

# **Neuartige hochselektive Katalysatoren für die asymmetrische Ketonhydrierung**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
an der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften  
der Universität Bayreuth

vorgelegt von

**Denise Friedrich**

geboren in Nürnberg

**2009**



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2005 bis Oktober 2008 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rhett Kempe am Lehrstuhl AC II der Fakultät für Chemie der Universität Bayreuth angefertigt.

Tag der Einreichung: 12.01.2009  
Tag des wissenschaftlichen Kolloquiums: 05.05.2009  
Amtierender Dekan: Prof. Dr. Axel H. E. Müller

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rhett Kempe (1. Gutachter)  
Prof. Dr. Jürgen Senker (2. Gutachter)  
Prof. Dr. Thomas Hellweg (Vorsitzender)  
Prof. Dr. Rainer Schobert



*Meinen Eltern und Marco  
in Dankbarkeit gewidmet*

„Leben heißt in Kampf und Stürmen  
Zuversicht im Herzen tragen,  
heißt im Hoffen niemals wanken  
und im Leiden nie verzagen“  
(M. Straßner)



---

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem verehrten akademischen Lehrer,

**Herrn Prof. Dr. Rhett Kempe**

für die interessante Themenstellung, die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen, seine stete Bereitschaft zur Diskussion und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. T. Irrgang für seine Hilfs- und Diskussionsbereitschaft, sowie für sein stetiges Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Benoît Blank, Christian Döring, Germund Glatz und Tine Schödel gebührt ein außerordentlicher Dank für fachliche sowie private Diskussionen, diverse Unternehmungen und auch Momente, die mich sehr bereichert haben. Sie haben die Promotion zu einer sehr angenehmen Zeit werden lassen, an die ich mich stets gerne zurückerinnern werde.

Besonders möchte ich mich auch bei meinen Arbeitskolleginnen Anna Dietel und Heidi Maisel bedanken, die mir immer mit Rat und Tat, auch in nicht chemischen Fragen zur Seite standen.

Ein weiterer Dank gilt Frau Marlies Schilling und Herrn Walter Kremnitz für die stetige Hilfsbereitschaft bei allen administrativen und organisatorischen Belangen des Laboralltags.

Allen aktuellen sowie ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Lehrstuhls AC II danke ich für ein kooperatives und freundschaftliches Arbeitsklima.

Ferner danke ich dem Doktorandenkolleg „*NanoCat*“ des Elitenetzwerk Bayerns für die finanzielle Unterstützung während meiner Promotionszeit und ebenso für die Möglichkeit meine Kenntnisse im naturwissenschaftlichen Bereich als auch darüber hinaus zu erweitern.

Schließlich gebührt mein herzlichster Dank meinen Eltern und meinem Freund Marco, ohne deren unermüdliche und langjährige Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.



---

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Kenntnisstand</b> .....	<b>3</b>
2.1    Das Wesen der enantioselektiven Katalyse .....	3
2.2    Die enantioselektive Hydrierung von Ketonen .....	11
2.3    Industrielle Anwendung der enantioselektiven Hydrierung .....	15
<b>3. Problemstellung</b> .....	<b>19</b>
<b>4. NN(R)O-substituierte Übergangsmetallkomplexe</b> .....	<b>20</b>
4.1    Allgemeines .....	20
4.2    Darstellung der Ausgangsverbindungen .....	21
4.3    Darstellung der Amino-Hydroxy-Liganden .....	22
4.4    Darstellung der Amido-Hydroxy-Komplexe .....	27
<b>5. NN(R)O-ligandenstabilisierte asymmetrische Katalyse</b> .....	<b>33</b>
5.1    Allgemeines .....	33
5.2    Die Modellreaktion .....	34
5.2.1    Erste Versuche .....	34
5.2.2    Optimierungsexperimente .....	38
5.2.2.1    Einfluss von Additiven .....	39
5.2.2.2    Einfluss der Reaktionsparameter .....	43
5.2.3    Fazit .....	52
5.2.4    Untersuchungen zur Struktur-Wirkungsbeziehung .....	53
5.2.4.1    Variation des Steuerliganden .....	54
5.2.4.2    Variation des Metallatoms .....	63
5.2.4.3    Fazit .....	65
5.4    Substratscreening .....	65
5.5    Up-Scaling .....	73

---

<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>77</b>
<b>7. Summary</b> .....	<b>81</b>
<b>8. Experimenteller Teil</b> .....	<b>85</b>
8.1    Allgemeines .....	85
8.1.1  Arbeitsbedingungen .....	85
8.1.2  Analytik .....	85
8.1.3  Ausgangskemikalien .....	87
8.2    Synthেসvorschriften .....	88
8.2.1  Darstellung der Ligandenvorstufen .....	88
8.2.2  Darstellung der 7-hydroxyalkylaminosubstituierten Imidazo[1,5- <i>b</i> ]- pyridazinliganden .....	90
8.2.3  Darstellung des 7-aminosubstituierten Imidazo[1,5- <i>b</i> ]pyridazinliganden .....	98
8.2.4  Darstellung der hydroxyalkylaminosubstituierten Pyridinliganden .....	99
8.2.5  Darstellung der 7-hydroxyalkylamidossubstituierten Imidazo[1,5- <i>b</i> ]- pyridazinkomplexe .....	101
8.2.6  Darstellung der basenaktivierten Katalysatorpezies .....	110
8.3    Durchführung der asymmetrischen Hydrierung von Ketonen .....	111
8.3.1  Screeningexperimente - Durchführung und Analytik .....	111
8.3.2  Upscalingexperimente - Durchführung und Aufarbeitung .....	122
<b>9. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>125</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>135</b>

**Eidesstattliche Erklärung**

---

## Abkürzungsverzeichnis

Å	Angstrøm ( $10^{-10}$ m)
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
$[\alpha]_{20}$	spezifischer Drehwert in g/ 100 mL (RT)
ber.	berechnet
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
bzw.	beziehungsweise
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan
cod	1,5- Cyclooctadien
d	Dublett
dd	dupliziertes Dublett
$\delta$	Chemische Verschiebung
e <sup>-</sup>	Elektron
ee	Enantiomerenüberschuss
eq.	Äquivalent
g	Gramm
gef.	gefunden
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
H	Wasserstoff
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
Hz	Hertz
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
<sup>n</sup> J	Kopplung über n Bindungen
K	Kelvin
KO <sup>t</sup> Bu	Kalium-tert-Butoxid
m	Multipllett
M	Metall
Me	Methyl

MeOH	Methanol
MG	Molekulargewicht
mL	Milliliter
mol%	Molprozent
MHz	Megahertz
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanz)
NN(R)O	7-hydroxyalkylamid substituierte Imidazo[1,5- <i>b</i> ]pyridazine
Ph	Phenyl
PhMe	Toluol
ppm	parts per million
q	Quartett
( <i>R</i> )	rectus (rechts)
R	Rest
RT	Raumtemperatur
( <i>S</i> )	sinister (links)
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
t	Zeit
t <sub>r</sub>	Retentionszeit
<sup>t</sup> Bu	tert-Butyl
THF	Tetrahydrofuran
TOF	turnover frequency (Umsatzfrequenz)
TON	turnover number (Umsatzzahl)
μL	Mikroliter
z.T.	Zum Teil
z.B.	Zum Beispiel





---

## 1. Einleitung

*“The world is chiral and clinal, enjoy symmetry wherever you find it.”*

(Vladimir Prelog)<sup>[1]</sup>

Die Chiralität (von griechisch: „χειρ“ (cheir) = Hand) stellt eine charakteristische Eigenschaft der Materie dar, die sich auf makroskopischer sowie molekularer Ebene widerspiegelt und für die Entstehung von Leben eine entscheidende Rolle spielt.<sup>[2,3]</sup> In verschiedenen alltäglichen Dingen erleben wir sie nur unbewusst, sei es das Händeschütteln, das Anziehen von einem Paar Schuhe oder aber auch die Bewunderung einer rechtsgängigen Spirale eines Schneckenhauses.<sup>[4]</sup> Derartige makroskopische Objekte bilden stets zwei inkongruente Formen, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten, ebenso wie die grundlegenden Bausteine des Lebens, die man als Enantiomere (griechisch: enantios = entgegengesetzt) bezeichnet.

Auf molekularer Ebene übt die Chiralität aber nicht nur Faszination aus, sie spielt auch seit einigen Jahren eine entscheidende Rolle in der Wissenschaft und Technologie, was verständlich wird, wenn man die gegensätzliche Wirkungsweise zweier Enantiomere einer optisch aktiven Verbindung betrachtet.<sup>[5, 6, 7]</sup> Der Grund für die meist pharmakologisch divergenten Eigenschaften findet sich in der hoch präzisen molekularen Wechselwirkung enantiomerer Wirkstoffmoleküle mit den chiralen Rezeptorstellen lebender Organismen,<sup>[8, 9]</sup> die für pharmazeutisch aktive Substanzen schwerwiegende Folgen haben kann.

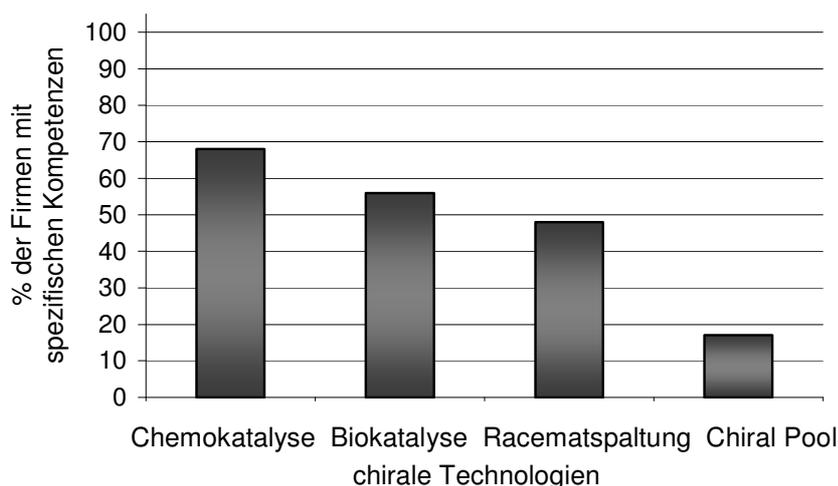
Ein prominentes und zugleich tragisches Beispiel für den engen Zusammenhang zwischen pharmakologischer Aktivität und molekularer Chiralität ist der Wirkstoff Thalidomid (Contergan®), welcher in den 60er Jahren als Beruhigungs- und Schlafmittel an schwangere Frauen verabreicht wurde. Beide Enantiomere zeigen die gewünschte sedative Wirkung, während die (S)-Form aber zusätzlich teratogen wirkt und zu Missbildungen bei neugeborenen Kindern führte.<sup>[3, 5, 9]</sup>

Vor diesem Hintergrund sieht sich die chemische Industrie gezwungen, einen gezielten stereoselektiven Aufbau pharmakologisch bedeutsamer Verbindungen durch die Entwicklung effektiver Synthesemethoden zu gewährleisten und nur noch das eine Enantiomer mit der gewünschten Wirkung herzustellen.<sup>[9, 10]</sup>

In der Vergangenheit wurden hierzu in erster Linie die klassische *Racematspaltung* oder *Chiral-Pool-Verfahren* eingesetzt.<sup>[10, 11]</sup>

Für beide Methoden werden allerdings stöchiometrische Mengen an enantiomerenreinen Reagenz benötigt, was ihre Anwendung in der heutigen Zeit aus ökonomischer sowie ökologischer Sicht unrentabel und ineffizient erscheinen lässt.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten ist in den letzten Jahren die *asymmetrische Chemokatalyse* in den Mittelpunkt des Interesses gerückt (Abb. 1) und stellt momentan die effektivste Strategie zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen dar.<sup>[3, 12]</sup>



**Abb. 1:** Übersicht chiraler Kernkompetenzen.<sup>[12]</sup>

Unter Verwendung dieser innovativen Technologie lassen sich nun mit einer geringen Menge an Katalysator große Mengen an enantiomerenreinen Produkt unter optimalen Bedingungen, d.h. hochselektiv und atomökonomisch, gewinnen.<sup>[10]</sup> Zudem gewährleistet die modulare Natur der Katalysatorsysteme die selektive Umsetzung einer Vielfalt von Substraten und birgt somit wirtschaftlich wie synthetisch ein großes Potential für die Fertigung chiraler Produkte für Pharmazie, Veterinärmedizin, Landwirtschaft sowie Kosmetikindustrie.<sup>[13, 14]</sup>

Seit dieser Erkenntnis haben sich die Untersuchungen zur *Chemokatalyse* so weit verstärkt, dass sie gegenwärtig ein eigenständiges Forschungsgebiet darstellt, welches 2001 durch die Vergabe des Nobelpreises an *W. S. Knowles*, *R. Noyori* und *K. B. Sharpless* eine entsprechende Würdigung erfuhr.<sup>[3]</sup>

Die Triebkraft für den raschen Zuwachs auf diesem innovativen Sektor ist dabei sowohl in den Anforderungen der Pharmaindustrie als auch in den strengen gesetzlichen Regelungen, die zur Notwendigkeit enantiomerenreiner Feinchemikalien führen, zu finden.<sup>[15]</sup>

Der Schwerpunkt aktueller Forschungsarbeiten im akademischen Bereich liegt daher vor allem auf der Erforschung innovativer, wirksamer Katalysatoren für bekannte und auch neue Transformationsreaktionen als Beitrag zu einer nachhaltigeren, zukunftsverträglicheren Chemie.<sup>[16]</sup>

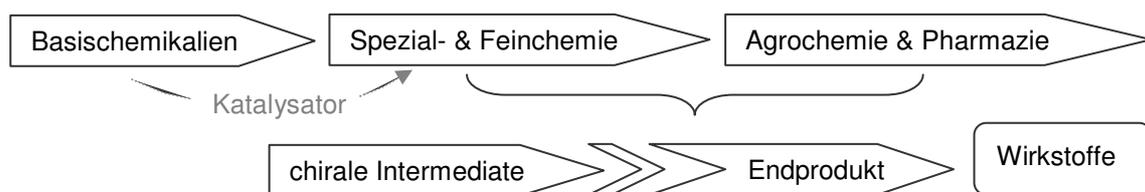
---

## 2. Kenntnisstand

### 2.1 Das Wesen der enantioselektiven Katalyse

Die chemische Industrie ist ein sehr vielseitiger Wirtschaftssektor, der ein großes Spektrum an unterschiedlichen Produkten für den „Life-Science“-Bereich hervorbringt. Dazu gehören insbesondere Erzeugnisse, die unmittelbar in den Sparten Umwelt, Gesundheit und Ernährung Anwendung finden.<sup>[16]</sup> Zu den Kerngeschäften der deutschen chemischen Industrie zählen somit die Bereiche Fein- und Spezialchemikalien sowie Pharmazeutika.<sup>[17]</sup> Aktuellen Schätzungen zur Folge durchlaufen 85 % aller kommerziellen Produkte mindestens einen katalytisch gesteuerten Produktionsschritt, was wiederum den Einsatz von Katalysatoren für die industrielle Produktion unverzichtbar macht.<sup>[18, 19]</sup>

Die Entwicklung von leistungsfähigen Katalysatoren stellt den Schlüssel zu einem ökonomisch als auch ökologisch optimierten Wertschöpfungsnetzwerk dar. Ausgehend von einfachen Basischemikalien lassen sich durch katalytische Verfahren chemische Produkte mit funktionalen Eigenschaften und einem hohen wirtschaftlichen Wert erzeugen, ohne dass unerwünschte Nebenprodukte oder Abfälle entstehen (Abb. 2). Biologisch aktive sowie pharmazeutisch relevante Produkte wie z.B. sekundäre Alkohole oder Amine tragen dadurch zu einer Verbesserung des Wohlstandes bei.<sup>[20]</sup>

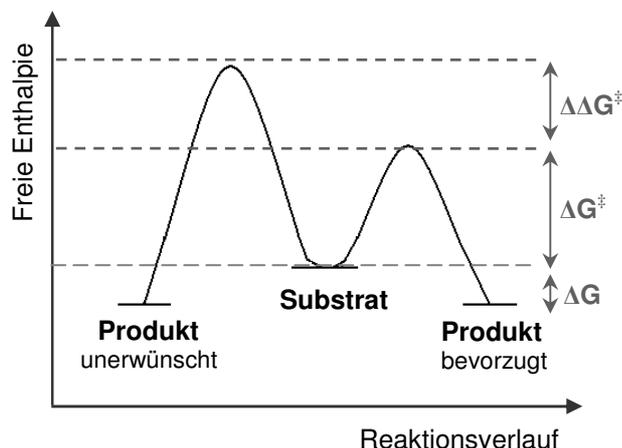


**Abb. 2:** Wertschöpfungskette.

Die Grundprinzipien der Katalyse, das Absenken der Aktivierungsenergie durch Zusatz einer (metallhaltigen) Verbindung und die gleichzeitige Beschleunigung einer Reaktion ohne Verbrauch des eingesetzten Katalysators, bilden die Grundlage zur Darstellung kommerzieller Verbindungen.<sup>[21]</sup>

Neben der Reaktionsbeschleunigung wird dabei aus industrieller Sicht die Möglichkeit zur gezielten Selektivitätssteuerung und –verbesserung chemischer Reaktionen durch enantioselektive Katalysatoren als bedeutender Faktor für die nachhaltige, zukunftsverträgliche Entwicklung der Chemie gesehen.<sup>[22]</sup>

Bei der asymmetrischen Katalyse wird dabei unter Verwendung einer optisch aktiven Komplexverbindung (Katalysator) in substöchiometrischen Mengen in einem prochiralen Substratmolekül ein stereogenes Zentrum generiert, was die Vervielfältigung der chiralen Information einfach und gezielt ermöglicht. Dies setzt allerdings voraus, dass dieselbe Spezies mehrfach am entscheidenden chiralitätsbildenden Schritt beteiligt ist (Abb. 3).<sup>[23]</sup>



**Abb. 3:** Schematisches Energiediagramm einer enantioselektiven Katalysereaktion.

Um in einem prochiralen Substratmolekül die beiden prostereogenen Seiten differenzieren zu können, ist eine zusätzliche Chiralitätsinformation im aktivierten Reaktionskomplex erforderlich. Zurückzuführen ist dieser Sachverhalt auf die unter achiralen Bedingungen enantiomorph vorliegenden Übergangszustände der beiden korrespondierenden Produkte. Durch Verwendung chiraler Katalysatoren können hingegen diastereomorphe Übergangszustände eingenommen werden, die sich in ihrer freien Enthalpie um die Energiedifferenz  $\Delta\Delta G^\ddagger$  unterscheiden und die bevorzugte Umsetzung eines Stereoisomers bewirken. Die bevorzugte Bildung eines Enantiomers bei einer asymmetrisch katalysierten Reaktion lässt sich hierbei durch sterische und/oder elektronische Kontrolle seitens des verwendeten Katalysatorsystems erzielen<sup>[24]</sup> und wird maßgeblich durch den Enantiomerenüberschuss, der auch als „optische Ausbeute“ bezeichnet werden kann, charakterisiert. Der Enantiomerenüberschuss (ee) beschreibt das Produktverhältnis der Enantiomere R und S bei einer enantioselektiven Reaktion (Gleichung 1).

$$ee \% = \left| \frac{R-S}{R+S} \right| * 100\%$$

**Gleichung 1:** Berechnung des Enantiomerenüberschusses.<sup>[23]</sup>

Für die Beurteilung der Effizienz asymmetrisch katalysierter Reaktionen ist indessen die Katalysatoraktivität eine maßgebende Größe, die auf chemischer Ebene in den Bezeichnungen „turnover number“ (TON) und „turnover frequency“ (TOF) ihren Ausdruck findet.

Die Umsatzfrequenz (TOF) kennzeichnet die Aktivität eines aktiven Katalysezentrums für eine bestimmte Transformation und steht für die umgesetzte Stoffmenge Edukt (mol) bezogen auf die Stoffmenge des eingesetzten Katalysators (mol) pro Zeiteinheit (Gleichung 2).<sup>[22, 23]</sup>

$$\text{TOF} = \frac{n_{\text{produkt}}}{n_{\text{katalysator}}} \cdot \frac{1}{t}$$

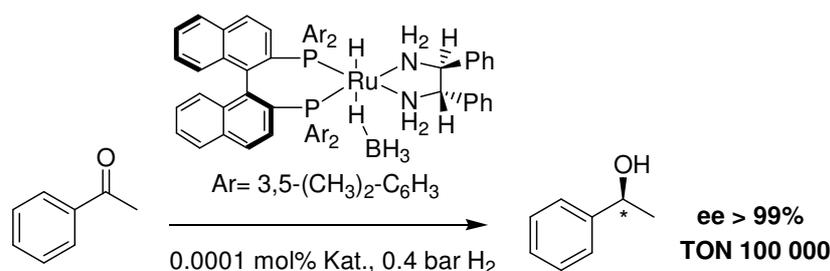
**Gleichung 2:** Berechnung der Umsatzfrequenz, TOF.

Die Umsatzzahl (TON) quantifiziert die Leistungsfähigkeit bzw. Produktivität eines Katalysators. Sie ist äquivalent zur Menge an Substratmolekülen, die von einem einzelnen Katalysatormolekül innerhalb seiner Lebensdauer in das Produkt umgewandelt werden (Gleichung 3).<sup>[22, 23]</sup>

$$\text{TON} = \frac{n_{\text{produkt}}}{n_{\text{katalysator}}} = \text{TOF} \cdot [t]$$

**Gleichung 3:** Berechnung der Umsatzzahl, TON.

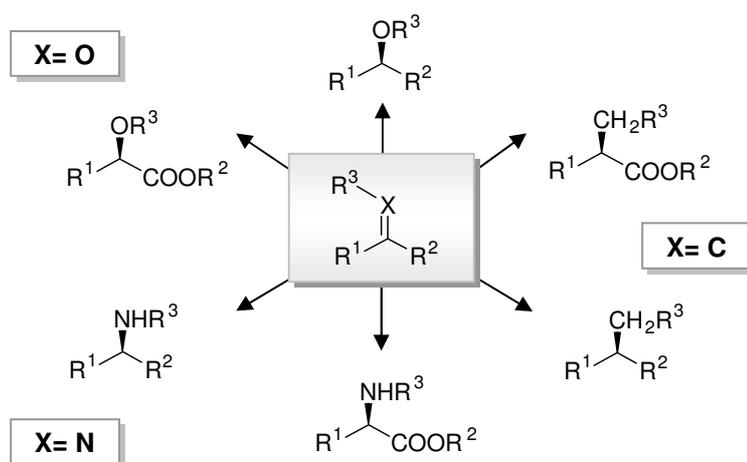
Ein besonders leistungsfähiges Katalysatorsystem sowie ein praktikabler Katalyseprozeß sollten sich dabei vor allem durch eine hohe Umsatzzahl (TON), die eine Aussage über die Stabilität zulässt, und zudem durch eine hohe Enantioselektivität (ee-Wert) auszeichnen. Als Beispiel für ein ökonomisch effizientes Katalysatorsystem sei an dieser Stelle ein [(S)-BINAP}Ru{(S,S)-DPEN}]-Komplex von *Noyori et al.* für die asymmetrische Hydrierung prochiraler Alkylarylketone angeführt (Schema 1).<sup>[25]</sup>



**Schema 1:** Hydrierung von Acetophenon mit [(S)-BINAP}Ru{(S,S)-DPEN}].

Dieser enantioselektive Reaktionstyp stellt zugleich in der Vielzahl der in den vergangenen Jahren in Erscheinung getretenen asymmetrischen Katalyseverfahren, eines der Schlüsselverfahren zum stereoselektiven Aufbau industriell relevanter Intermediate dar.

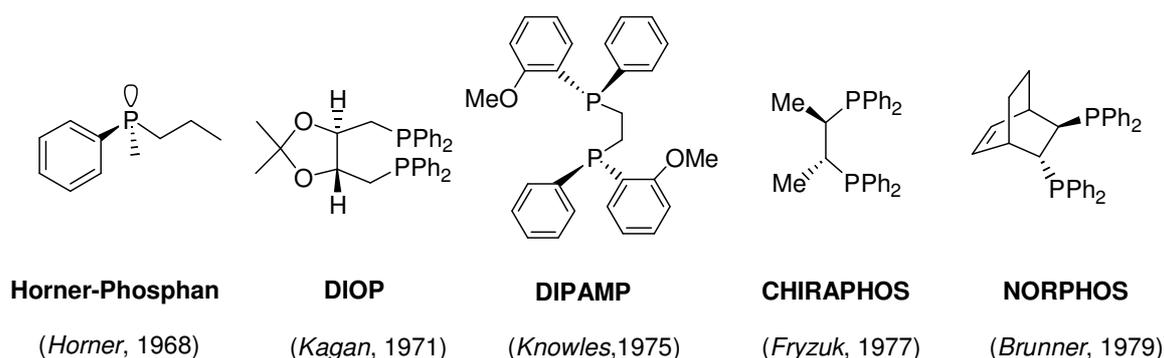
Im Vergleich zu Reaktionen, die stöchiometrische Mengen eines Reagenzes benötigen, weist die asymmetrische Hydrierung mit Wasserstoff eine höhere Atomökonomie auf und produziert daher weniger Abfall. Durch die Kombination geeigneter Reaktionsbedingungen und Katalysatoren sind hier zudem hohe Reaktionsgeschwindigkeiten und exzellente Selektivitäten zu erzielen. Die Triebkraft für die enormen Entwicklungen auf diesem innovativen Sektor ist dabei im Wunsch nach höherer Effizienz sowie Selektivität zu finden und lässt sich durch einen eindeutig definierten, molekularen Aufbau der metallorganischen Katalysatoren auf einfache Weise realisieren. Diese grundlegende Erkenntnis hat im 20. Jahrhundert zu intensiven Bemühungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Hydrierung geführt, so dass die Forschung mittlerweile auf eine Anzahl von etwa 2000 Ligandensystemen zurückblicken kann.<sup>[26]</sup>



**Abb. 4:** Übersicht der durch asymmetrische Hydrierung zugänglichen Substratklassen.<sup>[26]</sup>

Aus der Fülle der z.T. kommerziell erhältlichen Liganden<sup>[27]</sup> ergibt sich wiederum in Kombination mit Übergangsmetallen wie Rhodium<sup>[28]</sup>, Ruthenium<sup>[29]</sup> und Iridium<sup>[30]</sup> eine Vielzahl an effizienten Komplexen für die Hydrierung von industriell relevanten, prochiralen Substraten wie Olefinen, Ketonen und Iminen (Abb. 4).

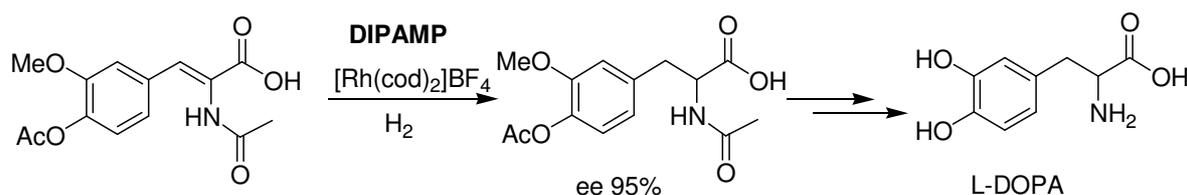
Historisch gesehen setzte die Entwicklung der enantioselektiven Hydrierung mit den Arbeiten von *Knowles* et al.<sup>[31]</sup> und *Horner* et al.<sup>[32]</sup> im Jahr 1968 ein. Beiden Forschungsgruppen gelang es, ausgehend vom etablierten Wilkinson-Katalysator  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ ,<sup>[33]</sup> eine asymmetrische Variante der Hydrierung zu entwickeln. Durch Austausch der  $\text{PPh}_3$ -Liganden gegen ein chirales Monophosphin wurde erstmals eine kontrollierte C=C-Reduktion von Alkenen unter milden Bedingungen möglich, wenngleich die damit erzielten Enantioselektivitäten sehr gering waren (Abb. 5).



**Abb. 5:** Phosphin-Liganden der ersten Entwicklungsphase bis 1980.<sup>[32, 34, 35, 36, 37]</sup>

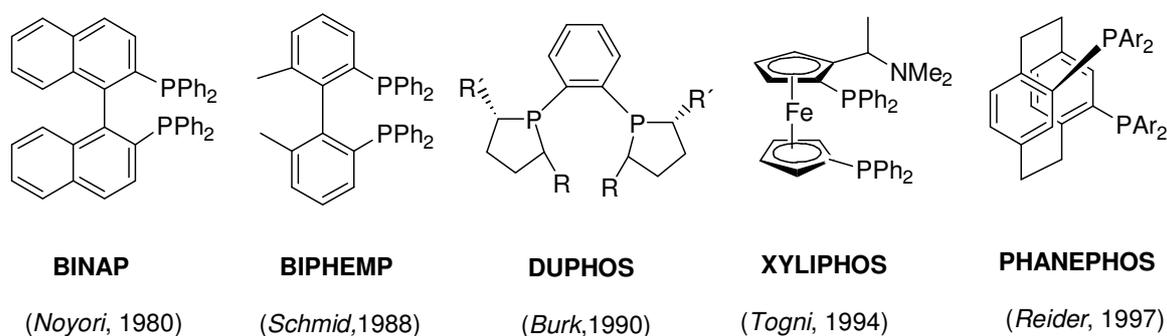
Als bahnbrechend erwies sich einige Zeit später der von *Kagan* et al. vorgestellte DIOP-Ligand (DIOP= 4,5-Bis(diphenylphosphinomethyl)2,2-dimethyl-1,3-dioxolan) und das damit verbundene neuartige Strukturkonzept von C<sub>2</sub>-symmetrischen Bisphosphin-Liganden (Abb. 5). Im Vergleich mit den einzähnigen Phosphinliganden konnten hiermit erstmals hohe Enantioselektivitäten (> 70 %) erzielt werden.<sup>[38]</sup> Dieses vielversprechende Strukturkonzept wurde in der Folgezeit vielfach in das Ligandendesign einbezogen (Abb. 5).

Die erste großtechnische Anwendung der enantioselektiven Hydrierung konnte 1975 durch die Entwicklung des zweizähnigen DIPAMP-Liganden von *Knowles* et al. (DIPAMP= 1,2-Bis-(2-methoxyphenyl)(phenyl)(diphosphin)) verwirklicht werden, der erfolgreich in der stereoselektiven Synthese des Antiparkinsonmittels L-DOPA in der Industrie zum Einsatz kam (Schema 2).<sup>[39]</sup>



**Schema 2:** Monsanto-Aminosäure-Prozess zur asymmetrischen Synthese von L-DOPA.<sup>[39]</sup>

Von 1980 bis in die 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts erfolgte unter Optimierung der Ligandenarchitektur die Entwicklung weiterer effizienter Systeme und neuartiger Strukturkonzepte, von denen einige wichtige Vertreter in Abb. 6 wiedergegeben sind. Hierbei stellt der atropisomere,  $C_2$ -symmetrische Biphosphin-Ligand BINAP (BINAP= 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl) von *Noyori* et al. einen bedeutenden Meilenstein in der enantioselektiven Katalyse dar.<sup>[40]</sup> Neben der Erweiterung des nutzbaren Spektrums an Rhodium-katalysierten Umsetzungen von Olefinen lässt sich der große Durchbruch dieses axial chiralen Liganden auf den Einsatz in der Hydrierung funktionalisierter Carbonylverbindungen mit dem preiswerteren Übergangsmetall Ruthenium zurückführen.<sup>[41]</sup>



**Abb. 6:** Entwicklung von zweizähligen Phosphinliganden von 1980-1997.<sup>[40, 42, 43, 44, 45]</sup>

Etwa 14 Jahre nach der erfolgreichen Performance des BINAP-Liganden konnte eine weitere sehr wichtige Klasse chiraler Phosphan-Liganden auf der Basis von Ferrocen für die asymmetrische Hydrierung etabliert werden.<sup>[46]</sup> Ihre Sonderstellung verdanken die Ferrocenylliganden der Tatsache, dass sie sowohl planare Chiralität als auch Chiralitätszentren besitzen können, was eine Vielzahl an Strukturvariationen und damit ein genaues Anpassen der Ferrocenylliganden an bestimmte Funktionalitäten sowie Aktivitäten erlaubt.<sup>[47]</sup> Als Beispiele für erfolgreiche Ferrocenylliganden sind neben dem in Abb. 6 aufgeführten XYLIPHOS (= 2-(Diphenylphosphanyl)ferrocenyl(ethyl-di(3,5-xylyl)phosphanyl), der von *Togni* et al. entwickelte JOSIPHOS-Ligand<sup>[44]</sup> sowie *Knochels* TANIAPHOS<sup>[48]</sup> zu nennen.

Der große Erfolg der vorgestellten zweizähligen Phosphin-Liganden führte in der Folgezeit zu der allgemein akzeptierten Auffassung, dass für ein erfolgreiches Ligandendesign sowie eine hervorragende Induktion von Chiralität folgende Eigenschaften eines Steuerliganden ausschlaggebend sind:<sup>[49]</sup>

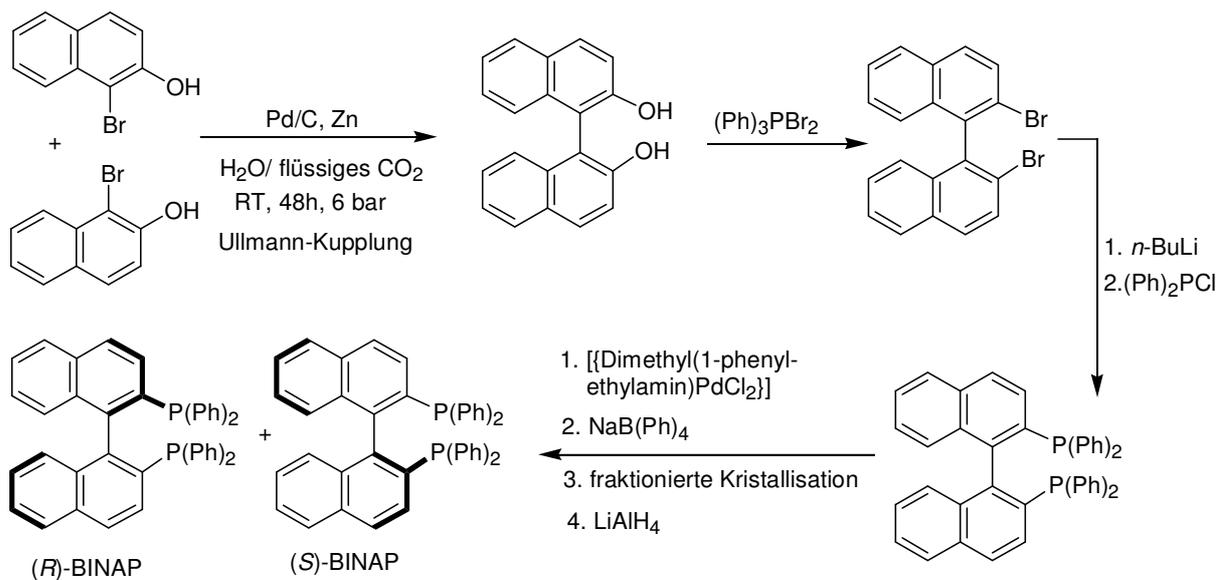
- der Ligand sollte bidentat und cis-chelatisierend sein, um eine genügend hohe Rigidität zu erzeugen
- zur Reduzierung der möglichen Stereoisomere im Katalysator-Substrat-Komplex wirkt sich das Vorliegen einer  $C_2$ -Symmetrie bzw. Asymmetrie begünstigend aus
- die chiralen Elemente sollten so nah wie möglich am angelagerten Substrat liegen
- für einen guten Chiralitätstransfer vom Backbone zum Substrat sind sterisch anspruchsvolle Aryl- oder Alkylgruppen vorteilhaft
- der modulare Aufbau des Liganden sollte zudem eine einfache Variation der sterischen und elektronischen Eigenschaften erlauben

Trotz der Entwicklung einer Fülle an vielversprechenden Bisphosphinliganden auf der Basis dieser Strukturelemente und -eigenschaften, finden bisweilen nur einige wenige Systeme, für die *Jacobsen* einst den Begriff „privilegierte Liganden“<sup>[49]</sup> prägte, kommerziell Anwendung.

Ein großer Nachteil der allgegenwärtigen phosphorhaltigen Systeme besteht in ihrer meist technisch sehr aufwendigen Herstellung, die eine Übertragung der im Labormaßstab effizient durchgeführten Umsetzungen in den industriellen Prozess aus ökonomischen Gründen erschwert. In der asymmetrischen Hydrierung erfolgreich eingesetzte Liganden wie z.B. BINAP werden oftmals durch komplizierte, mehrstufige Syntheseschritte erzeugt (Abb. 7).<sup>[50]</sup> Sehr häufig ist es hierzu notwendig, unter rigorosem Ausschluss von Feuchtigkeit und Luft zu arbeiten. Diese Synthesevarianten sind präparativ aufwendig, zeitintensiv und führen zu hohen Herstellungskosten für die resultierenden Katalysatorsysteme.

Ein Lösungsansatz für diese Problematik findet sich in der Verwendung von Multikomponenten-Reaktionen, deren verbesserte ökonomische Effizienz, im Vergleich mit klassischen Umsetzungen, in der gleichzeitigen Zugabe mehrerer Reaktionspartner (Eintopf-Verfahren) sowie dem Wegfall von aufwendigen Reinigungsschritten begründet liegt.<sup>[51]</sup>

Auch äußere verfahrenstechnische Faktoren wie einfachere Apparaturen, Einsparung von Kosten, Zeit, Energie und Vermeidung von Abfall lassen Mehrkomponenten-Verfahren als ein interessantes und leistungsfähiges Synthesekonzept erscheinen.



**Abb. 7:** Synthese des enantiomerenreinen BINAP-Liganden.<sup>[50]</sup>

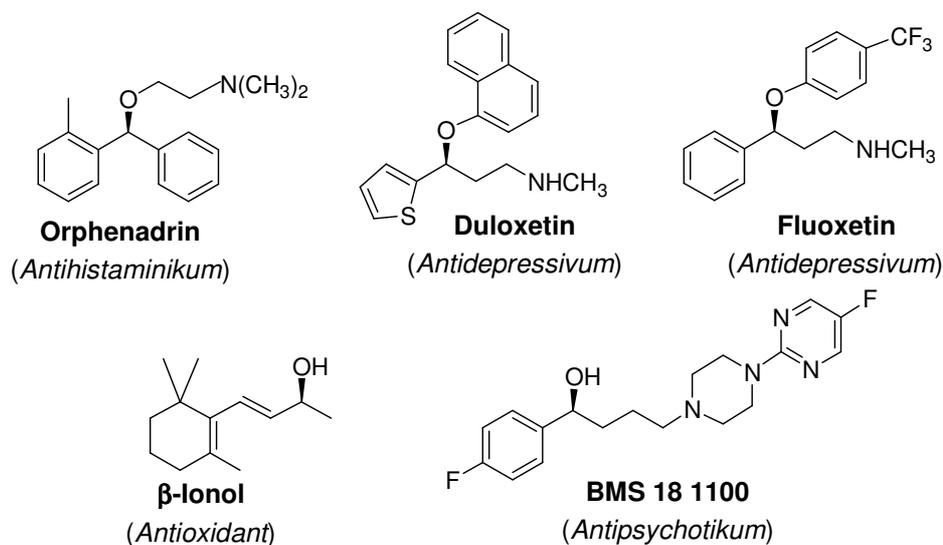
Ausgehend von dieser Erkenntnis sowie den ökologischen Anforderungen an ein System wurden in jüngster Zeit neben den etablierten Phosphin-Liganden neue Strukturmotive, wie z.B. zweizählige Stickstoff-Liganden (N,N-Typ)<sup>[52]</sup> sowie N,S-<sup>[53]</sup> und N,O-Liganden<sup>[54]</sup> für die enantioselektive Katalyse entwickelt und getestet. Allerdings stellt die Entwicklung neuartiger Steuerliganden bis heute ein schwieriges Unterfangen dar, das weitestgehend an eine Kombination aus Intuition, Erfahrung, hartes Arbeiten und Glück gebunden ist.<sup>[55]</sup>

Für das Design hochselektiver bzw. -effizienter Katalysatorsysteme sollten dabei natürliche Enzyme ein Vorbild sein, da die in der belebten Natur stattfindenden Prozesse unter optimalen Bedingungen ablaufen, d.h. hochselektiv, energie- sowie atomökonomisch sind. Darüber hinaus nutzt die Natur zur Stabilisierung katalytisch aktiver Verbindungen kaum Phosphan-Liganden sondern vielmehr N-Liganden und Multimetal-Systeme. Die Nachahmung dieser hochreaktiven Biokatalysatoren mit einfachen metallorganischen Komplexen könnte daher den Schlüssel zu einem ökologisch verbesserten Wertschöpfungsnetzwerk liefern.

