierung der Trichloracetamide. Allgemeine Reaktionsbedingungen: 100 µmol <i>N</i> -Aryl-2,2,2-trichloracetaminidin (183), [RuCl ₂ (Cymol)] ₂ (108 2.5 mol%), TIPS-EBX (54 1.10 Äq.) in TFE (100 µM). Für <i>ortho</i> -unsubstituierte Substrate wurde mehr TIPS-EBX verwendet (2.20 Äq.).	58
Schema 65: Ergebnis der CH-Aktivierung mit erhöhter Reaktionsdauer. Die Struktur des Produktes wurde aus dem ¹ H-NMR des Gemisches bestimmt. Die Produkte konnten chromatographisch nicht getrennt werden.	59
Schema 66: Derivatisierungen von 231b zu bityklsichen Verbindungen 233 und 234	59
Schema 67: Synthesemethoden zu Amidinen aus Anilinen A : Umsetzung mit AlCl ₃ ; B : Umsetzung von 119d mit Cl ₃ CCN und NaOAc.	60
Schema 68: A : Eintopfsynthese zur Bildung des Amidins und der <i>ortho</i> -dirigierten CH-Alkinylierung aus Anilinen, B : <i>Ortho</i> -dirigierte CH-Alkinylierung von vorgebildeten Amidinen.	60
Schema 69: Syntheseansatz zu <i>N</i> -methylierten Imidaten.	63
Schema 70: Synthese von Benzylimidat 238a mit DBU.	64

Schema 71: Versuche mit anderen Nitrilen als Trichloracetonitril. Nitrile 214-218 wurden von Marvin Janßen im Rahmen eines Forschungspraktikums erprobt.	65
Schema 72: Versuche säurevermittelte Umsetzung von Nitrilen mit Benzylalkohol. Die Reaktion wurde jeweils mit einem Überschuss an AcCl und äquimolaren Mengen des Alkohols und Nitrils durchgeführt.	65
Schema 73: Mit der Standardmethode mit DBU hergestellte Benzylimidate 238 . Die Reaktionen wurden mit dem jeweiligen Benzylalkohol (237 , 1.00 Äq.), 222 (5.00 Äq.) und DBU (0.70 Äq) in DCM (1.0 M) durchgeführt.	66
Schema 74: Ansatz zur Alkinylierung von 238b unter Bedingungen analog zur CH-Aktivierung aus Kapitel 3.2	68
Schema 75: Erprobte Synthese von 244 durch CH-Aktivierende Arylierung von 238a	68
Schema 76: Erster Ansatz zur CH-aktivierenden Alkenylierung von 238a zu 245a	68
Schema 77: Erster Versuch zur Iodan-aktivierten Fujiwara-Moritani-Reaktion von 238a . Die Reaktion wurde in einer Größe von 100 µMol durchgeführt.	69
Schema 78: Allgemeine Struktur zur Chlorierung mit 222 . Diese Methode ist für Allyl- und Arylalkohole bekannt. ^[142]	69
Schema 79: Substratbreite für die dirigierte CH-Alkenylierung von Benzylimidaten. Alle Reaktionen wurden im Maßstab von 200 µmol unter Ar durchgeführt; Acrylat (20 Äq.), PIDA (35 , 2.00 Äq), über 6 h gelöst in DCE zugegeben, Pd(OAc) ₂ (10 mol%).	75
Schema 80: Zur Synthese der Benzylimidate verwendete Methode.	76
Schema 81: Entwickelte Methode zur CH-Alkenylierung von Benzylimidaten. PIDA wurde über die gesamte Reaktionszeit in Lösung zugetropft.	76
Schema 82: Eintopfsynthese zu Alkinylierten <i>N</i> -Aryltrichloracetimidaten aus Anilinen. Verwendet wurden: <i>o</i> -substituiertes Anilin (119 , 200 µmol, 1.00 Äq.t), NaOAc (1.00 Äq.), TIPS-EBX (54 , 1.10 Äq.) und [RuCl ₂ (Cymol)] ₂ (108 , 2.5 mol%) in TFE:Cl ₃ CCN (9:1 (v:v), 100 µM).	78
Schema 83: CH-Alkinylierungen von <i>N</i> -Arylamidinen in einem Schritt. Die Reaktionen erfolgten bei Raumtemperatur in TFE mit 183 (1.00. Äquivalent), TIPS-EBX (54 , 1.10 bis 2.20 Äquivalente) und mit 108 (2.5 mol%)	79
Schema 84: Zyklisierungen von Alkin 231b	79
Schema 85: Erfolgreiche CH-alkenylierung von Benzylimidaten 238 . Die Reaktionen wurden jeweils mit Acrylat (20.0 Äquivalente), PIDA (35 , 2.00 Äquivalente), Pd(OAc) ₂ (10.0 mol%) in DCE unter Ar durchgeführt.	80

7 - Quellenverzeichnis

- [1] a) G. W. Gribble, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 141; b) M. Diop, A. Samb, V. Costantino, E. Fattorusso, A. Mangoni, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 271; c) G. W. Gribble, *HETEROCYCLES* **2012**, *84*, 157; d) L. Wang, X. Zhou, M. Fredimoses, S. Liao, Y. Liu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 57350; e) F. Ahad, S. A. Ganie, *Indian J. Endocrinol Metab.* **2010**, *14*, 13.