## 2.2 Die enantioselektive Hydrierung von Ketonen

Eine wichtige Substratklasse, die für eine ganze Reihe von Pharmazeutika benötigt wird und zudem eine Schlüsselfunktion beim Zugang zum Aromenmarkt aufweist, stellen optisch aktive Alkohole und die daraus zugänglichen Amine dar.<sup>[56]</sup> Ein möglichst einfacher Zugang zu den relevanten, enantiomerenreinen Ausgangsverbindungen spielt industriell eine große Rolle. Im Vergleich mit anderen Technologien, wie der Racematspaltung und der Chiral-Pool-Synthese, besitzt die asymmetrische Hydrierung ein besonders hohes Potential zur Erfüllung der industriellen Forderungen nach „Sustainability“, „Green Chemistry“ sowie „Atomic Economy“.<sup>[57]</sup>

Einige Beispiele für industriell bedeutende Zielstrukturen mit pharmakologischer Wirkung, die sich von optisch aktiven Alkoholen ableiten lassen, sind in Abb. 8 aufgezeigt. Neben dem Aufbau von Antihistaminika (z.B. Orphenadrin) und Antidepressiva (z.B. Fluoxetin) stellen chirale Alkohole auch zunehmend interessante Intermediate bei der Gewinnung von Agrochemikalien dar.<sup>[58]</sup>

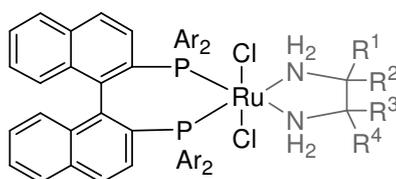


**Abb. 8:** Pharmazeutisch wirksame Verbindungen aufbauend auf chiralen Alkoholen.<sup>[3, 59]</sup>

Die enantiomerenreine Darstellung chiraler Alkohole ausgehend von nichtfunktionalisierten Ketonen stellte allerdings viele Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der Katalysatorforschung im Gegensatz zur Hydrierung anderen Substratklassen (siehe 2.1) lange Zeit vor eine große Herausforderung. Mit den herkömmlichen phosphorfunktionalisierten Rhodium- sowie Rutheniumkomplexen konnten meist nur unbefriedigende Reaktivitäten und kaum Selektivität erzielt werden.<sup>[60, 61]</sup> Auf der Suche nach geeigneten Systemen stellte sich heraus, dass die

mangelnde Reaktivität der bisherigen Systeme auf das Fehlen eines zur zusätzlichen Koordination der reaktionsträgen Carbonylfunktion befähigten Heteroatoms zurückgeführt werden kann. Eine derartige Wechselwirkung ist in den bereits etablierten Komplexen (siehe 2.2) nicht gegeben, wodurch ein Hydridtransfer aus der Koordinationssphäre („inner sphere“) des Metallzentrums auf die C=O-Gruppe erheblich erschwert wird.<sup>[62]</sup>

Erst 1995 gelang der Forschungsgruppe um *Noyori*, mit der Entwicklung eines [(BINAP)Ru(Diamin)]-Komplexes, die Verwirklichung und damit der konzeptionelle Durchbruch in der Hydrierung von nichtfunktionalisierten Ketonen (Abb. 9).<sup>[63]</sup>



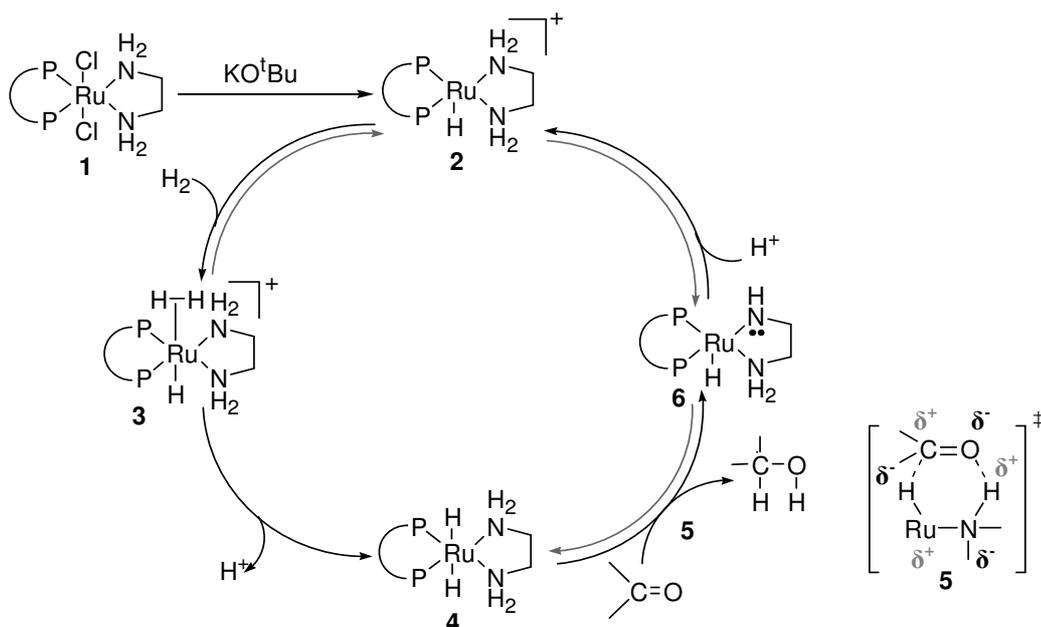
**Abb. 9:** [(BINAP)RuCl<sub>2</sub>(Diamin)]-Komplex von *Noyori et al* („second generation“-Katalysator).

Ausschlaggebend für die hohe Aktivität und Selektivität dieser „second generation“-Komplexe sind die NH- bzw. NH<sub>2</sub>-Gruppen des Diaminliganden, die über einen Ligand-Metall bifunktionalen Mechanismus eine definierte Orientierung des prochiralen Ketons in der äußeren Koordinationssphäre („outer sphere“) des Metallzentrums ermöglichen.<sup>[62, 64]</sup>

Der von *Noyori et al.* vorgeschlagene, nicht-klassische Mechanismus zur Hydrierung von unfunktionalisierten Ketonen besteht dabei aus der Generierung der katalytisch aktiven Spezies **2**, aus dem Präkatalysator **1** und einer durch den zusätzlichen Liganden vermittelten Anlagerung wie Übertragung von Wasserstoff auf das Substratmolekül (Schema 3).<sup>[65]</sup>

In einem vorgelagerten Schritt wird zunächst durch eine starke alkalimetallhaltige Base und 2-Propanol als Lösungsmittel, aus dem Präkatalysator [(BINAP)RuCl<sub>2</sub>(Diamin)] **1** die aktive Ruthenium-Spezies **2** generiert. Der dabei gebildete 16-e<sup>-</sup>-Komplex wird durch eine π-Wechselwirkung zwischen dem Liganden und dem leeren d-Orbital des zentralen Metallatoms stabilisiert.

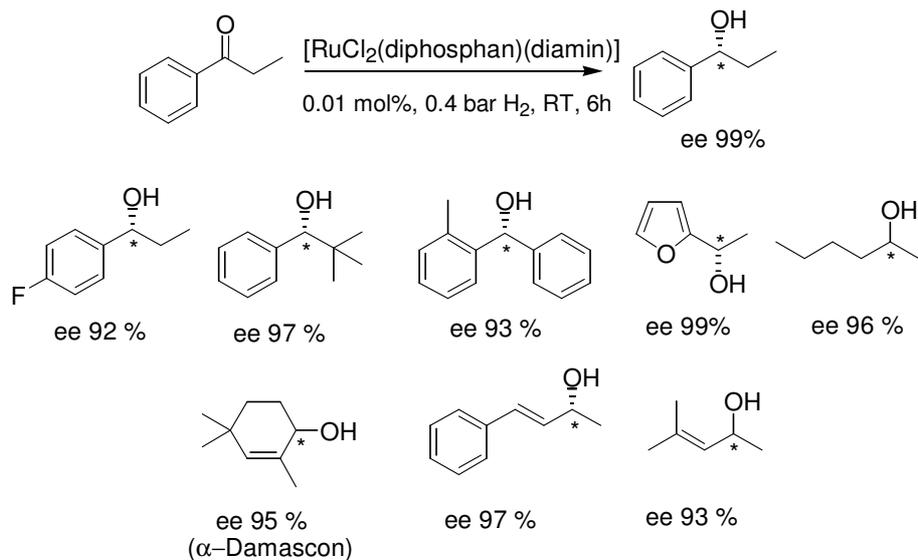
Auf der nun freien Koordinationsseite des kationischen 16-e<sup>-</sup>-Komplexes **2** kann im nachfolgenden Schritt ein Wasserstoffmolekül unter Ausbildung eines 18-e<sup>-</sup>-Intermediates **3** binden. Durch heterolytische Bindungsspaltung geht **3** anschließend in die reduzierende Ruthenium-Dihydrid-Spezies **4** über, wobei es zu einer hydridischen Interaktion zwischen dem Proton des Hilfsliganden und dem am Metallatom gebundenen Hydrid kommt.



**Schema 3:** Bifunktionaler Metall-Ligand-Mechanismus der Hydrierung einfacher Ketone.<sup>[63]</sup>

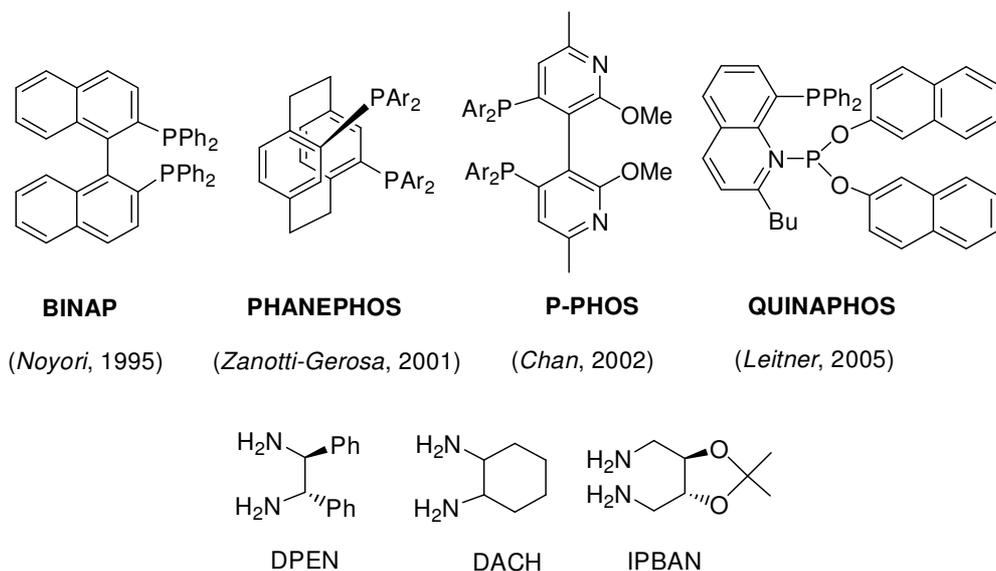
Nachfolgend wird das unfunktionalierte Substrat durch den koordinativ gesättigten Komplex 4 aktiviert und unter Ausbildung eines perizyklischen 6-Ring-Übergangszustandes 5 in der äußeren Koordinationssphäre gebunden. Eine hierdurch erleichterte, konzertierte Wasserstoffübertragung vom Ru-Zentrum sowie dem NH<sub>2</sub>-Liganden führt schließlich zum gewünschten Produktalkohol und liefert eine Erklärung für die hohe Aktivität der neuartigen Diaminsysteme. Der unter Abspaltung des optisch aktiven Alkohols entstehende Komplex 6 wird durch Protonierung der Aminofunktion letztendlich in den aktivierten Ruthenium-Diamin-Komplex 2 überführt und der Katalysezyklus abgeschlossen.<sup>[66]</sup>

Durch Verwendung dieses neuartigen Strukturkonzepts und die umfassenden Untersuchungen zum molekularen Verlauf der Katalyse war es nun möglich, eine Vielzahl unterschiedlich substituierter Alkylarylketone mit Enantioselektivitäten von > 90 % zum korrespondierenden sekundären Alkohol zu reduzieren (Abb. 10). Zudem konnte sich das [(BINAP)Ru(Diamin)]-System durch eine ausgesprochen hohe Chemoselektivität für C=O-Bindungen auszeichnen und ermöglichte die selektive Synthese pharmakologisch bedeutsamer Intermediate wie  $\alpha$ -Damascon (Abb. 10).<sup>[59]</sup> Einer der Gründe für die vielfältige Anwendungsmöglichkeit des BINAP-Liganden ist die Flexibilität, die sich aus der axial chiralen Struktur ergibt. Durch gezielte Veränderung des Dihedralwinkels zwischen den beiden Naphtyleinheiten kann so der Ligand an verschiedene Substrate und Aktivitäten adaptiert werden.<sup>[67]</sup>



**Abb. 10:** Beispiele für die Anwendungsbreite des „second generation“ Katalysators.<sup>[59]</sup>

Mittlerweile sind dem von *Noyori* et al. entwickelten „Prototyp“ weitere verwandte Ligandensysteme gefolgt, wobei sich der Ligand PHANEPHOS von *Zanotti-Gerosa* et al.<sup>[68]</sup> und der von *Chan* et al.<sup>[69]</sup> vorgestellte P-PHOS-Ligand besonders bewährt haben (Abb. 11).

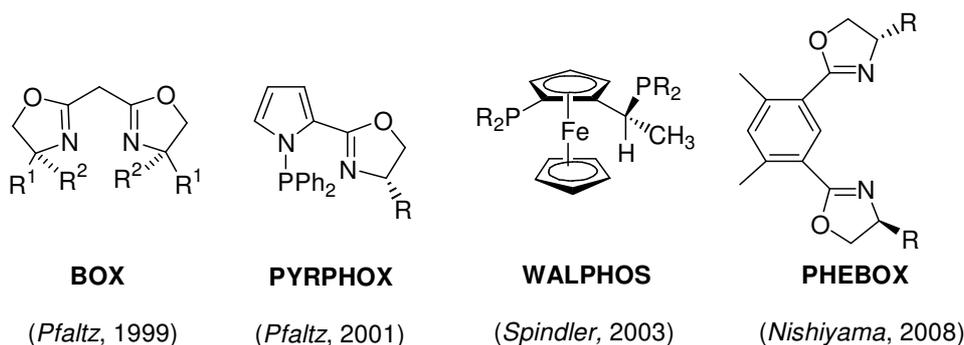


**Abb. 11:** P-Liganden und Diamine für die asymmetrische C=O-Reduktion.<sup>[68, 69, 70]</sup>

Diese phosphorhaltigen Ligandensysteme ergeben, wie in einigen Publikationen dargelegt, in Kombination mit Ruthenium und dem entsprechenden Diamin als zweite Ankergruppe, hochreaktive sowie selektive Systeme für die enantioselektive Ketonhydrierung. Allerdings besitzen die Ru-Diamin-Systeme den Nachteil einer aufwendigen und meist kostspieligen Synthese der Phosphin-Liganden (siehe 2.1). Eine Anpassung der Katalysatoren im Hinblick

auf Selektivität und Aktivität auf verschiedene Substrate erfordert zudem oftmals eine maßgeschneiderte Kombination aus Phosphinligand und dem chelatisierenden Diamin.<sup>[55]</sup>

Neuere Bemühungen bringen daher andersartige Systeme hervor, die ohne einen zusätzlichen Liganden effiziente Katalysatoren für die asymmetrische C=O-Reduktion ergeben (Abb. 12). Ein neuartiges sowie hochselektives Strukturprinzip aus jüngster Zeit stellen die von *Nishiyama* et al. entwickelten NCN-Pincerliganden dar, die in der Hydrierung von nichtfunktionalisierten Alkylarylketonen sehr gute und zu den etablierten Phosphinsystemen vergleichbare Resultate liefern.<sup>[71]</sup>

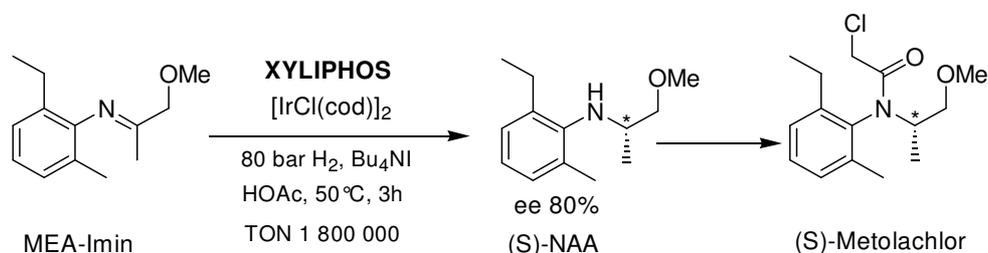


**Abb. 12:** Neues Ligandendesign für die asymmetrische C=O-Reduktion.<sup>[72, 73, 74, 71]</sup>

### 2.3 Industrielle Anwendung der enantioselektiven Hydrierung

Das grundlegende Interesse der Industrie an dieser neuartigen chiralen Technologie entwickelte sich Ende der 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts, als die ersten Publikationen erfolgreicher homogener enantioselektiver Hydrierungen veröffentlicht wurden.<sup>[75]</sup> Bereits nach kurzer Zeit wurden erste Versuche unternommen, die im Labormaßstab effizient durchgeführten stereoselektiven Synthesen in den halbtechnischen Maßstab zu transferieren.<sup>[76]</sup> Hier ist beispielsweise die L-DOPA-Synthese von *Monsato* zu nennen.<sup>[39]</sup> Darauffolgend begannen auch weitere Unternehmen mit der Synthese enantiomerenreiner Chemikalien mit beachtlichen Erfolgen - unter anderem *Takasago* (Menthol)<sup>[10]</sup> oder *Pfizer. Inc.* (Candoxatril).<sup>[77]</sup> Ebenso waren Firmenneugründungen wie *ChiroTech* oder *Oxford Asymmetry* und auch Ausgliederungen aus großen Unternehmen z.B. *Solvias* von *Ciba-Geigy*, auf diesem innovativen Sektor der chemischen Industrie zu beobachten.

Ein besonders beeindruckendes Beispiel für die Übertragung universitärer Anstrengungen in ein sehr leistungsfähiges und großtechnisches Verfahren stellt die Herstellung von jährlich über 10 000 Tonnen des Herbizids (*S*)-Metolachlor (Dual Magnum<sup>®</sup>) der Firma *Novartis* dar (Schema 4).<sup>[78, 79]</sup>



**Schema 4:** Asymmetrische Synthese des Herbizids (*S*)-Metolachlor.<sup>[78, 79]</sup>

Unter Verwendung des von *Togni* et al.<sup>[44]</sup> entwickelten XYLIPHOS-Liganden kann im zentralen Reaktionsschritt der in Schema 4 dargestellten Synthese, 2-Methyl-6-ethylanilinimid (MEA-Imin) selektiv zum (*S*)-konfigurierten, N-alkylierten Anilinderivat reduziert werden. Dabei lässt sich die enantioselektive Hydrierung mit einer Katalysatorkonzentration von lediglich 1 ppm durchführen und bringt zugleich eine bemerkenswerte TON von > 10<sup>6</sup> hervor. Durch anschließende Chloracetylierung kann aus dem reduzierten Zwischenprodukt ebenso einfach wie effizient das biologisch wirksame Herbizid gewonnen werden.<sup>[80]</sup> Ausgehend von dieser Darstellungsmöglichkeit wurde schließlich 1996 von der Firma *Novartis* eine Anlage zur großtechnischen Produktion von (*S*)-Metolachlor in Betrieb genommen, was zugleich die technische, enantioselektiv katalysierte Produktion wirtschaftlich etablierte.

Damit ein neuartiges Verfahren über den Labormaßstab hinaus Anwendung in der Industrie finden kann, was in der Fachsprache mit dem Begriff „Up-Scaling“ bezeichnet wird, muss allerdings sowohl der Katalysator als auch der katalytisch gesteuerte Prozess einigen Anforderungen gerecht werden.<sup>[10, 76]</sup>

Für die großtechnische Synthese von Feinchemikalien spielt insbesondere die Chemo-, Regio-, Stereo- und Enantioselektivität eines Katalysators eine herausragende Rolle. Aufgrund der oftmals hohen Kosten des Katalysators sowie der Ausgangschemikalien sind, in Abhängigkeit vom erzeugten Produkt, Selektivitäten > 95 % notwendig, um einen Katalyseprozess ökonomisch attraktiv zu gestalten.

Bei der Gewinnung optisch aktiver Agrochemikalien genügen bereits Enantioselektivitäten von  $> 80 \%$ , während für chirale Arzneimittel Enantiomerenüberschüsse von  $> 99 \%$  erforderlich sind.<sup>[78, 81, 82]</sup>

Ausschlaggebend zur Bewertung der Katalyseleistung eines chiralen Komplexes ist neben der hohen Enantioselektivität auch dessen Aktivität (TOF) und Produktivität (TON). Für industrielle Anwendungen sollte dabei die TOF in einer Größenordnung von  $> 500 \text{ h}^{-1}$  im kleinen Produktionsmaßstab und im Bereich von  $> 10\,000 \text{ h}^{-1}$  bei großtechnischen Prozessen liegen. Der Katalysatorproduktivität (TON), welche die Stabilität des Katalysators widerspiegelt, wird in der Industrie dabei aus ökonomischen Gründen ein höherer Stellenwert zugeschrieben. Bei Applikationen zur Darstellung von Feinchemikalien mit einem hohen ökonomischen Wert ist eine TON von  $> 1000$  notwendig, während für günstigere großtechnisch hergestellte Chemikalien dagegen eine TON  $> 50\,000$  erforderlich ist. Eine Wiederverwertbarkeit des Katalysatorsystems ermöglicht zusätzlich eine Verbesserung der Produktivität und gestaltet eine industrielle Anwendung attraktiv, insbesondere wenn man von teuren Edelmetallen wie z.B. Rhodium ausgeht.<sup>[82, 83]</sup>

Die Darstellung biologisch aktiver Wirkstoffe macht zudem eine hohe Qualität der Produkte unabdingbar und erfordert eine ökonomisch vertretbare Reinheit von weniger als 1 ppm des verwendeten Übergangsmetalls, um auch in ökologischer Hinsicht ein ideales Produktionsverfahren gewährleisten zu können.<sup>[82]</sup>

Die Forderung nach einer hohen Modularität und Diversität der Ligandensynthese wird durch die Substratspezifität vieler Katalysatorsysteme begründet, welche eine große Auswirkung auf deren Leistung haben kann. Es werden daher nur solche Technologien und Katalysatoren industriell eingesetzt, die mit einem vorhersagbaren Aufwand sowie durch ein einfaches „ligand-tailoring“ an die jeweilige Problemstellung adaptiert werden können.<sup>[82, 84]</sup>

Eine wesentliche Bedeutung stellt weiterhin die Anpassung und Kontrolle der Reaktionsbedingungen dar. Zu den klassischen Parametern wie Druck und Temperatur, welche nicht zu extrem gewählt werden dürfen, da deren großtechnische Realisierung meist mit einem hohen finanziellen Aufwand verbunden sind, zählen ebenfalls Faktoren wie Korrosion oder Wärmebildung. Wichtige Reaktionsparameter stellen hierbei auch das Lösungsmittel, die Konzentration von Substrat und Katalysator, Prozessmodifizier sowie Abtrennungs- oder Aufreinigungsverfahren dar.<sup>[76]</sup>

Darüber hinaus spielt die Entwicklungszeit des Prozesses in der Preiskalkulation eine bedeutende Rolle, so dass ökonomisch vertretbare Preise eine überproportional lange Forschungsdauer ausschließen.<sup>[81, 82, 83]</sup>

Neben den verwendeten Chemikalien und Reaktionsbedingungen ist ebenfalls der Einfluss der Apparatur nicht zu vernachlässigen. Hier sei insbesondere auf die Reaktorkapazität sowie die Konstruktion der Autoklaven hingewiesen. Weitere Aspekte wie Sicherheit und Umweltbelastung können die Entscheidung zu einem bestimmten Synthese- bzw. Katalyseprozess mitunter auch deutlich beeinflussen.<sup>[6]</sup>

Bedingungen, welche im kleinen Maßstab hohe Umsätze und einen hohen Enantiomerenüberschuss bewirken, lassen sich dabei nicht problemlos auf größere Ansätze übertragen, was die Planung des Katalysatorsystems im Labor für den industriellen Maßstab deutlich erschwert sowie eine bisweilen begrenzte Anzahl an hochselektiven Hydrierungsreaktionen in industriellen Produktionsprozessen begründet.<sup>[85]</sup>

---

### 3. Problemstellung

Die junge Forschungsdisziplin der enantioselektiven Katalyse erreichte innerhalb der vergangenen Jahre erstaunliches, wenn man die Leistung am bisherigen industriellen Erfolg misst.<sup>[12]</sup> Im Hinblick auf bewährte Produktionsverfahren und angesichts der Forderung nach einer nachhaltigeren Chemie besteht allerdings für einige biologisch aktive Substanzklassen, die als "Schlüsselbausteine" in der Wertschöpfungskette fungieren (z.B. chirale Alkohole), ein immenser Optimierungs- sowie Nachholbedarf.<sup>[86]</sup> Ein stetig steigendes Umweltbewusstsein, damit verbundene produktionstechnische Auflagen sowie die Aussicht auf Kostenersparnis machen es daher für die Forschung erforderlich, sich der Entwicklung von neuen Katalysatoren zu widmen.

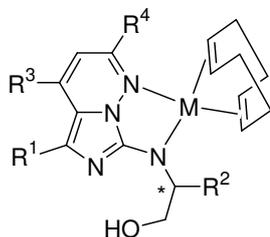
Vor diesem Hintergrund war es im Rahmen der vorliegenden Arbeit von besonderem Interesse einen Beitrag zu diesem aktuellen Forschungsgegenstand, durch die Entwicklung eines neuartigen phosphorfreen Katalysatorsystems auf der Basis von substituierten Imidazo[1,5-*b*]-pyridazinen, zu leisten.

Ausgehend von diesen leicht zu handhabenden sowie kostengünstigen Amidoverbindungen, für die in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. R. Kempe („Asymmetric Catalysis Project“) bereits ein elegantes sowie ausbaufähiges Synthesekonzept erarbeitet werden konnte,<sup>[87,88]</sup> sollten optisch aktive Katalysatorverbindungen für die enantioselektive Katalyse hergestellt werden.<sup>[89]</sup> Insbesondere sollte hierbei der Entwicklung eines hocheffizienten Katalysators für die asymmetrische Reduktion nicht-funktionalisierter Ketone große Aufmerksamkeit zugewandt werden. Durch die systematische Änderung verschiedener Ligandenparameter war es zudem angedacht eine optimale Leitstruktur zu entwickeln, deren Anwendungsbereich auf eine Vielzahl verschieden substituierter Alkylarylketone erweitert werden sollte.

Ferner war es das Ziel, die im Labormaßstab durchgeführten Hydrierungsreaktionen in den Multimillilitermaßstab zu transferieren, um damit eine in ökologischer sowie ökonomischer Hinsicht interessante Alternative zu den bisherigen Syntheseverfahren bieten zu können.



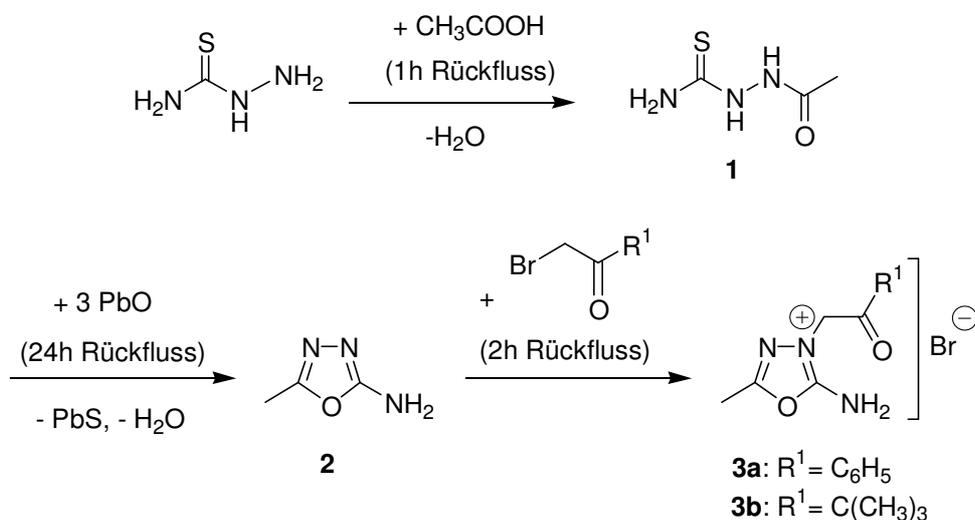
Zuge einer optimierten Synthesestrategie realisiert werden. Als Auxiliare des „chiral pool“ sind sie kommerziell in einer großen Vielfalt erhältlich und erlauben daher eine Fülle an Derivatisierungen.



**Abb. 14:** Zielkomplexe der vorliegenden Arbeit (M = Ir, Rh).

## 4.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Die zum Aufbau der gewünschten imidazo[1,5-*b*]pyridazinsubstituierten Amidoliganden nötigen Ausgangsverbindungen, 1,3,4-Oxadiazoliumhalogenide **3**,<sup>[92]</sup> lassen sich, der in Schema 5 wiedergegebenen Reaktionssequenz folgend, mittels einfacher organischer Synthesechemie gezielt herstellen.



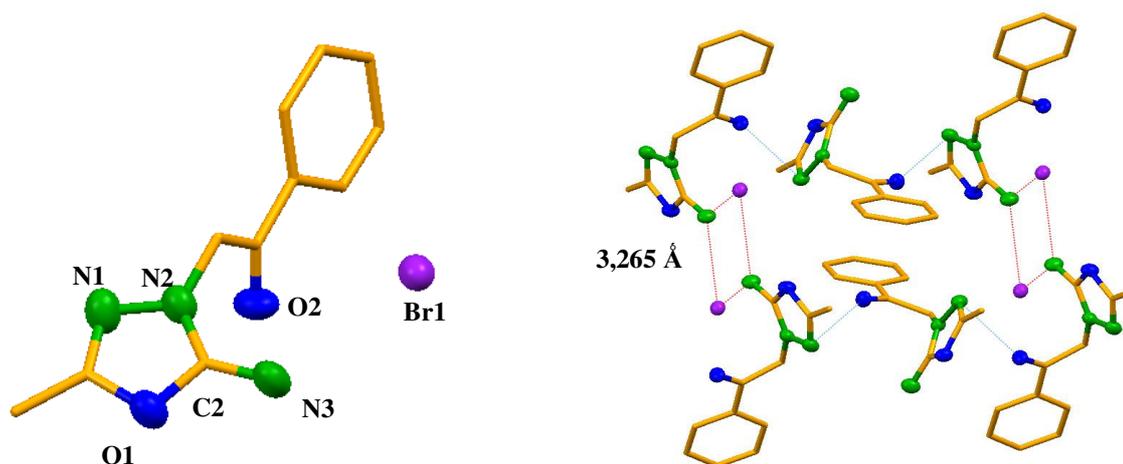
**Schema 5:** Synthese von 2-Amino-5-methyl-1,3,4-oxadiazoliumhalogeniden **3**.

In einem ersten Syntheseschritt wird hierfür das kommerziell erhältliche Thiosemicarbazid unter Rückfluss in Eisessig an einer primären Aminofunktion acetyliert. Das entstandene Zwischenprodukt Acetylthiosemicarbazid **1** lässt sich anschließend in einer Cyclokondensationsreaktion mit einem dreifachen Überschuss an Blei-(II)-oxid unter Refluxieren zum 2-Amino-5-methyl-1,3,4-oxadiazol **2** umsetzen. Der Ringschluss erfolgt dabei unter Eliminierung von Wasser und schwerlöslichem Blei-(II)-sulfid.<sup>[93]</sup>

Durch selektive Quarternierung von **2** mit einem  $\alpha$ -Halogenketon am Ringstickstoff in Position 3<sup>[94]</sup> wird letztlich der benötigte Precursor **3** in guten Ausbeuten (70-76 %) erhalten.<sup>[92a, 95]</sup>

Die Struktur von **3** konnte neben der NMR-Spektroskopie (siehe 8.2.1) mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse belegt werden und ist für die Vorstufe **3a** in Abb. 15 gezeigt.

Bei **3a** handelt es sich um eine salzartige Verbindung, die aus einem Bromid-Anion und dem Oxadiazolium-Kation besteht.



**Abb. 15:** Molekülstruktur von **3a** im Festkörper.

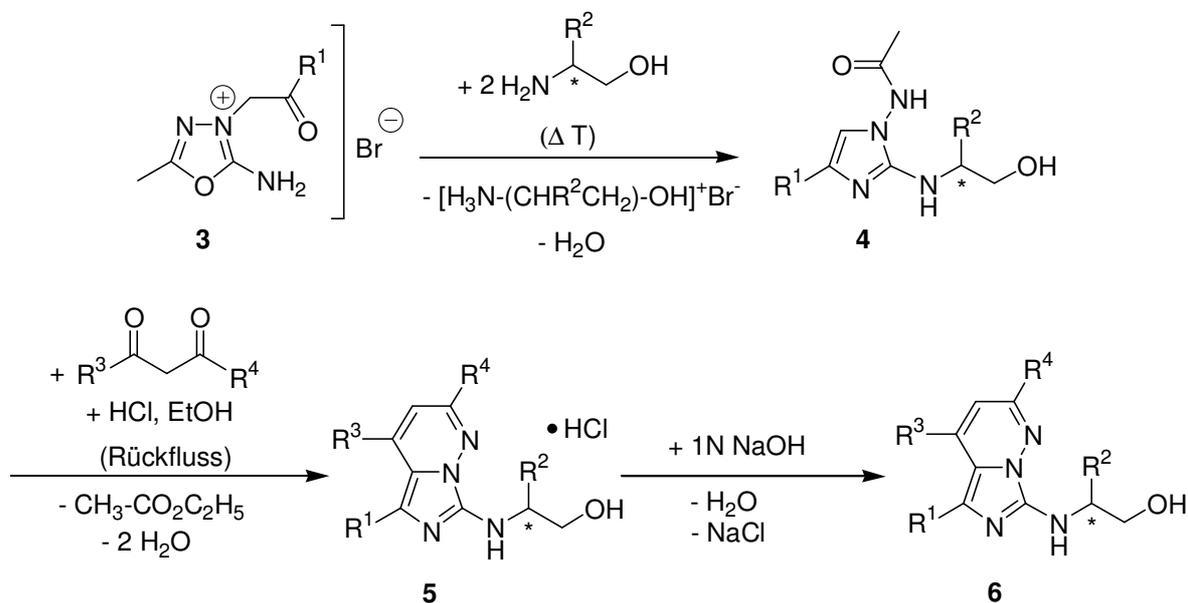
Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°]: C2-N3 1,297 (5); C2-N2 1,326 (5); C2-O1 1,332 (4); N1-N2 1,387 (4); N3-C2-N2 130,1 (4); N3-C2-O1 121,7 (3); N2-C2-O1 108,2 (3); C2-N2-N1 109,8 (3).

Ein ermittelter Bindungsabstand Br1---N<sub>amino</sub> von 3,265 Å deutet auf schwache Wasserstoffwechselwirkungen zwischen der Aminofunktion eines Oxadiazoliummoleküls und zwei Bromidionen hin und legt die Ausbildung einer Schichtstruktur im Festkörper nahe (Abb. 15 rechts)

### 4.3 Darstellung der Amino-Hydroxy-Liganden

Ausgehend von **3**, die ein hohes Potential zur Reaktion mit N-Nukleophilen aufweisen,<sup>[88, 96]</sup> können die gewünschten, optisch aktiven Imidazo[1,5-*b*]pyridazine **6**, durch Ringtransformation und anschließende säureaktivierte Cyclokondensation (Schema 6), in einer modularen Eintopfreaktion aufgebaut werden.

Dem Reaktionspfad in Schema 6 folgend wird **3** zunächst mit zwei Äquivalenten eines optisch aktiven Aminoalkohols verrieben und in das 2-aminohydroxysubstituierte 1-Acetylaminimidazol **4** überführt.



**Schema 6:** Synthese von **6**.

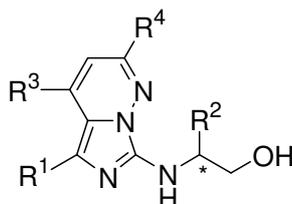
Ein Äquivalent des Aminoalkohols fungiert als Base, welche die Deprotonierung der Aminofunktion des 1,3,4-Oxadiazoliumbromids **3** und damit deren Überführung in die reaktivere Iminoform bewirkt. Die Aminogruppe des zweiten Äquivalents greift im Folgenden am Imin-Kohlenstoff nukleophil an, wodurch ein Ringschluß zum Imidazol **4** ausgelöst wird. Die Ringtransformation zur Zwischenstufe **4** erfolgt unter Abspaltung von Wasser und der Bildung einer neuen Bindung zwischen dem exozyklischen N-Atom der Iminofunktion sowie dem exozyklischen C-Atom der Carbonylfunktion.<sup>[96]</sup>

Durch anschließende Zugabe von HCl und einem 1,3-Diketon wird **4** *in situ* zum 7-hydroxyalkylaminosubstituierten Imidazo[1,5-*b*]-pyridazin **6** cyclokondensiert.<sup>[97]</sup> Die Salzsäure entacetyliert hier zunächst das in Ethanol gelöste Imidazol, wodurch die Reaktionslösung den charakteristischen Geruch des entstehenden Essigsäureethylesters aufweist. Der folgende Ringschluss mit dem C3-Synthone findet unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser und Bildung des Säureaddukts **5** statt. Durch Reaktion mit Natronlauge wird schließlich der freie Ligand **6** in guten Ausbeuten sowie hohen Reinheiten gewonnen.

Der leichte Zugang durch die beschriebene Eintopfreaktion erlaubt eine Vielzahl an Derivatisierungen der optisch aktiven N-Heterobizyklen **6** nach dem Baukastenprinzip (siehe Tabelle 1). So lassen sich die elektronischen Eigenschaften, der sterische Anspruch sowie auch

das Löslichkeitsverhalten durch geeignete Wahl der modularen Synthesebausteine effizient auf bestimmte Funktionalitäten und Aktivitäten abstimmen. Dadurch wird ein gezieltes Ligandendesign, im Kontrast zu vielen literaturbekannten Ligandensystemen, auf einfachste Weise ermöglicht.

**Tabelle 1** Übersicht der synthetisierten Liganden **6**.

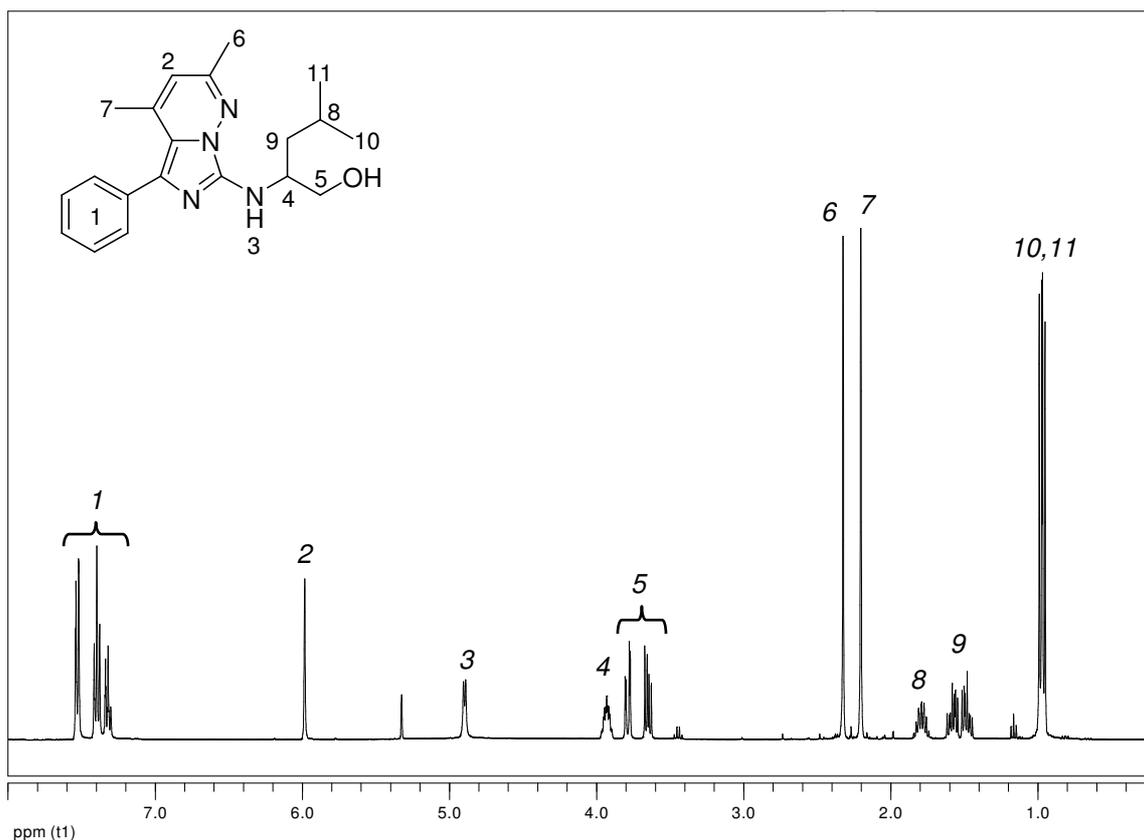


Eintrag	Ligand <sup>(a)</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	<b>6a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2	<b>6b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3	<b>6c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>i</i> -butyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	<b>6d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>i</i> -propyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
5	<b>6e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
6	<b>6f</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<i>i</i> -butyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
7	<b>6g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>i</i> -butyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
8	<b>6h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>i</i> -butyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

(a) (*S*)-Konfiguration; durch Verwendung der korrespondierenden (*R*)-Aminoalkohole sind die enantiomerenreinen (*R*)-Isomere zugänglich.

Die Konstitution der unter diesen Aspekten entwickelten Derivate **6a-h** lässt sich mit Hilfe der NMR-Spektroskopie nachweisen (siehe 8.2.2) und wird im Folgenden für die optisch aktive Verbindung **6c** (Abb. 16 und Abb. 17) beispielgebend erläutert.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abb. 16) von **6c** zeigt das, für die Verbindungsklasse charakteristische H-3-Atom des Heterobizyklus (2) als ein Dublett bei 5,88 ppm. Aufgrund der Doppelbindung zwischen dem C-3- und dem C-4-Ringatom kommt es hier zu einer <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub>-Kopplung von 1 Hz zur CH<sub>3</sub>-(C-4)-Gruppe, deren Signal bei einer Verschiebung von 2,19 ppm (7) ebenfalls zu einem Dublett aufspaltet.

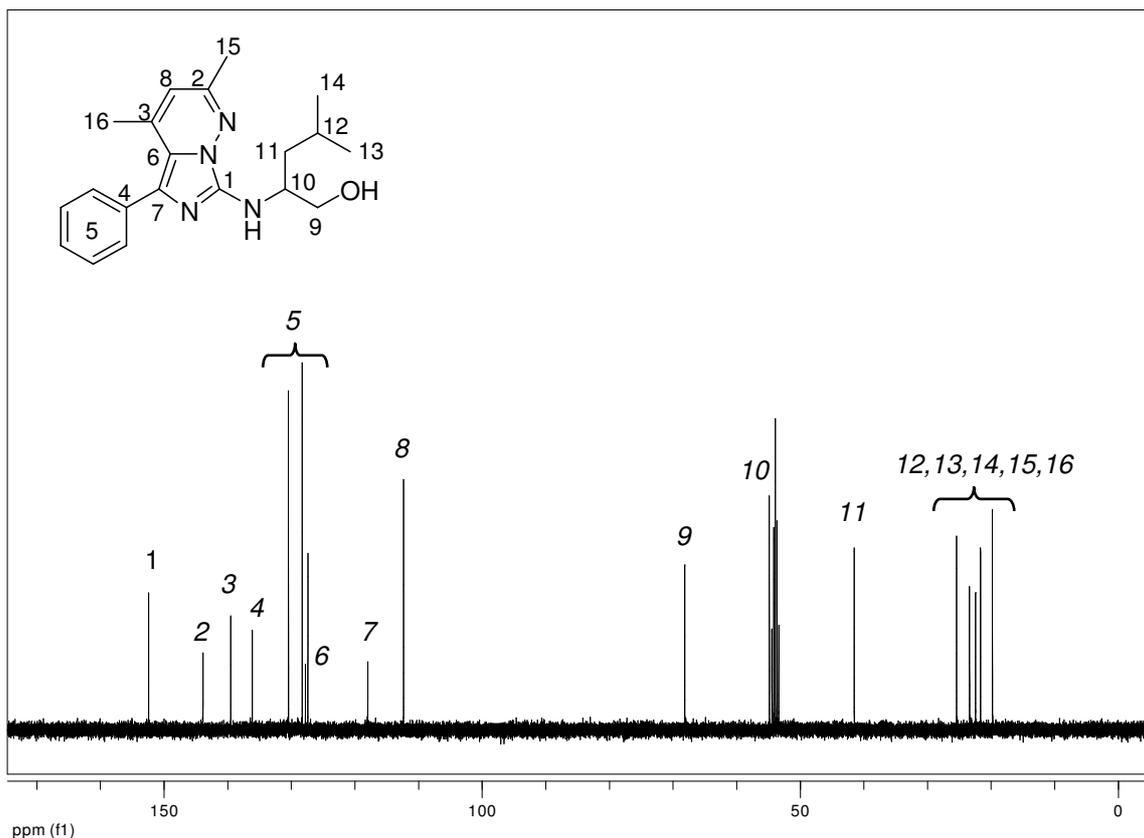


**Abb. 16:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **6c** (400 MHz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 296 K).

Die Wasserstoffatome der Methylgruppe am C-2-Atom (6) erscheinen hingegen als Singulett bei einer Verschiebung von 2,32 ppm, was das Vorliegen isolierter Doppelbindungen im sechsgliedrigen Pyridazinring vermuten lässt. Weiterhin tritt das NH-Wasserstoffatom (3) des chiralen Hydroxyalkylaminorestes durch eine Wechselwirkung ( $^3J_{\text{H,H}} = 6 \text{ Hz}$ ) mit dem benachbarten CH als ein Dublett bei 4,84 ppm auf.

Im Bereich von 3,80-3,62 ppm ergeben die beiden diastereotopen Protonen der Methylengruppe (5) in Nachbarschaft zur Hydroxyfunktion zwei separate Multipletts ( $^3J_{\text{H,H}} = 3 \text{ Hz}$ ) und belegen die asymmetrische Umgebung im Molekül. Im unteren Hochfeld sind die Protonen des kennzeichnenden *i*-Butyl-Restes zu sehen. Dabei ergeben die diastereotopen Methylgruppen (10,11) im Bereich von 0,97-0,92 ppm ein dupliziertes Dublett mit einer Kopplungskonstante von jeweils  $^3J_{\text{H,H}} = 6,4 \text{ Hz}$ .

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abb. 17) treten die den Heterobizyklus kennzeichnenden, quartären Kohlenstoffatome im oberen Tieffeld auf (C-7 (1) bei 152,61 ppm; C-2 (2) bei 144,06 ppm; C-4 (3) bei 129,68 ppm, bei 127,95 ppm das Brückenatom C-4a (6), und C-5 (7) bei 118,15 ppm). Das C-3-Ringatom (8) liegt bei einer Verschiebung von 112,52 ppm.



**Abb. 17:** Ausschnitt aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **6c** (400 MHz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 296 K).

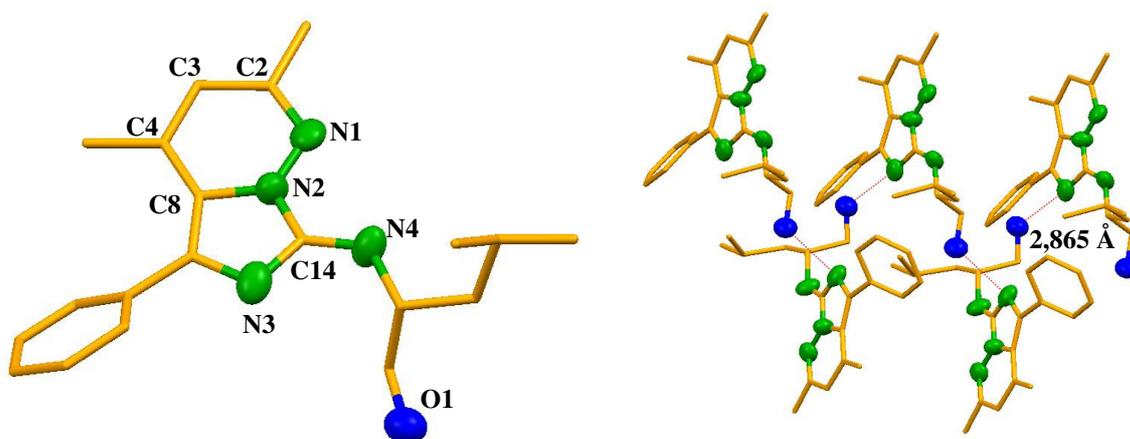
Die in Nachbarschaft zu Heteroatomen gelegenen Kohlenstoffatome des Hydroxyalkylaminorestes erscheinen tieffeldverschoben. Die  $\text{CH}_2$ -Gruppe (9) neben der Hydroxyfunktion führt zu einem Kohlenstoffsignal bei 68,32 ppm. Das zur Aminofunktion benachbarte, chirale Kohlenstoffatom (10) ergibt ein Signal bei 55,02 ppm.

Im unteren Hochfeld sind die Signale der Methylkohlenstoffatome am C-2-Atom (15) bei 21,85 ppm und am C-4-Atom (16) bei 19,94 ppm zu finden. Hier sind ebenfalls die Kohlenstoffatome des am chiralen C-Atom gebundenen *i*-butyl-Substituenten zu sehen. Die beiden diastereotopen Methylgruppen (13,14) ergeben hier jeweils ein Kohlenstoffsignal bei einer Verschiebung von 23,54 ppm und 22,60 ppm.

Die in Lösung ermittelte Konstitution steht dabei im Einklang mit der durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmten Struktur von **6c** (Abb. 18). Durch Kristallisation in einem Ethanol-Aceton-Gemisch (4:1) konnten geeignete Einkristalle erhalten werden.

Der Heterobizyklus **6c** kann als ein potentielles dreizähniges, zweifach anionisches Ligandensystem aufgefasst werden, das neben der Amidofunktion über eine zur Koordination befähigte Hydroxygruppe verfügt.

Ein deutlich kürzerer Bindungsabstand C3-C4 (1,355 Å) und N1-C2 (1,305 Å) deutet hier auf das Vorliegen isolierter Doppelbindungen im sechsgliedrigen Pyridazinring von **6c** hin. Die angesprochenen <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **6c** (Abb. 16) unterstützen diese Vermutung.



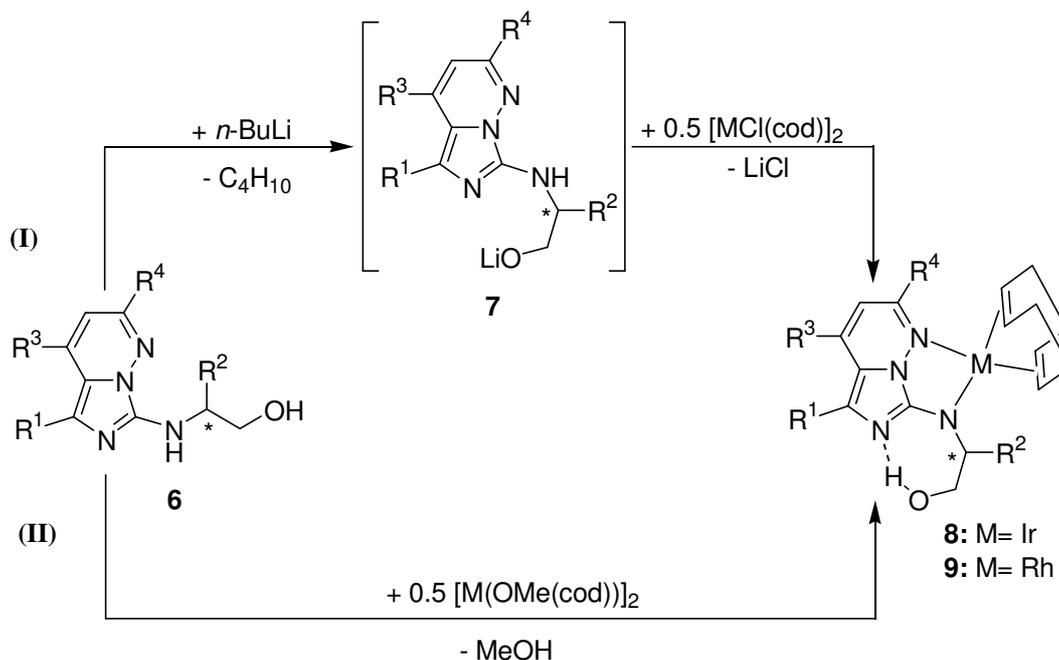
**Abb. 18:** Molekülstruktur von **6c** im Festkörper.

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°]: N1-N2 1,373 (3); N2-C14 1,365 (3); N2-C8 1,414 (3); N3-C14 1,327 (3); C3-C4 1,355 (3); C2-N1 1,305 (3); N4-C14 1,361 (3); C14-N2-N1 123,5 (2); C14-N2-C8 107,9 (2); N1-N2-C8 128,5 (2); N3-C14-N4 127,9 (2); N4-C14-N2 121,0 (2).

Weiterhin lässt die Ausrichtung des chiralen Hydroxyalkylaminorestes auf die Ausbildung intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen, zwischen dem O1 eines Imidazo[1,5-*b*]pyridazins und dem N3 eines zweiten Moleküls, schließen. Diese Annahme wird durch einen röntgenographisch ermittelten Bindungsabstand O1---N<sub>imidazol</sub> von 2,865 Å gefestigt und begründet die Ausbildung von Zick-Zack-Ketten im Festkörper entlang [010].

#### 4.4 Darstellung der Amido-Hydroxy-Komplexe

Die Stabilisierung später, elektronenreicher Übergangsmetalle durch die erfolgreich dargestellten Liganden **6** lässt sich ausgehend von zwei unterschiedlichen Synthesestrategien, **(I)** Salzeliminierungsreaktion und **(II)** Alkoholeliminierungsreaktion, verwirklichen (Schema 7).

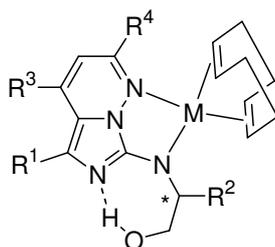


**Schema 7:** Strategien zur Synthese von **8** und **9**.

Im Rahmen der Salzeliminierungsreaktion **(I)** wird **6** zunächst mit einer äquimolaren Menge einer starken Base ( $n\text{-BuLi}$ ) bei  $-78^\circ\text{C}$  deprotoniert und durch nachfolgende Reaktion mit einem halben Äquivalent eines späten Übergangsmetallhalogenids  $[\text{MCl(cod)}_2]$  ( $\text{M} = \text{Ir, Rh}$ ) bei RT komplexiert. Die Deprotonierung erfolgt hierbei selektiv am Sauerstoffatom der Hydroxyfunktion und überführt **6** in die lithiierte Zwischenstufe **7**. Durch die Zugabe des Metallprecursors wird anschließend ein Protonentransfer von der Aminogruppe zum deprotonierten Sauerstoffatom unter Rückbildung der Hydroxyfunktion initiiert, was sich anhand eines Farbumschlags von orange nach dunkelblau nachvollziehen lässt. Unter Salzeliminierung werden schließlich die amidohydroxystabilisierten Komplexe **8** und **9** in guten Ausbeuten sowie hohen Reinheiten erhalten (siehe Tabelle 2).

Unter Anwendung der Alkoholeliminierungsreaktion **(II)** wird **6** mit einem Übergangsmetallalkoxid  $[\text{M(OMe)(cod)}_2]$  ( $\text{M} = \text{Ir, Rh}$ ), dessen Synthese in Anlehnung an die Literatur erfolgt,<sup>[98]</sup> direkt komplexiert. Ein im Metallprecursor vorhandener basischer Methoxyligand bewirkt die Deprotonierung von **6** und führt *in situ* unter Eliminierung von  $\text{MeOH}$  zur Bildung der blau-grünen Komplexe **8** und **9**.

Diese Synthesestrategie **(II)** ermöglicht neben einer quantitativen Reaktionsführung zudem den einfachen Aufbau einer modularen Bibliothek<sup>[99]</sup> für die schnelle und effiziente Evaluierung der Katalyseeigenschaften der dargestellten Amido-Hydroxy-Komplexe (siehe Tabelle 2) in verschiedenen, asymmetrischen Testreaktionen.

**Tabelle 2** Übersicht der synthetisierten Komplexe **8** und **9**.

Eintrag	Ligand <sup>(a)</sup>	Metallprecursor	Komplex
1	<b>6a</b>	[IrCl(cod)] <sub>2</sub>	<b>8a</b>
2	<b>6b</b>	[IrCl(cod)] <sub>2</sub>	<b>8b</b>
3	<b>6c</b>	[IrCl(cod)] <sub>2</sub>	<b>8c</b>
4	<b>6d</b>	[IrCl(cod)] <sub>2</sub>	<b>8d</b>
5	<b>6e</b>	[IrCl(cod)] <sub>2</sub>	<b>8e</b>
6	<b>6f</b>	[Ir(OMe)(cod)] <sub>2</sub>	<b>8f</b>
7	<b>6g</b>	[Ir(OMe)(cod)] <sub>2</sub>	<b>8g</b>
8	<b>6h</b>	[Ir(OMe)(cod)] <sub>2</sub>	<b>8h</b>
9	<b>6c</b>	[Rh(OMe)(cod)] <sub>2</sub>	<b>9</b>

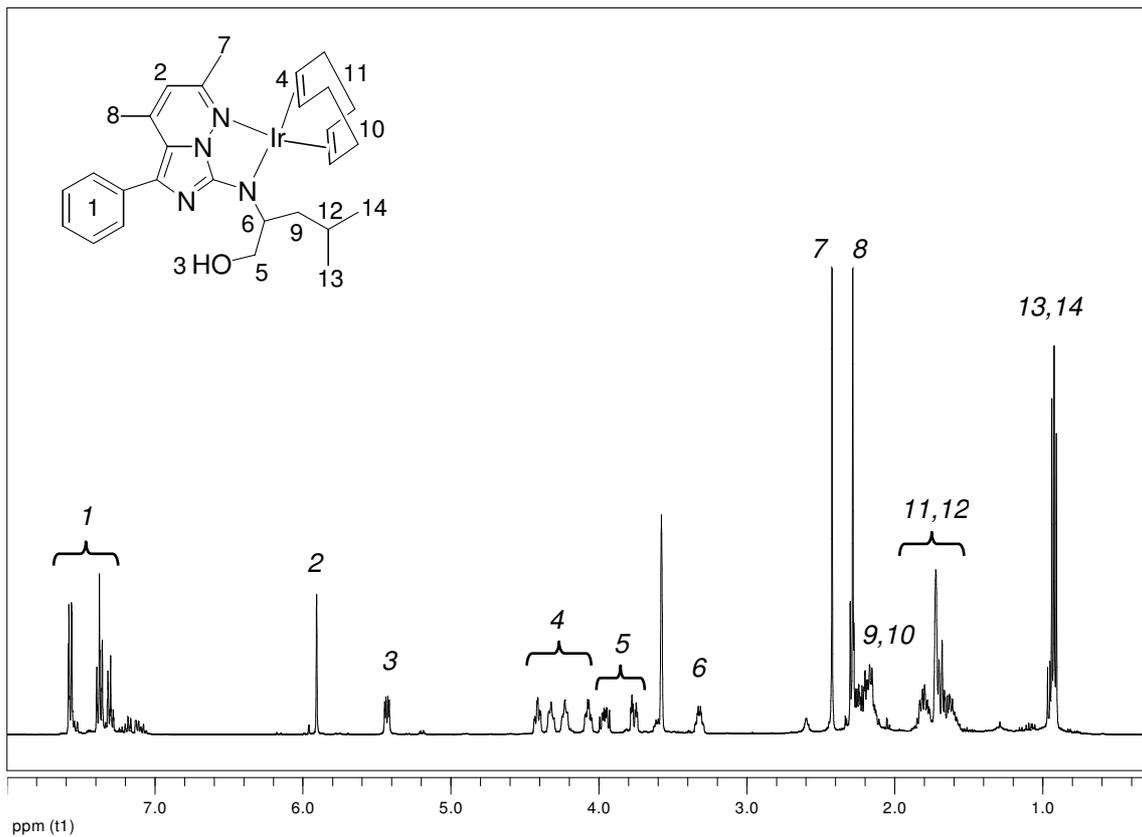
(a) (*S*)-Konfiguration; durch Verwendung der korrespondierenden (*R*)-Aminoalkohole sind die enantiomerenreinen (*R*)-Isomere zugänglich.

Die Produkte wurden durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie charakterisiert und auf Reinheit untersucht. Für den Iridiumkomplex **8c** sind die erhaltenen Spektren exemplarisch in Abb. 19 und Abb. 20 dargestellt.

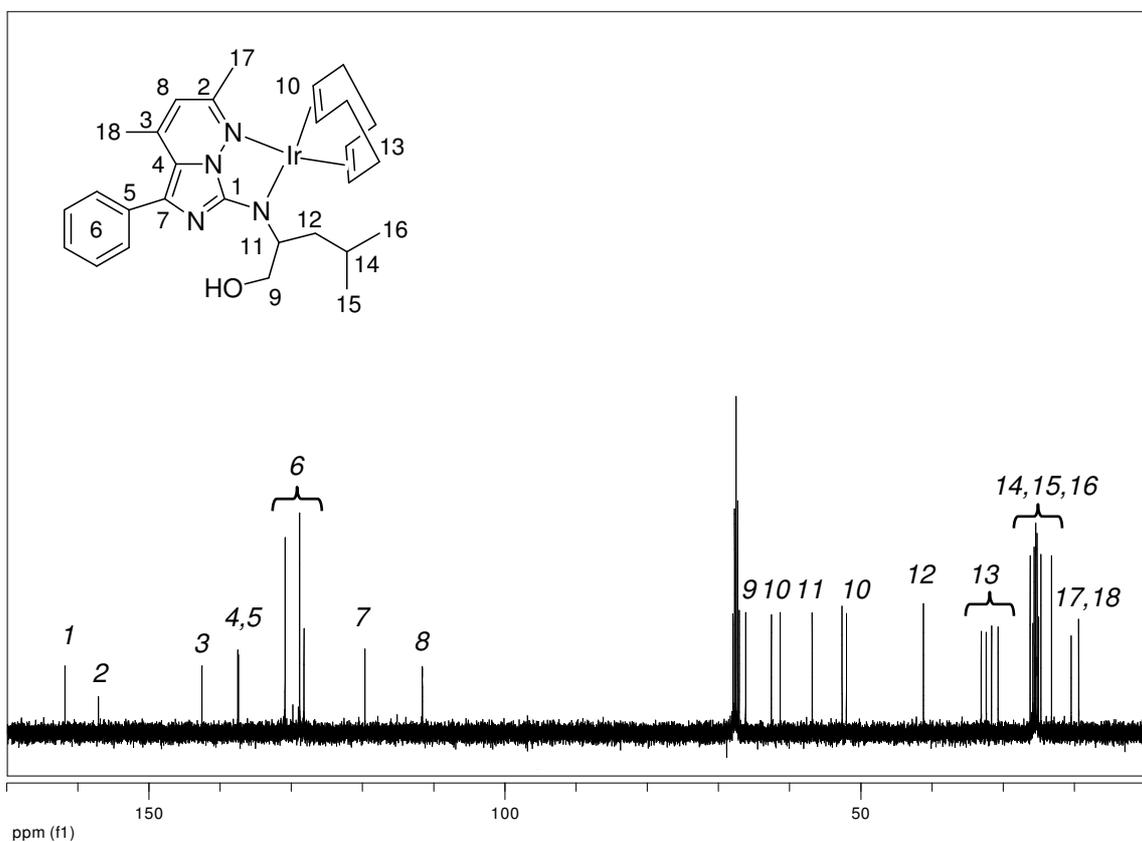
Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **8c** zeigt zusätzlich neben den charakteristischen Ligandensignalen (3,7,8,13,14) Resonanzsignale für den cod-Chelatliganden am Iridiumatom. Die Anzahl dieser Signale ist aufgrund der Asymmetrie im Komplex **8c** von normalerweise drei auf sechs erhöht.<sup>[100]</sup> Im Bereich von 4,42-3,92 ppm spalten die Signale der CH-Einheiten (4) symmetrisch zu vier duplizierten Triplets auf. Die endo-ständigen CH<sub>2</sub>-Gruppen (10) ergeben ein Multiplett im Bereich von 2,24-2,14 ppm, wohingegen die exozyklischen CH<sub>2</sub>-Einheiten (11) ein Multiplett von 1,79-1,69 ppm liefern.

Ein Resonanzsignal bei einer chemischen Verschiebung von 5,43 ppm steht hier für die OH-Funktion (3), welches aufgrund einer Wechselwirkung mit den benachbarten diastereotopen Protonen der Methylengruppe zu einem duplizierten Dublett (<sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 3,8 Hz) aufspaltet.

#### 4. NN(R)O-substituierte Übergangsmetallkomplexe



**Abb. 19:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **8c** (400 MHz,  $\text{THF-d}_8$ , 296 K).

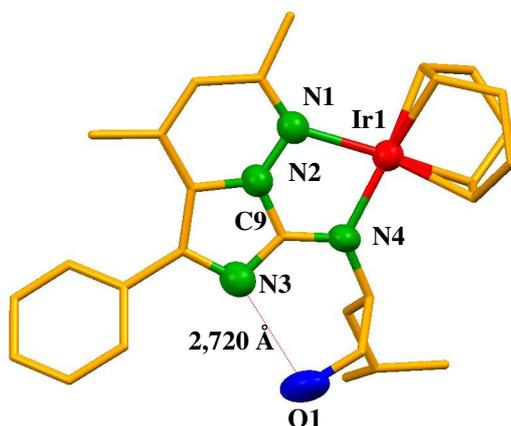


**Abb. 20:** Ausschnitt aus dem  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **8c** (400 MHz,  $\text{THF-d}_8$ , 296 K).

Die für das Imidazopyridazinsystem kennzeichnenden quartären Kohlenstoffatome sind im  $^{13}\text{C}$ -NMR (Abb. 20) von **8c** tieffeldverschoben (C-7 (1) bei 161,85 ppm; C-2 (2) bei 157,16 ppm; C-4 (3) bei 142,61 ppm; bei 137,55 ppm C-4a (5) und C-5 (7) bei 119,69 ppm) und lassen daher eine zusätzliche Koordination des Iridiums über den Heterobizyklus vermuten (vgl. Abb. 17.:  $^{13}\text{C}$ -NMR von **6c**).

Die charakteristischen cod-Resonanzfrequenzen sind typischerweise im Hochfeld zu finden.<sup>[100]</sup> Die Kohlenstoffatome der CH-Gruppen (10) ergeben vier Signale bei 62,62; 61,38; 52,69 und 52,08 ppm. Weiter hochfeldverschoben liegen die vier Kohlenstoffsignale der  $\text{CH}_2$ -Einheiten (12) im Bereich von 33,13- 30,76 ppm.

Im Einklang mit den NMR-spektroskopischen Daten steht die durch Röntgenkristallstrukturanalyse ermittelte Molekülstruktur von **8c** (Abb. 21), welche eine quadratisch planare Umgebung des zentralen Metallatoms mit einem cod-Chelatliganden sowie einem substituierten Imidazo[1,5-*b*]pyridazin zeigt. Die Koordination des optisch aktiven Liganden erfolgt über das N1-Atom des Imidazopyridazins und das N4-Atom der Amidofunktion unter Ausbildung eines Fünfringchelats. Ein Vergleich der Bindungslänge Ir-N<sub>pyridazin</sub> (2,031 Å) mit dem Bindungsabstand Ir-N<sub>amido</sub> (2,149 Å) lässt hier einen lokalisierten Bindungsmodus annehmen und auf das Vorliegen einer stabilen Amido-Metall-Bindung schließen. Zur Stabilisierung später Übergangsmetalle wie Ir(I) und Rh(I) fungiert der Ligand **6** somit als ein zweizählig, einfach anionisches System.



**Abb. 21:** Molekülstruktur von **8c** im Festkörper.

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Ir1-N1 2,149 (4); Ir1-N4 2,031 (3); N1-N2 1,383 (5); N2-C9 1,343 (5); N3-C9 1,338 (5); N4-C9 1,345 (5); N1-Ir1-N4 80,6 (13); C9-N4-Ir1 113,1 (3); N2-N1-Ir1 106,2 (2); N2-C9-N3 109,4 (4); N2-C9-N4 118,3 (4); N3-C9-N4 132,3 (4).

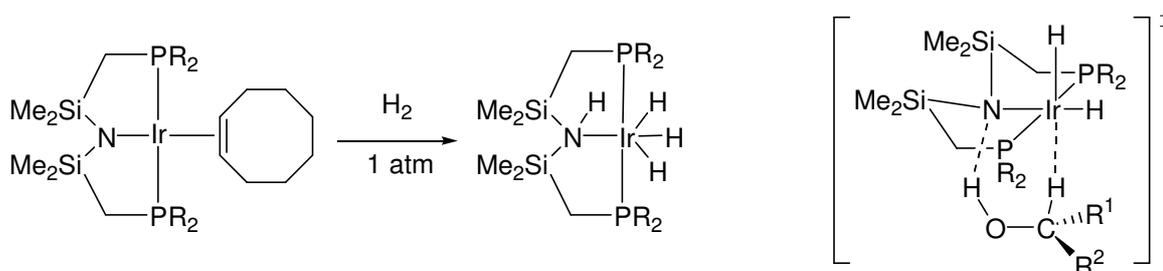
Zugleich belegt diese Erkenntnis eine selektive Deprotonierung der Aminofunktion gegenüber der Hydroxygruppe (Schema 7), die dadurch für sekundäre Wechselwirkungen, z.B. zur Bindung reaktionsträger Substrate, zur Verfügung steht. Im Festkörper von **8c** wird die OH-Funktion zur Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen genutzt, was durch die Ausrichtung des Hydroxyalkylaminorestes angezeigt und durch einen ermittelten Bindungsabstand O1---N<sub>imidazol</sub> von 2,720 Å bestätigt wird.

## 5. NN(R)O-ligandenstabilisierte asymmetrische Katalyse

### 5.1 Allgemeines

Die Fähigkeit der neuartigen, nicht-symmetrischen NN(R)O-Liganden **6** zur Bildung stabiler Chelatkomplexe (**8**, **9**), lässt solche optisch aktiven Amidosysteme als attraktive Katalysatoren für die enantioselektive Katalyse erscheinen.

In der Literatur etablierte Amidopincerkomplexe zeichnen sich bereits durch ein hervorragendes Potential zur heterolytischen H<sub>2</sub>-Spaltung an der Metall-Amid-Einheit<sup>[101]</sup> aus und finden daher seit Kurzem erfolgreich Anwendung in der asymmetrischen Hydrierung polarer C=O-Bindungen (Abb. 22).<sup>[102]</sup>



**Abb. 22:** Ligandenunterstützte heterolytische H<sub>2</sub>-Spaltung durch Amidopincerkomplexe.<sup>[101, 102]</sup>

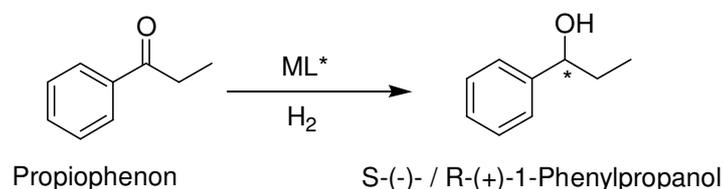
Dem unter H<sub>2</sub>-Addition gebildeten Amin-Hydridkomplex wird dabei eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem Ruthenium-Amin-Hydrid-Intermediat der bifunktionalen Metall-Ligand-Katalyse von *Noyori et al.*<sup>[103]</sup> (siehe 2.2) zugeschrieben und lässt, wie diverse Arbeiten verdeutlichen, auf eine analoge Arbeitsweise der Amidopincersysteme in der Ketonhydrierung schließen.<sup>[102, 104, 105]</sup>

Diese Resultate sollten sich auf die neuartigen Amido-Chelat-Komplexe der vorliegenden Forschungsarbeit, die durch einen Fünfringchelate mit einer stabilen Metall-Amid-Einheit sowie einer zu sekundären Wechselwirkungen befähigten Hydroxyfunktion charakterisiert werden (siehe 4.3), übertragen lassen.

Zur Verifizierung der Leistungsfähigkeit der neuartigen, phosphorfreien Systeme **8** wurden sie daher in der enantioselektiven Hydrierung nicht-aktivierter Ketone eingesetzt.

## 5.2 Die Modellreaktion

Als einfache Modellreaktion wurde die Hydrierung von Propiophenon gewählt, die bei Verwendung effektiver chiraler Liganden mit hohen Umsätzen und guten Enantioselektivitäten verläuft (Abb. 23).<sup>[59, 68, 69, 70, 106]</sup>

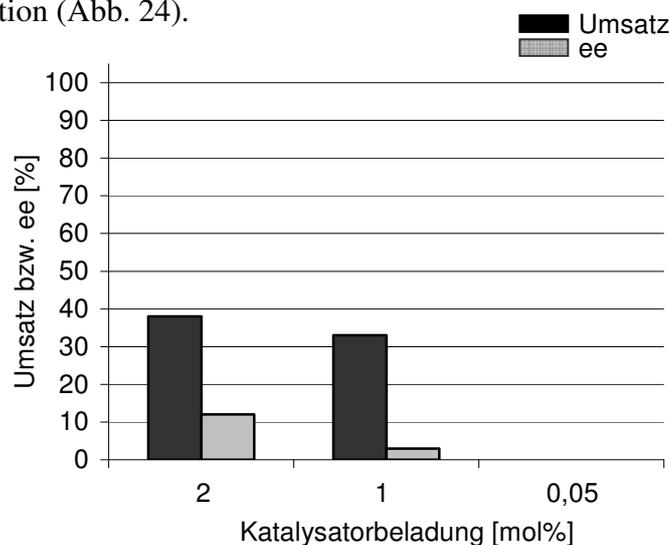


**Abb. 23:** Testreaktion.

Die durchgeführten Hydrierexperimente erfolgten durch Überdruckreaktion im Stahlautoklaven bei milden Reaktionsbedingungen (20 bar, 48 h, RT), um eine praktikable Anwendung des neuartigen Katalysatorsystems zu gewährleisten, sowie unter alleiniger Verwendung von **8c** als Modellkomplex.<sup>[107]</sup> Zur Bestimmung des erzielten Umsatzes und des ee-Wertes wurden die Katalyseproben mittels Gaschromatographie an einer chiralen stationären Phase analysiert (siehe 8.3).

### 5.2.1 Erste Versuche

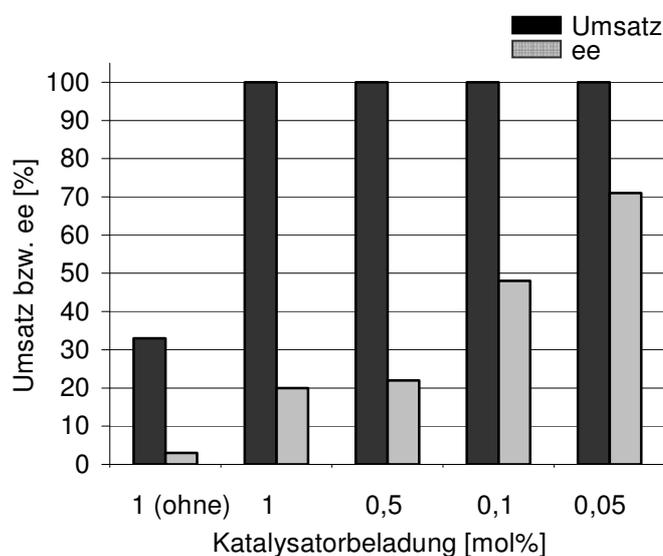
Anfängliche Untersuchungen, die zur Ermittlung der Leistungsfähigkeit von **8c** durchgeführt wurden, zeigten bei einem H<sub>2</sub>-Druck von 20 bar und einer Reaktionsdauer von 48 h zunächst nur eine geringe Effektivität des neuartigen phosphorfreien Katalysatorsystems in der gewählten Testreaktion (Abb. 24).



**Abb. 24:** Hydrierung von Propiophenon mit **8c** (48 h, 20 bar, RT, THF).

Durch die Verwendung achiraler Zusätze lässt sich, in Anlehnung an die Literatur, allerdings oftmals eine Verbesserung der Katalysatorperformance hinsichtlich Aktivität und Selektivität erzielen.<sup>[108]</sup> Vor allem Amine, Phosphane und Alkoxide,<sup>[109]</sup> die den chiralen Katalysatorkomplex durch kooperative Effekte unterstützen, haben hierfür eine effiziente Anwendung gefunden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die metallorganische Base  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , die unter extremen Reaktionsbedingungen selbst als Hydrierkatalysator fungieren kann,<sup>[110]</sup> in ihrer Fähigkeit als Additiv getestet und führte, wie in Abb. 25 dargestellt, zur gewünschten Steigerung der Reaktivität von **8c**.

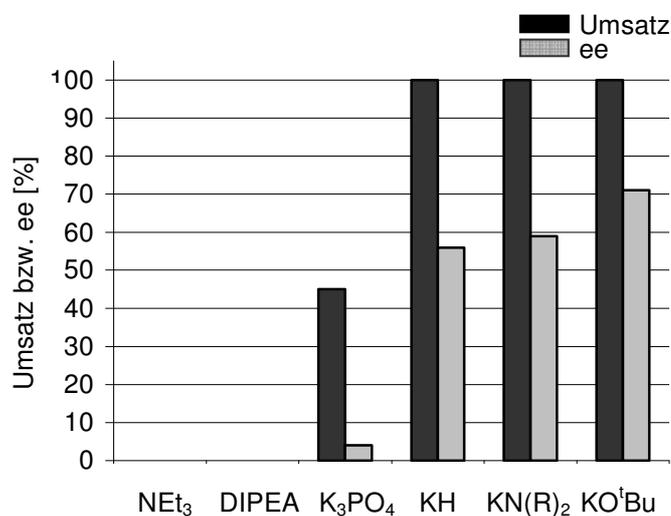


**Abb. 25:** Hydrierung von Propiophenon mit Base (**8c**,  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , 48 h, 20 bar, RT, THF).

Neben einer quantitativen Reaktionsführung führte die Zugabe eines Überschusses an  $\text{KO}^t\text{Bu}$  zudem zu einer Selektivitätssteigerung auf 71 % bei gleichzeitiger Erniedrigung der Katalysatorbeladung auf 0,05 mol% (Abb. 25).

Die gesteigerte Leistungsfähigkeit von **8c** kann hierbei auf das Vorliegen des zusätzlichen Alkalimetallions zurückgeführt werden, welches als potentielle Lewis-Säure zur Koordination an den Ausgangskomplex **8c** fähig sein sollte und dadurch die Geometrie des Komplexes in einem günstigen Sinne beeinflusst.<sup>[111]</sup> Ein beobachteter Farbwechsel der Katalysatorstammlösung nach Zugabe der Metallbase von blau nach orange unterstützt diese Annahme und lässt für die Hydrierung von Propiophenon einen Mechanismus in Betracht ziehen, in dem zwei Metallzentren kooperativ miteinander agieren.<sup>[109]</sup>

Um diesen Sachverhalt zu überprüfen wurde in weiteren Experimenten der Einfluss verschiedenartiger Basen auf die Leistungsfähigkeit von **8c** bei einer Katalysatorkonzentration von 0,05 mol% untersucht (Abb. 26).



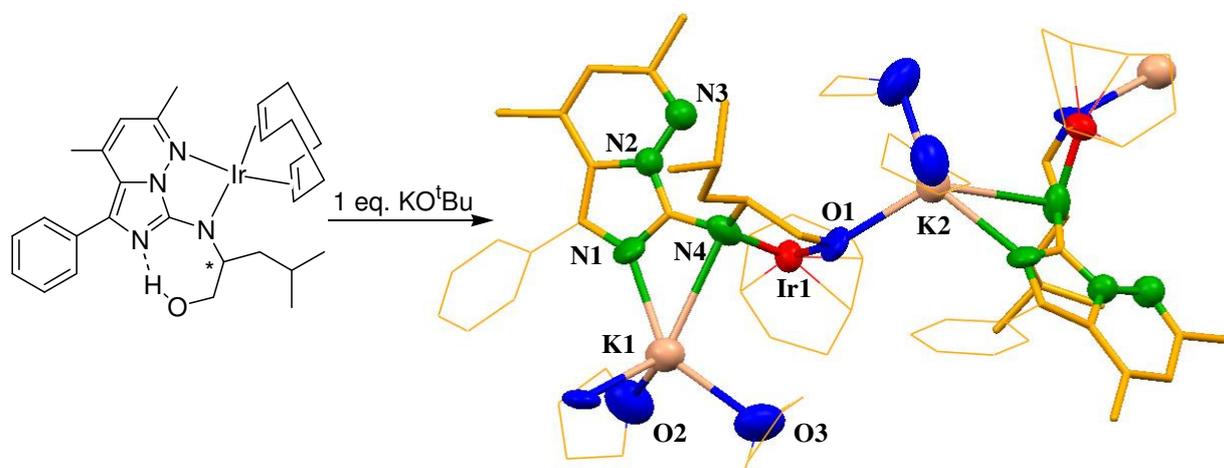
**Abb. 26:** Basenscreening (0,05 mol% **8c**, 48 h, 20 bar, RT, THF).