- [2] S. Kwon, J. Bae, I. J. Lee, *Scientific reports* **2018**, *8*, 3370.
- [3] R. Mullur, Y.-Y. Liu, G. A. Brent, *Physiol. Rev.* **2014**, *94*, 355.
- [4] a) J. Spils, L. D. Caspers, P. Puylaert, B. J. Nachtsheim, *Org. Chem. Front.* **2024**, *11*, 2800; b) M. B. Zimmermann, *Endocrine reviews* **2009**, *30*, 376; c) S. Yamashita, S. Suzuki, S. Suzuki, H. Shimura, V. Saenko, *Thyroid* **2018**, *28*, 11.
- [5] T. Kaiho in *Iodine catalysis in organic synthesis* (Ed.: K. Ishihara), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2022**, pp. 387–414.
- [6] S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.
- [7] A. R. E. Serre, V. Jha, A. Rivault, L. A. Eriksson, G. Ribeiro Morais, R. A. Falconer, *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 3848.
- [8] V. V. Zhdankin, *Hypervalent iodine chemistry. Preparation, structure and synthetic applications of polyvalent iodine compounds*, John Wiley & Sons, Inc, Chichester, West Sussex, **2014**.
- [9] T. Kaiho (Ed.) *Iodine chemistry and applications*, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2015**.
- [10] M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *Resource-Efficient Technologies* **2015**, *1*, 49.
- [11] *Iodine catalysis in organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2022**.
- [12] F. G. Bordwell, P. E. Sokol, J. D. Spainhour, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2881.
- [13] H. Taguchi in *Iodine chemistry and applications* (Ed.: T. Kaiho), Wiley, Hoboken, New Jersey, **2015**, pp. 249–276.
- [14] F. C. Küpper, M. C. Feiters, B. Olofsson, T. Kaiho, S. Yanagida, M. B. Zimmermann, L. J. Carpenter, G. W. Luther, Z. Lu, M. Jonsson et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 11598.
- [15] P. Boehm, N. Kehl, B. Morandi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2023**, *62*, e202214071.
- [16] C. A. Horiuchi, J. Y. Satoh, *Synthesis* **1981**, *1981*, 312.
- [17] X. Wei, X. Liang, Y. Li, Q. Liu, X. Liu, Y. Zhou, H. Liu, *Green Chem.* **2021**, *23*, 9165.
- [18] a) C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765; b) M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2426; c) E. Krasnokutskaya, N. Semenischeva, V. Filimonov, P. Knochel, *Synthesis* **2007**, *2007*, 81.
- [19] C. Un Kim, P. F. Misco, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5733.
- [20] R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 833.

-
- [21] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.
- [22] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [23] a) C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154; b) M. Pandey, A. K. Singh, R. Thakare, S. Talwar, P. Karaulia, A. Dasgupta, S. Chopra, A. K. Pandey, *Scientific reports* **2017**, *7*, 11521.
- [24] a) Y. Kita, K. Morimoto, M. Ito, C. Ogawa, A. Goto, T. Dohi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668; b) J.-C. Lee, J.-M. Kim, H.-J. Park, B.-M. Kwag, S.-B. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1385.
- [25] E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 9052.
- [26] V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.
- [27] a) J. J. Carbó, E. Fernández, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 11935; b) Q. Lu, Y. He, J. Chang, W. Yu, *Org. Biomol. Chem.* **2024**; c) G. F. Koser, *ChemInform* **2002**, *33*, 230; d) K. Miyamoto, Y. Yokota, T. Suefuji, K. Yamaguchi, T. Ozawa, M. Ochiai, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5447; e) P. Meher, S. P. Panda, S. K. Mahapatra, K. R. Thombare, L. Roy, S. Murarka, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 8290; f) J. Galicia, N. McDonald, C. Bennett, J. He, M. Glossbrenner, E. Romero, *Exogenous Photocatalyst-Free Aryl Radical Generation from Diaryliodonium Salts and use in Metal-Catalyzed C–H Arylation*, **2024**; g) B. Zhao, X. Li, X. Wang, L. Jiang, Z. Li, Y. Du, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 1493.
- [28] G. Dequirez, J. Ciesielski, P. Retailleau, P. Dauban, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8929.
- [29] J. Yan, H. Wang, Z. Yang, Y. He, *Synlett* **2009**, *2009*, 2669.
- [30] F. M. Beringer, A. Brierley, M. Drexler, E. M. Gindler, C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2708.
- [31] R. Robidas, C. Y. Legault, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2023**, *62*, e202301190.
- [32] V. V. Grushin, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 315.
- [33] K. Aradi, B. Tóth, G. Tolnai, Z. Novák, *Synlett* **2016**, *27*, 1456.
- [34] A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328.
- [35] D.-Y. Zhang, L. Xu, H. Wu, L.-Z. Gong, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10314.
- [36] a) J. Zhang, A. Hao, P. Xing, *Chem. Eur. J.* **2024**, e202401004; b) M. V. Il'in, Y. V. Safinskaya, D. A. Polonnikov, A. S. Novikov, D. S. Bolotin, *The Journal of organic chemistry* **2024**; c) Y. Jian, P. Liang, X. Li, H. Shao, X. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *21*, 179; d) F. Rigoulet, A. Artigas, N. Ferdi, M. Giorgi, Y. Coquerel, *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 5902; e) D. Uehara, S. Adachi, A. Tsubouchi, Y. Okada, V. V. Zhdankin, A. Yoshimura, A. Saito, *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 956; f) Y.-Z. Wang, M. Jiang, F. Zhang, H.-W. Zhang, Y. Wu, W. Yu, Y. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**; g) Y. Xu, B. Li, X. Zhang, X. Fan, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9637; h) F. V. Singh, T. Wirth, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 950; i) R. J. Mayer, A. R. Ofial, H. Mayr, C. Y. Legault, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5221.
- [37] A. Boelke, T. J. Kuczmera, E. Lork, B. J. Nachtsheim, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 13128.

- [38] A. H. Abazid, N. Clamor, B. J. Nachtsheim, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8042.
- [39] a) X. Ye, Z. Wang, *Synlett* **2023**; b) F. Heinen, E. Engelage, A. Dreger, R. Weiss, S. M. Huber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2018**, *57*, 3830.
- [40] a) J. Waser, *Synlett* **2016**, *27*, 2761; b) E. Le Du, N. P. Ramirez, S. Nicolai, R. Scopelliti, F. Fadaei-Tirani, M. D. Wodrich, D. P. Hari, J. Waser, *Helvetica Chimica Acta* **2023**, *106*.
- [41] J. P. Brand, C. Chevalley, R. Scopelliti, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655.
- [42] D. Fernández González, J. P. Brand, R. Mondière, J. Waser, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1631.
- [43] M. V. Vita, J. Waser, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3246.
- [44] A. Boelke, L. D. Caspers, B. J. Nachtsheim, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5344.
- [45] P. Finkbeiner, U. Kloeckner, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 4949.
- [46] B. Wu, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 8736.
- [47] a) T. L. Seidl, S. K. Sundalam, B. McCullough, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1998; b) D. R. Stuart, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15852.
- [48] a) A. Pacheco-Benichou, T. Besson, C. Fruit, *Catalysts* **2020**, *10*, 483; b) N. Soldatova, P. Postnikov, O. Kukurina, V. V. Zhdankin, A. Yoshimura, T. Wirth, M. S. Yusubov, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 849.