Eine Umsetzung von Propiophenon zum sekundären Alkohol konnte hier lediglich unter Zugabe kaliumhaltiger Basen beobachtet werden, während die Verwendung stickstoffhaltiger Basen wie Diisopropylethylamin (DIPEA) oder Triethylamin (NEt<sub>3</sub>) keine Wirkung zeigte. In Anwesenheit der schwachen Base K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> katalysierte das System die Hydrierung mit einem moderaten Umsatz von 45 %, jedoch nur mit einer geringen Selektivität (4 %), was u.a. durch die schlechtere Löslichkeit im verwendeten Lösungsmittel THF bedingt wird. Erst der Zusatz starker kaliumhaltiger Basen wie z.B. KH oder KN(R)<sub>2</sub> (R = SiMe<sub>3</sub>) ermöglichte eine quantitative und selektive Umsetzung des Testsubstrates, wobei die Verwendung von KO<sup>t</sup>Bu den besten Enantiomerenüberschuss lieferte (Abb. 26).

Auch diese Resultate, welche eine beachtliche Steigerung der Katalysatorperformance unter Verwendung kaliumhaltiger Basen aufzeigen (vgl. Abb. 25), sprechen für die Bildung einer bimetallischen Katalysatorspezies.<sup>[108, 112]</sup> Diese könnte sowohl für eine optimale Koordination des Ketons von zentraler Bedeutung sein, als auch die heterolytische Spaltung von H<sub>2</sub> begünstigen. Eine Strukturanalyse der sich bildenden Katalysatorspezies sollte darüber genaueren Aufschluss bringen und zudem Einblicke in die mechanistischen Abläufe der katalytisch gesteuerten Reaktion gewähren.

Für die asymmetrische Hydrierung von Ketonen mit bereits etablierten, bekannten Systemen, wird in der Literatur oftmals ein „nicht-klassischer bifunktionaler“-Mechanismus beschrieben bei dem ausgehend von einer Ruthenium-Diamin Spezies eine selektive Umsetzung in der äußeren Koordinationssphäre durch Ausbildung eines sechsgliedrigen Übergangszustandes möglich ist (siehe 2.2).<sup>[63]</sup> In diesen publizierten Beispielen dient die Base zur Überführung des Präkatalysators in eine katalytisch aktive Rutheniumhydrid-Spezies durch Abspaltung der Halogensubstituenten.<sup>[113]</sup>

Im Vergleich mit dem hier vorgestellten System lässt sich der Base eine andere Funktionsweise zuschreiben, wie die durch Röntgenkristallstrukturanalyse ermittelte, heterobimetallische Struktur von **10** zu verstehen gibt (Schema 8).



**Schema 8:** Generierung der KO<sup>t</sup>Bu aktivierten Spezies **10**.

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°]: N1-K1 2,748 (10); N2-N3 1,387 (12); N4-Ir1 2,007 (10); N4-K1 3,313 (9); O1-Ir1 1,992 (9); O1-K1 2,680 (7); O2-K1 2,780 (11); O3-K1 2,757 (11); K2-O1 2,680 (7); Ir1-N4-K1 89,4 (3); Ir1-O1-K1 122,9 (3); O1-K1-N1 107,3 (3); O1-K2-O3 104,0 (3); N1-K1-O3 145,4 (3); O1-K1-O2 96,2 (3); N1-K1-O2 94,2 (3); O3-K1-O2 96,7 (4); O1-K1-N4 129,5 (3); N1-K1-N4 45,4 (3); O3-K1-N4 10,3 (3); O2-K1-N4 122,5 (3); O1-Ir1-N4 81,6 (3).

In der Verbindung **10** koordiniert das Iridiumatom Ir1, im Gegensatz zum Ausgangskomplex **8c** (siehe 4.3), über das N4-Atom der Amidofunktion und das O1-Atom der Alkoholatfunktion unter Ausbildung eines Fünfringchelats an den Liganden.

Die Hauptfunktion der Base ist demnach die Deprotonierung der Hydroxygruppe, wodurch das Sauerstoffatom zur Koordination am Metallzentrum befähigt wird und zur Bildung eines Iridium-Amido-Alkoxokomplexes führt, indem das zentrale Metallatom (Iridium) allein durch den chiralen Aminoalkohol-Rest stabilisiert wird, so dass das Chiralitätszentrum näher an das

Iridiumzentrum rückt. Für die enantioselektive Katalyse ist Chiralität in unmittelbarer Nähe des Metallzentrums, an dem Bindungen gebildet und/oder gespalten werden, von entscheidender Bedeutung,<sup>[114]</sup> da sich hierdurch eine definierte Orientierung des Substrates am Katalysezentrum erzwingen lässt.<sup>[115]</sup>

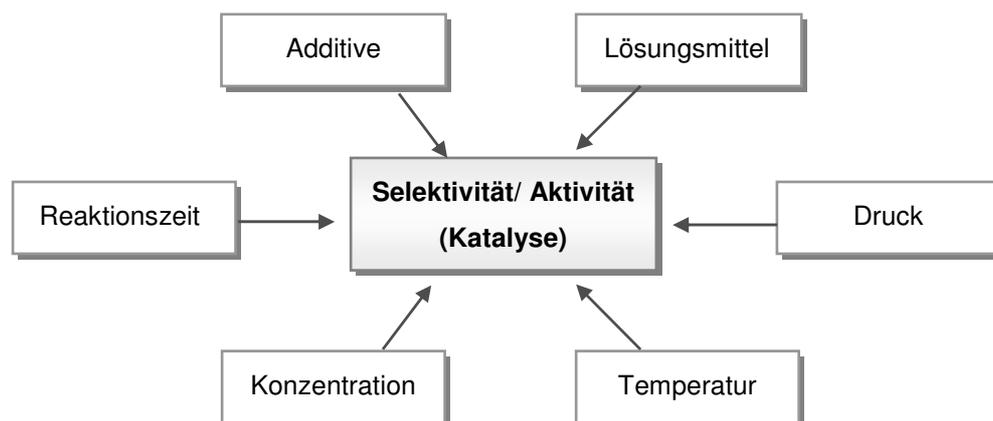
Das Kaliumatom ist unter Ausbildung eines gespannten  $\eta^2$ -N,N-Bindungsmodus an das N1-Atom des Imidazolrings und das N4-Atom der Amidofunktion koordiniert und wird durch die zusätzliche Bindung der deprotonierten OH-Funktion sowie von zwei THF-Molekülen stabilisiert. Der, gegenüber der Bindungslänge N4-K1 von 3,313 Å deutlich kürzere Bindungsabstand N1-K1 von 2,748 Å spricht zudem für einen lokalisierten Bindungsmodus. Durch die zusätzliche Koordination des Lewis-sauren Alkalimetallions an das Ir-N4-Atom kann es indirekt zu einer Erniedrigung der Elektronendichte am Ir-Zentrum kommen, was die nachfolgende heterolytische H<sub>2</sub>-Spaltung, sowie Übertragung von Wasserstoff durch Bildung einer Amin-Hydrid-Spezies wesentlich erleichtern würde.<sup>[101, 102]</sup> Eine Anlagerung des Ketones in der äußeren Koordinationssphäre des Iridiumatoms wäre dann, wie für das etablierte *Noyori*-System, durch Bildung eines sechsgliedrigen Übergangszustandes mit alternierenden Partialladungen möglich (siehe 2.2).

Ausgehend von der molekularen Struktur der heterobimetallischen Katalysatorspezies **10** lässt sich nun eine Erklärung für die Notwendigkeit einer kaliumhaltigen Base geben und die gesteigerte Katalysatorleistung verstehen, die es im weiteren Verlauf der Arbeit zu optimieren galt.

### 5.2.2 Optimierungsexperimente

Das „fine-tuning“ katalytisch gesteuerter Reaktionen lässt sich aufgrund der ausgesprochen hohen Empfindlichkeit metallorganischer Komplexverbindungen gegenüber veränderten Katalysebedingungen, neben der Zugabe achiraler Additive durch gezielte Variation der Reaktionsparameter bewerkstelligen.<sup>[108, 116]</sup> Die zu beobachtenden Abhängigkeiten der Katalysatorperformance erlauben dann auch (teilweise) Rückschlüsse auf die molekularen Abläufe während der Reaktion.

Zur Optimierung des Katalysesystems **8c** wurde der in Abb. 27 dargestellte Parameterraum herangezogen und dessen Einfluss in einer Vielzahl von aufeinander aufbauenden Experimenten gescreent.



**Abb. 27:** Untersucher Parameterraum mit Einfluss auf Aktivität und Selektivität.

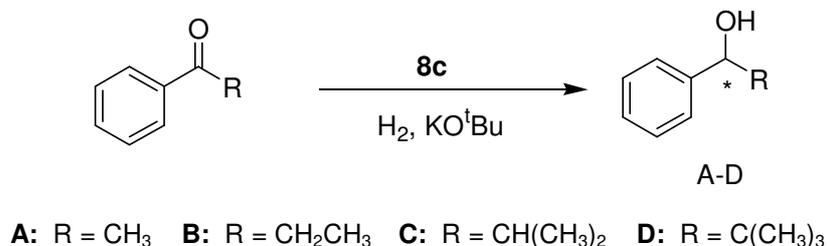
### 5.2.2.1 Einfluss von Additiven

Verbunden mit dem Ziel einer enantiomerenreinen Umsetzung von Propiophenon zum sekundären Alkohol wurde in den ersten Experimenten zunächst der Einfluss eines weiteren Additivs auf die selektive Arbeitsweise von **8c** untersucht.

#### a) Co-Substrat

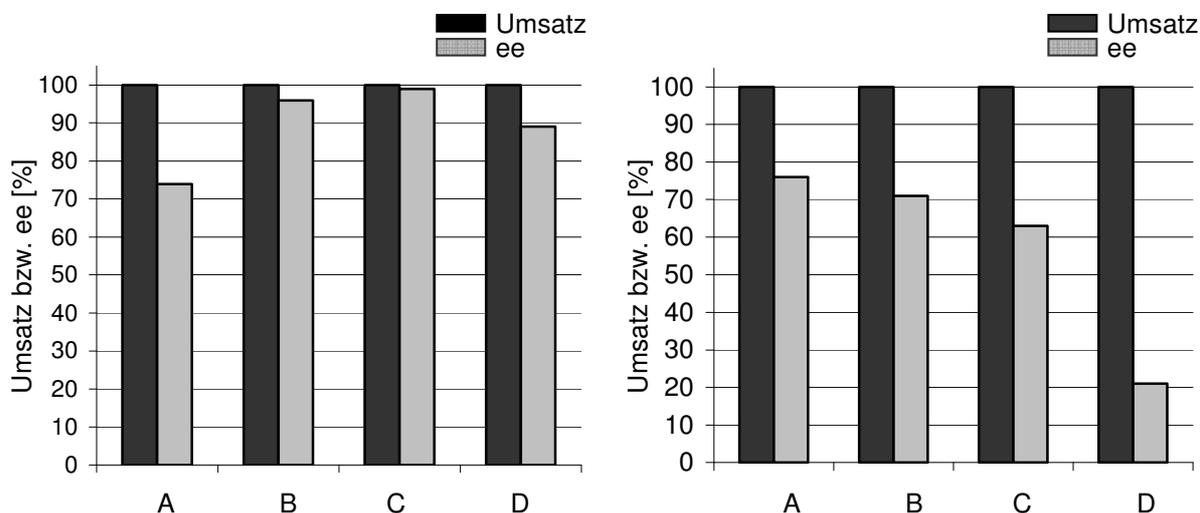
Die positive Wirkung eines additiven Ketons (Co-Substrat) hatte sich im Verlauf einiger Vorversuche abgezeichnet, die zur Evaluierung der Substratbreite von **8c** in der asymmetrischen C=O-Reduktion dienten.<sup>[107]</sup>

Für ein schnelleres, breites Substratscreening wurden hier Ketone mit unterschiedlichem sterischen Anspruch parallel in einem Multisubstratansatz umgesetzt (Schema 9). Ein Analytikprotokoll, welches eine gleichzeitige Bestimmung von Umsatz sowie Enantiomerenüberschuss für alle getesteten Substrate ermöglicht, konnte bereits erfolgreich erarbeitet werden.<sup>[107, 117]</sup>



**Schema 9:** Hydrierung von Acetophenon (A), Propiophenon (B),  $\alpha$ -Methylpropiophenon (C) und 2,2-Dimethylpropiophenon (D).

Die sog. „one pot“-Hydrierung erfolgte unter den gleichen Voraussetzungen wie die Einzelerperimente (KO<sup>t</sup>Bu, 48 h, 20 bar H<sub>2</sub>) und zeigte eine herausragende Fähigkeit von **8c** zur expliziten Differenzierung zwischen den unterschiedlich substituierten Alkylarylketonen (Abb. 28 links).



**Abb. 28:** Hydrierung verschiedener Arylketone, links „one-pot“- und rechts „single-run“-Experimente (0,05 mol% **8c** pro Substrat, KO<sup>t</sup>Bu, 48 h, 20 bar, RT, THF).

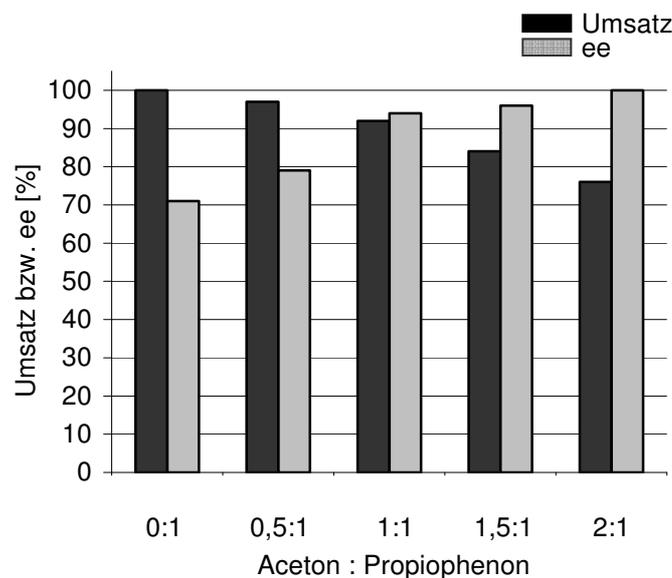
Bei einer Katalysatorkonzentration von 0,05 mol% war es möglich, die vier verschiedenen Ketone nebeneinander mit guten ee-Werten im Bereich von 74-99 % quantitativ zum korrespondierenden sekundären Alkohol umzusetzen. Für das Modellsubstrat Propiophenon (B) (vgl. 5.2.1) konnte zudem die bislang beste Umsetzung mit einer Selektivität von 96 % beobachtet werden.

Die zum Vergleich durchgeführten Einzelerperimente ergaben allerdings in dieser Untersuchungsreihe ein anderes Bild (Abb. 28 rechts). Während das Katalysesystem das einfache Substrat Acetophenon (A) mit einer erhöhten Selektivität (76 %) zu hydrieren vermag, wurden für die sterisch anspruchsvolleren Derivate weitaus niedrigere ee-Werte (B 71 %, C 63 %, D 21 %) verzeichnet. Im Gegensatz zur „one-pot“-Hydrierung zeigte **8c** in den Einzelversuchen eine Abhängigkeit seiner Leistungsfähigkeit vom unterschiedlichen sterischen Anspruch der getesteten Substrate.

Es wird angenommen, dass Acetophenon (A) welches in den Einzelerperimenten mit ähnlich guten Enantioselektivitäten hydriert werden konnte, bei der „one-pot“-Hydrierung als Steuersubstrat für die höher substituierten Derivate fungiert, und dadurch die Induktion von Chiralität erleichtert.

Auch ein einfacheres, kostengünstigeres sowie kommerziell in größeren Mengen erhältliches Alkylketon wie Aceton sollte daher die Funktion als Steuersubstrat übernehmen können und zur gewünschten Steigerung der Enantioselektivität im Einzelversuch führen.

Die hierzu durchgeführten Hydrierversuche erfolgten unter Verwendung von  $\text{KO}^t\text{Bu}$  im Überschuss und bei verschiedenen Verhältnissen von Aceton zu Propiophenon (Abb. 29).



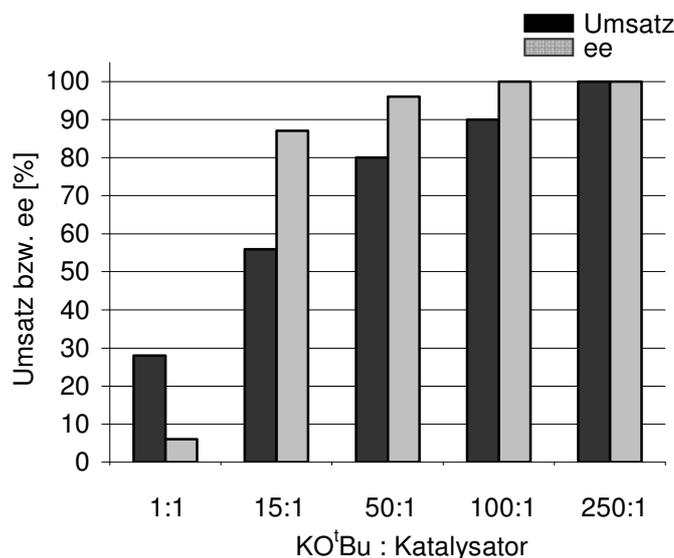
**Abb. 29:** Screening der Menge an Co-Substrat (0,05 mol% **8c**,  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , 48 h, 20 bar, RT, THF).

Im Vergleich mit den vorherigen Resultaten war auch bei Verwendung des einfachen Co-Substrates eine Verbesserung der Enantioselektivität zu beobachten. Durch stufenweise Erhöhung der Acetonmenge konnten ee-Werte im Bereich von 80-99 % erzielt werden, bei gleichzeitiger Abnahme der Katalysatoraktivität. Ein Verhältnis Aceton zu Propiophenon von 2:1 ermöglichte hierbei eine enantiomerenreine Reduktion des Testsubstrates mit einem Umsatz von 75 %.

Die erzielten Resultate lassen hier auf eine konkurrierende, parallel verlaufende Hydrierung von Aceton und des Modells substrates Propiophenon schließen. Dabei könnte die Reduktion des einfachen Alkylketons Aceton eine Herabsetzung der Umsatzgeschwindigkeit des Arylketons Propiophenon bewirken. Dadurch das Aceton in Konkurrenz zu Propiophenon hydriert wird erfolgt die Reduktion des Alkylarylketones zwar langsamer aber dafür selektiver was im Einklang mit dem erniedrigten Umsatz von 75 % und dem erzielten Enantiomerenüberschuss von > 99 % steht.

**b) Additiv KO<sup>t</sup>Bu**

Die erniedrigte Katalysatoraktivität bei Verwendung von Aceton (Abb. 29) führte in den anschließenden Experimenten zur Ermittlung der für eine quantitative Umsetzung nötigen und bis dato undefinierten Menge des Additivs KO<sup>t</sup>Bu (Abb. 30).



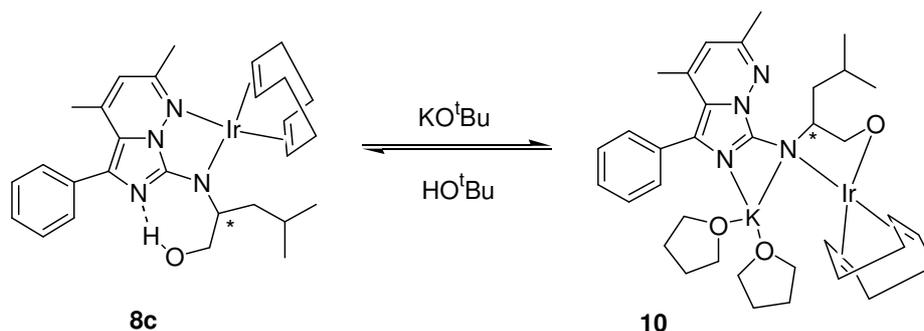
**Abb. 30:** Screening der KO<sup>t</sup>Bu-Menge (0,05 mol% **8c**, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar, RT, THF).

Eine effiziente sowie selektive Umsetzung zum optisch aktiven 1-Phenylpropanol wurde hierbei ausschließlich unter Verwendung eines Überschusses an KO<sup>t</sup>Bu beobachtet. Bei Zugabe einer stöchiometrischen Menge der alkalimetallhaltigen Base konnte hingegen nur eine geringe sowie kaum selektive Umsetzung erzielt werden.

Die Erhöhung der Basenmenge auf 50 Äquivalente, bezogen auf die Menge des Katalysators **8c**, brachte einen guten Umsatz von 80 % und einen ee-Wert von 96 % hervor.

Durch Verwendung eines 250-fachen Überschusses an KO<sup>t</sup>Bu konnte schließlich bei einer Katalysatorkonzentration von 0,05 mol% und einem Verhältnis Aceton zu Propiophenon 2:1 eine enantiomerenreine sowie quantitative Transformation des gewählten Testsubstrates erreicht werden.

Die erzielten Resultate lassen hier das Vorliegen des in Schema 10 gezeigten Gleichgewichtes vermuten, das sich durch Verwendung eines Überschusses des Additivs zugunsten von **10** verschieben lässt.



**Schema 10:** Gleichgewicht zwischen dem Präkatalysator **8c** und der durch  $\text{KO}^t\text{Bu}$  aktivierten Spezies **10**.

Der, durch die von **10** katalysierte Reduktion entstehende Alkohol kann eine Konkurrenzreaktion mit  $\text{KO}^t\text{Bu}$  eingehen.

Somit steht vermutlich erst ab diesem Katalysator-Additiv-Verhältnis (1:250) eine genügend große Menge der bimetallicen Spezies **10** zur Verfügung, so dass die Reaktion mit einer ausreichend hohen Katalysegeschwindigkeit ablaufen kann und eine quantitative wie enantiomerenreine Umsetzung ermöglicht wird.

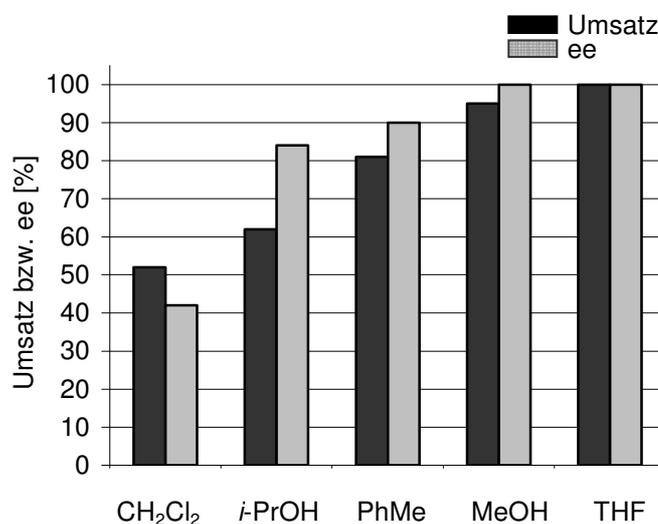
### 5.2.2.2 Einfluss weiterer Reaktionsparameter

In den nachfolgenden Screeningexperimenten wurde der Einfluss der verschiedenen Reaktionsparameter wie z.B. Lösungsmittel oder Reaktionszeit, die oft nicht unabhängig voneinander auf den Katalyseverlauf einwirken, untersucht.<sup>[118]</sup>

#### a) Lösungsmittel

Für den Erfolg einer katalytisch gesteuerten Umsetzung spielt vor allem die Wahl des Reaktionsmediums eine entscheidende Rolle,<sup>[119]</sup> da sowohl die einzelnen Reaktionskomponenten (Katalysator, Substrat, Additive) als auch der verwendete Wasserstoff in Abhängigkeit vom verwendeten Reaktionsmedium unterschiedliche Löslichkeiten aufweisen. Um den Einfluss verschiedenartiger Lösungsmittel auf den Katalyseverlauf abschätzen zu können, wurden entsprechende Stammlösungen von **8c** in unterschiedlich polaren ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH, THF, *i*-PrOH) und unpolaren (PhMe) Solventien angefertigt und unter sonst gleich bleibenden Bedingungen in der gewählten Testreaktion eingesetzt.

Die in Abb. 31 zusammengefassten Resultate des Lösungsmittelscreenings zeigen dabei deutlich eine Abhängigkeit der Katalysatorproduktivität von den Eigenschaften der verwendeten Solventien.



**Abb. 31:** Screening des Lösungsmittels (0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar, RT).

In einem nicht koordinierenden Lösungsmittel wie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> induzierte das Katalysesystem die Bildung des optisch aktiven Alkohols nur mit einer mäßigen Ausbeute und einem niedrigen ee-Wert von 42 %.

Bei Verwendung von *i*-PrOH wurde eine höhere Enantioselektivität von 84 % beobachtet, wengleich der Reaktionsumsatz bei moderaten 62 % lag. Das aprotische Lösungsmittel Toluol bewirkte in der Hydrierung von Propiophenon einen guten Umsatz mit einer Selektivität von 90 %.

Mit MeOH und THF konnte in dieser Untersuchungsreihe die mit Abstand besten Ergebnisse hinsichtlich Aktivität und Enantioselektivität erzielt werden. Eine Erklärung für diese Resultate findet sich in der hervorragende Löslichkeit von Katalysator, Substrat und Additiven in diesen beiden Solventien.

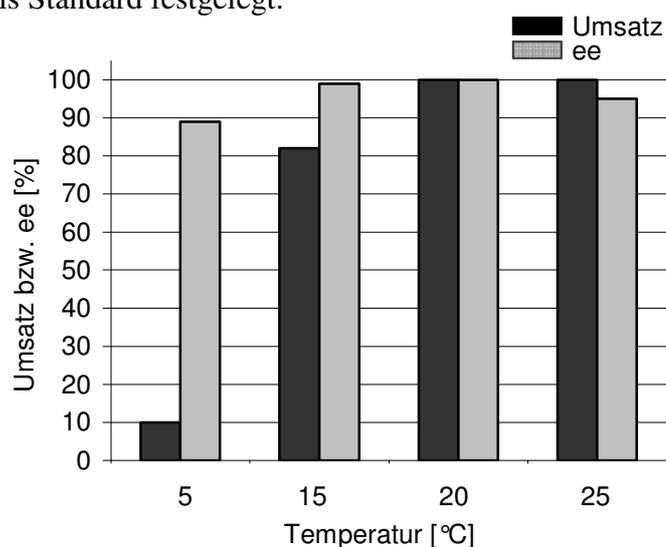
Für THF dürfte diese Beobachtung zudem mit der Fähigkeit zusammenhängen, als zusätzlicher Ligand an das Katalysatorsystem zu koordinieren, und dadurch katalytisch wichtige Übergangszustände zu stabilisieren (siehe KO<sup>t</sup>Bu aktivierte Spezies, Schema 8).

**b) Temperatur**

Unter Verwendung von THF als Lösungsmittel wurde nachfolgend der Einfluss der Reaktionstemperatur untersucht, die im Bezug auf die Energiebilanz ein wichtiges Kriterium für eine Reaktion darstellt.<sup>[81]</sup>

Die im Standardsystem bei verschiedenen Temperaturen erzielten Ergebnisse sind in Abb. 32 dargestellt, wobei sich die maximale Reaktivität bei Raumtemperatur (20 °C) beobachten lässt. Eine Erniedrigung der Temperatur um 5 °C führte, infolge der verlangsamten Reaktionsgeschwindigkeit, zu einer Aktivitätseinbuße (82 %), bei nahezu gleich bleibend hoher Enantioselektivität.

Durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 25 °C wurde hingegen eine Erniedrigung des Enantiomerenüberschusses sichtbar, was auf eine Beschleunigung der Reaktion schließen lässt. Für die nachfolgenden Hydrierungsansätze wurde aufgrund dieser Ergebnisse ein Arbeiten bei Raumtemperatur als Standard festgelegt.

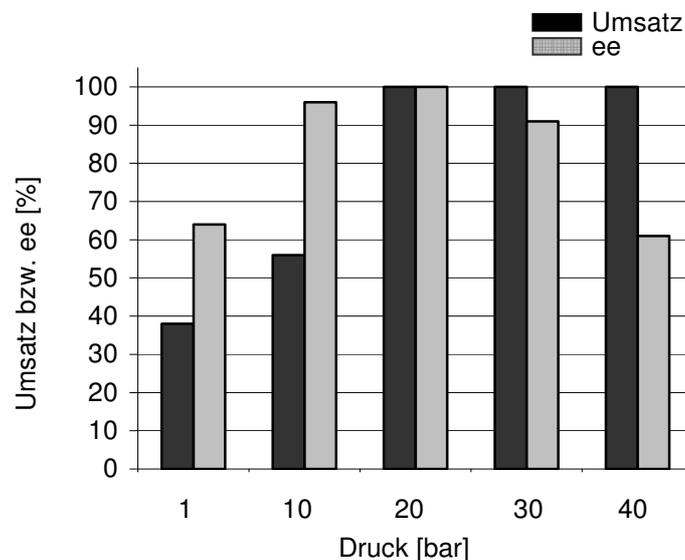


**Abb. 32:** Screening der Reaktionstemperatur (0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar).

**c) Druck**

Neben der Temperatur ist der Wasserstoffdruck ein sehr wichtiger Faktor. Unterschiedliche Drücke sind korrelierbar zu unterschiedlichen Wasserstoffkonzentrationen in der Reaktionslösung, was wiederum zu unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten führen kann. Zur Optimierung des H<sub>2</sub>-Drucks für einen verfahrenstechnisch unproblematischen Transfer des neuartigen phosphorfreen Katalysesystems in den industriellen Maßstab, war es daher von Interesse den Einfluss der Druckänderung auf die Produktbildung zu untersuchen.

Die übrigen Reaktionsbedingungen wurden zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse konstant gehalten (Abb. 33).

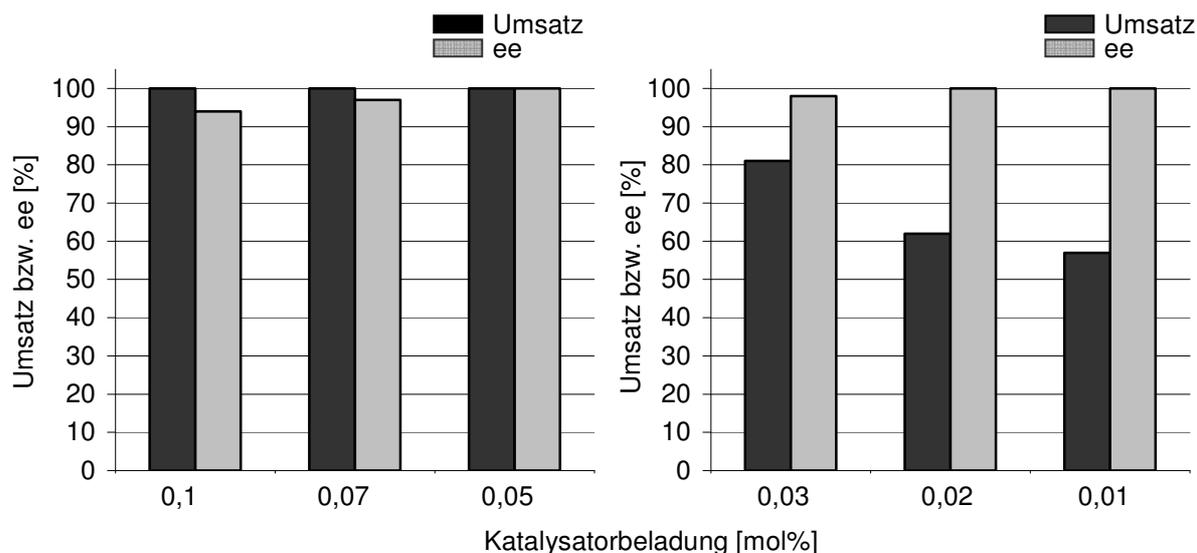


**Abb. 33:** Screening des H<sub>2</sub>-Druckes (0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h).

Die Auftragung der erzielten Umsätze bzw. Enantiomerenüberschüsse gegen den Druck zeigt hier eine deutliche Abhängigkeit der Katalysatorproduktivität vom Wasserstoffdruck und damit, wie beim Temperaturscreening (siehe Abb. 32) bereits beschrieben, eine Abhängigkeit von der Reaktionsgeschwindigkeit. Hohe Drücke führen zu einer Beschleunigung der Testreaktion, da dadurch die Konzentration des Wasserstoffs in der Lösung erhöht wird, während bei niedrigen H<sub>2</sub>-Drücken eine verlangsamte Umsetzung beobachtet wurde. Für eine hocheffiziente sowie enantioselektive Hydrierung hat sich hierbei ein Wasserstoffdruck von 20 bar als ideal herausgestellt.

#### **d) Konzentration**

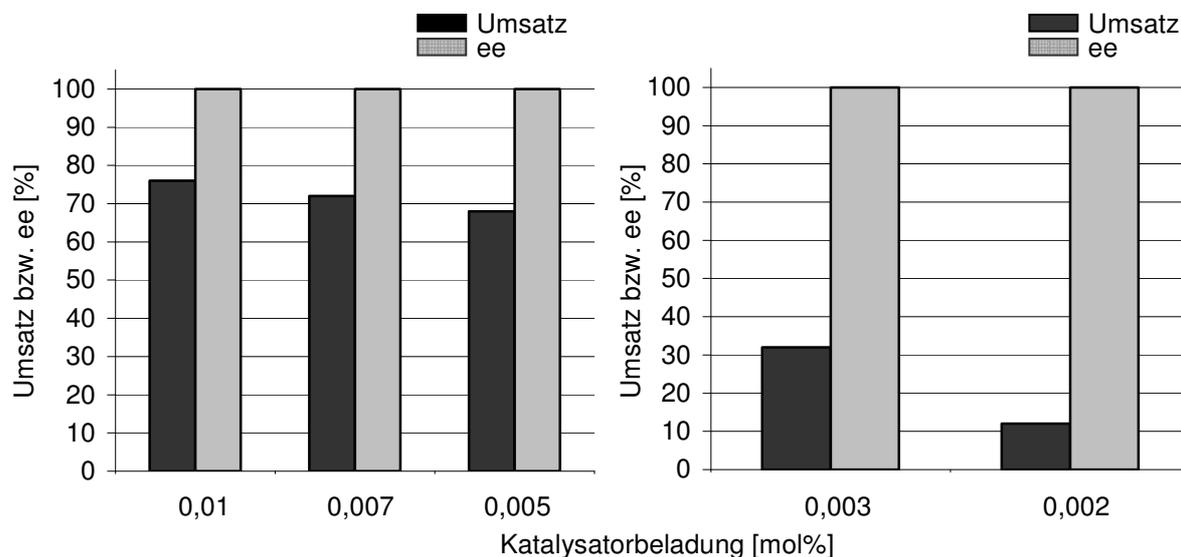
Zur Verifizierung der Katalysatorstabilität, die für eine mögliche großindustrielle Anwendung maßgebend sein kann,<sup>[81]</sup> wurden Experimente mit verschiedenen Verhältnissen von Katalysator zu Substrat durchgeführt und deren Auswirkung auf die Produktbildung untersucht. Unter Verwendung der idealen Reaktionsparameter (KO<sup>t</sup>Bu, Aceton, RT, 20 bar, THF) und nach einer Reaktionszeit von 24 h konnten für Konzentrationen im Bereich von 0,1-0,05 mol% vollständige Umsetzungen beobachtet werden. Eine enantiomerenreine Reduktion lieferte das neuartige Katalysatorsystem im Rahmen dieser anfänglichen Studien bei einer Katalysatorbeladung von 0,05 mol%, was einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:2000 entspricht (Abb. 34 links).



**Abb. 34:** Screening der Katalysatorkonzentration von **8c** (Reaktionsdauer links **24 h** und rechts **48 h**).

Eine Erniedrigung der Katalysatorkonzentration (Abb. 34 rechts) erforderte für eine akzeptable Umsetzung von Propiophenon eine längere Laufzeit und bewirkte bei 0,01 mol% einen moderaten Umsatz von 57 %.

Dabei konnte durch eine weitere Erhöhung der Reaktionsdauer auf 72 h nochmals eine Verbesserung des Umsatzes ohne Beeinflussung der Enantioselektivität erzielt werden (Abb. 35 links).



**Abb. 35:** Screening der Katalysatorkonzentration von **8c** (Reaktionsdauer links **72 h** und rechts **96 h**).

Durch eine Verlängerung der Katalysedauer auf 96 h konnte im Rahmen dieser Untersuchungen eine Erniedrigung der Katalysatorkonzentration bis auf 0,002 mol% (Katalysator-Substrat-

Verhältnis = 1:50 000) realisiert werden (Abb. 35 rechts), was für eine exzellente Langzeitstabilität des Katalysesystems spricht und daher eine Verbesserung des eher moderaten Umsatzes von 12 % bei einer noch längeren Laufzeit erwarten lässt.

### *e) Reaktionszeit*

Die Untersuchung des zeitlichen Reaktionsverlaufs, sollte genauen Aufschluss über die Reaktionsdauer sowie die Entwicklung des Enantiomerenüberschusses geben.

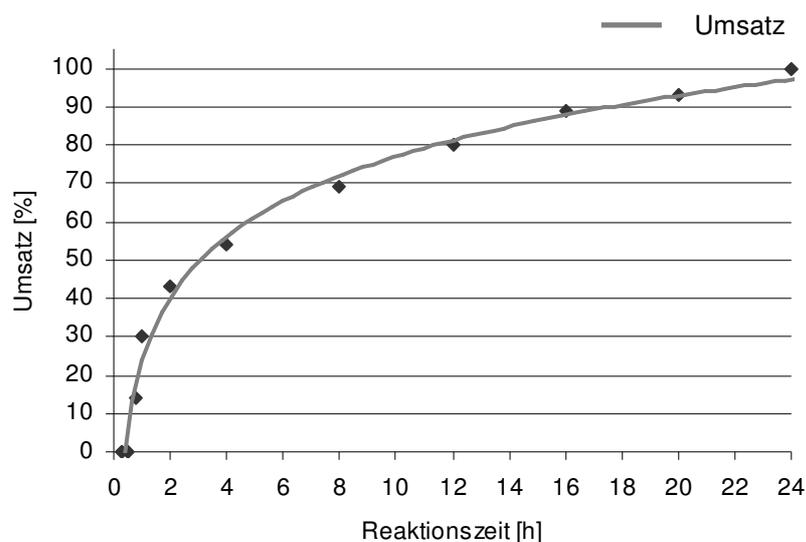
Unter Verwendung der optimalen Parameter (250 eq. KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon= 2:1, RT, 20 bar, THF) wurden hierfür verschiedene Hydrieransätze nebeneinander durchgeführt, nach definierten Zeitintervallen beendet und deren Zusammensetzung mittels chiraler Gaschromatographie analysiert. Zur Gewährleistung größtmöglicher Vergleichbarkeit der Ergebnisse erfolgten die einzelnen Hydrierungsreaktionen unter Verwendung einer vorgefertigten Stammlösung aus 0,05 mol% Katalysator, Substrat sowie Additiven und unter Anwendung einer Wasserstoffstandleitung mit Druckregelventil zur exakten Einstellung des H<sub>2</sub>-Druckes.

Nach einer gesamten Reaktionsdauer von 24 h wurden die erhaltenen Ergebnisse als Funktion der Zeit graphisch dargestellt, um eine Aussage über den kinetischen Verlauf der Produktbildung treffen zu können.

Die in Abb. 36 dargestellte zeitliche Abhängigkeit gibt dabei nach einer Induktionsperiode von 0,75 h in der nur 14 % Produkt entstanden sind, einen schnellen Anstieg im Bereich von 2 h zu erkennen. Nach dieser Zeit beträgt der Anteil an 1-Phenylpropanol des entsprechenden Hydrieransatzes bereits 43 %. Mit steigender Reaktionsdauer wird, aufgrund der sich erniedrigenden Substratkonzentration, eine Verlangsamung der Reaktion sichtbar, die bei einer Reaktionsdauer von 8 h zu einer Umsatzerhöhung von 26 % führt.

Eine vollständige Umsetzung des gewählten Testsubstrates konnte für den Reaktionsansatz nach 24 h beobachtet werden, was für eine ausgesprochen hohe Aktivität des Katalysators unter den gegebenen Bedingungen spricht und auf die Optimierung entscheidender Parameter, wie z.B. der Basenmenge, zurückgeht.

Die aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildeten Enantiomerenüberschüsse blieben mit einsetzender Katalysatoraktivität für den gesamten Reaktionszeitraum konstant hoch (> 99 %), was für eine exzellente Selektivität des Katalystorsystems spricht.



**Abb. 36:** Zeitliche Abhängigkeit der Produktbildung (0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1).

Eine Bestimmung der spezifischen Drehwerte mittels Polarimetrie ermöglichte darüber hinaus eine Aussage über die Konfiguration der gebildeten Produkte (Tabelle 3).

Unter Verwendung des (*S*)-konfigurierten Liganden **6c** katalysierte das System die Umsetzung zum enantiomerenreinen (*R*)-(+)-1-Phenylpropanol, während die Zugabe des (*R*)-Liganden ausschließlich zum (*S*)-(-)-Enantiomer führte.