- [49] X. Peng, A. Rahim, W. Peng, F. Jiang, Z. Gu, S. Wen, *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 1364.
- [50] M. Damrath, L. D. Caspers, D. Duvinage, B. J. Nachtsheim, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2562.
- [51] M. Bielawski, B. Olofsson, *Chem. Commun.* **2007**, 2521.
- [52] L. D. Caspers, J. Spils, M. Damrath, E. Lork, B. J. Nachtsheim, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9161.
- [53] Z. Liu, B. Luo, X. Liu, Y. Hu, B. Wu, P. Huang, S. Wen, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1110.
- [54] a) H. Xie, M. Ding, M. Liu, T. Hu, F. Zhang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2600; b) Q. Li, M. Zhang, S. Zhan, Z. Gu, *Org. Lett.* **2019**.
- [55] M. Wang, Q. Fan, X. Jiang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 216.
- [56] S. Riedmüller, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1202.
- [57] D. Zhu, Q. Liu, B. Luo, M. Chen, R. Pi, P. Huang, S. Wen, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2172.
- [58] Z. Liu, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3739.
- [59] M. Wang, J. Wei, Q. Fan, X. Jiang, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2918.
- [60] M. Wang, Q. Fan, X. Jiang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5756.
- [61] D. Zhu, Z. Wu, B. Luo, Y. Du, P. Liu, Y. Chen, Y. Hu, P. Huang, S. Wen, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4815.
- [62] A. Yoshimura, A. Saito, V. V. Zhdankin, *Adv. Synth. Catal.* **2023**.
- [63] B. Luo, Q. Cui, H. Luo, Y. Hu, P. Huang, S. Wen, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2733.

-
- [64] J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 9346.
- [65] J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 8876.
- [66] E. Le Du, J. Waser, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 1589.
- [67] a) J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650; b) K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678.
- [68] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS omega* **2020**, *5*, 10633.
- [69] V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. P. Krasutsky, J. T. Bolz, A. J. Simonsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547.
- [70] M. J. Bouma, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14242.
- [71] D. P. Hari, P. Caramenti, L. Schouwey, M. Chang, S. Nicolai, D. Bachert, T. Wright, C. Orella, J. Waser, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 106.
- [72] a) F. Le Vaillant, T. Courant, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 11200; b) X. Liu, Z. Wang, X. Cheng, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14330.
- [73] L. D. Caspers, B. J. Nachtsheim, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 1231.
- [74] F. Xie, Z. Qi, S. Yu, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4780.
- [75] K. D. Collins, F. Lied, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4459.
- [76] S. Nicolai, S. Erard, D. F. González, J. Waser, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 384.
- [77] H. Qin, Z. Liu, Y. Zhang, Y. Chen, *ACS Catal.* **2024**, 13202.
- [78] B. Bhaskararao, S. Singh, M. Anand, P. Verma, P. Prakash, A. C. S. Malakar, H. F. Schaefer, R. B. Sunoj, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 208.
- [79] a) T. Bhattacharya, A. Ghosh, D. Maiti, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 3857; b) B. L. Tóth, A. Monory, O. Egyed, A. Domján, A. Bényei, B. Szathury, Z. Novák, A. Stirling, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5152.
- [80] a) B. Panda, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *108*, 319; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- [81] D. Gallego, E. A. Baquero, *Open Chem.* **2018**, *16*, 1001.
- [82] W. A. Carole, J. Bradley, M. Sarwar, T. J. Colacot, *Organic letters* **2015**, *17*, 5472.
- [83] S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254.
- [84] J.-H. Chu, S.-L. Tsai, M.-J. Wu, *Synthesis* **2009**, *2009*, 3757.
- [85] M. V. Barysevich, M. V. Laktsevich-Iskryk, A. V. Krech, V. N. Zhabinskii, V. A. Khripach, A. L. Hurski, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 937.