**Tabelle 3** Spezifische Drehwerte.

Eintrag <sup>(a)</sup>	Verbindung	$[\alpha]_d^{20}$	c [g/ 100 mL]
1a	( <i>S</i> )-Ligand <b>6c</b>	- 85.0	0.001
1b	( <i>R</i> )-1-Phenylpropanol	+ 38.6	0.04
2a	( <i>R</i> )-Ligand <b>6c</b>	+ 83.0	0.001
2b	( <i>S</i> )-1-Phenylpropanol	- 37.8	0.04

(a) Lösungsmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

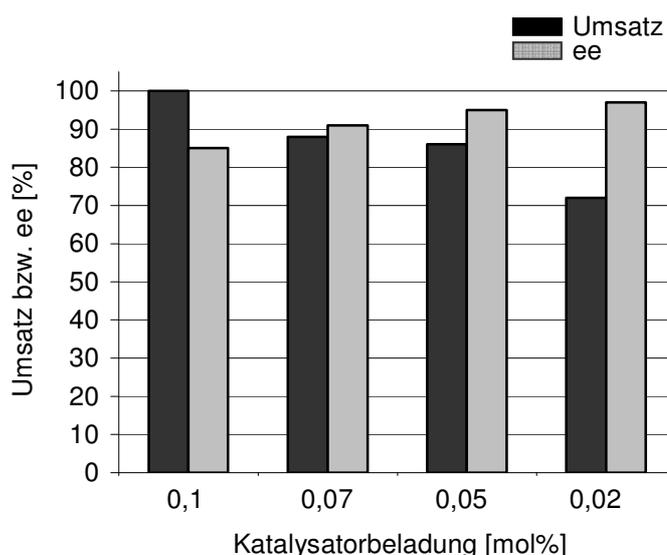
Durch die Verwendung der unterschiedlich konfigurierten Katalysatorsysteme **8c** lässt sich zudem die industrielle Forderung nach einer gezielten selektiven Verwendbarkeit beider enantiomerer Liganden zur Darstellung beider Enantiomere einer pharmakologisch relevanten chiralen Verbindung erfüllen.<sup>[81]</sup>

### f) lösungsmittelfreie Hydrierung

Da sich die Amido-Hydroxy-Komplexe durch eine hervorragende Löslichkeit in einer Vielzahl von Solventien auszeichnen, war es über die Untersuchung der Standardparameter hinaus von besonderem Interesse Versuche zur lösungsmittelfreien Katalyse durchzuführen.<sup>[119, 120]</sup>

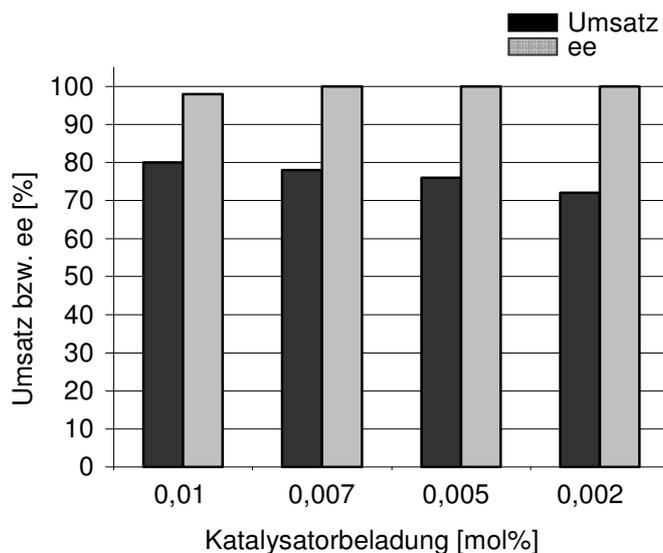
Die Stammlösung von **8c** wurde hierfür in Propiophenon angesetzt und anschließend die Katalysatorkonzentration durch Zugabe von weiterem Substrat eingestellt. Die nach einer Reaktionszeit von 48 h und ohne weitere Zugabe zusätzlicher Lösungsmittel erzielten Ergebnisse sind in Abb. 37 dargestellt.

Bei einer Katalysatorkonzentration von 0,05 mol% induzierte das lösungsmittelfreie System einen Umsatz von 86 % sowie einen Enantiomerenüberschuss von 95 %. Durch Erniedrigung der Katalysatorkonzentration auf 0,02 mol% konnte eine Erhöhung der Enantioselectivität von 95 % auf 98 % erzielt werden, was allerdings mit einer Abnahme der Aktivität von 86 % auf 72 % verbunden war.



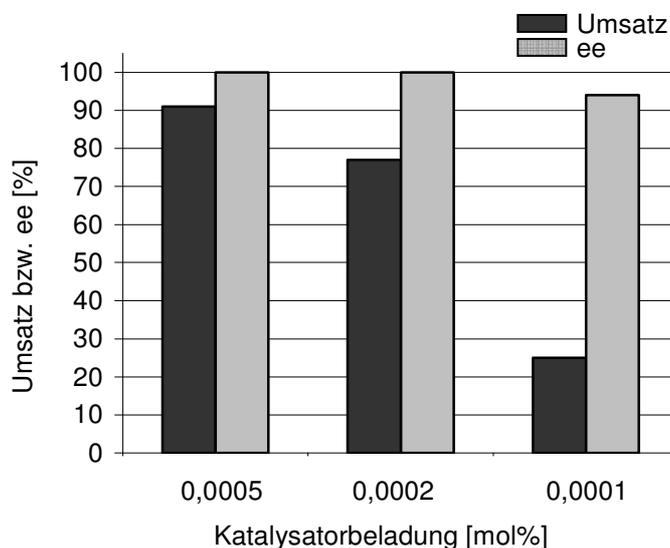
**Abb. 37:** Lösungsmittelfreie Hydrierung von Propiophenon (**8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton:Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar, RT).

Zur Optimierung der lösungsmittelfreien Hydrierung wurden daher Versuche mit niedrigeren Katalysatorkonzentrationen und längerer Reaktionsdauer durchgeführt. Zudem sollte sich im Rahmen der lösungsmittelfreien Katalyse eine Erniedrigung des Co-Substrat-/Substrat-Verhältnisses begünstigend auf die Produktivität von **8c** auswirken.



**Abb. 38:** Lösungsmittelfreie Hydrierung von Propiophenon (**8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton:Propiophenon **1:1**, **72 h**, 20 bar, RT).

Unter Verwendung eines Verhältnisses Aceton zu Propiophenon von 1:1 konnte nach einer Laufzeit von 72 h eine enantiomerenreine Transformation erzielt werden, die bei einer Katalysatorkonzentration von nur 0,005 mol% einen guten Umsatz von 76 % hervorbrachte.



**Abb. 39:** Lösungsmittelfreie Hydrierung von (**8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton:Propiophenon **0.25:1**, **504 h**, 40 bar, RT).

Durch eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit auf 504 h und unter Erniedrigung der Acetonmenge auf 0,25 Äquivalente sowie bei einem Druck von 40 bar war es in der lösungsmittelfreien Katalyse schließlich möglich eine enantioselektive Umsetzung des Testsubstrates mit einer Katalysatorbeladung von nur noch 0,0001 mol% zu realisieren (Abb.

39). Neben einer ausgesprochen hohen Langzeitstabilität spricht dieses Resultat für eine herausragende Leistungsfähigkeit von **8c**.

Zur genauen Beurteilung der Katalysatoreffizienz wurden für **8c** zusätzlich die Umsatzfrequenz (TOF) als Maß für die Katalysatorgeschwindigkeit und die Umsatzzahl (TON) als Kenngröße für die Katalysatorbeständigkeit bestimmt. Als Berechnungsgrundlage diente die lösungsmittelfreie Hydrierreaktion mit 0,0001 mol% und einer Reaktionsdauer von 504 h, die für **8c** eine Umsatzfrequenz von 548 h<sup>-1</sup> sowie eine Umsatzzahl von 276 000 ergab. Diese Werte spiegeln damit eine hohe Katalysatoreffizienz wider die den neuartigen Katalysator für industrielle Applikationen, aus denen hochwertige Produkte hervorgehen, sehr interessant macht (siehe 2.3).<sup>[82, 83, 118]</sup>

### 5.2.3 Fazit

In den anfänglichen Studien zur Leistungsfähigkeit von **8c** hat sich der neuartige, phosphorfreie Iridiumkomplex als ein hocheffizienter und –selektiv arbeitender Katalysator für die Hydrierung von Propiophenon (> 99 %, ee > 99%) ausgezeichnet.

Dabei ist die Zugabe von Additiven essenziell. Ohne sie zeigt der Katalysator nur geringe Aktivitäten und Selektivitäten. Unter Verwendung der metallorganischen Base KO<sup>t</sup>Bu (Additiv:Katalysator = 250:1) und des additiven Ketons Aceton (Aceton: Propiophenon = 2:1) konnte hingegen bei einer Katalysatorkonzentration von 0,05 mol% eine enantiomerenreine sowie quantitative Umsetzung zu 1-Phenylpropanol erzielt werden. Die verbesserte Katalysatorleistung bei Verwendung von KO<sup>t</sup>Bu lässt sich auf die Bildung eines bimetalischen Komplexes zurückführen, indem Iridium und Kalium synergetisch zusammenwirken.<sup>[108]</sup>

Durch ein Screening der verschiedenen Parameter konnte hier eine Reaktionsführung bei Raumtemperatur und einem H<sub>2</sub>-Druck von 20 bar sowie in THF als optimal ermittelt werden. Im Laufe dieser Untersuchungen zeichnete sich zudem eine hervorragende Langzeitstabilität des Katalysatorsystems ab, welche ein Arbeiten bei Konzentrationen < 0.005 mol% ermöglicht. Darüber hinaus erlaubt die ausgezeichnete Löslichkeit von **8c** auch eine effiziente lösungsmittelfreie Katalyse, die gegenüber einer Katalysereaktion in organischen Lösungsmitteln ökonomische sowie ökologische Vorteile aufweist und eine leistungsfähige Alternative darstellt.<sup>[23, 121]</sup>

Die beschriebenen Ergebnisse der Leistungsstudien weisen hierbei auf ein großes Potential für die asymmetrische Ketonhydrierung hin und zeigen eine hocheffektive Arbeitsweise des Katalysesystems **8c**, die nachfolgend durch systematische Studien zur Struktur-Wirkungsbeziehung genauer untersucht werden sollte. Diese Untersuchungen sind nicht nur notwendig, um Einblicke in den Mechanismus und die Bedeutung der einzelnen Strukturelemente für Aktivität sowie Selektivität zu gewinnen, sie sind auch im Hinblick auf eine mögliche Umgehung des bestehenden Patentschutzes interessant.<sup>[89]</sup>

### 5.2.4 Untersuchungen zur Struktur-Wirkungsbeziehung

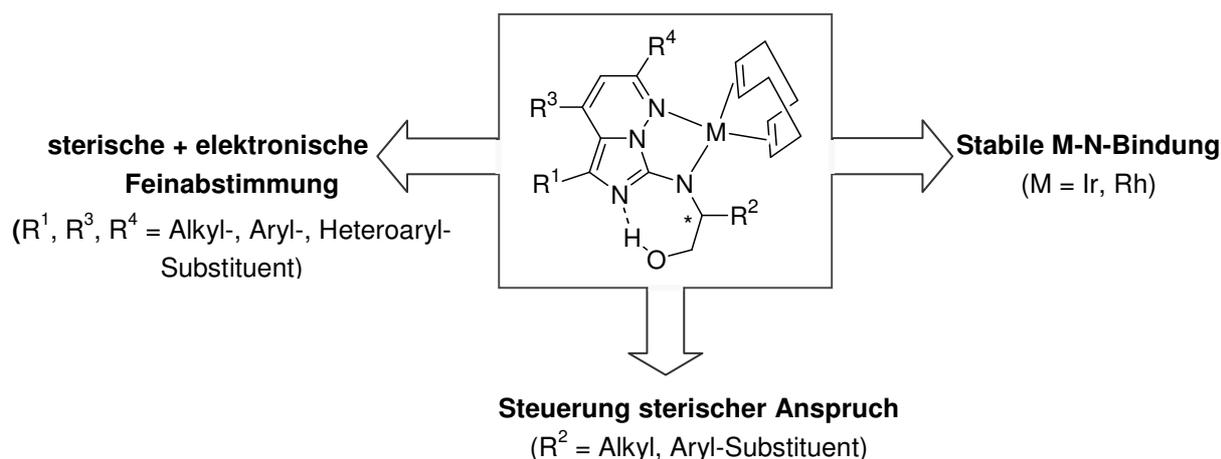
Die Erforschung der Struktur-Wirkungsbeziehung stellt eines der primären Ziele der modernen Katalysatorforschung dar und basiert auf dem Screening unterschiedlicher Katalysatorsysteme zur Identifizierung geeigneter Leitstrukturen.

Eine definierte Beeinflussung der Koordinationsgeometrie lässt sich durch Variation des beteiligten Metalls sowie des Liganden bewerkstelligen. Durch eine geeignete Kombination aus Steuerligand und katalytisch aktivem Metallzentrum können oftmals Komplexe mit einer außergewöhnlichen Koordinationsgeometrie aufgebaut werden. Diese wirkt sich wiederum auf die Stereochemie der Reaktionsprodukte aus und trägt daher maßgeblich zum Erfolg der gewählten Katalysatorreaktion bei.<sup>[23, 122]</sup>

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelten Katalysatorsysteme **8** bestehen aus mehreren Komponenten, welche eine Veränderung des sterischen Anspruchs sowie des Donorverhaltens nach dem Baukastenprinzip erlauben und damit einen einfachen Zugang zu einer Vielzahl an Derivatisierungen ermöglichen.

Das heterobizyklische Grundgerüst, ein Imidazo[1,5-*b*]pyridazin, kann dabei an vier verschiedenen Stellen variiert werden (Abb. 40). Durch Verwendung optisch aktiver  $\beta$ -Aminoalkohole lässt sich im Zuge der beschriebenen Eintopfreaktion (siehe 4.2) die chirale Information an Position 7 des Imidazo[1,5-*b*]pyridazins einführen und auch gezielt modifizieren.

In Position 2, 4 und 5 können, ausgehend von den gewählten Synthesebausteinen, verschiedene Aryl-, Heteroaryl- oder Alkyl-Substituenten eingeführt, und somit die elektronischen sowie sterischen Eigenschaften des Amidoliganden **6** gesteuert werden.



**Abb. 40:** Variationsmöglichkeiten an amidohydroxysubstituierten Imidazo[1,5-*b*]pyridazinkomplexen.

Unter Anwendung dieses modularen Syntheseansatzes konnten bislang 360 verschiedene imidazo[1,5-*b*]pyridazinsubstituierte Derivate hergestellt werden, die dann *in situ* durch Reaktion mit einem Übergangsmetallalkoxid  $[M(OMe)(cod)]$  ( $M = Ir, Rh$ ) bis zu 720 Komplexe liefern können. Auf diese Weise wird eine große und modulare Komplexbibliothek zugänglich, die ein sehr schnelles und effizientes Screeningverfahren der verschiedenen Katalysatoren ermöglicht. Vor allem in der Pharmazie werden diese Methoden standardmäßig zur Findung von Leitstrukturen erfolgreich eingesetzt.<sup>[123]</sup>

#### 5.2.4.1 Variation des Steuerliganden

Eine der wichtigsten Einflussgrößen bei der Katalysatorgestaltung und der Aktivitäts- sowie Selektivitätssteuerung in der metallorganischen Katalyse stellt die Wahl der Liganden dar.<sup>[124]</sup> Die Eigenschaften und die damit verbundenen Anwendungsmöglichkeiten von Übergangsmetallkomplexen lassen sich in erheblichem Maße von den Liganden beeinflussen. Beispielsweise ist durch Variation des Liganden eine Steuerung der Löslichkeit sowie der Reaktivität des katalytisch aktiven Komplexes möglich.<sup>[122]</sup>

##### a) Variation des Substitutionsmusters

Das Substitutionsmuster katalytisch aktiver Komplexe, das durch gezielte Veränderungen eine Abstimmung der elektronischen und sterischen Eigenschaften auf bestimmte Aktivitäten ermöglicht, spielt vor allem für die Induktion von Chiralität eine entscheidende Rolle. Über den



hervorragenden ee-Wert von 97 % (Tabelle 4, Eintrag 4). Bei Verwendung des sterisch anspruchsvollen Derivates **8e** wurde hingegen ein erniedrigter Umsatz von 78 % und ein Enantiomerenüberschuss von 89 % erhalten (Tabelle 4, Eintrag 5).

Diese Resultate lassen auf das Vorliegen kooperativer Effekte zwischen dem Alkyl- bzw. Aryl-Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom sowie dem prochiralen Keton schließen und sprechen für eine maßgebliche Beteiligung des Restes R<sup>2</sup> bei der Induktion von Chiralität im Zielmolekül.

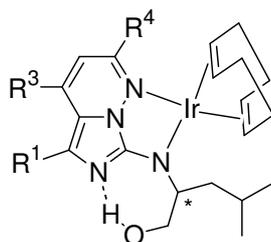
Darüber hinaus können die Substituenten am Imidazo[1,5-*b*]pyridazinring durch elektronische und sterische Einflüsse einen Beitrag zur enantioselektiven Hydrierung von Propiophenon leisten. Insbesondere im Rückrad gebundene Substituenten sind dafür bekannt, entscheidend die Eigenschaften des zentralen Metallatoms zu beeinflussen.<sup>[90]</sup>

In einem weiteren Screeningexperiment wurde daher der Einfluss der Substituenten am N-Heterobicyklus unter Verwendung der synthetisierten Derivate **8f-h** untersucht (Tabelle 5).

Wie aus den erzielten Ergebnissen zu entnehmen ist, zeigt eine Veränderung des Substitutionsmusters am Heterobicyklus keinen signifikanten Einfluß auf den selektiven Verlauf der Hydrierungsreaktion.

Mit den beiden Derivaten **8f** und **8g** konnte eine quantitative und enantiomerenreine Umsetzung des Testsubstrates erhalten werden (Tabelle 5, Eintrag 1 + 2). Betrachtet man die Resultate unter Verwendung von **8h**, so scheint der sterische Anspruch des Phenylrestes in Position R<sup>4</sup> zu groß zu sein, was eine optimale Koordination von Propiophenon am Metallzentrum behindert und somit zu einer Umsatzeinbuße von > 99 % auf 51 % führt (Tabelle 5, Eintrag 3).

Wie die beschriebenen Resultate zeigen, ist durch Variation der Substituenten im Ligandensystem **6**, die einen relativ geringen Einfluß auf den Enantiomerenüberschuss aufweisen, ein gezieltes Katalysatordesign und damit verbunden eine optimale Anpassung der Struktur an verschiedene Aktivitäten (Katalysereaktionen), Funktionalitäten (Substrate) sowie Eigenschaften möglich.

**Tabelle 5** Hydrierung von Propiophenon mit **8f-h**.

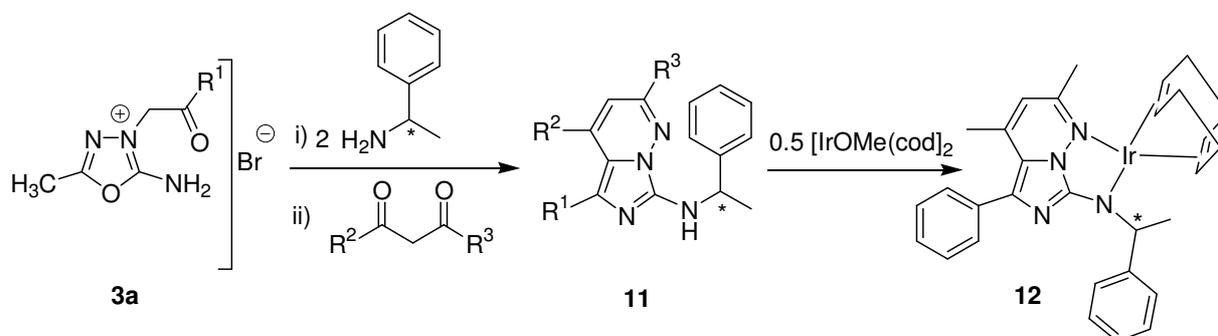
Eintrag <sup>(a)</sup>	Katalysator	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Umsatz [%]	ee [%]
1	<b>8f</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	> 99	> 99
2	<b>8g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	> 99	> 99
3	<b>8h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	51	89

(a) 0,05 mol% **8**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar, RT, THF.

### b) Variation der Funktionalität

Nachdem nun der Einfluss der Substitution an der Imidazo[1,5-*b*]pyridazineinheit sowie am asymmetrischen Kohlenstoffatom untersucht wurde, sollte im Folgenden die steuernde Funktion der Hydroxygruppe adressiert werden. Durch die Verwendung eines nicht-funktionalisierten Amins als chiralen Synthesebaustein sollte der Effekt der Substitution und damit die Bedeutung der funktionellen Gruppe für den enantioselektiven Verlauf der Hydrierungsreaktion untersucht werden.

Der hierfür benötigte chirale, aminsubstituierte Ligand **11** konnte analog zum Amido-Hydroxy-System **6** mit Hilfe der gleichen Synthesestrategie hergestellt (vgl. 4.2) und *in situ* mit [IrOMe(cod)]<sub>2</sub> zum Iridiumkomplex **12** umgesetzt werden (Schema 11).

**Schema 11:** Darstellung von **12**.

Da für die amidohydroxysubstituierten Komplexe **8** eine Aktivierung durch die Base KO<sup>t</sup>Bu und eine Verbesserung der Enantioselektivität bei Zugabe des Co-Substrates Aceton beobachtet werden konnte, wurden diese Additive auch in der Hydrierung mit dem amidosubstituierten Iridiumkomplex **12** verwendet.

Wie die in Tabelle 6 zusammengefassten Resultate zeigen, wurden durch den Übergang von einem Aminoalkohol zum optisch aktiven Amin deutliche Unterschiede in der Produktbildung herbeigeführt.

**Tabelle 6** Hydrierung von Propiophenon mit **12**.

Eintrag <sup>(a)</sup>	Base	Aceton : Propiophenon	Umsatz [%]	ee [%]
1	-	-	10	0
2	KO <sup>t</sup> Bu	-	97	0
3	KO <sup>t</sup> Bu	2:1	82	0

(a) 0,05 mol% **12**, 72 h, 20 bar, RT, THF.

Bei einer Reaktionszeit von 72 h wurde in allen Experimenten unter Verwendung von **12** eine racemische Umsetzung von Propiophenon zum sekundären Alkohol beobachtet. Durch Zugabe von KO<sup>t</sup>Bu konnte auch hier eine Verbesserung der Katalysatoraktivität von 10 % auf 97 % erzielt werden, wenngleich das System **12** nicht enantioselektiv arbeitet. Auch bei Verwendung von Aceton war keine stereoselektive Umsetzung von Propiophenon zum 1-Phenylpropanol zu beobachten.

Eine Erklärung für diese Resultate findet sich in der Bildung der bimetallichen Katalysatorspezies **10** ausgehend vom Präkatalysator **8c** und bei Verwendung von KO<sup>t</sup>Bu. Hier dient die Hydroxyfunktion zur Koordination des hydrieraktiven Metallzentrums Iridium, wodurch dieses näher an das Chiralitätszentrum rückt (siehe 5.2.1, Schema 8). Im Fall des verwendeten Iridiumkomplexes **12** ist eine derartige Funktion nicht vorhanden, so dass eine Funktionalisierung im Seitenarm des heterobizyklischen Grundgerüsts **6** für eine hoehenantioselektive Arbeitsweise als sehr notwendig erachtet werden kann.

## c) Variation des heterozyklischen Grundgerüsts

Wie schon erwähnt, nimmt das Koordinationsverhalten und damit die räumliche Anordnung der Liganden Einfluss auf die Eigenschaften des Metallkomplexes. Über die Donorstellen eines chelatisierenden Liganden lässt sich z.B. die Elektronendichte am Metall beeinflussen und dadurch die Fähigkeit zur Bindungsbildung. Daher ist es verständlich, dass die Beeinflussung der Koordinationsgeometrie für die Katalysatorforschung von zentraler Bedeutung ist.<sup>[21, 90]</sup>

Bei den im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Systemen, den 7-Hydroxyalkylaminosubstituierten Imidazo[1,5-*b*]pyridazinen, handelt es sich um ein annelliertes heterobicyklisches System. Das Grundgerüst setzt sich dabei aus einem Imidazol sowie einem Pyridazinring zusammen. Der an dieses Grundgerüst gebundene Aminoalkohol kann selektiv am Stickstoffatom deprotoniert werden und so zusammen mit einem Stickstoffatom des Pyridazinrings ein Übergangsmetall in einem Fünfringchelat stabilisieren.

Um den Einfluss und die Bedeutung des Metallzyklus für die enantioselektive Hydrierung zu prüfen, wurde der fünfgliedrige Chelatring in Form eines amidohydroxysubstituierten Pyridins **14** nachempfunden, was eine Vereinfachung des heterobicyklischen Imidazo[1,5-*b*]pyridazinliganden darstellt (Abb. 41).

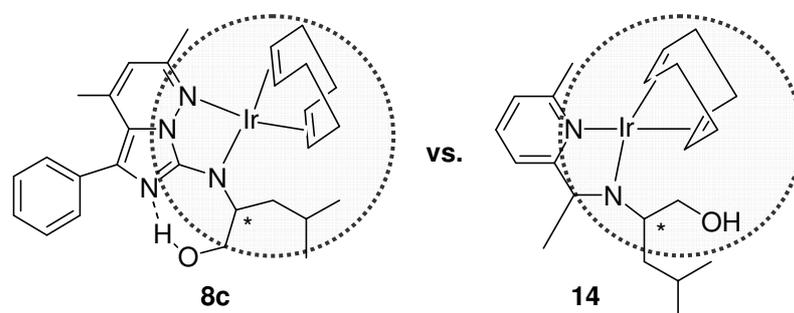
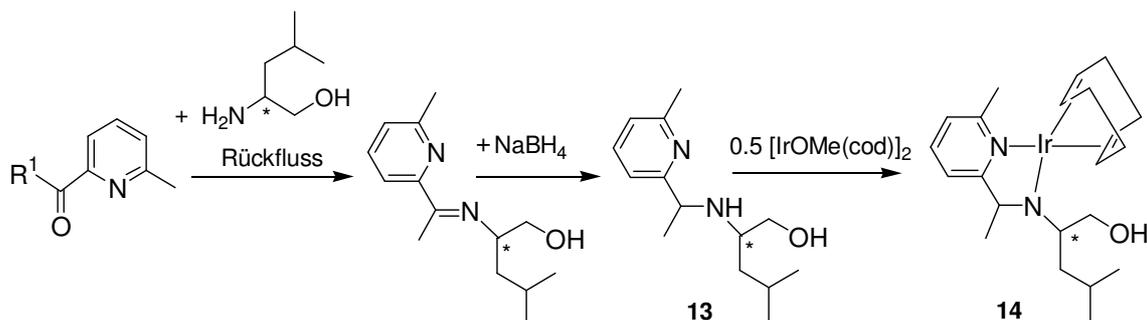


Abb. 41: Imidazo[1,5-*b*]pyridazin **8c** vs. Pyridine **14**.

Ligand **13**, der sich ausgehend von einem Carbaldehyd über die in Schema 12 gezeigte Syntheseroute darstellen lässt,<sup>[125]</sup> verfügt ebenfalls wie **8c** über zwei N-Donorfunktionen die zur Ausbildung eines stabilen Fünfringchelats befähigt sind sowie über eine zu sekundären Wechselwirkungen befähigte Hydroxyfunktion im chiralen Seitenarm. Für die Hydrierung von Propiophenon, die unter Verwendung der optimierten Reaktionsparameter erfolgte, wurden daher mit dem *in situ* generierten Iridiumkomplex **14** ähnlich gute Resultate erwartet.

**Schema 12:** Darstellung von **14**.

Aufgrund der beobachteten Steigerung der Leistungsfähigkeit von **8c** bei Verwendung von  $\text{KO}^t\text{Bu}$  und der Verbesserung der Enantioselektivität bei Zugabe des Co-Substrates Aceton wurden diese Additive auch in der Hydrierung mit **14** verwendet (Tabelle 7).

**Tabelle 7** Hydrierung von Propiophenon mit **14**.

Eintrag <sup>(a)</sup>	Base	Aceton : Propiophenon	Umsatz [%]	ee [%]
1	-	-	35	15
2	$\text{KO}^t\text{Bu}$	-	> 99	0
3	$\text{KO}^t\text{Bu}$	2:1	> 99	19

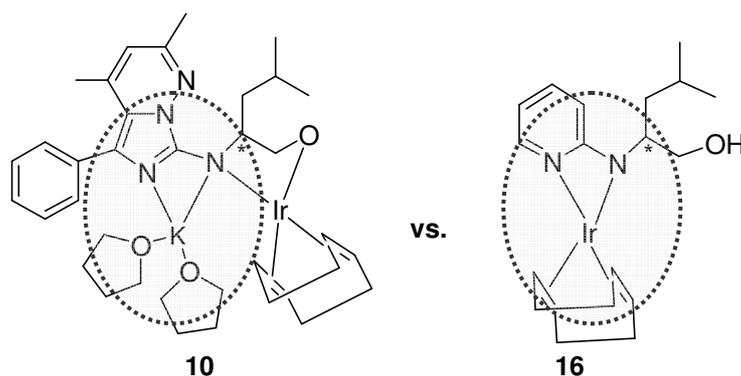
(a) 0.5 mol% **14**, 48 h, 20 bar, RT, THF.

Wie die Ergebnisse der ersten Studien zur Leistungsfähigkeit zeigen, konnte bei Verwendung von 0.5 mol% **14** zunächst nur ein Umsatz von 35 % und ein geringer Enantiomerenüberschuss von 15 % erzielt werden (Tabelle 7, Eintrag 1). Durch Zugabe von  $\text{KO}^t\text{Bu}$  war wie für **8c** eine Verbesserung der Katalysatoraktivität auf > 99 % möglich, wenngleich ein Verlust der Enantioselektivität zu verzeichnen war (Tabelle 7, Eintrag 2), die sich bei Zugabe von Aceton entgegen der Erwartungen nur auf einen Wert von mäßigen 19 % steigern ließ (Tabelle 7, Eintrag 3).

Ein Grund für diese Resultate findet sich im Strukturprinzip von **14**, welches die Bildung einer katalytisch aktiven Iridium-Amido-Alkoxo-Spezies auf der Basis von **10** (siehe 5.2.1) nicht ermöglicht. Zur genauen Klärung dieser Beobachtungen wären strukturanalytische Untersuchungen nötig, die im Rahmen der hier durchgeführten Arbeiten aufgrund der mäßigen Selektivitäten von **14** allerdings nicht erfolgten.

Da die gesteigerte Leistungsfähigkeit von **8c** durch Zugabe einer metallhaltigen Base wie  $\text{KO}^t\text{Bu}$  auf die Bildung der bimetallicen Katalysatorspezies **10** zurückgeführt wird, war es in einem nachfolgenden Experiment von Interesse, die Wirkung der veränderten Koordinationsgeometrie zu untersuchen.

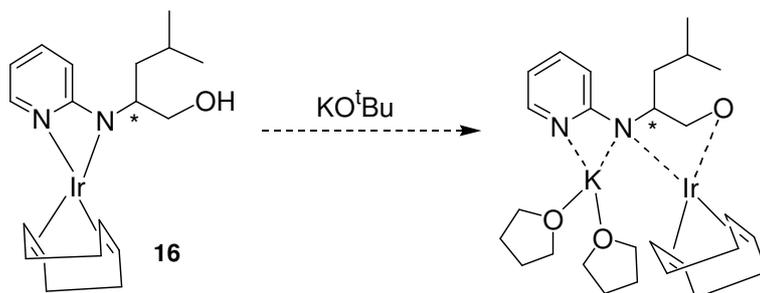
Ein möglichst einfacher Ligand, der diese Voraussetzungen erfüllen kann, sollte hierbei zwei Koordinationsmöglichkeiten bieten, sodass gleichzeitig die Koordination eines Metallatoms in einem gespannten vierringigen Chelatring und die Koordination eines zweiten Metallatoms mittels eines Fünfringchelats erfolgen kann (vgl. 5.2.1, Schema 8).



**Abb. 42:** Iridium-Amido-Alkoxo-Komplex **10** vs. Pyridin **16**.

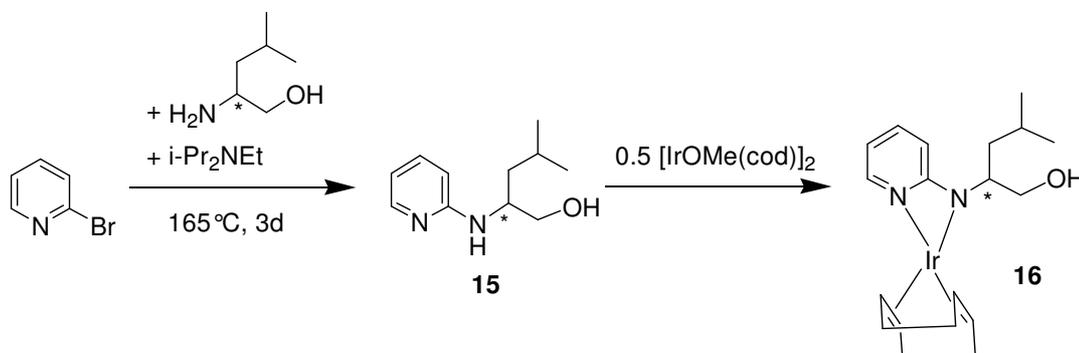
Durch Verwendung von aminopyridinatosubstituierten Liganden, die bekanntermaßen zur Bildung eines gespannten Vierringchelats mit  $\eta^2$ -Bindungsmodus führen,<sup>[91, 126]</sup> sollte diese mögliche Veränderung simuliert werden (Abb. 42).

Wie in Schema 13 dargestellt, bietet der durch Alkoholeliminierungsreaktion, entstehende Iridiumkomplex **16** die Möglichkeit zur Bildung einer bimetallicen Katalysatorspezies und wurde daher in Bezug auf die Relevanz des Bindungsmoduswechsels des Iridiums untersucht.



**Schema 13:** Möglichkeit zur Bildung eines Iridium-Amido-Alkoxo-Komplexes durch Reaktion von **16** mit  $\text{KO}^t\text{Bu}$ .

Zugang zu den entsprechenden optisch aktiven Derivaten erhält man dabei über die in Schema 14 wiedergegebene Syntheseroute, die ausgehend von 2-Brompyridin den nötigen Aminopyridinliganden **15** in guten Ausbeuten liefert.<sup>[127]</sup>



**Schema 14:** Darstellung von **16**.

Unter Verwendung der gleichen Reaktionsbedingungen wie für den Präkatalysator **8c** wurde **16** anschließend in der Hydrierung von Propiophenon getestet (Tabelle 8).

Wie die anfänglichen Studien zur Leistungsfähigkeit zeigen, resultierte aus der Verwendung des aminopyridinatostabilisierten Iridiumkomplexes **16** im Vergleich mit **8c** bzw. **10** eine deutlich herabgesetzte Enantioselektivität.

Bei einer Reaktionszeit von 72 h sowie einer Katalysatorbeladung von 0,05 mol% führte **16** nur zu einer moderaten und kaum selektiven Umsetzung von Propiophenon (Tabelle 8, Eintrag 1). Eine Zugabe von Base bewirkte zwar eine Aktivitätssteigerung von 20 % auf 91 %, jedoch keine Erhöhung des Enantiomerenüberschusses (Tabelle 8, Eintrag 2).

**Tabelle 8** Hydrierung von Propiophenon mit **16**.

Eintrag <sup>(a)</sup>	Base	Aceton : Propiophenon	Umsatz [%]	ee [%]
1	-	-	20	12
2	KO <sup>t</sup> Bu	-	91	12
3	KO <sup>t</sup> Bu	2:1	62	0

(a) 0,05 mol% **16**, 72 h, 20 bar, RT, THF.

Auch durch Zugabe von Aceton (Aceton: Propiophenon = 2:1) konnte kein Selektivitätsanstieg beobachtet werden. Hingegen bricht hier die Enantioselektivität völlig ein (Tabelle 8, Eintrag 3), was einen viergliedrigen Chelatring auf der Basis von **16** ebenfalls als alleinigen Adressaten für die Enantioselektivität in der asymmetrischen Transformation ausschließt.

Da sich der *in situ* generierte Komplex **16** als ungeeignet für die enantioselektive Hydrierung von Propiophenon erwies, erfolgte auch hier keine genauere Charakterisierung der sich bildenden Katalysatorspezies.

Die unter Verwendung von **14** und **16** erzielten Resultate lassen den Schluss zu, dass vielmehr eine Struktureinheit unter Einbindung aller im Imidazo[1,5-*b*]pyridazinsystem vorhandenen N-Donorfunktionen essentiell ist und einen entscheidenden Beitrag zum enantioselektiven Katalyseverlauf leistet. Für den Erfolg der Reaktion ist daher das gesamte heterobizyklische System **6** verantwortlich, was für eine Einzigartigkeit der imidazo[1,5-*b*]pyridazinsubstituierten Katalysatorsysteme **8** spricht.

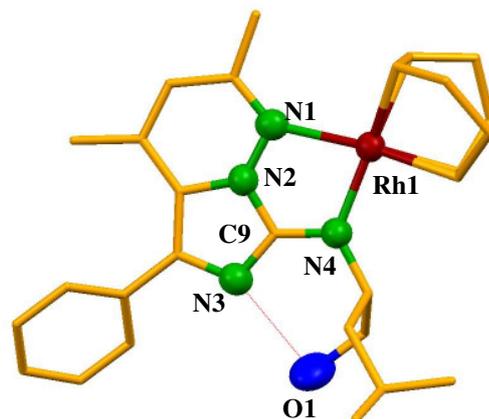
### 5.2.4.2 Variation des Metallatoms

Neben dem Liganden liegt eine weitere Steuerungsmöglichkeit der Produktbildung in der Wahl des Metalls bzw. Metall-Ions, das als Zentralteilchen durch einen Liganden koordinativ gebunden wird. So besitzt jedes Metall eine unterschiedliche Affinität zur Bindung mit einem bestimmten Element. Diese Eigenschaft wirkt sich schließlich auf die katalytisch gesteuerte Reaktion aus, so dass für bestimmte Reaktionstypen manche Metalle besonders gut geeignet sind und andere Metalle dagegen keine oder nur eine geringe katalytische Aktivität besitzen.<sup>[23]</sup>

Für die asymmetrische Hydrierung nicht-funktionalisierter Ketone finden bevorzugt Rutheniumkomplexe wie z.B. das von *Noyori* et al. entwickelte [Ru(diphosphin)(diamin)]-System Anwendung.<sup>[62, 68, 69, 70, 106, 128]</sup> Mit den späten Übergangsmetallen Iridium<sup>[30e]</sup> und Rhodium<sup>[73, 129]</sup> sind in der Literatur hingegen nur einige wenige Beispiele bekannt.

Im Zuge der beschriebenen Alkoholeliminierungsreaktion konnte in der vorliegenden Arbeit neben dem amidohydroxysubstituierten Iridiumkomplexen **8c** ein strukturanaloger Rhodiumkomplex **9** dargestellt werden (Abb. 43).

Beide Komplexverbindungen kristallisieren monoklin (vgl. 4.3, Abb. 21) in der gleichen Raumgruppe  $P2_1$  und koordinieren das zentrale Metallatom über einen stabilen Fünfringchelate an den Amido-Hydroxy-Liganden. Für den Rhodiumkomplex **9** wurde daher eine ähnliche Hydrieraktivität und Enantioselektivität in der asymmetrischen Reduktion von Propiophenon erwartet.



**Abb. 43:** Molekülstruktur von **9**.

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Rh1-N1 2,176 (2); Rh1-N4 2,036 (17); N1-N2 1,384 (2); N2-C9 1,339 (3); N3-C9 1,351 (3); N4-C9 1,341 (3); N1-Rh1-N4 80,9 (7); C9-N4-Rh1 112,6 (13); N2-N1-Rh1 105,2 (2); N2-C9-N3 109,0 (19); N2-C9-N4 118,9 (19); N3-C9-N4 131,94 (19).

Zur Gewährleistung einer größtmöglichen Vergleichbarkeit der Katalysergebnisse von **8c** und **9** erfolgten die Hydrierungsreaktionen unter gleichen Reaktionsbedingungen (Tabelle 9).

**Tabelle 9** Hydrierung von Propiophenon mit **8c** und **9**.

Eintrag <sup>(a)</sup>	Katalysator	Precursor	Umsatz [%]	ee [%]
1	<b>8c</b>	[IrOMe(cod)] <sub>2</sub>	> 99	> 99
2	<b>9</b>	[RhOMe(cod)] <sub>2</sub>	> 99	4

(a) 0,05 mol% **8c** bzw. **9**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar, RT, THF.

Wie die in Tabelle 9 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, lässt sich unabhängig vom verwendeten Metallprecursor in allen Fällen eine quantitative Umsetzung erzielen. Eine enantiomerenreine Reduktion zum optisch aktiven Alkohol wurde hingegen ausschließlich unter Verwendung von **8c** beobachtet, während **9** nur ein racemisches Produktgemisch hervorbrachte.

Diese Beobachtungen lassen hier den amidohydroxysubstituierten Rhodiumkomplex und damit dieses späte Übergangsmetall als ungeeignet für die asymmetrische Hydrierung von Propiophenon erscheinen. Für die nachfolgend durchgeführten Katalyseexperimente wurden daher ausschliesslich die dargestellten Iridiumkomplexe **8** eingesetzt.

### 5.2.4.3 Fazit

Insgesamt geht aus den systematischen Studien zur Struktur-Wirkungsbeziehung eine Einzigartigkeit des in der vorliegenden Arbeit entwickelten, neuartigen Amido-Hydroxy-Systems **8** hervor und zeigt, dass das damit verbundene Patent weder durch eine einfache Modifikation des Heterozyklus noch durch eine Veränderung des chiralen Synthesebausteins umgangen werden kann.

Wie die erzielten Ergebnisse verdeutlichen, sind gerade diese charakteristischen Ligandenfragmente verantwortlich für die hohe katalytische Leistungsfähigkeit von **8** und daher von ausschlaggebender Bedeutung für den Erfolg der Katalysereaktion.

Um jedoch die beobachtete Aktivität sowie Selektivität genau adressieren zu können, ist die Kenntnis weiterer essentieller Übergangszustände während der Katalyse und damit verbunden mechanistische Untersuchungen in zukünftigen Arbeiten unabdingbar.

## 5.4 Substratscreening

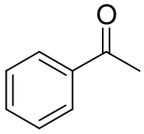
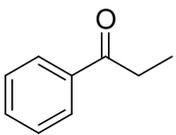
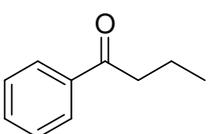
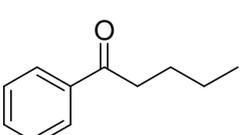
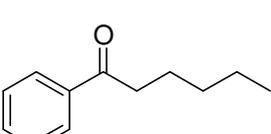
Für eine erfolgreiche Implementierung des Strukturprinzips **8** war es nachfolgend von Interesse, das Substratspektrum in der enantioselektiven Hydrierung auszuweiten. Im Mittelpunkt dieser Untersuchungen standen weitere prochirale, aromatische Ketone aus denen zum Teil pharmakologisch interessante Produkte mit einem hohen ökonomischen Wert hervorgehen können.

### *a) Hydrierung von Alkylarylketone*

Die hervorragende Umsetzung des nicht-funktionalisierten Ketons Propiophenon führte in einer ersten Untersuchungsreihe zur Anwendung von **8c** in der Hydrierung einfacher Derivate wie Acetophenon und Hexanophenon (Tabelle 10).

Unter Verwendung der für Propiophenon optimierten Reaktionsparameter (250 eq. KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Substrat = 2:1, 20 bar H<sub>2</sub>, 48 h, RT) zeichnete sich hierbei eine Abhängigkeit der Selektivität von der Kettenlänge des Alkylrestes ab, während der Umsatz davon relativ unbeeinflusst blieb.

**Tabelle 10** Hydrierung von verschiedenen Alkylarylketonen mit **8c**.

Eintrag <sup>(a)</sup>	Substrat	Umsatz [%]	ee [%]
1		> 99	68
2		> 99	> 99
3		> 99	> 99
4		> 99	91
5		95	58

(a) 0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar, RT, THF.

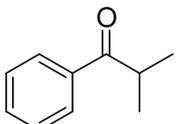
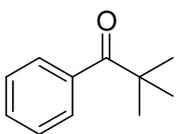
Für das einfache Alkylarylketon Acetophenon, das in der Literatur häufig als Modells substrat eingesetzt und von etablierten Übergangsmetallkomplexen wie  $[(S)\text{-XYLBINAP}]\text{Ru}\{(S)\text{-DAIPEN}\}$ <sup>[62]</sup>,  $[(S)\text{-PHANEPHOS}]\text{Ru}\{(R,R)\text{-DPEN}\}$ <sup>[68]</sup> oder  $[(R,S)\text{-QUINAPHOS}]\text{Ru}\{(S,S)\text{-DPEN}\}$ <sup>[70]</sup> mit hervorragenden Enantioselektivitäten (99 %) umgesetzt wird, liefert **8c** einen vollständigen Umsatz aber nur einen moderaten Enantiomerenüberschuss von 68 % (Tabelle 10, Eintrag 1).

Hinsichtlich Selektivität konnten die besten Ergebnisse für Propiophenon und n-Butyrophenon erhalten werden (Tabelle 10, Eintrag 3). Das System **8c** katalysiert hier eine vollständige sowie enantiomerenreine Umsetzung zum korrespondierenden sekundären Alkohol. Im Vergleich mit dem  $[(S)\text{-TOLBINAP}]\text{Ru}\{(S)\text{-DAIPEN}\}$  von *Noyori* et al. (Propiophenon ee 99%; n-Butyrophenon 94 %) <sup>[59]</sup> und dem  $[(S)\text{-PHANEPHOS}]\text{Ru}\{(R,R)\text{-DPEN}\}$  von *Burk* et al. (Propiophenon ee 98 %) <sup>[45]</sup> liefert **8c** hervorragende Resultate in der Umsetzung dieser Derivate.

Mit steigender Kettenlänge war unter den gegebenen Bedingungen wiederum eine Abnahme der Enantioselektivität zu beobachten, die in der Hydrierung des Derivates Hexanophenon einen moderaten Wert von 58 % erreicht (Tabelle 10, Eintrag 5).

Um die Auswirkung des Verzweigungsgrades an der zu reduzierenden Carbonylfunktion zu untersuchen, wurden in nachfolgenden Experimenten die sterisch anspruchsvollen Derivate  $\alpha$ -Methylpropiophenon und 2,2-Dimethylpropiophenon herangezogen (Tabelle 11).

**Tabelle 11** Hydrierung von sterisch anspruchsvollen Alkylarylketonen mit **8c**.

Eintrag	Substrat	Umsatz [%]	ee [%]
<b>1</b> <sup>(a)</sup>		> 99	> 99
<b>2</b> <sup>(b)</sup>		> 99	> 99

(a) 0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon **1**:**1**, 48 h, 20 bar, RT, THF.

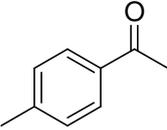
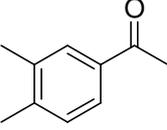
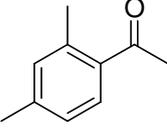
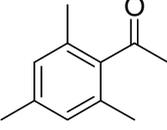
(b) 0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, **72 h**, 20 bar, RT, THF.

Wie Tabelle 11 entnommen werden kann, ist **8c** unabhängig vom Grad der Verzweigung und im Gegensatz zu vielen literaturbekannten Systemen, in der Lage für beide Substrate eine enantiomerenreine sowie quantitative Umsetzung zu induzieren.

Für  $\alpha$ -Methylpropiophenon sind einige Systeme bekannt die eine gute und selektive Umsetzung, d.h. Enantiomerenüberschüsse > 95 %, liefern.<sup>[62, 68, 71, 106]</sup> Im Fall des sterisch anspruchsvolleren Derivates 2,2-Dimethylpropiophenon sind hingegen kaum Beispiele zu finden. Durch einen Vergleich mit den von *Noyori et al.* in jüngster Zeit publizierten Ergebnissen zur Hydrierung des nichtaktivierten Ketones 2,2-Dimethylpropiophenon (99%, ee 97%)<sup>[130]</sup> lässt sich die Effektivität des hier vorgestellten Katalysatorsystems **8c** verdeutlichen.

Die Untersuchungen zur Hydrierung von verschiedenen Acetophenon-Derivaten, welche kommerziell in einer großen Vielfalt kostengünstig erhältlich sind, zeigten hingegen eine deutliche Abhängigkeit der Katalysatorproduktivität von der unterschiedlichen Substitution an der Aryleinheit (Tabelle 12).

**Tabelle 12** Hydrierung von unterschiedlichen Acetophenon- Derivaten mit **8c**.

Eintrag <sup>(a)</sup>	Substrat	Umsatz [%]	ee [%]
1		> 99	73
2		> 99	76
3		0	0
4		0	0

(a) 0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar, RT, THF.

Für das para-substituierte Derivat 4'-Methylacetophenon (Tabelle 12, Eintrag 1) konnte ebenso wie für 3',4'-Dimethylacetophenon (Tabelle 12, Eintrag 2) eine quantitative Umsetzung sowie ein guter Enantiomerenüberschuss im Bereich von 73-76 % beobachtet werden.

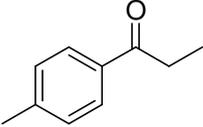
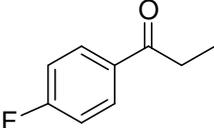
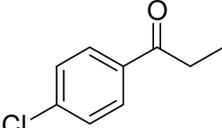
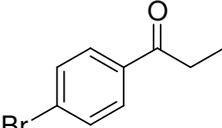
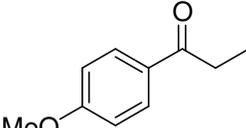
Eine Limitierung für die Leistungsfähigkeit von **8c** stellen hingegen die beiden ortho-substituierten Derivate dar. Sowohl für 2',4'-Dimethylacetophenon als auch 2',4',6'-Trimethylacetophenon konnte unter Verwendung von **8c** keine Umsetzung beobachtet werden (Tabelle 12, Eintrag 3 + 4). Anscheinend ist hier durch den ortho-Substituenten eine Aktivierung der C=O-Funktion erschwert und damit verbunden keine geeignete Koordination des Substrates an den aktivierten Katalysatorkomplex möglich.

Ausgehend von dieser Beobachtung und der Tatsache dass ein Ethylrest im Alkylteil des aromatischen Ketons eine bessere chirale Induktion seitens **8c** hervorruft (siehe Tabelle 10, Eintrag 2) wurden im weiteren Verlauf der Screeningexperimente verschiedene para-substituierte Propiophenon-Derivate eingesetzt (Tabelle 13).

Die in Tabelle 13 zusammengestellten Ergebnisse machen deutlich, dass das neu entwickelte Katalysatorsystem eine Vielzahl an funktionellen Gruppen in para-Position toleriert und zeigt,

für alle verwendeten Propiophenon-Derivate eine quantitative Umsetzung zum korrespondierenden sekundären Alkohol.

**Tabelle 13** Hydrierung von para-substituierten Propiophenon-Derivaten mit **8c**.

Eintrag <sup>(a)</sup>	Substrat	Umsatz [%]	ee [%]
1 <sup>(b)</sup>		> 99	> 99
2		> 99	97
3		> 99	> 99
4		> 99	92
5		> 99	> 99

(a) 0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar, RT, THF.

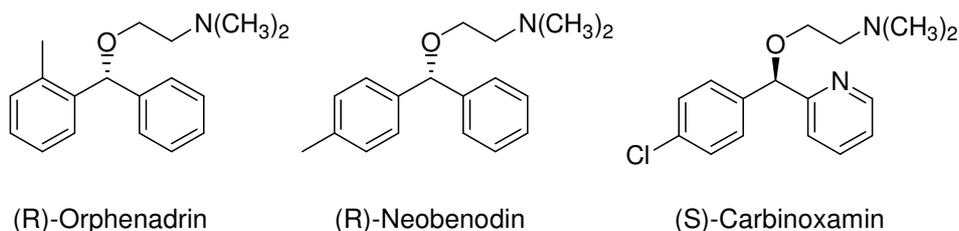
(b) Aceton : Propiophenon 1:1.

Für das para-substituierte 4'-Methylpropiophenon (Tabelle 13, Eintrag 1), sowie das elektronenreiche 4'-Methoxypropiophenon (Tabelle 13, Eintrag 5) und auch für 4'-Chlorpropiophenon (Tabelle 13, Eintrag 3) konnte zudem eine enantiomerenreine Umsetzung beobachtet werden.

Im Vergleich mit dem [(S)-XYLBINAP}Ru{(S)-DAIPEN}] von *Noyori* et al., welches für die in Tabelle 13 aufgeführten Alkylarylketone Enantiomerenüberschüsse > 92 % liefert und auch allgemein für seine vielseitige Anwendbarkeit bekannt ist,<sup>[59]</sup> bietet das NN(R)O-substituierte Iridiumsystem somit eine interessante Alternative.

**b) Hydrierung von Diarylketonen**

Eine wichtige Verbindungsklasse für die Synthese physiologisch aktiver Verbindungen stellen chirale Diarylketone dar, wobei die Diarylmethan-Einheit eine essentielle Rolle für die biologische Wirksamkeit dieser optisch aktiven Intermediate spielt. Viele Derivate finden beispielsweise Anwendung als Antihistaminika, Anticholinergika, Diuretika, Antidepressiva und Lokalanästhetika (Abb. 44).<sup>[131]</sup>



**Abb. 44:** Biologisch aktive Diarylmethanol-Derivate.<sup>[132]</sup>

Trotz der synthetischen und wirtschaftlichen Bedeutung enantiomerenreiner Diarylmethanole sind für den Aufbau dieser Verbindungen in der Literatur nur sehr wenige effektive katalytische Zugänge aufgeführt.<sup>[59, 133]</sup>

Vor diesem Hintergrund war es von Interesse die Hydrierfähigkeit des Katalysatorsystems **8c** in der Umsetzung von prochiralen Diarylketonen zu untersuchen (Tabelle 14). Unter Verwendung der, für Propiophenon optimierten Reaktionsparameter wurde das meta- und para-substituierte Methylbenzophenon-Derivat als Testsusstrat für diese Verbindungsklasse eingesetzt.

In der asymmetrischen Reduktion von 4'-Methylbenzophenon lieferte **8c** einen vollständigen Umsatz, wenngleich das Katalysatorsystem nicht enantioselektiv arbeitete und nur ein racemisches Produktgemisch hervorbrachte (Tabelle 14, Eintrag 2). Das para-substituierte Diarylketon bietet keine Unterscheidungsmöglichkeit in der direkten Umgebung der zu reduzierenden C=O-Funktion, was eine Koordination des Substrates in einer definierten Richtung an das Katalysatorsystem erschwert und die fehlende Enantioselektivität begründet.

Für das 2'-Methylbenzophenon konnte hingegen eine enantiomerenreine Umsetzung zum 2'-Methylbenzohydrol mit einem guten Umsatz von 70 % erzielt werden, was auf die Methyl-Substitution in ortho-Position zur C=O-Funktion und damit auf eine gezielte Differenzierung von **8c** zwischen den beiden prochiralen Seiten dieses Substrates zurückgeführt werden kann.

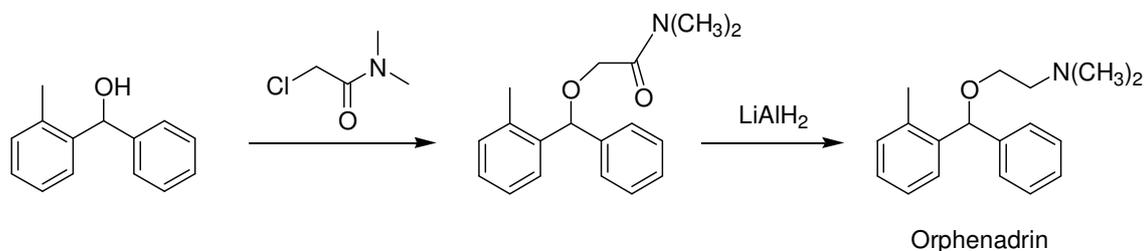
**Tabelle 14** Hydrierung von Diarylketonen mit **8c**.

Eintrag <sup>(a)</sup>	Substrat	Umsatz [%]	ee [%]
1		70	> 99
2		> 99	0

(a) 0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar, RT, THF.

Der optisch aktive Alkohol 2'-Methylbenzohydrol stellt dabei das Schlüsselintermediat zur Herstellung des pharmakologisch bedeutenden Wirkstoffes Orphenadrin dar (Abb. 44). Dieser findet wiederum in einer Vielzahl von Medikamenten wie z.B. Norflex<sup>®</sup>, Norgescic<sup>®</sup> oder Disipal<sup>®</sup>, zur Behandlung von Rheuma, Muskelkrämpfen, Parkinson und Allergien Anwendung.<sup>[132, 133]</sup>

Ausgehend von dem durch asymmetrische Hydrierung zugänglichen Intermediat 2'-Methylbenzohydrol, kann das biologisch aktive Diarylmethanol-Derivat über die in Schema 15 aufgeführte Synthese gewonnen werden.

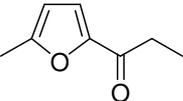
**Schema 15:** Darstellung des pharmakologisch bedeutsamen Orphenadrin.<sup>[132]</sup>

Unter Verwendung des von *Noyori* et al. entwickelten [{(S)-XYLBINAP}Ru{(S)-DAIPEN}] wird der sekundäre Alkohol mit einem Umsatz von 99 % und einem ee-Wert von 93 % gewonnen.<sup>[59]</sup> Im Vergleich mit diesem etablierten Katalysatorsystem bietet das phosphorfreie Katalysatorsystem **8c** eine Möglichkeit zur enantiomerenreinen Darstellung. Durch eine Optimierung der Reaktionsparameter wie z.B. Basenmenge, Druck oder Reaktionszeit, sollte sich in zukünftigen Arbeiten auch eine quantitative Umsetzung erzielen lassen.

**c) Hydrierung heteroaromatischer Ketone**

Neben den unterschiedlich substituierten Alkylarylketonen wurde auch der Einfluss eines Heteroaromaten in direkter Nachbarschaft zur reduzierenden Carbonylfunktion auf die Produktbildung in der enantioselektiven Hydrierung mit **8c** untersucht (Tabelle 15).

**Tabelle 15** Hydrierung von 2-Methylpropionylfuran mit **8c**.

Eintrag <sup>(a)</sup>	Substrat	Umsatz [%]	ee [%]
1		> 99	80

(a) 0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 20 bar, RT, THF.

Die anfänglichen Studien zu dieser Substratklasse, die durch Verwendung von 2-Methylpropionylfuran als einfaches Testsubstrat erfolgten, zeigen auch hier eine hervorragende Substraterkennung sowie Umsetzung durch das Katalysatorssystem **8c**. Unter Verwendung der angegebenen Reaktionsbedingungen induzierte **8c** einen vollständigen Umsatz sowie einen guten Enantiomerenüberschuss von 80 %.

Für die asymmetrische Hydrierung von 2-Methylpropionylfuran findet sich in der Literatur kein vergleichbares Katalysesystem. Vielmehr sind hier Beispiele für die Darstellung des Alkohols durch asymmetrische Alkylierung bekannt, die allerdings nur moderate Selektivitäten im Bereich von 50 % bis 70 % liefern.<sup>[134]</sup>

**d) Fazit**

Mit den im Rahmen des Substratscreenings erzielten Ergebnissen lässt sich eine hervorragende Eignung der dargestellten imidazo[1,5-*b*]pyridazinsubstituierten Amido-Hydroxy-Systeme **8** für die enantioselektive Hydrierung nichtaktivierter Ketone belegen. Sowohl sterisch anspruchsvolle Derivate wie 2,2-Dimethylpropiophenon als auch ein pharmakologisch bedeutsames Substrat wie 2'-Methylbenzophenon lassen sich, unter alleiniger Verwendung von **8c** und nahezu gleich bleibenden Bedingungen (48 h, 20 bar, RT, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton), erfolgreich zu sekundären Alkoholen mit einem hohen ökonomischen Wert umsetzen. Damit bietet das in der vorliegenden Arbeit entwickelte Strukturprinzip, welches einem umfassenden Patentschutz

unterliegt,<sup>[89]</sup> in ökologischer wie ökonomischer Hinsicht eine interessante Alternative zu den allgegenwärtigen Phosphorsystemen.<sup>[68, 69, 70, 71, 118, 128]</sup>

Auch mit den von *Noyori* et al. entwickelten [(BINAP)RuCl<sub>2</sub>(Diamin)]-Katalysatoren gelingt allgemein eine hoch enantioselektive Hydrierung einer Vielzahl chemisch verwandter Ketone (siehe 2.2). Die Reaktionsbedingungen sind dabei teilweise milder (z. B. Propiophenon 5 bar H<sub>2</sub>, 4 h, 0,05 mol%) als bei den im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Systemen.<sup>[59]</sup> Der große Nachteil besteht jedoch darin, dass die zu BINAP führende Ligandensynthese recht aufwendig ist und die Liganden im Gegensatz zu den hier eingesetzten nicht luftstabil sind (siehe 2.1). Somit verteuern sich die Herstellungskosten aufgrund komplizierter Synthesebedingungen beträchtlich. Die Möglichkeit zur preiswerten Synthese von **8** und der resultierenden Alkohole verdeutlicht hierbei das Potential der neuartigen Katalysatorverbindungen, was diese wiederum für eine industrielle Applikation zur Darstellung enantiomerenreiner Alkohole im großen Maßstab interessant macht.

### 5.5 Up-Scaling

Die Forderungen die ein praktikabler Katalysator erfüllen muss sind vielfältig (siehe 2.3). Neben Aspekten wie einer hohen Umsatzzahl (TON) und einer hohen Umsatzfrequenz (TOF) müssen die Synthese des Katalysators sowie die Hydrierungsreaktion einfach und kostengünstig durchführbar sein.<sup>[118, 135]</sup> Für viele in der Literatur etablierte Systeme ist aus diesen Gründen eine Übertragung aus dem Labor in den industriellen Maßstab deutlich erschwert, was eine bisweilen begrenzte Anzahl an hochselektiven Hydrierungsreaktionen in industriellen Produktionsprozessen begründet.<sup>[85]</sup>

Ausgehend von den einfach darstellbaren, preiswerten sowie luftstabilen Amidosystemen **6** und der homogenen Reaktionsführung unter milden Bedingungen sollte hier eine einfache Maßstabsvergrößerung möglich sein. Zudem lässt der im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendete Versuchsaufbau (Edelstahlautoklav, siehe 8.3.1) ohne weiteren technischen Aufwand und damit verbundenen Kosten, eine Vergrößerung der Hydrieransätze bis auf ein Reaktionsvolumen von 300 mL (d.h. 100 mL Substrat) zu.

In Anlehnung an die erfolgreiche Umsetzung von Propiophenon im  $\mu$ L-Maßstab wurde daher im Upscale-Versuch die Hydrierung größerer Substratmengen unter Beibehaltung der idealen

Reaktionsparameter (0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton, 48 h, RT) und Verwendung eines permanenten H<sub>2</sub>-Drucks von 35 bar durchgeführt.

Wegen des vergleichsweise hohen Verbrauchs an Wasserstoff erschien die Verwendung einer Wasserstoffstandleitung mit einem konstanten Wasserstoffdruck von 35 bar notwendig, um weiterhin eine quantitative Umsetzung von Propiophenon gewährleisten zu können (Tabelle 16).

**Tabelle 16** Upscale-Experimente zur Hydrierung von Propiophenon.

Eintrag <sup>(a)</sup>	V <sub>Substrat</sub> [mL]	Umsatz [%]	ee [%]	Ausbeute [%] <sup>(b)</sup>
1	20	> 99	> 99	62 (12 mL)
2	50	> 99	> 99	65 (32 mL)
3	100	> 99	> 99	65 (65 mL)

(a) 0,05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton : Propiophenon 2:1, 48 h, 35 bar, RT, THF.

(b) Isolierte Ausbeute an enantiomerenreinem 1-Phenylpropanol nach Destillation.

Unter diesen Voraussetzungen konnte eine Übertragung der optimalen Parameter (0.05 mol% **8c**, KO<sup>t</sup>Bu, Aceton, 48 h, RT) aus dem µL-Maßstab in den Multimilliliter-Bereich problemlos realisiert werden. Wie Tabelle 16 zu entnehmen ist, ließen sich somit bis zu 100 mL Substrat vollständig und mit einem Enantiomerenüberschuss von > 99 % umsetzen (Tabelle 16, Eintrag 3).

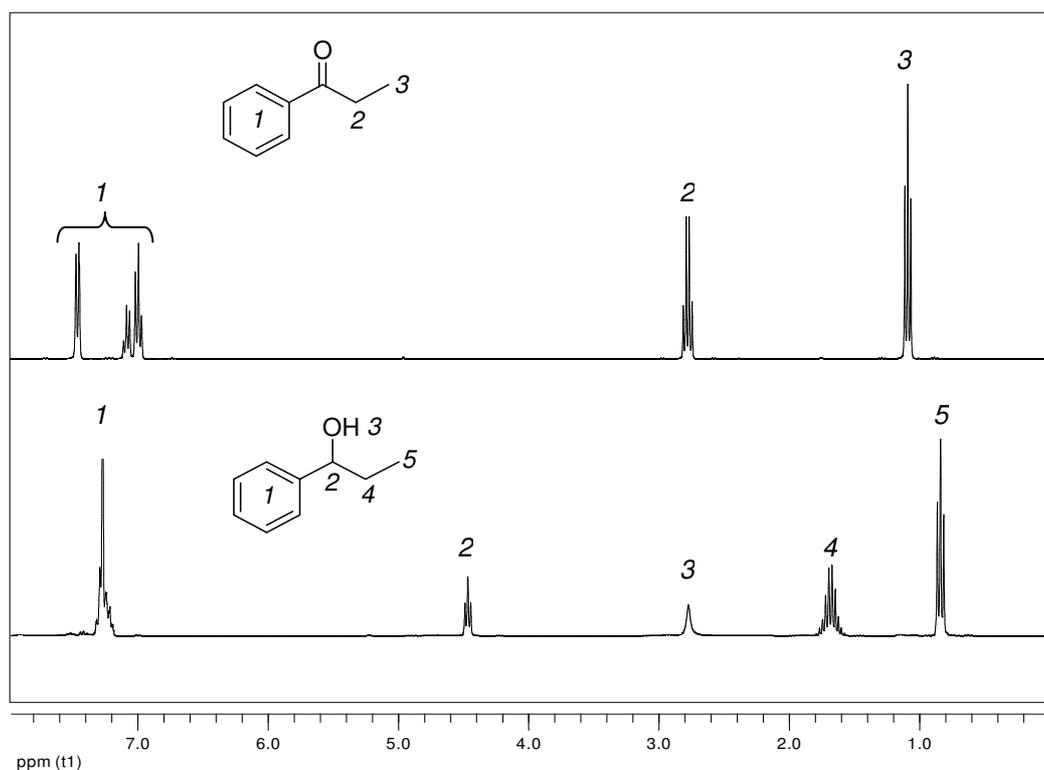
Um die enantiomerenreinen Alkohole für weitere Anwendungen nutzen zu können sollte zudem eine geeignete Methode zur Aufarbeitung der großen Hydrieransätze entwickelt werden, die sich auch verfahrenstechnisch einfach und kostengünstig realisieren lässt.

Ein häufig in der Literatur beschriebenes und auch industriell verwendetes Verfahren ist die Destillation, wobei der nichtflüchtige Katalysator im Sumpf verbleibt und gegebenenfalls in die Reaktion zurückgeführt werden kann.<sup>[19]</sup> Im Rahmen der hier durchgeführten Arbeiten erwies sich allerdings eine direkte destillative Aufarbeitung der Katalyseansätze als ungeeignet, da die Katalysatorrückstände und die hohen Destillationstemperatur zu einer Oxidation des enantiomerenreinen Produktalkohols zum Keton führten.

Zur Reinigung der chiralen Alkohole wurde daher der Katalysator zunächst durch Wasserzugabe deaktiviert und der Alkohol mit Diethylether extrahiert. Anschließend wurden

die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die leichter flüchtigen Bestandteile (z.B. Aceton) am Rotationsverdampfer entfernt. Schließlich konnte der verbleibende, orange gefärbte ölige Rückstand durch fraktionierte Destillation unter Hochvakuum gereinigt werden, was den enantiomerenreinen Alkohol 1-Phenylpropanol als farblose Flüssigkeit mit einer isolierten Ausbeute von 62 % (Tabelle 16, Eintrag 1) hervorbrachte.

Ein Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Propiophenon (Abb. 45 oben) mit dem des gewonnenen 1-Phenylpropanols (Abb. 45 unten) belegt in diesem Fall die hohe Produktreinheit des sekundären Alkohols. Die Signale der  $\text{CH}_3$ - und  $\text{CH}_2$ -Gruppe sind wegen dem stärkeren Einfluss der Ketogruppe in Nachbarschaft zu den Protonen im Propiophenon deutlich weiter tieffeldverschoben als im 1-Phenylpropanol. Dabei ist der Einfluss auf die  $\text{CH}_3$ -Gruppe (1,22 ppm (3) bzw. 0,79 ppm(5)) aufgrund der größeren Distanz zum Heteroatom geringer ausgeprägt als auf die  $\text{CH}_2$ -Gruppe (2,91 ppm (2) bzw. 1,63 ppm (4)). Im  $^1\text{H-NMR}$  von 1-Phenylpropanol tritt zusätzlich ein Signal bei 2,85 ppm für die kennzeichnende OH-Funktion (3) sowie bei 4,53 ppm eine Multipllett für das Proton am chiralen Zentrum (2) auf.



**Abb. 45:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Propiophenon (oben) und (R)-(+)-1-Phenylpropanol (unten) (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 296 K).

Für das im Laufe der Screeningexperimente untersuchte  $\alpha$ -Methylpropiophenon konnte unter den beschriebenen Bedingungen ebenfalls eine Maßstabsvergrößerung bis auf 100 mL ohne weiteren Aufwand bewerkstelligt werden und brachte nach der destillativen Aufarbeitung den optisch aktiven Alkohol 2-Methyl-1-phenylpropanol mit einer isolierten Ausbeute von 80 % enantiomerenrein hervor.

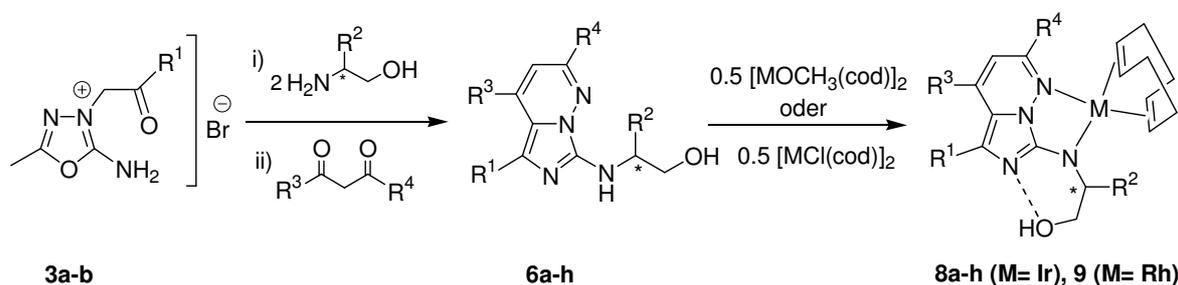
Die einfache Übertragbarkeit der Reaktionsbedingungen vom  $\mu\text{L}$ -Bereich in den mL-Maßstab und der damit verbundene leichte Zugang zu enantiomerenreinen Alkoholen verdeutlicht das bereits angesprochenen Potential der neuartigen Katalysatoren **8**, welche eine ernstzunehmende Alternative zu derzeit erhältlichen Katalysesystemen<sup>[63, 68, 69, 70, 74]</sup> darstellen. Denn ausgehend von einfachen Verbindungen lassen sich jetzt gezielt Produkte mit funktionalen Eigenschaften und einem entsprechend hohen ökonomischen Wert erzeugen, ohne dass unerwünschte Nebenprodukte oder Abfälle entstehen. Die neuen Katalysatoren sind daher der Schlüssel zu einem sowohl ökonomisch als auch ökologisch optimierten Wertschöpfungsnetzwerk.

## 6. Zusammenfassung

Für die Entwicklung von Medikamenten und von neuen Produkten im Bereich der Agrarchemie werden häufig chirale Verbindungen benötigt. Für deren Herstellung gibt es bisher keine einzelne Technologie, die man als Patentrezept bezeichnen könnte. Die Synthese solcher Verbindungen mittels Metallkatalyse, die chemisch gesehen viele Vorteile bietet, ist allerdings oftmals abfall- und kostenintensiv. Ein stetig wachsendes Umweltbewusstsein und damit verbundene produktionstechnische Auflagen machen es daher für die Industrie unabdingbar, sich der Erforschung neuer Katalysatoren zu widmen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten neuartige, hocheffizient und -selektiv arbeitende chirale Katalysatorsysteme auf der Basis von substituierten Imidazo[1,5-*b*]-pyridazinen entwickelt werden. Diese kostengünstigen und leistungsfähigen Katalysatoren werden modular aufgebaut und sind in einer großen Zahl von Lösungsmitteln anwendbar. Damit lässt sich das Aktivitäts- und Selektivitätsverhalten der Katalysatoren gezielt einstellen.

Ausgehend von 1,3,4-Oxadiazoliumbromiden **3**, die ein hohes Potential besitzen mit N-Nucleophilen unter Ringtransformation zu reagieren, konnten die NN(R)O-substituierten Amidoliganden in einer Eintopfreaktion mit guten Ausbeuten und in hohen Reinheiten dargestellt werden (Schema 16). Diese heterobizyklischen Systeme können dabei als potentielle dreizählige, zweifach anionische Ligandensysteme mit Amido- und Hydroxyfunktion aufgefasst werden.



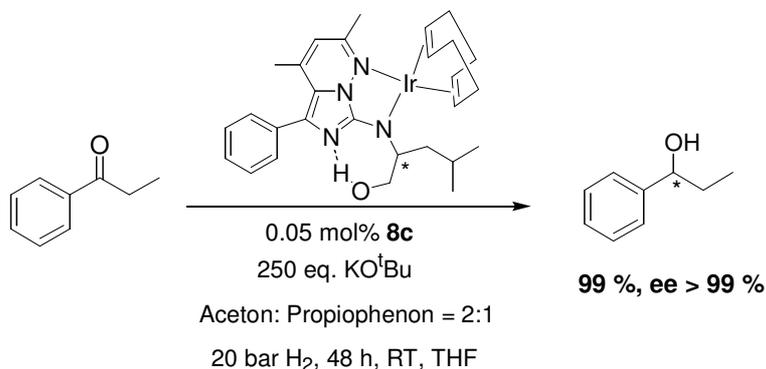
**Schema 16:** Synthese der imidazo[1,5-*b*]pyridazinsubstituierten Amido-Hydroxy-Komplexe.

Die Darstellung der Amido-Hydroxy-Komplexe (**8**, **9**) lässt sich über zwei unterschiedliche Synthesestrategien - Salzmetathese oder Alkoholeliminierung - verwirklichen und liefert die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten (Schema 16). Es konnte gezeigt werden dass eine selektive Deprotonierung der Aminofunktion gegenüber der Hydroxyfunktion möglich ist.

Die OH-Funktion ist zudem, wie die röntgenkristallographische Untersuchung von **8c** zeigte, zur Ausbildung sekundärer Wechselwirkungen befähigt. Das Ligandensystem **6** fungiert zur Stabilisierung später Übergangsmetalle wie Iridium als ein zweizählig, einfach anionisches System.

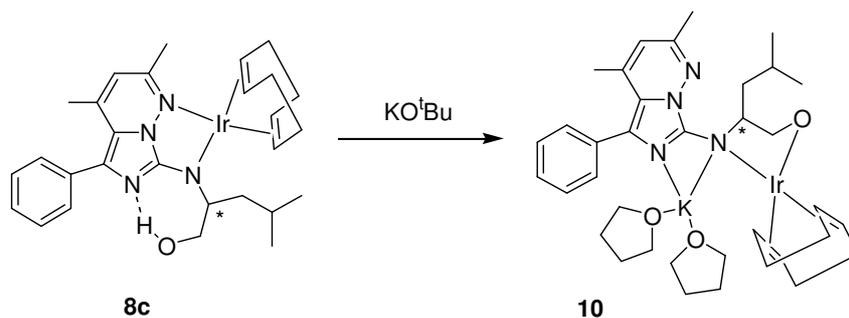
Dieser modulare Syntheseansatz ermöglicht den Aufbau von Liganden- und somit Komplexbibliotheken, wodurch die Katalysatoren im Hinblick auf ihre Aktivität und Selektivität auf verschiedene Substrate einfach abgestimmt werden können.

Zur Verifizierung der Leistungsfähigkeit wurde ein Komplex (**8c**) dieser Katalysatorbibliothek in der enantioselektiven Hydrierung von Propiophenon als Modellsubstrat eingesetzt. Hierbei zeigte sich - nach Optimierung verschiedener Katalyseparameter wie Additiv ( $\text{KO}^t\text{Bu}$ ), Co-Substrat (Aceton) und Reaktionszeit - die außerordentliche Aktivität (Umsatz > 99 %) und Enantioselektivität (ee-Wert > 99 %) dieses neuartigen, phosphorfreien Katalysatorsystems unter milden Reaktionsbedingungen wie 20 bar Wasserstoffdruck und Raumtemperatur (Schema 17).



**Schema 17:** Asymmetrische Hydrierung von Propiophenon.

Die ausgezeichnete Katalysatorleistung von **8c** kann auf die Bildung eines bimetallichen Komplexes in Gegenwart von  $\text{KO}^t\text{Bu}$  zurückgeführt werden (Schema 18). Durch röntgenkristallographische Untersuchungen war es möglich, die Struktur dieser katalytisch aktiven Iridium-Amido-Alkoxo-Spezies **10** zu bestimmen.

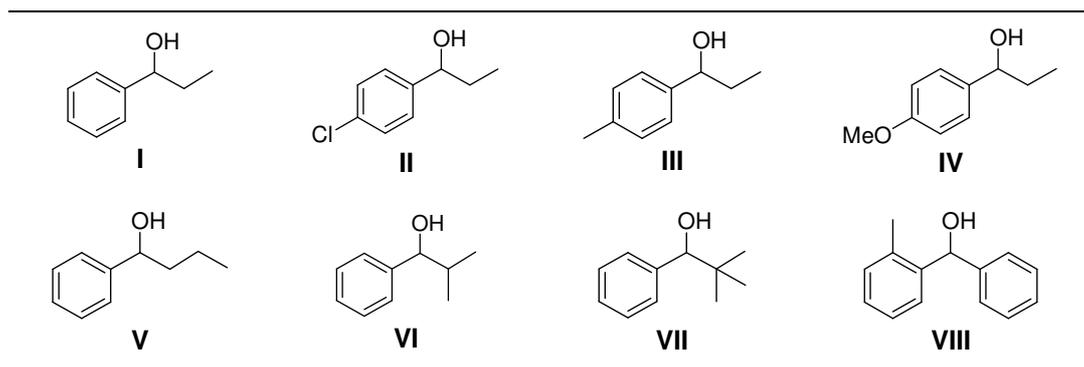


**Schema 18:** Bildung der katalytisch aktiven Iridium-Amido-Alkoxospezies **10**.

Im Laufe der durchgeführten Screeningexperimente zeichnete sich weiterhin eine hervorragende Langzeitstabilität des Katalysatorsystems ab, welche ein Arbeiten bei Konzentrationen  $< 0.005 \text{ mol}\%$  ermöglicht. Darüber hinaus erlaubt die gute Löslichkeit der Präkatalysatoren auch eine effiziente lösungsmittelfreie Katalyse, die gegenüber einer Katalysereaktion in organischen Lösungsmitteln ökonomische sowie ökologische Vorteile aufweist und eine leistungsfähige Alternative darstellt.<sup>[23, 136]</sup>

Die ausgezeichneten Katalyseeigenschaften wurden durch gezielte Studien zur Struktur-Wirkungsbeziehung näher untersucht. Das in dieser Arbeit vorgestellte und verwendete Ligandensystem vereint hierbei mehrere Strukturprinzipien (chiraler Aminoalkohol und N-Heterobizyklus), die, wie die durchgeführten Arbeiten gezeigt haben, alle zusammen vorhanden sein müssen, um die hohe Katalysatorleistung zu gewährleisten.

Für eine mögliche industrielle Anwendung ist eine hohe Variabilität bezüglich der Substrate unabdingbar. Aus diesem Grund wurde eine große Anzahl verschiedener Alkylarylketone als Substrate wie beispielsweise das 2,2-Dimethylpropiophenon oder das 2'-Methylbenzophenon, das ein wichtiges Intermediat für die Herstellung des pharmakologischen Wirkstoffes Orphenadrin darstellt,<sup>[132]</sup> eingesetzt und getestet. Hierbei zeigt sich, dass unter den gleichen Reaktionsbedingungen, ohne weitere Optimierung der einzelnen Parameter, eine hoch enantioselektive und vollständige Umsetzung der verwendeten Derivate erfolgt.



**Abb. 46:** Beispiele für Anwendungsbreite von **8c**.

Die in Abb. 46 gezeigten Substrate konnten mit exzellent Enantioselektivitäten  $> 99\%$  zu den korrespondierenden Alkoholen umgesetzt werden. Vergleichbare Resultate werden unter Verwendung eines [(BINAP)Ru(Diamin)]-Systems von *Noyori* et al. für die Substrate **I**, **II** und **VI** erzielt.<sup>[59]</sup>

Der Maßstab dieser Reaktionen lässt sich auch, wie anhand von zwei Beispielen gezeigt werden konnte, problemlos und ohne weiteren technischen Aufwand um den Faktor 1000, unter Beibehalt eines Umsatzes  $> 99\%$  sowie eines sehr guten Enantiomerenüberschusses  $> 99\%$  vergrößern.