- [86] a) H. Amistadi-Revol, J. Tremblais, N. Casaretto, S. Prévost, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*;
b) C.-G. Feng, M. Ye, K.-J. Xiao, S. Li, J.-Q. Yu, *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 9322; c) F. Ferlin, S. Santoro, L. Ackermann, L. Vaccaro, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2510; d) T. M. Levesque, R. G. Kinney, B. A. Arndtsen, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 3104; e) T. Maegawa, R. Mizui, M. Urasaki, K. Fujimura, A. Nakamura, Y. Miki, *ACS omega* **2018**,

- 3, 5375; f) R. Zhu, S. Lu, Q. Wang, J. Bai, Y. Wang, Q. Yu, J. Huang, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3879.
- [87] a) D. Kang, S. Hong, *Organic letters* **2015**, *17*, 1938; b) G. Li, Q. Liu, L. Vasamsetty, W. Guo, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2020**, *59*, 3475; c) L. Chen, M. Zhang, M. Liu, Z. Liu, Y. Qiu, Z. Zhang, F. Yu, J. Huang, *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 432; d) E. Kamaraj, P. Roy, Y. R. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 3915.
- [88] R. Boobalan, P. Gandeepan, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3314.
- [89] S. Debbarma, S. S. Bera, M. S. Maji, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11716.
- [90] R.-P. Bao, X. Chen, C. Li, D.-H. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8116.
- [91] X. Li, G. Wu, X. Liu, Z. Zhu, Y. Huo, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13003.
- [92] A. Luc, J. Wencel-Delord, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 8159.
- [93] C. Sambigiagio, D. Schönbauer, R. Blicck, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset et al., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603.
- [94] X. Liu, X. Li, H. Liu, Q. Guo, J. Lan, R. Wang, J. You, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2936.
- [95] J. Tanaka, Y. Shibata, A. Joseph, J. Nogami, J. Terasawa, R. Yoshimura, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2020**.
- [96] D. Göbel, N. Clamor, E. Lork, B. J. Nachtsheim, *Organic letters* **2019**, *21*, 5373.
- [97] Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *Synlett* **2012**, *23*, 2763.
- [98] a) A. Modak, T. Patra, R. Chowdhury, S. Raul, D. Maiti, *Organometallics* **2017**, *36*, 2418; b) T. Patra, R. Watile, S. Agasti, T. Naveen, D. Maiti, *Chemical Communications* **2016**, *52*, 2027.
- [99] S. Rej, N. Chatani, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2018**.
- [100] Z. Chen, F. Zhang, *Tetrahedron* **2023**, *134*, 133307.
- [101] F.-L. Zhang, K. Hong, T.-J. Li, H. Park, J.-Q. Yu, *Science (New York, N.Y.)* **2016**, *351*, 252.
- [102] P. Gandeepan, L. Ackermann, *Chem* **2018**, *4*, 199.
- [103] C.-H. Jun, H. Lee, J.-B. Hong, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1200.
- [104] S. Bag, S. Jana, S. Pradhan, S. Bhowmick, N. Goswami, S. K. Sinha, D. Maiti, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1393.
- [105] Y. Wu, Y.-Q. Chen, T. Liu, M. D. Eastgate, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14554.
- [106] V. G. Landge, J. M. Maxwell, P. Chand-Thakuri, M. Kapoor, E. T. Diemler, M. C. Young, *JACS Au* **2021**, *1*, 13.
- [107] T. E. Lightburn, M. T. Dombrowski, K. L. Tan, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 9210.
- [108] a) R. B. Bedford, M. E. Limmert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8669; b) R. B. Bedford, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. E. Limmert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 112.

-
- [109] S. Caron, L. Wei, J. Douville, A. Ghosh, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 945.
- [110] A. G. Chaidali, I. N. Lykakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*.
- [111] a) R. L. Shriner, F. W. Neumann, *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 351; b) B. L. Booth, K. O. Jibodu, M. F. J. R. P. Proença, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1067.
- [112] I. A. I. Ali, E. S. H. E. Ashry, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4121.
- [113] J. Wang, S. Zha, K. Chen, F. Zhang, C. Song, J. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2062.
- [114] B. Jiang, S. Wu, J. Zeng, X. Yang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6573.
- [115] X. G. Li, M. Sun, K. Liu, P. N. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 395.
- [116] R. Manikandan, M. Tamizmani, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6678.
- [117] D.-G. Yu, M. Suri, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8802.
- [118] Q. Wang, X. Li, *Organic letters* **2016**, *18*, 2102.
- [119] A. Inami, Y. Nishii, K. Hirano, M. Miura, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3206.