Mit den im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die Iridium-Komplexe **8** basierend auf den dargestellten imidazo[1,5-*b*]pyridazinsubstituierten Amido-Hydroxy-Liganden **6** für die enantioselektive Hydrierung nichtaktivierter Ketone geeignet sind. Diese N-heterobicyklischen Systeme stellen zudem eine, in ökologischer wie ökonomischer Hinsicht, interessante und auch effiziente Alternative zu den bisher vielfach eingesetzten phosphorhaltigen Katalysatoren dar.

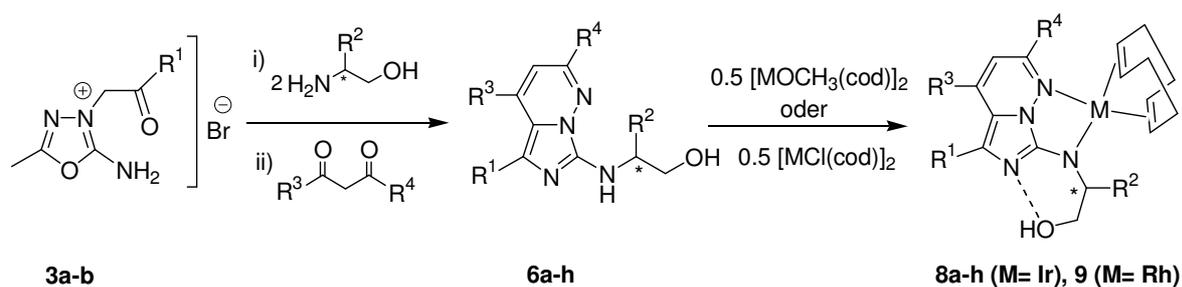
Diese Entwicklung bietet insbesondere für die pharmazeutische und agrochemische Industrie ein interessantes Potential. Ausgehend von einfachen Verbindungen lassen sich jetzt gezielt Produkte mit funktionalen Eigenschaften und einem entsprechend hohen ökonomischen Wert erzeugen, ohne dass unerwünschte Nebenprodukte oder Abfälle entstehen. Die neuen Katalysatoren leisten somit einen Beitrag zu einer ökonomisch verbesserten Wertschöpfung.

## 7. Summary

The development of pharmaceuticals and novel products in the field of agro chemistry are often based on so-called chiral compounds. Thus far their preparation can not be generalized by a single approach. The synthesis of such compounds via transition metal catalysis, which offers many advantages from a chemical point of view often, turns out to be wasteful and cost intensive. In addition continuously increasing environmental awareness and connected production -related obligations have forced the industry to perform research and development of new catalysts.

Within this research project new highly efficient and selective catalyst systems for chiral applications have been developed. These cost efficient high performance catalysts have a modular design and tolerate a great variety of solvents in which the catalysis is performed. These associated properties enable the activity and selectivity of the catalyst to be tailored in a specific way.

Starting with 2-amino-5-methyl-1,3,4-oxadiazolium halogenides **3** which possess a strong affinity towards nucleophiles, a variety of NN(R)O-substituted amido-ligands are prepared with moderate yields and high purity (Scheme 16). These heterobicyclic systems can be regarded as tridentate amido ligands with two different anionic functions (amido and hydroxy function).



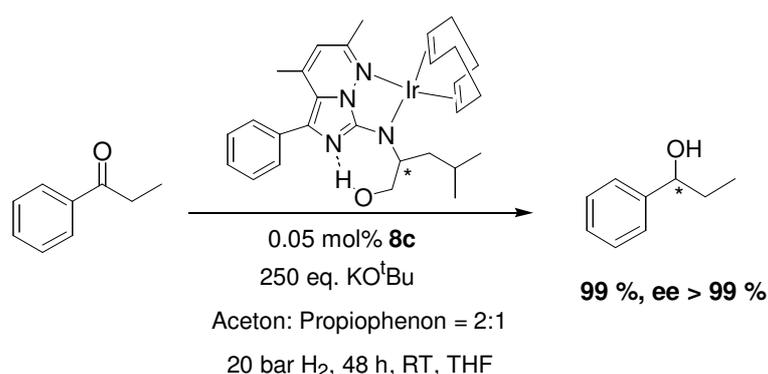
**Scheme 16:** Synthesis of imidazo[1,5-*b*]pyridazin- substituted amidohydroxy complexes.

The preparation of the corresponding amido complexes (**8**, **9**) are accomplished via two different synthetic approaches: salt elimination or alcohol elimination. Both methods afford the corresponding complex in good yields (Scheme 16). We were able to show that a selective deprotonation of the amino function is possible even in concurrence to the hydroxy function. The latter is also able to perform secondary interactions, as could be determined by a crystal

X-ray analysis of **8c**. Ligand system **6** affords a stabilization of late transition metals such as iridium due to its bidentate and ionic nature.

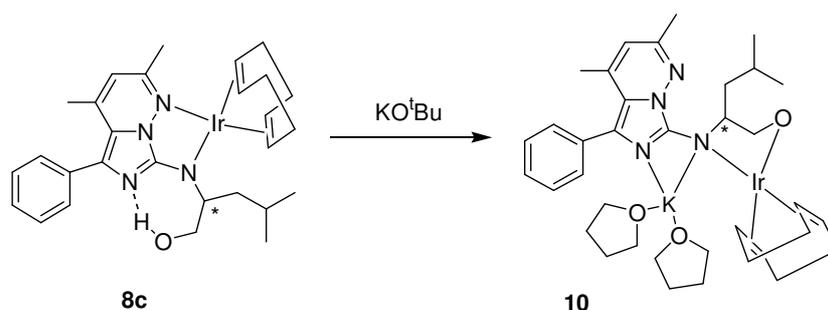
This modular synthetic approach allowed us to create a ligand as well as complex library, which enables a quick adaptation of the catalytic system toward the requirements of a particular substrate.

Firstly, one of the complexes (**8c**) from the catalyst library was employed in order to verify the performance for the enantioselective hydrogenation of propiophenone as a model substrate. After optimization of several reaction parameters such as base ( $\text{KO}^t\text{Bu}$ ), co-substrate (acetone) and reaction time, an outstanding activity ( $> 99\%$ ) as well as selectivity ( $ee > 99\%$ ) of this new phosphorus-free catalyst system was obtained using mild reaction conditions of 20 bar hydrogen pressure and at room temperature (Scheme 17).



**Scheme 17:** Asymmetric hydrogenation of propiophenone.

The excellent catalyst performance of **8c** can be explained by the formation of a heterobimetallic complex if  $\text{KO}^t\text{Bu}$  is used as an additive (Scheme 18). The structure of this catalytically active iridium-amido-alkoxo species **10** was determined by X-ray crystal structure analysis.

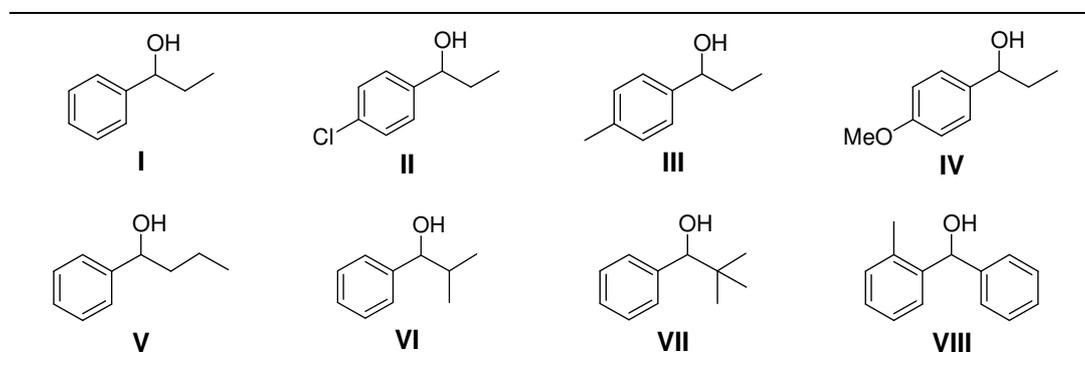


**Scheme 18:** Synthesis of the catalytically active iridium-amido-alkoxo species **10**.

In the course of screening experiments, our novel phosphorus-free iridium complexes proved to be highly stable over a long period of time which enabled us to carry out the catalysis with a catalyst loading  $< 0.005$  mol%. Moreover the outstanding solubility of the pre-catalyst allows efficient solvent-free catalysis. In comparison with classic catalytical reactions this has great economical and environmental advantages. [23, 137]

Further specific studies were carried out in order to gain a better understanding of the effects between structure and efficiency. The herein developed ligand system combines several important structural parameters (optically active amino alcohol and N-heterobicycle), which only together afford a high catalyst efficiency.

It is a known fact that an industrial application is only interesting when different substrates can be tolerated. Thus, this methodology was expanded towards a large variety of arylalkyl ketones. We found that the selective hydrogenation of many other substrates such as 2,2-dimethylpropiophenone or 2'-methylbenzophenone, which is an important precursor for biologically active Orphenadrin, could be performed under the same reaction conditions without further optimization.



**Figure 46:** Examples of the application of **8c**.

Excellent enantioselectivities ( $> 99$  %) were found for the arylalkyl ketones listed in Figure 46. Comparable selectivity data ( $> 99$  % ee) was obtained with Noyori-type catalysts ([ $(\text{BINAP})\text{Ru}(\text{Diamin})$ )] for **I**, **II** and **VI**. [59]

The hydrogenation experiments could also be easily performed without great technical effort on a thousand fold scale under preservation of conversions  $> 99$  % as well as excellent ee-values of 99 %.

The results of this work show that transition metal complexes **8**, based on the developed imidazo[1,5-*b*]pyridazin-substituted amidohydroxy ligands **6** are very efficient catalysts for the enantioselective hydrogenation of non-activated ketones. Furthermore, these N-heterobicyclic systems constitute very interesting and efficient alternatives to the mostly employed phosphorus-containing catalysts from an economic as well as ecologic point of view.

In conclusion, this development is of vital interest, especially for the pharmaceutical and agrochemical industry, since highly desirable and valuable functional products can be synthesized without unwanted by-products or waste starting from simple and readily available precursors. Our newly developed catalysts are therefore the key to an economically optimized value creation.

---

## 8. Experimenteller Teil

### 8.1 Allgemeines

#### 8.1.1 Arbeitsbedingungen

Die Synthese der Ausgangsverbindungen, sowie der Liganden erfolgte unter Normalbedingungen nach organischen Standardreaktionen und unter Verwendung technischer Lösungsmittel. Die Darstellung der luft- und wasserempfindlichen Komplexe wurde unter Schutzgas (Argon), mittels Schlenkrohrtechnik oder in einer Glovebox (Braun MB UNILab) durchgeführt. Die Vorbereitung der Katalysen erfolgte ebenfalls unter Ausschluss von Sauerstoff und Wasser in einer Glove-Box.

Die benötigten absoluten Lösungsmittel wurden nach bekannten Standardmethoden, in Umlaufapparaturen durch mehrtägiges Rückflusskochen über Trocknungsmittel, mit Schutzgas gesättigt und getrocknet. Dabei wurden THF, Toluol, Hexan, Ether über Natrium/Benzophenon getrocknet und Methylenchlorid über Phosphorpentoxid destilliert. Deuterierte Lösungsmittel wurden entgast, über Molsieb getrocknet und vor Gebrauch destilliert.

Die Probenentnahme für analytische Nachweise wurde unter Argonspülung vorgenommen. Zur Filtration von Flüssigkeitsmengen unter inerten Bedingungen wurden PE-Schläuche unter Verwendung von Teflonband zur Abdichtung an einem Ende mit Filterpapier verschlossen. Mit diesen modifizierten Heberschläuchen wurde das Lösungsmittel unter leichtem Argonüberdruck abfiltriert.

#### 8.1.2 Analytik

- **NMR-Spektroskopie**

Die zur Charakterisierung der Substanzen benötigten NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur mit einem Bruker ARX 250 ( $^1\text{H}$ -NMR 250 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR 63 MHz) Varian Inova 300 ( $^1\text{H}$ -NMR 300 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR 76 MHz) oder Varian Inova 400 ( $^1\text{H}$ -NMR 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR 100 MHz) Spektrometer aufgenommen. Als Referenzsubstanz wurde DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ , THF- $d_8$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  oder  $\text{C}_6\text{D}_6$  eingesetzt. Die erhaltenen Daten sind in ppm, relativ zur Lage des verwendeten Lösungsmittels angegeben. Die Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale erfolgte mit Hilfe von APT- (attached proton test) und COSY-Spektren (correlation

spectroscopy). Zur Darstellung und Interpretation der Spektren wurde das Programm MestReC Version 4.5.6.0 verwendet.

- **Elementaranalysen**

Die mikroelementaranalytische Bestimmung von Kohlenstoff, Stickstoff und Wasserstoff wurde mit Hilfe eines CHN-Analysators Vario EL III der Firma Elementar GmbH Vario EL durchgeführt. Zur Analyse wurden 3-8 mg der zu untersuchenden Substanz in Zinnpfännchen abgewogen. Die Kalibrierung erfolgte durch die Substanz Acetanilid.

- **Massenspektrometrie**

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte in der zentralen Analytik der Universität Bayreuth. Es wurde ein MS-Spektrometer Typ Finnigan MAT 8500 (EI-Messungen, 70 eV) der Firma Varian verwendet.

- **Röntgenstrukturanalyse**

Die gewonnenen Einkristalle wurden auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer II mit einer Oxford Cryostream Tieftemperatur-Einheit vermessen. Die Strukturlösung und -verfeinerung erfolgte mittels SIR97,<sup>[138]</sup> SHELXL-97<sup>[139]</sup> und WinGX.<sup>[140]</sup>

- **Schmelzpunktbestimmung**

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Stuart SMP3-Schmelzpunktapparatur bestimmt.

- **Enantiomerenanalytik**

Die Bestimmung der Umsätze und Enantiomerenüberschüsse erfolgte in Abhängigkeit vom Substrat mittels chiraler Gaschromatographie oder HPLC. Die gaschromatographischen Messungen wurden an einem Agilent GC-System des Typs 6890N unter Verwendung der chiralen Säule Lipodex-E der Firma M&N (25 m x 0,25 µm, 220°C), sowie an einem Thermo Electron Corporation Focus GC unter Verwendung der chiralen Säule Chirasil-Dex B der Firma Varian (25 m x 0,25 µm, 220 °C) durchgeführt. Für die Enantiomerentrennung mittels HPLC wurde ein Agilent System des Typs Series 1200 unter Verwendung einer Chiralpak IB Säule der Firma Daicel (0.4 cm Ø x 1 cm) eingesetzt.

- **Polarimetrie**

Die optischen Drehwerte wurden auf einem Polarimeter 241 der Firma Perkin Elmer bei RT gemessen. Die Messungen wurden mit Licht der Wellenlängen 589 nm (D-Linie des Natriumdampfspektrums) in einer 1 mL Küvette der Länge 1 dm durchgeführt. Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf  $c = \text{g}/100 \text{ mL}$ .

### 8.1.3 Ausgangskemikalien

- **Aldrich**

Acetophenon, *n*-Butyllithium (1.6M in Hexan), Dibenzoylmethan, S-(+)-2-Amino-4-methyl-1-pentanol, S-(+)-2-Amino-2-phenylethanol, S-(+)-2-Amino-1-propanol,  $\omega$ -Bromacetophenon, 2',4'-Dimethylacetophenon, 3',4'-Dimethylacetophenon, 2-Methyl-5-propionyl-furan.

- **Alfa Aesar (Lancaster)**

1-Acetylcyclohexen, S-(+)-2-Amino-1-butanol, S-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol, Benzoylacetone, 4'-Bromopropiophenon, Brompinacolin *n*-Butyrophenon, 4'-Chloropropiophenon, 4'-Fluoropropiophenon, *n*-Hexanophenon, 2,2-Dimethylpropiofenon, 4'-Methylacetophenon, 2'-Methylbenzophenon, 4'-Methylbenzophenon,  $\alpha$ -Methylpropiofenon, 4'-Methylpropiofenon, 4'-Methoxypropiofenon, Propiofenon, 2',4',6'-Trimethylacetophenon, *n*-Valerophenon.

- **Merck**

Acetylacetone, Blei(II)-oxid, Thiosemicarbazid.

- **Strem**

Bis( $\eta^4$ -1,5-cyclooctadien)-di- $\mu$ -chloro-diiridium(I), Bis( $\eta^4$ -1,5-cyclooctadien)-di- $\mu$ -chlorodirhodium(I).

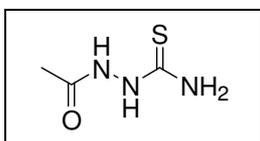
- **Synthese nach Literaturvorschrift**

Bis( $\eta^4$ -1,5-cyclooctadien)-di- $\mu$ -methoxy-diiridium(I) und Bis( $\eta^4$ -1,5-cyclooctadien)-di- $\mu$ -methoxy-dirhodium(I).<sup>[98]</sup>

## 8.2 Synthesevorschriften

### 8.2.1 Darstellung der Ligandenvorstufen

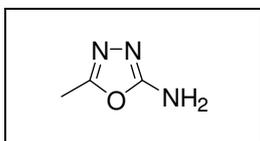
#### Acetylthiosemicarbazid **1**



$C_3H_7N_3OS$   
 MG.: 133.03 g/mol

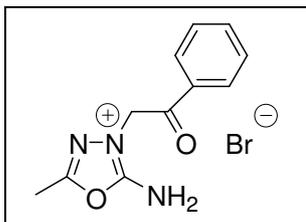
150,00 g (1,64 mol) Thiosemicarbazid werden in 200 mL Eisessig unter Rückfluss erhitzt, bis sich eine klare gelbliche Lösung bildet. Die zähe Masse wird in ein Becherglas gegeben. Dort lässt man erkalten und verreibt anschließend mit Wasser. Die sich bildende Kristallmasse wird mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält als Produkt einen farblosen Feststoff. Ausb.: 159,82 g (73%). Schmp.: 163-165°C. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K): δ = 9,68 (s, 1H, CS-NH), 9,14 (s, 1H, CO-NH), 7,82 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7,47 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 1,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100,53 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K): δ = 182,47 (C=S), 169,49 (C=O), 21,48 (C-CH<sub>3</sub>) ppm.

#### 2-Amino-5-methyl-1,3,4-oxadiazoliumbromid **2**



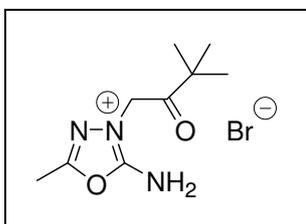
$C_3H_5N_3O$   
 MG.: 99,09 g/mol

40,00 g (0,30 mol) **1** werden in 1500 mL *i*-PrOH unter Erhitzen und Rühren gelöst. Nach Siedebeginn gibt man portionsweise 215,77 g (0,90 mol) Bleioxid hinzu. Nach vollständiger Zugabe von PbO wird 24 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich die Reaktionslösung bzw. Suspension schwarz färbt. Anschließend wird über eine mit Kieselgel bestückte Glasfritte filtriert und der Rückstand 2-mal mit heißem *i*-PrOH gewaschen. Die Filtrate werden vereinigt und bis zur Trockene abrotiert. Danach wird das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält nach Trocknen am HV einen weißen Feststoff. Ausb.: 20,80 g (70%). Schmp.: 183-186°C. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 296 K): δ = 6,80 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100,35 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 296 K): δ = 163,84 (C-NH<sub>2</sub>), 156,41 (C-CH<sub>3</sub>), 10,65 (C-CH<sub>3</sub>) ppm.

**2-Amino-5-methyl-3-phenylacetyl-1,3,4-oxadiazoliumbromid 3a**

$C_{13}H_{12}N_3O_2Br$   
 MG.: 298,14 g/mol

20,00 g (0,20 mol) **2** werden in 250 mL Ethanol suspendiert und mit 40,17 g (0,20 mol)  $\omega$ -Bromacetophenon versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss erhitzt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert und mehrmals mit Ether gewaschen. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 11,83 g (76%). Schmp.: 183-186°C.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 296 K):  $\delta$  = 10,40 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 8,05-8,03 (d,  $^3J$ = 7,5 Hz, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,76-7,72 (t,  $^3J$ = 7,5 Hz 1H, H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,62-7,58 (t,  $^3J$ = 7,5 Hz, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,97 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,50 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>) ppm.  $^{13}C$ -NMR (100,53 MHz, DMSO- $d_6$ , 296 K):  $\delta$  = 189,38 (C=O), 158,37 (C-NH<sub>2</sub>), 157,09 (C-CH<sub>3</sub>), 134,61 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 133,43 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129,01 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128,48 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 54,29 (N-CH<sub>2</sub>), 10,71 (C-CH<sub>3</sub>) ppm.

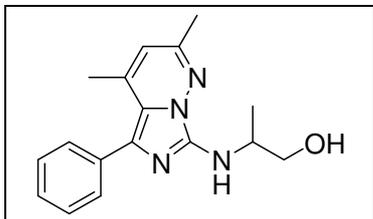
**2-Amino-5-methyl-3-(2-oxo-3,3-dimethylbutyl)-1,3,4-oxadiazolium-bromid 3b**

$C_9H_{16}N_3O_2Br$   
 MG.: 278,15 g/mol

20,00 g (0,20 mol) **2** werden in 250 mL Ethanol suspendiert und mit 27 mL (36,13 g, 0,20 mol) Brompinacolin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss erhitzt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert und mehrmals mit Ether gewaschen. Anschließend wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 11,83 g (71%). Schmp.: 183-186°C.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 296 K):  $\delta$  = 10,38 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,49 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,47 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 1,16 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.  $^{13}C$ -NMR (100,53 MHz, DMSO- $d_6$ , 296 K):  $\delta$  = 206,45 (C=O), 158,66 (C-NH<sub>2</sub>), 157,29 (C-CH<sub>3</sub>), 53,37 (N-CH<sub>2</sub>), 42,84 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25,65 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 10,88 (C-CH<sub>3</sub>) ppm.

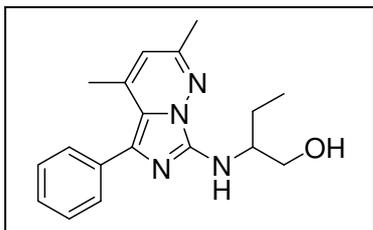
### 8.2.2 Darstellung der 7-hydroxyalkylaminosubstituierten Imidazo[1,5-*b*]pyridazinliganden

#### S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-*b*]pyridazin-7-ylamino)-propan-1-ol **6a**



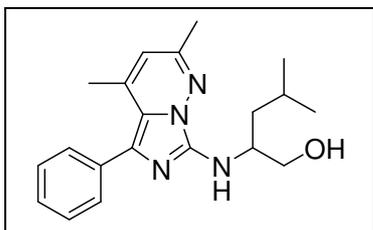
$C_{17}H_{20}N_4O$   
 MG.: 296,37 g/mol

4,00 g (13,41 mmol) **3a** werden mit 2,11 mL (2,01 g, 26,83 mmol) S-(+)-2-Amino-1-propanol verrieben und kurz auf einer Heizplatte erhitzt. Es tritt eine heftige Reaktion ein, begleitet von einem Farbwechsel von beige nach gelb. Das auf RT abgekühlte, glasartige Produkt wird in 15 mL EtOH gelöst, mit 1,37 mL (1,34 g, 13,41 mmol) Acetylaceton und 2 mL HCl versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt und die gelbe, fluoreszierende Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingengt. Der ölige Rückstand wird in Wasser gelöst und mit 1N NaOH bis zur basischen Reaktion versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus EtOH umkristallisiert. Man erhält **6a** als gelbe, nadelförmige Kristalle. Ausb.: 2,30 g (58 %). Schmp.: 97 °C.  $C_{17}H_{20}N_4O \cdot 0,5 C_2H_5OH$  (319,37) ber.: C 67,68, H 7,20, N 17,54; gef.: C 67,97, H 7,28, N 17,85.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 296 K):  $\delta$  = 7,53-7,50 (d,  $^3J$  = 6,6 Hz, 2H,  $H_o$ ,  $C_6H_5$ ), 7,41-7,28 (m, 3H,  $H_{m,p}$ ,  $C_6H_5$ ), 5,989-5,985 (d,  $^4J$  = 1,2 Hz, 1H, H-3, imidazopyridazin), 4,90-4,89 (d,  $^3J$  = 4,2 Hz, 1H, NH), 3,98-3,97 (m, 1H,  $\underline{CH_2}$ -OH), 3,76-3,61 (m, 2H,  $\underline{CH}$ -NH), 2,32 (s, 3H,  $\underline{CH_3}$ -(C-2)), 2,19 (s, 3H,  $\underline{CH_3}$ -(C-4)), 1,32-1,30 (d,  $^3J$  = 6,9 Hz, 3H, CH- $\underline{CH_3}$ ) ppm.  $^{13}C$ -NMR (75,39 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 296 K):  $\delta$  = 152,46 (C-7, imidazopyridazin), 143,70 (C-2, imidazopyridazin), 139,50 (C-4, imidazopyridazin), 136,05 ( $C_i$ ,  $C_6H_5$ ), 130,44 ( $C_o$ ,  $C_6H_5$ ), 128,25 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 128,17 (C-4a, imidazopyridazin), 127,42 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ ), 118,38 (C-5, imidazopyridazin), 112,41 (C-3, imidazopyridazin), 68,93 ( $\underline{CH_2}$ -OH), 52,25 ( $\underline{CH}$ -NH), 21,59 (CH- $\underline{CH_3}$ ), 21,41 ( $\underline{CH_3}$ -(C-2)), 19,51 ( $\underline{CH_3}$ -(C-4)) ppm. MS (70 eV): 296 [M+]; 265; 238; 196; 179; 134; 77.

**S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamino)-butan-1-ol 6b**

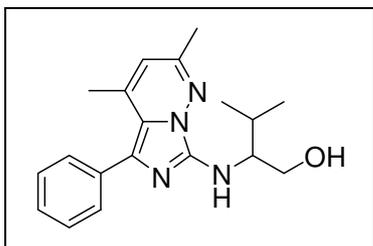
$C_{18}H_{22}N_4O$   
 MG.: 310,39 g/mol

6,00 g (20,12 mmol) **3a** werden mit 3,81 mL (3,60 g, 40,42 mmol) S-(+)-2-Amino-1-butanol bei RT verrieben. Nach kurzem Erhitzen setzt eine heftige Reaktion ein, bei der ein Farbwechsel von beige nach gelb erfolgt. Das auf RT abgekühlte glasartige Produkt wird in Ethanol gelöst. Danach gibt man 2,06 mL (2,01 g, 20,12 mmol) Acetylaceton und 4 mL HCl hinzu. Die Reaktionslösung wird 3 h unter Rückfluss erhitzt, wobei ein Farbwechsel von gelb nach orange zu beobachten ist. Anschließend engt man bis zur Trockene ein, löst den öligen Rückstand in Wasser und versetzt tropfenweise mit 1N NOH bis zur basischen Reaktion. Der ausfallende Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Ether umkristallisiert. Man erhält ein orange-rotes Produkt **6b**. Ausb.: 3,59 g (57 %). Schmp.: 89 °C.  $C_{18}H_{22}N_4O \cdot 0,5 C_2H_5OH$  (333,42) ber.: C 68,43, H 7,47, N 16,81; gef.: C 68,02, H 7,06, N 17,44.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 296 K):  $\delta$  = 7,40-7,38 (d,  $^3J$  = 7,2 Hz, 2H,  $H_o$ ,  $C_6H_5$ ), 7,24-7,15 (m, 3H,  $H_{m,p}$ ,  $C_6H_5$ ), 5,78 (s, 1H, H-3, imidazopyridazin), 4,83-4,82 (dd,  $^3J$  = 5,6 Hz, 1H, NH), 3,72-3,59 (m, 3H,  $\underline{CH-CH_2-OH}$ ), 2,16 (s, 3H,  $\underline{CH_3-(C-2)}$ ), 2,04 (s, 3H,  $\underline{CH_3-(C-4)}$ ), 1,62-1,55 (m, 2H,  $\underline{CH_2-CH_3}$ ), 0,92-0,88 (t,  $^3J$  = 7,5 Hz, 3H,  $CH_2-\underline{CH_3}$ ).  $^{13}C$ -NMR (100,53 MHz,  $CDCl_3$ , 296 K):  $\delta$  = 151,76 (C-7, imidazopyridazin), 143,28 (C-2, imidazopyridazin), 139,03 (C-4, imidazopyridazin), 135,42 ( $C_i$ ,  $C_6H_5$ ), 130,08 ( $C_o$ ,  $C_6H_5$ ), 127,79 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 127,57 (C-4a, imidazopyridazin), 126,98 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ ), 117,44 (C-5, imidazopyridazin), 111,79 (C-3, imidazopyridazin), 65,55 ( $\underline{CH_2-OH}$ ), 57,61 ( $\underline{CH-NH}$ ), 25,03 ( $\underline{CH_2-CH_3}$ ), 21,35 ( $CH_3-(C-2)$ ), 19,45 ( $CH_3-(C-4)$ ), 10,77 ( $CH_2-\underline{CH_3}$ ) ppm. MS (70 eV): 310 [M<sup>+</sup>]; 279; 238; 196; 105; 77.

**S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamino)-4-methyl-pentan-1-ol 6c**

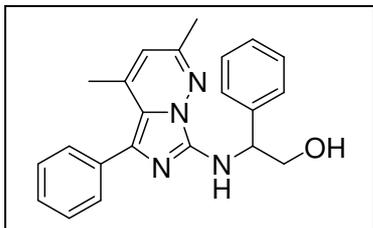
$C_{20}H_{26}N_4O$   
 MG.: 338,45 g/mol

8,00 g (26,83 mmol) **3a** werden mit 6,86 mL (6,28 g, 53,66 mmol) S-(+)-2-Amino-4-methyl-1-pentanol umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren kurz erhitzt, wobei eine exotherme Reaktion einsetzt. Nach dem Abkühlen auf RT verreibt man das glasartige Produkt mit 40 mL Wasser. Der entstehende gelb-grüne Feststoff wird nach 10 h (über Nacht) abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. 6,73 g (21,27 mmol) des getrockneten Feststoffes werden in 20 mL EtOH<sub>abs</sub> suspendiert, mit 2,18 mL (2,12 g, 21,27 mmol) Acetylaceton und 3 mL HCl versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung 4 h unter Rückfluss erhitzt und die gelbe, fluoreszierende Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingengt. Der ölige Rückstand wird in Wasser gelöst und mit 1N NaOH bis zur basischen Reaktion versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält durch Umkristallisation aus EtOH ein oranges kristallines Produkt **6c**. Ausb.: 5,63 g (62 %). Schmp.: 57 °C.  $[\alpha]_D = -85$  ( $c = 0,001\text{g}/100\text{ml}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $C_{20}H_{26}N_4O$  (338,45) ber.: C 70,98, H 7,74, N 16,55; gef.: C 70,80, H 7,72, N 16,46.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 296 K):  $\delta = 7,54\text{-}7,51$  (m, 2H,  $\text{H}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $7,41\text{-}7,37$  (m, 2H,  $\text{H}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $7,34\text{-}7,32$  (m, 1H,  $\text{H}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $5,986\text{-}5,983$  (d,  $^4J = 1,2$  Hz, 1H, H-3, imidazopyridazin),  $4,90\text{-}4,89$  (d,  $^3J = 5,9$  Hz, 1H, NH),  $3,93$  (m, 1H,  $\text{CH-NH}$ ),  $3,80\text{-}3,77$  (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ),  $3,67\text{-}3,62$  (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ),  $2,32$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ),  $2,205\text{-}2,203$  (s,  $^4J = 0,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ),  $1,79$  (m, 1H,  $\text{CH-(CH}_3)_2$ ),  $1,58\text{-}1,48$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2$ ),  $0,99\text{-}0,95$  (t,  $^3J = 6,4$  Hz, 6H,  $\text{CH-(CH}_3)_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,8 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 296 K):  $\delta = 152,61$  (C-7, imidazopyridazin),  $144,06$  (C-2, imidazopyridazin),  $139,68$  (C-4, imidazopyridazin),  $136,30$  ( $\text{C}_i$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $130,62$  ( $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $128,45$  ( $\text{C}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $127,95$  (C-4a, imidazopyridazin),  $127,57$  ( $\text{C}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $118,15$  (C-5, imidazopyridazin),  $112,52$  (C-3, imidazopyridazin),  $68,32$  ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ),  $55,02$  ( $\text{CH-NH}$ ),  $41,57$  ( $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2$ ),  $25,58$  ( $\text{CH-(CH}_3)_2$ ),  $23,54$ ,  $22,60$  ( $\text{CH-(CH}_3)_2$ ),  $21,81$  ( $\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ),  $19,94$  ( $\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ) ppm. MS (70 eV): 338 [M+]; 307; 265; 264; 238; 196; 77.

**S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamino)-3-methyl-butan-1-ol  
6d**

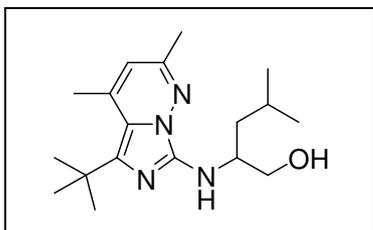
$C_{19}H_{24}N_4O$   
 MG.: 324,42 g/mol

6,00 g (20,12 mmol) **3a** werden mit 4,48 mL (4,15 g, 40,24 mmol) S-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol verrieben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch kurz aber kräftig auf der Heizplatte erhitzt bis alles klar schmilzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das glasartige Produkt in EtOH unter leichter Erwärmung gelöst, mit 2,06 mL (2,01 g, 20,12 mmol) Acetylaceton und 4 mL HCl versetzt. Die neongelbe Reaktionslösung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt, am Rotationsverdampfer eingeeengt und dann in einigen mL Wasser gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 1N NaOH bis zur basischen Reaktion. Nach dem Absetzen eines orangen Produktes wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen, das Produkt danach in Ether gelöst und in einen Schlenk filtriert. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und getrocknet. Man erhält **6d** als ein oranges kristallines Pulver. Ausb.: 4,11 g (63 %). Schmp.: 43 °C.  $C_{19}H_{24}N_4O$  (324,42) ber.: C 70,34, H 7,46, N 17,27; gef.: C 70,04, H 7,45, N 17,12.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 296 K):  $\delta$  = 7,50-7,48 (d,  $^3J$  = 7,2 Hz, 2H,  $H_o$ ,  $C_6H_5$ ), 7,37-7,25 (m, 3H,  $H_{m,p}$ ,  $C_6H_5$ ), 5,91 (s, 1H, H-3, imidazopyridazin), 5,03-5,01 (d,  $^3J$  = 6,4 Hz, 1H, NH), 3,87-3,69 (m, 2H,  $\underline{CH_2}$ -OH), 3,59-3,57 (m, 1H,  $\underline{CH}$ -NH), 2,26 (s, 3H,  $CH_3$ -(C-2)), 2,14 (s, 3H,  $CH_3$ -(C-4)), 2,04-1,96 (m, 1H,  $\underline{CH}$ -( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 1,00-0,97 (dd,  $^3J$  = 6,7 Hz, 6H,  $\underline{CH}$ -( $CH_3$ )<sub>2</sub>), ppm.  $^{13}C$ -NMR (100,53 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 296 K):  $\delta$  = 152,11 (C-7, imidazopyridazin), 143,77 (C-2, imidazopyridazin), 139,17 (C-4, imidazopyridazin), 135,90 ( $C_i$ ,  $C_6H_5$ ), 130,24 ( $C_o$ ,  $C_6H_5$ ), 128,37 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 128,00 (C-4a, imidazopyridazin), 127,14 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ ), 117,66 (C-5, imidazopyridazin), 112,05 (C-3, imidazopyridazin), 64,58 ( $\underline{CH_2}$ -OH), 61,75 ( $\underline{CH}$ -NH), 29,85 ( $\underline{CH}$ -( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 21,39, 19,49 ( $\underline{CH}$ -( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 19,37 ( $CH_3$ -(C-2)), 18,94 ( $CH_3$ -(C-4)) ppm. MS (70 eV): 324 [M<sup>+</sup>]; 292; 251; 238; 196; 105; 77.

**S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-b]-pyridazin-7-ylamino)-2-phenyl-ethan-1-ol**  
**6e**

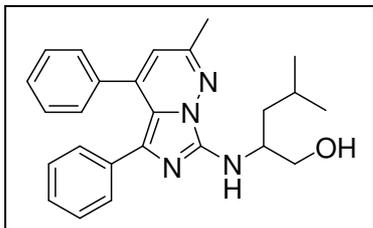
$C_{22}H_{22}N_4O$   
*MG.:* 358,44 g/mol

6,00 g (20,12 mmol) **3a** werden mit 5,54 g (40,42 mmol) S-(+)-2-Amino-2-phenylethanol verrieben und kurz auf einer Heizplatte erhitzt. Es tritt eine heftige Reaktion ein, begleitet von einem Farbwechsel von beige nach gelb. Das auf RT abgekühlte, glasartige Produkt wird in 15 mL EtOH gelöst, mit 2,06 mL (2,01 g, 20,12 mmol) Acetylaceton und 4 mL HCl versetzt. Die Reaktionslösung wird 3 h unter Rückfluss erhitzt, wobei ein Farbwechsel von gelb nach orange zu beobachten ist. Anschließend engt man bis zur Trockene ein, löst den öligen Rückstand in Wasser und versetzt tropfenweise mit 1N NaOH bis zur basischen Reaktion. Der ausfallende Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Ether umkristallisiert. Man erhält ein oranges kristallines Produkt **6e**. Ausb.: 3,67 g (51 %). Schmp.: 58°C.  $C_{22}H_{23}N_4O \cdot 0,5 C_2H_5OH$  (381,44) ber.: C 72,41, H 6,55, N 14,68; gef.: C 72,68, H 6,14, N 15,17.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 296 K):  $\delta$  = 7,60-7,31 (m, 10H, 2x  $C_6H_5$ ), 6,028-6,025 (d,  $^4J$  = 0,9 Hz, 1H, H-3 imidazopyridazin), 5,44-5,42 (d,  $^3J$  = 6 Hz, 1H, NH), 5,06-5,01 (m, 1H,  $\underline{CH}$ -NH), 4,01-3,91 (m, 2H,  $\underline{CH_2}$ -OH), 2,35 (s, 3H,  $CH_3$ -(C-2)), 2,23 (s, 3H,  $CH_3$ -(C-4)) ppm.  $^{13}C$ -NMR (75,39 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 296 K):  $\delta$  = 152,65 (C-7, imidazopyridazin), 143,59 (C-2, imidazopyridazin), 141,45 (C-4, imidazopyridazin), 139,58 ( $C_i$ , CH- $C_6H_5$ ), 135,98 ( $C_i$ ,  $C_6H_5$ ), 130,56 ( $C_0$ , CH- $C_6H_5$ ), 129,19 ( $C_0$ ,  $C_6H_5$ ), 128,36 ( $C_m$ , CH- $C_6H_5$ ), 128,19 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 127,98 (C-4a, imidazopyridazin), 127,54 ( $C_p$ , CH- $C_6H_5$ ), 127,35 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ ), 118,10 (C-5, imidazopyridazin), 112,64 (C-3, imidazopyridazin), 68,58 ( $\underline{CH_2}$ -OH), 61,36 ( $\underline{CH}$ -NH), 21,63 ( $CH_3$ -(C-2)), 19,83 ( $CH_3$ -(C-4)) ppm. MS(70 eV): 357 [M+]; 326; 237; 196; 152; 129; 103; 77.

**S-(-)-2-(5-tert-Butyl-2,4-dimethyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamino)-4-methyl-pentan-1-ol 6f**

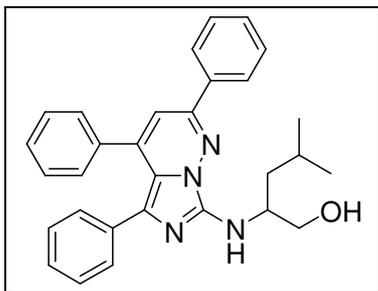
$C_{18}H_{30}N_4O$   
 MG.: 318,46 g/mol

3,00 g (10,78 mmol) **3b** werden mit 2,78 mL (2,52 g, 21,57 mmol) mol S(+)-2-Amino-4-methyl-1-pentanol bei RT verrieben und kurz auf einer Heizplatte erhitzt. Es tritt eine heftige Reaktion ein, begleitet von einem Farbwechsel von beige nach gelb. Das auf RT abgekühlte, glasartige Produkt wird in 15 mL EtOH gelöst, mit 1,11 mL (1,07 g, 10,78 mmol) Acetylaceton und 1 mL HCl versetzt. Die neongelbe Reaktionslösung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt, am Rotationsverdampfer eingengt und dann in einigen mL Wasser gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 1N NaOH bis zur basischen Reaktion. Nach dem Absetzen eines roten Produktes wird abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird in einem Ether/Hexan-Gemisch (4:1) aufgenommen und über Kieselgel 2-mal filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen unter Vakuum erhält man ein oranges, klebriges Produkt **6f**. Ausb.: 1,85 g (54 %). Schmp.: ölig bei RT.  $C_{18}H_{30}N_4O \cdot 0,5 C_2H_5OH$  (341,46) ber.: C 66,82, H 9,66, N 16,40; gef.: C 66,33, H 9,75, N 16,27.  $^1H$ -NMR (250.13 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  = 5,85-5,84 (d,  $^4J$  = 1,2 Hz, 1H, H-3, imidazopyridazin), 4,84 (m, 1H, NH), 3,82-3,47 (m, 3H, NH-CH-CH<sub>2</sub>-OH), 2,52-2,51 (d,  $^4J$  = 0,9 Hz, 3H,  $CH_3$ -(C-4)), 2,24 (s, 3H,  $CH_3$ -(C-2)), 1,76-1,72 (m, 1H, CH-( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 1,51-1,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH-( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 1,41 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0,95-0,94 (d,  $^3J$  = 6,5 Hz, 3H, CH-( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 0,92-0,91 (d,  $^3J$  = 6,5 Hz, 3H, CH-( $CH_3$ )<sub>2</sub>) ppm.  $^{13}C$ -NMR (62,90 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  = 151,10 (C-7, imidazopyridazin), 141,16 (C-2, imidazopyridazin), 138,95 (C-4, imidazopyridazin), 136,44 (C-4a, imidazopyridazin), 116,56 (C-5, imidazopyridazin), 111,54 (C-3, imidazopyridazin), 69,52 (CH<sub>2</sub>-OH), 55,52 (CH-NH), 41,44 (CH<sub>2</sub>-CH-( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 33,31 ( $C(CH_3)_3$ ), 32,43 ( $C(CH_3)_3$ ), 25,21 (CH-( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 23,37, 23,30 (CH-( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 22,53 ( $CH_3$ -(C-4)), 21,39 ( $CH_3$ -(C-2)) ppm.