- [120] C. Cabrele, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10109.
- [121] T. Otani, X. Jiang, K. Cho, R. Araki, N. Kutsumura, T. Saito, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1483.
- [122] J. Huang, Y. He, Y. Wang, Q. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13964.
- [123] H. Lechuga-Eduardo, H. F. Olivo, M. Romero-Ortega, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5910.
- [124] J. Li, M. John, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5403.
- [125] J. Li, M. Tang, L. Zang, X. Zhang, Z. Zhang, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2742.
- [126] C. Li, W. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2533.
- [127] N. S. Mahajani, R. I. L. Meador, T. J. Smith, S. E. Canarelli, A. A. Adhikari, J. P. Shah, C. M. Russo, D. R. Wallach, K. T. Howard, A. M. Millimaci et al., *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7871.
- [128] P. Debnath, M. Baeten, N. Lefèvre, S. van Daele, B. U. W. Maes, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 197.
- [129] a) Z. An, C. Zheng, Y. Tao, R. Chen, H. Shi, T. Chen, Z. Wang, H. Li, R. Deng, X. Liu et al., *Nature materials* **2015**, *14*, 685; b) K. M. Bąk, K. Chabuda, H. Montes, R. Quesada, M. J. Chmielewski, *Org. Biomol. Chem.* **2018**.
- [130] E. Sato, A. Yukiue, K. Mitsudo, S. Suga, *Organic letters* **2023**.
- [131] a) R. S. Ramsewak, M. G. Nair, G. M. Strasburg, D. L. DeWitt, J. L. Nitiss, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 444; b) S. Cai, H. Shi, Z. Zhang, X. Wang, H. Ma, N. Gan, Q. Wu, Z. Cheng, K. Ling, M. Gu et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2018**, *57*, 4005; c) Y. Hu, W. Cai, L. Ying, D. Chen, X. Yang, X.-F. Jiang, S. Su, F. Huang, Y. Cao, *J. Mater. Chem. C* **2018**, *6*, 2690; d) Y. Shirota, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 75.
- [132] N. Clamor, M. Damrath, T. J. Kuczmera, D. Duvinage, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 12.

- [133] J. S. Arnold, H. M. Nguyen, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 8380.
- [134] N. S. Mahajani, J. D. Chisholm, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4131.
- [135] M. Nematpour, E. Rezaee, M. Jahani, S. A. Tabatabai, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2054.
- [136] P. Oxley, M. W. Partridge, W. F. Short, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1110.
- [137] N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *The Journal of organic chemistry* **2009**, *74*, 7094.
- [138] a) Y. Malki, J. Martinez, N. Masurier, *Med. res. rev.* **2021**, *41*, 2247; b) J. C. Reisenbauer, A.-S. K. Paschke, J. Krizic, B. B. Botlik, P. Finkelstein, B. Morandi, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 8419; c) R. Gundla, R. Kazemi, R. Sanam, R. Muttineni, J. A. R. P. Sarma, R. Dayam, N. Neamati, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3367; d) G. W. Rewcastle, B. D. Palmer, A. J. Bridges, H. D. Showalter, L. Sun, J. Nelson, A. McMichael, A. J. Kraker, D. W. Fry, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 918.
- [139] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2596.
- [140] M. Tobisu, Y. Ano, N. Chatani, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3250.
- [141] M. Nakoji, T. Kanayama, T. Okino, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3329.
- [142] W. Kijrungsphaiboon, O. Chantarasriwong, W. Chavasiri, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 674.
- [143] A. Rodriguez, W. J. Moran, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1313.
- [144] J. Buendia, G. Grelier, B. Darses, A. G. Jarvis, F. Taran, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 7530.
- [145] S. Herold, S. Möhle, M. Zirbes, F. Richter, H. Nefzger, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1274.
- [146] S. B. Ferreira, M. S. Costa, N. Boechat, R. J. S. Bezerra, M. S. Genestra, M. M. Canto-Cavalheiro, W. B. Kover, V. F. Ferreira, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1388.
- [147] A. A. Adhikari, T. Suzuki, R. T. Gilbert, M. R. Linaburg, J. D. Chisholm, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3982.
- [148] E. C. Son, S. Y. Kim, S.-G. Kim, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 6826.