**S-(-)-4-Methyl-2-(2-methyl-4,5-diphenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamino)-pentan-1-ol  
6g**

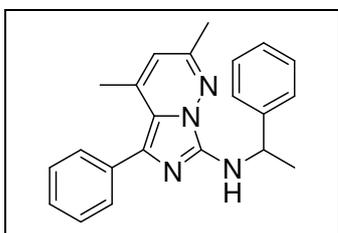
$C_{25}H_{28}N_4O$   
 MG.: 400,52 g/mol

4,00 g (13,41 mmol) **3a** werden mit 3,42 mL (3,14 g, 26,83 mmol) S-(+)-2-Amino-4-methyl-1-pentanol umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren kurz erhitzt, wobei eine exotherme Reaktion einsetzt. Nach dem Abkühlen auf RT verreibt man das glasartige Produkt mit 40 mL Wasser. Der entstehende gelb-grüne Feststoff wird nach 24 h abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. 2,46 g (7,27 mmol) des getrockneten Feststoffes werden in 20 mL EtOH<sub>abs</sub> suspendiert, mit 1,17 g (7,27 mmol) Benzoylacetone und 2 mL HCl versetzt. Die neongelbe Reaktionslösung wird 3 h unter Rückfluss erhitzt, am Rotationsverdampfer eingengt, dann in einigen mL Wasser gelöst und aus EtOH umkristallisiert. Zu dieser Lösung tropft man 1N NaOH bis zur basischen Reaktion. Nach dem Absetzen eines roten Produktes wird abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird in einem Ether/Hexan-Gemisch (4:1) aufgenommen und über Kieselgel gereinigt. Man erhält durch Umkristallisation mit Ether ein rotes kristallines Produkt **6g**. Ausb.: 2,73 g (51 %). Schmp.: 62 °C.  $C_{25}H_{28}N_4O \cdot 0,5 C_2H_5OH$  (423,52) ber.: C 73,72, H 7,31, N 13,22; gef.: C 73,47, H 7,32, N 13,11.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 296 K):  $\delta$  = 7,30- 6,92 (m, 10H, 2x  $C_6H_5$ ), 6,10 (s, 1H, H-3 imidazopyridazin), 4,97-4,95 (d,  $^3J$ = 5,6 Hz, 1H, NH), 4,00 (m, 1H, OH), 3,91-3,86 (m, 1H,  $\underline{CH}$ -NH), 3,75-3,71 (m, 2H,  $\underline{CH_2}$ -OH), 2,40 (s, 3H,  $CH_3$ -(C-2)), 1,84-1,78 (m, 2H,  $\underline{CH_2}$ -CH( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 1,63-1,49 (m, 1H,  $\underline{CH}$ ( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 0,99-0,95 (m, 3H,  $CH$ ( $\underline{CH_3}$ )<sub>2</sub>) ppm.  $^{13}C$ -NMR (100,53 MHz,  $CDCl_3$ , 296 K):  $\delta$  = 152,20 (C-7, imidazopyridazin), 143,91 (C-2, imidazopyridazin), 142,87 (C-4, imidazopyridazin), 135,88 (C<sub>i</sub>,  $C_6H_5$ -(C-2)), 134,39 (C<sub>i</sub>,  $C_6H_5$ ), 130,37 (C<sub>o</sub>,  $C_6H_5$ -(C-4)), 130,14 (C<sub>o</sub>,  $C_6H_5$ ), 129,47 (C<sub>m</sub>,  $C_6H_5$ -(C-4)), 129,11 (C<sub>m</sub>,  $C_6H_5$ ), 127,36 (C<sub>p</sub>,  $C_6H_5$ -(C-4)), 127,04 (C<sub>p</sub>,  $C_6H_5$ ), 115,31 (C-5, imidazopyridazin), 112,17 (C-3, imidazopyridazin), 68,54 ( $\underline{CH_2}$ -OH), 54,84 ( $\underline{CH}$ -NH), 41,38 ( $\underline{CH_2}$ -CH( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 25,25 ( $\underline{CH}$ -( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 23,35, 22,52 ( $CH$ -( $\underline{CH_3}$ )<sub>2</sub>), 20,18 ( $CH_3$ -(C-2)) ppm. MS(70 eV): 400 [M<sup>+</sup>]; 369; 442; 230; 105; 77.

**S-(-)-4-Methyl-2-(2,4,5-triphenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamino)-pentan-1-ol 6h**

$C_{30}H_{30}N_4O$   
 MG.: 462,25 g/mol

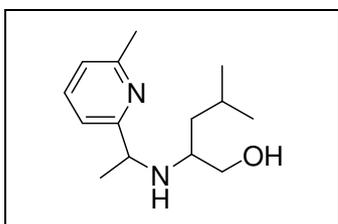
6,00 g (20,12 mmol) **3a** werden mit 3,81 mL (3,60 g, 40,42 mmol) S-(+)-2-Amino-4-methyl-1-pentanol verrieben und kurz auf einer Heizplatte erhitzt. Das auf RT abgekühlte, glasartige Produkt wird mit Wasser verrieben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Anschließend wird der Feststoff (4,64 g, 14,66 mmol) in 15 mL EtOH gelöst und mit 3,28 g (14,66 mmol) Dibenzoylmethan sowie 2 mL HCl versetzt. Die rote Reaktionslösung wird 3 h unter Rückfluss erhitzt und am Rotationsverdampfer eingengt. Die zurückbleibende schleimige Substanz wird mehrmals mit Wasser gewaschen bis das Material fest wird. Anschließend wird der Feststoff in EtOH/ Wasser (2:1) für einige Minuten unter Rühren erhitzt. Dann versetzt man die klare rote Lösung bis zur basischen Reaktion mit 1N NaOH. Der ausgefallene dunkelrote Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus EtOH umkristallisiert. Man erhält **6h** als rote kristalline Nadeln. Ausb.: 3,65 g (54 %). Schmp.: 117 °C.  $C_{30}H_{30}N_4O \cdot 2 C_2H_5OH$  (554,3) ber.: C 73,62, H 7,63, N 10,11; gef.: C 73,38, H 7,26, N 10,66.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 296 K):  $\delta$  = 7,95-7,93 (d,  $^3J$ = 7,9 Hz, 2H,  $C_6H_5$ ), 7,49-6,96 (m, 13H,  $C_6H_5$ ), 6,66 (s, 1H, H3, imidazopyridazin), 5,57 (bs, 1H,  $CH_2-OH$ ), 5,07 (d, 1H,  $CH-NH$ ), 4,03-3,74 (m, 3H,  $CH-CH_2-OH$ ), 1,88-1,53 (m, 3H,  $CH_2-CH-(CH_3)_2$ ), 1,00-0,96 (t,  $^3J$ = 6 Hz, 6H,  $CH-(CH_3)_2$ ).  $^{13}C$ -NMR (100,53 MHz,  $CDCl_3$ , 296 K):  $\delta$  = 151,69 (C-7, imidazopyridazin), 144,34 (C-2, imidazopyridazin), 143,60 (C-4, imidazopyridazin), 136,03 ( $C_i$ ,  $C_6H_5-(C-4)$ ), 135,84 ( $C_i$ ,  $C_6H_5-(C-2)$ ), 134,14 ( $C_i$ ,  $C_6H_5$ ), 130,14 ( $C_o$ ,  $C_6H_5-(C-4)$ ), 129,39 ( $C_o$ ,  $C_6H_5-(C-2)$ ), 129,17 ( $C_o, C_6H_5$ ), 128,94 ( $C_m$ ,  $C_6H_5-(C-4)$ ), 128,49 ( $C_m$ ,  $C_6H_5-(C-2)$ ), 128,31 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 127,30 ( $C_p$ ,  $C_6H_5-(C-4)$ ), 126,97 ( $C_p$ ,  $C_6H_5-(C-2)$ ), 126,42 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ ), 115,37 (C-5, imidazopyridazin), 109,33 (C-3, imidazopyridazin), 68,37 ( $CH_2-OH$ ), 54,76 ( $CH-NH$ ), 41,26 ( $CH_2-CH(CH_3)_2$ ), 25,17 ( $CH-(CH_3)_2$ ), 23,24, 22,45 ( $CH-(CH_3)_2$ ) ppm. MS (70 eV): 462 [M+]; 431; 389; 361; 129; 77.

8.2.3 Darstellung des 7-aminosubstituierten Imidazo[1,5-*b*]pyridazinliganden(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-*b*]pyridazin-7-yl)-(1-phenyl-ethyl)-amine 11

$C_{22}H_{22}N_4$   
 MG.: 342,44 g/mol

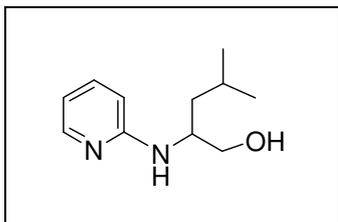
2,00 g (6,71 mmol) **3a** werden mit 1,79 mL (2,45 g, 13,25 mmol) S-(-)-Phenylethylamin bei RT verrieben, wobei eine exotherme Reaktion zu beobachten ist. Anschließend wird das Reaktionsgemisch kräftig auf einer Heizplatte erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das glasartige Produkt mit einigen mL Wasser versetzt. Bereits nach kurzer Zeit kristallisiert das glasartige Produkt durch und wird abgesaugt. 0,45 g (1,62 mmol) des getrockneten Feststoffes werden in 5 mL Eisessig suspendiert und mit 0,16 mL (0,16 g, 1,62 mmol) Acetylaceton versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich die Lösung tiefrot färbt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mit Wasser versetzt und man erhält ein klebriges rotes Produkt. Ausb. 0,45 g (82%). Schmp.: ölig bei RT.  $C_{22}H_{22}N_4$  (342,44) ber.: C 77,16, H 6,48, N 16,36; gef.: C 77,02, H 6,32, N 16,13.  $^1H$ -NMR (250,13 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  = 7,59-7,33 (m, 10H,  $C_6H_5$ ), 5,94-5,93 (d,  $^4J$ = 1 Hz, 1H, H-3, imidazopyridazin), 5,45-5,34 (m, 1H,  $\underline{CH}$ -NH), 5,10-5,07 (d, 1H, NH), 2,36 (s, 3H,  $CH_3$ -(C-2)), 2,21-2,20 (d,  $^4J$ = 1 Hz, 3H,  $CH_3$ -(C-4)), 1,74-1,72 (d, 1H,  $\underline{CH_3}$ -CH) ppm.  $^{13}C$ -NMR (62,90 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  = 151,48 (C-7, imidazopyridazin), 144,76 ( $C_i$ , CH- $C_6H_5$ ), 142,61 (C-2, imidazopyridazin), 138,96 (C-4, imidazopyridazin), 136,01 ( $C_i$ ,  $C_6H_5$ -(C-5)), 130,26 ( $C_o$ ,  $C_6H_5$ -CH), 128,57 ( $C_o$ ,  $C_6H_5$ -(C-5)), 128,26 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ -CH), 126,29 ( $C_o$ ,  $C_6H_5$ -(C-5)), 127,76 (C-4a, imidazopyridazin), 127,01 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ -CH), 126,89 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ -(C-5)), 117,46 (C-5, imidazopyridazin), 111,37 (C-3, imidazopyridazin), 52,25 ( $\underline{CH}$ -NH), 23,20 ( $\underline{CH_3}$ -CH), 21,38 ( $CH_3$ -(C-2)), 19,43 ( $CH_3$ -(C-2)) ppm.

## 8.2.4 Darstellung der hydroxyalkylaminosubstituierten Pyridinliganden

4-Methyl-2[1-(6-methyl-pyridin-2-yl)-ethylamino]-pentan-1-ol 13 <sup>[125]</sup>

$C_{14}H_{24}N_2O$   
 MG.: 236,35 g/mol

3,42 g (28,20 mmol) 6-Methyl-2-pyridincarbaldehyd werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß eingewogen und in 30 mL EtOH gelöst. Die Lösung wird mit 3,65 mL (3,31 g, 28,20 mmol) S-(+)-2-Amino-4-methyl-1-pentanol versetzt und das Reaktionsgemisch 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel im HV abgezogen und der ölige, orange Rückstand aus Pentan umkristallisiert. 2,21 g (10,03 mmol) der öligen Zwischenstufe werden in 30 mL Hexan gelöst und bei  $-40^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit 12,52 mL (20,06 mmol) MeLi (1,6M in Ether) versetzt. Nach vollständiger Zugabe lässt man die grün-braune Reaktionslösung langsam auf RT erwärmen und 20 h bei dieser Temperatur rühren. Danach wird das Reaktionsgemisch mit einigen mL Wasser versetzt und anschließend zweimal mit je 30 mL Hexan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im HV eingeeengt. Der gelbe, ölige Rückstand wird aus Pentan umkristallisiert und man erhält einen weißen Feststoff. Ausb.: 0,90 g (38%). Schmp.:  $48^{\circ}\text{C}$ .  $C_{14}H_{24}N_2O$  (236,35) ber.: C 71,14, H 10,23, N 11,85; gef.: C 70,95, H 10,37, N 11,80.  $^1\text{H-NMR}$  (250,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta = 7,07\text{-}7,01$  (t, 1H, pyridin), 6,72-6,69 (d, 1H, pyridin), 6,57-6,54 (d, 1H, pyridin), 3,90-3,87 (m, 1H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 3,74-3,69 (dd, 1H, NH), 3,31-3,27 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 2,49-2,36 (m, 1H,  $\text{CH-NH}$ ), 2,36 (s, 3H, C- $\text{CH}_3$ ), 1,63-1,60 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,39- 1,31 (m, 3H, CH- $\text{CH}_3$ ) 1,20-1,16 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,78-0,62 (dd, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta = 164,53$  (C-2, pyridin), 158,09 (C-6, pyridin), 136,37, 121,22, 118,56 (CH, pyridin), 63,39 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 56,26 ( $\text{CH-NH}$ ), 42,45 ( $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24,69 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24,35 (C- $\text{CH}_3$ ), 23,83 (CH- $\text{CH}_3$ ) 22,99, 22,29 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

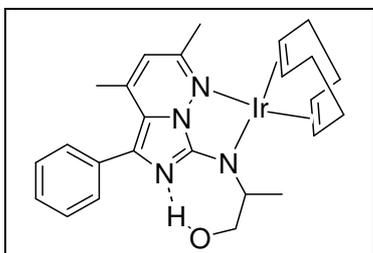
**4-Methyl-2-(pyridin-2-ylamino)-pentan-1-ol 15** <sup>[127]</sup>

$C_{11}H_{18}N_2O$   
 MG.: 194,27 g/mol

1,63 mL (2,70 g, 17,10 mmol) 2-Brompyridin, 2,20 mL (2,00 g, 17,10 mmol) S-(+)-2-Amino-4-methyl-1-pentanol und 3,34 mL (2,54 g, 19,60 mmol) N-Ethyldiisopropylamin werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in ein Druckreaktionsrohr einpipettiert. Die homogene Reaktionslösung wird drei Tage bei 165 °C unter Rühren erhitzt. Beim Abkühlen auf RT bilden sich zwei Phasen. Nach dem Abpipettieren der überstehenden klaren Phase wird die gelbe ölige Phase mit einigen mL  $CH_2Cl_2$  sowie Wasser ausgeschüttelt. Danach wird die organische Phase abgetrennt, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und bis zur Trockene eingengt. Man erhält einen gelblich gefärbten Feststoff **15**. Ausb.: 0,77 g (23 %). Schmp.: 50,8 °C.  $C_{11}H_{18}N_2O$  (194,27) ber.: C 68,01, H 9,34, N 14,42; gef.: C 67,61, H 9,23, N 14,42.  $^1H$ -NMR (250,13 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  = 7,91-7,88 (dd, 1H, H-6, pyridin), 7,33-7,26 (t, 1H, pyridin), 6,47-6,43 (t, 1H, pyridin), 6,40-6,37 (d, 1H, pyridin), 5,13 (bs, 1H, OH), 4,38-4,81 (d, 1H, NH), 3,84-3,76 (m, 1H,  $\underline{CH}$ -NH), 3,69-3,46 (m, 2H,  $\underline{CH_2}$ -OH), 1,74-1,58 (m, 1H,  $\underline{CH}$ ( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 1,44-1,33 (m, 2H,  $\underline{CH_2}$ -CH-( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 0,89-0,82 (dd, 6H, CH( $\underline{CH_3}$ )<sub>2</sub>) ppm.  $^{13}C$ -NMR (62,90 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):  $\delta$  = 158,64 (C-2, pyridin), 147,07, 137,56, 112,55, 108,09 (CH, pyridin), 66,59 ( $\underline{CH_2}$ -OH), 52,28 ( $\underline{CH}$ -NH), 40,96 ( $\underline{CH_2}$ -CH-( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 24,85 ( $\underline{CH}$ ( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 22,99, 22,29 CH( $\underline{CH_3}$ )<sub>2</sub>) ppm.

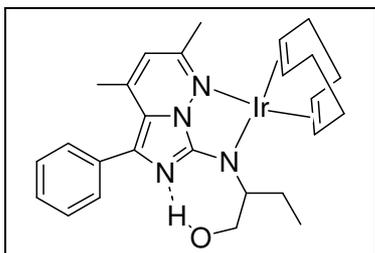
### 8.2.5 Darstellung der 7-hydroxyalkylamidosubstituierten Imidazo[1,5-*b*]pyridazin-komplexe

#### S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-*b*]pyridazin-7-ylamido)-propan-1-ol-iridium-komplex 8a



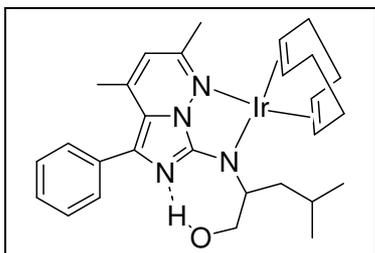
$C_{25}H_{31}IrN_4O$   
 MG.: 596,21 g/mol

**Syntheseweg I:** Eine Lösung von 0,50 g (1,68 mmol) **6a** in THF wird bei  $-78^\circ\text{C}$  tropfenweise mit 1,05 mL (1,68 mmol) *n*-BuLi (1,6M in Hexan) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung eine weitere halbe Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Danach lässt man auf RT erwärmen und versetzt mit einer Lösung von 0,56 g (0,84 mmol)  $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$  in THF, was mit einem Farbwechsel von dunkelorange nach grün-blau begleitet wird. Die Reaktionslösung wird kurz erhitzt und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird bis auf 5 mL eingengt, der Rückstand mit 20 mL Toluol versetzt und erwärmt. Mit Hilfe einer Schlauchfritte wird der lösliche Komplex vom ausgefallenen LiCl abfiltriert. Die blaue Lösung wird vollständig eingengt und der Rückstand mit Hexan gewaschen. Nach Trocknen am HV erhält man einen grün-blauen, kristallinen Feststoff. Ausb.: 0,52 g (52 %).  $C_{25}H_{31}IrN_4O$ \* 0,5  $C_4H_8O$  (632,26) ber.: C 51,28, H 5,53, N 8,86; gef.: C 51,69, H 5,65, N 8,51.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 296 K):  $\delta = 7,61\text{-}7,58$  (m, 2H,  $\text{H}_o$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $7,48\text{-}7,39$  (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $6,44\text{-}6,41$  (m, 1H, OH),  $5,849\text{-}5,847$  (d,  $^4J = 0,7$  Hz, 1H, H-3, imidazopyridazin),  $4,42\text{-}4,39$  (m, 2H, CH, cod),  $4,13$  (m, 2H, CH, cod),  $3,89\text{-}3,85$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ )  $3,50$  (m, 1H,  $\text{CH-N}$ ),  $2,44$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ),  $2,30$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ),  $2,26\text{-}2,22$  (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , cod),  $1,81\text{-}1,69$  (m, 5H,  $\text{CH-CH}_3/\text{CH}_2$ , cod),  $1,51\text{-}1,48$  (d,  $^3J = 6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH-CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75,39 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 296 K):  $\delta = 161,29$  (C-7, imidazopyridazin),  $156,00$  (C-2, imidazopyridazin),  $142,44$  (C-4, imidazopyridazin),  $136,26$  (C-4a, imidazopyridazin),  $130,19$  ( $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $128,52$ , ( $\text{C}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $127,92$  ( $\text{C}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $119,26$  (C-5, imidazopyridazin),  $111,61$  (C-3, imidazopyridazin),  $68,05$  ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ),  $62,86$ ,  $61,84$  (CH, cod),  $53,07$  ( $\text{CH-N}$ ),  $52,95$ ,  $52,65$  (CH, cod),  $32,17$ ,  $32,05$ ,  $30,71$ ,  $30,43$  ( $\text{CH}_2$ , cod),  $20,62$  ( $\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ),  $19,43$  ( $\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ),  $16,93$  ( $\text{CH-CH}_3$ ) ppm.

**S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamido)-butan-1-ol-iridium-komplex 8b**

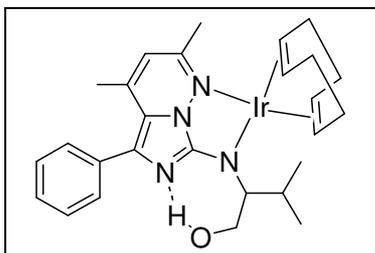
$C_{26}H_{33}IrN_4O$   
 MG.: 609.78 g/mol

**Syntheseweg I:** 0.50 g (1.61 mmol) **6b** werden in 10 mL THF gelöst und bei  $-78^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit 1.00 mL (1.61 mmol) *n*-BuLi (1.6M in *n*-Hexan) versetzt. Der zu beobachtende dunkelviolette Farbumschlag löst sich nach kurzem Rühren wieder auf. Die resultierende dunkelorange Reaktionslösung wird eine weitere halbe Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend lässt man langsam auf RT erwärmen. Dann hebert man eine warme Lösung von 0.54 g (0.80 mmol) Chlor-1,5-cyclooctadien-iridium (I), dimer in 10 mL THF hinzu, wobei ein Farbumschlag nach türkis erfolgt. Die Reaktionslösung wird mehrmals kurz erhitzt und dann 16 h bei RT gerührt. Anschließend engt man bis auf 5 mL ein. Nach einer Zugabe von 20 mL Toluol wird kurz erwärmt und dann filtriert. Aus dem Filtrat erhält man bereits nach kurzer Zeit bei  $-30^{\circ}\text{C}$  ein blau-schwarzes Produkt welches mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Ausb.: 0.55 g (56%).  $C_{26}H_{33}IrN_4O$  (609.78) ber.: C 51.21, H 5.45, N 9.19; gef.: C 51.25, H 5.38, N 8.68.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 296 K):  $\delta$  = 7.57-7.55 (m, 2H,  $\text{H}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.54-7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.43-6.41 (d,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H, OH), 5.819-5.817 (d,  $^4J = 0.8$  Hz, 1H, H-3, imidazopyridazin), 4.40-4.38 (m, 2H, CH, cod), 4.08-4.06 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-OH/CH}$ , cod), 3.79-3.75 (m, 1H,  $\text{CH-N}$ ), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ), 2.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ), 2.25- 2.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , cod), 1.82- 1.68 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3/\text{CH}_2$ , cod), 1.01-0.97 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.39 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 296 K):  $\delta$  = 161.33 (C-7, imidazopyridazin), 156.31 (C-2, imidazopyridazin), 142.54 (C-4, imidazopyridazin), 136.35 (C-4a, imidazopyridazin), 129.45 ( $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.64 ( $\text{C}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.04 ( $\text{C}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 119.36 (C-5, imidazopyridazin), 111.75 (C-3, imidazopyridazin), 66.09 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 62.73, 61.93 (CH, cod), 59.04 ( $\text{CH-N}$ ), 52.93, 52.69 (CH, cod), 32.32, 32.13, 30.83, 30.42 ( $\text{CH}_2$ , cod), 24.13 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 20.74 ( $\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ), 19.53 ( $\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ), 11.58 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ppm.

**S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamido)-4-methyl-pentan-1-ol-iridiumkomplex 8c**

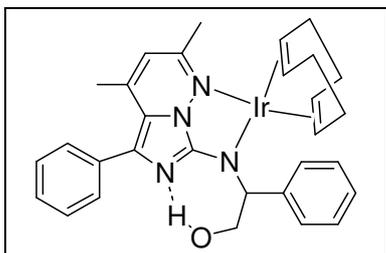
$C_{28}H_{37}IrN_4O$   
 MG.: 637,84 g/mol

**Syntheseweg I:** Eine Lösung von 1,00 g (2,95 mmol) **6c** in 20 mL THF werden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit 1,84 mL (2,95 mmol) *n*-BuLi (1,6M in Hexan) versetzt. Dabei ist ein sofortiger Farbumschlag von orange nach violett zu beobachten, welcher sich aber nach kurzem Rühren wieder auflöst. Die dunkelorange Reaktionslösung wird eine weitere halbe Stunde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend lässt man langsam auf RT erwärmen. Bei RT gibt man eine Lösung von 0,99 g (1,47 mmol)  $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$  in 15 mL THF hinzu und ein Farbwechsel nach tiefblau tritt ein. Die Lösung wird mehrmals kurz erhitzt und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Toluol extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden auf 10 mL eingeeengt und mit 5 mL Hexan überschichtet. Bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  kristallisiert das blaue Produkt aus. Ausb.: 1,22 g (65%).  $C_{28}H_{37}IrN_4O$  (637,84) ber.: C 52,72, H 5,80, N 8,78; gef.: C 52,45, H 6,15, N 8,21.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{THF-d}_8$ , 296 K):  $\delta = 7,57\text{--}7,55$  (m, 2H,  $\text{H}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $7,38\text{--}7,36$  (m, 2H,  $\text{H}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $7,35\text{--}7,29$  (m, 1H,  $\text{H}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $5,902\text{--}5,900$  (d,  $^4J = 0,8$  Hz, 1H, H-3, imidazopyridazin),  $5,45\text{--}5,42$  (dd, 1H, OH),  $4,42\text{--}4,41$  (m, 1H, CH, cod),  $4,33\text{--}4,31$  (m, 1H, CH, cod),  $4,24\text{--}4,22$  (m, 1H, CH, cod),  $4,04\text{--}3,92$  (m, 1H, CH, cod),  $3,89\text{--}3,86$  (m, 1H,  $\underline{\text{CH}_2\text{-OH}}$ ),  $3,78\text{--}3,75$  (m, 1H,  $\underline{\text{CH}_2\text{-OH}}$ ),  $3,39\text{--}3,37$  (m, 1H,  $\underline{\text{CH-N}}$ ),  $2,41$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ),  $2,27$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ),  $2,24\text{--}2,14$  (m, 6H,  $\text{CH-}\underline{\text{CH}_2\text{-CH}}/\text{CH}_2$ , cod),  $1,79\text{--}1,69$  (m, 5H,  $\underline{\text{CH}}\text{-(CH}_3)_2/\text{CH}_2$ , cod),  $0,93\text{--}0,90$  (t,  $^3J = 6,1$  Hz, 6H,  $\text{CH-}\underline{\text{(CH}_3)_2}$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.53 MHz,  $\text{THF-d}_8$ , 296 K):  $\delta = 161,85$  (C-7, imidazopyridazin),  $157,16$  (C-2, imidazopyridazin),  $142,61$  (C-4, imidazopyridazin),  $137,55$  (C-4a, imidazopyridazin),  $137,47$  ( $\text{C}_i$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $130,93$  ( $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $129,06$  ( $\text{C}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $128,27$  ( $\text{C}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $119,69$  (C-5, imidazopyridazin),  $111,66$  (C-3, imidazopyridazin),  $67,34$  ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ),  $62,61$ ,  $61,38$  (CH, cod),  $56,85$  ( $\underline{\text{CH-N}}$ ),  $52,69$ ,  $52,08$  (CH, cod),  $41,24$  ( $\text{CH-}\underline{\text{CH}_2\text{-CH}}$ ),  $33,13$ ,  $32,42$ ,  $31,68$ ,  $30,76$  ( $\text{CH}_2$ , cod),  $26,54$  ( $\underline{\text{CH}}\text{-(CH}_3)_2$ ),  $24,75$ ,  $23,26$  ( $\text{CH-}\underline{\text{(CH}_3)_2}$ ),  $20,50$  ( $\underline{\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ),  $19,44$  ( $\underline{\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ) ppm.

**S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamido)-3-methyl-butan-1-ol-iridiumkomplex 8d**

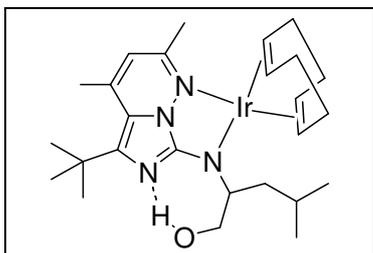
$C_{27}H_{35}N_4O$   
 MG.: 623,81 g/mol

**Syntheseweg I:** 0,80 g (2,46 mmol) **6d** gelöst in 10 mL THF werden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit 1,54 mL (2,46 mmol) n-BuLi (1,6M in n-Hexan) versetzt. Dabei ist eine Farbänderung nach dunkelviolett zu beobachten, die aber nach kurzem Rühren wieder verschwindet. Die dunkelorange Reaktionslösung wird eine weitere halbe Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend lässt man auf RT erwärmen. Anschließend hebert man eine Lösung von 0,82 g (1,23 mmol) Chlor-1,5-cyclooctadien-iridium (I), dimer in 15 mL THF hinzu, wobei ein Farbumschlag nach tiefblau eintritt. Die Reaktionslösung wird kurz erhitzt, 16 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel abgezogen. Das auf 5 mL eingeeengte Reaktionsgemisch wird mit 15 mL Toluol versetzt. Der darin lösliche Komplex wird mittels einer Schlauchfritte in einen anderen Schlenk filtriert und damit vom Nebenprodukt LiCl abgetrennt. Aus dem Filtrat erhält man bei  $-30^{\circ}\text{C}$  ein blau-schwarzes kristallines Produkt. Ausb.: 0,82 g (54 %).  $C_{27}H_{35}N_4O$  (623,81) ber.: C 51,99, H 5,66, N 8,98; gef.: C 52,04, H 5,61, N 8,77.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 296 K):  $\delta = 7,56\text{-}7,54$  (m, 2H,  $\text{H}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $7,47\text{-}7,33$  (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $6,10\text{-}6,08$  (d,  $^3J = 7,5$  Hz, 1H, OH),  $5,82$  (s, 1H, H-3, imidazopyridazin),  $4,43\text{-}4,31$  (m, 2H, CH, cod),  $4,14\text{-}4,01$  (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-OH/CH}$ , cod),  $3,77\text{-}3,74$  (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ),  $3,03\text{-}2,93$  (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $2,81\text{-}2,77$  (m, 1H,  $\text{CH-N}$ ),  $2,41$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ),  $2,27$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ),  $2,24\text{-}2,11$  (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , cod),  $1,84\text{-}1,59$  (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , cod),  $1,06\text{-}1,05$  (d,  $^3J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $0,91\text{-}0,90$  (d,  $^3J = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100,53 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 296 K):  $\delta = 161,46$  (C-7, imidazopyridazin),  $156,49$  (C-2, imidazopyridazin),  $142,50$  (C-4, imidazopyridazin),  $136,45$  (C-4a, imidazopyridazin),  $136,37$  ( $\text{C}_i$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $130,32$  ( $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $128,57$  ( $\text{C}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $128,05$  ( $\text{C}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $119,40$  (C-5, imidazopyridazin),  $111,81$  (C-3, imidazopyridazin),  $66,60$  ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ),  $63,40$ ,  $62,54$  (CH, cod),  $61,87$  ( $\text{CH-N}$ ),  $52,72$ ,  $52,60$  (CH, cod),  $32,95$ ,  $32,24$ ,  $31,50$ ,  $30,59$  ( $\text{CH}_2$ , cod),  $26,60$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $20,78$ ,  $20,75$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $20,49$  ( $\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ),  $19,55$  ( $\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ) ppm.

**S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-b]-pyridazin-7-ylamido)-2-phenyl-ethan-1-ol-iridiumkomplex 8e**

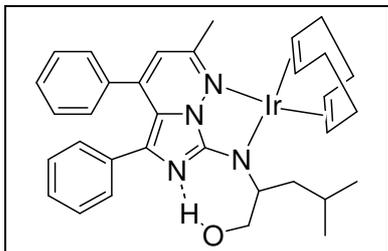
$C_{30}H_{33}IrN_4O$   
 MG.: 657,83 g/mol

**Syntheseweg I:** Eine Lösung von 0,50 g (1,39 mmol) **6e** in THF wird bei  $-78^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit 0,87 mL (1,39 mmol) *n*-BuLi (1,6M in Hexan) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung eine weitere halbe Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach lässt man auf RT erwärmen und versetzt mit einer Lösung von 0,46 g (0,69 mmol)  $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$  in THF, was mit einem Farbwechsel von dunkelorange nach grün-blau begleitet ist. Die Reaktionslösung wird kurz erhitzt und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird bis auf 5 mL eingengt, der Rückstand mit 20 mL Toluol versetzt und erwärmt. Mit Hilfe einer Schlauchfritte wird der lösliche Komplex vom ausgefallenem LiCl abfiltriert. Die blaue Lösung wird vollständig eingengt und der Rückstand mit Hexan gewaschen. Nach Trocknen am HV erhält man einen grün-blauen, kristallinen Feststoff. Ausb.: 0,52 g (57 %).  $C_{30}H_{33}IrN_4O$  (657,83) ber.: C 54,77, H 5,06, N 8,52; gef.: C 54,29, H 5,27, N 7,97.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ , 296 K):  $\delta$  = 7,48-7,11 (m, 10H, 2x  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,90 (s, 1H, H-3, imidazopyridazin), 5,49-5,42 (dd, 1H, OH), 5,42-4,50 (m, 2H, CH, cod), 4,50-4,41 (m, 1H,  $\underline{\text{CH}}\text{-N}$ ), 4,39-4,20 (m, 2H, CH, cod), 3,93- 3,92 (m, 1H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{-OH}$ ), 3,88-3,87 (m, 1H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{-OH}$ ), 2,42 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-2)}$ ), 2,26 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-(C-4)}$ ), 2,20-2,18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , cod), 1,78-1,43 (m, 5H,  $\underline{\text{CH}}\text{-(C}_6\text{H}_5\text{)}/ \text{CH}_2$ , cod) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100,53 MHz, THF- $d_8$ , 296 K):  $\delta$ = 162,80 (C-7, imidazopyridazin), 144,88 (C-2, imidazopyridazin), 143,69 (C-4, imidazopyridazin), 138,21 (C-4a, imidazopyridazin), 131,98 ( $\text{C}_i$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 131,77 ( $\text{C}_i$ ,  $\text{CH-C}_6\text{H}_5$ ), 130,26 ( $\text{C}_o$ ,  $\text{CH-C}_6\text{H}_5$ ), 129,96 ( $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129,27 ( $\text{C}_m$ ,  $\text{CH-C}_6\text{H}_5$ ), 129,24 ( $\text{C}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127,27, 127,54 ( $\text{C}_p$ ,  $\text{CH-C}_6\text{H}_5$ ), 127,10 ( $\text{C}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 120,66 (C-5, imidazopyridazin), 112,88 (C-3, imidazopyridazin), 67,45 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 64,32, 63,57, 62,51, 61,95 (CH, COD), 53,88 ( $\underline{\text{CH}}\text{-N}$ ), 33,90, 33,53, 32,03 ( $\text{CH}_2$ , COD), 29,90 ( $\underline{\text{CH}}\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 21,44 ( $\underline{\text{CH}}_3\text{-(C-2)}$ ), 20,45 ( $\underline{\text{CH}}_3\text{-(C-4)}$ ) ppm.

**S-(-)-2-(5-tert-Butyl-2,4-dimethyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamido)-4-methyl-pentan-1-ol-iridiumkomplex 8f**

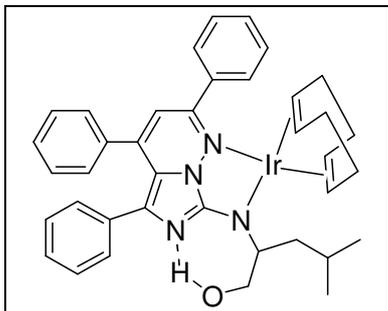
$C_{26}H_{41}IrN_4O$   
 MG.: 617,85 g/mol

**Syntheseweg II:** 0,54 g (1,69 mmol) **6f** werden in 15 mL THF vorgelegt und mit 0,56 g (0,84 mmol)  $[IrOCH_3(cod)]_2$ <sup>[98]</sup> gelöst in 5 mL THF versetzt. Dabei ist ein Farbwechsel von orange nach dunkelblau zu beobachten. Die Reaktionslösung wird kurz erwärmt und 20 h bei RT gerührt. Anschließend engt man bis zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 15 mL Toluol auf und filtriert die Lösung mittels Schlauchfritte in einen anderen Schlenk. Das Produkt wird durch Zugabe von 10 mL Hexan gefällt. Nach dem Filtrieren wird der Niederschlag mit Hexan gewaschen und im HV getrocknet. Man erhält ein dunkelblaues kristallines Produkt. Ausb.: 0,58 g (56 %).  $C_{26}H_{41}IrN_4O$ \* 0,5  $C_4H_8O$  (653,80) ber.: C 51,42, H 6,88, N 8,56; gef. C 50,94, H 7,37, N 8,46. <sup>1</sup>H-NMR (250,13 MHz, THF-d<sub>8</sub>, 298 K):  $\delta$  = 5,663-5,661 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 0,7 Hz, H-3, imidazopyridazin), 5,55- 5,51 (dd, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1H, OH), 4,27-3,77 (m, 4H, CH, cod), 3,63-3,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH), 3,21-3,18 (m, 1H, CH-N), 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-(C-2)), 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-(C-4)), 2,18-2,00 (m, 6H, CH-CH<sub>2</sub>-CH/ CH<sub>2</sub>, cod), 1,57-1,48 (m, 5H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/ CH<sub>2</sub>, cod), 1,35 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,83-0,76 (q, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (62,8 MHz, THF-d<sub>8</sub>, 298 K):  $\delta$  = 161,14 (C-7, imidazopyridazin), 154,50 (C-2, imidazopyridazin), 147,85 (C-4, imidazopyridazin), 141,15 (C-4a, imidazopyridazin), 129,66 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,90 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126,03 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 119,44 (C-5, imidazopyridazin), 109,90 (C-3, imidazopyridazin), 66,69 (CH<sub>2</sub>-OH), 61,45, 60,60 (CH, cod), 56,59 (CH-N), 51,88, 51,37 (CH, cod), 41,27 (CH-CH<sub>2</sub>-CH), 35,35 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32,96, 32,32, 31,46, 30,63 (CH<sub>2</sub>, COD), 32,02 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25,98 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24,65, 23,10 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21,52 (CH<sub>3</sub>-(C-2)), 20,22(CH<sub>3</sub>-(C-4)) ppm.

**S-(-)-4-Methyl-2-(2-methyl-4,5-diphenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamido)-pentan-1-ol-iridiumkomplex 8g**

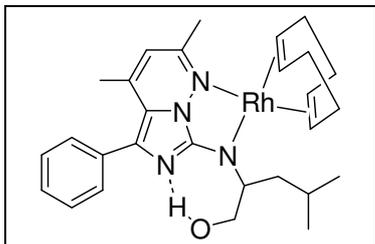
$C_{33}H_{39}IrN_4O$   
 MG.: 699,91 g/mol

**Syntheseweg II:** Eine Lösung von 0,4 g (0,99 mmol) **6g** in 10 mL THF werden bei RT mit 0,33 g (0,49 mmol)  $[IrOCH_3(cod)]_2$ <sup>[98]</sup> gelöst in 5 mL THF versetzt, wobei ein Farbumschlag von rot nach dunkelblau zu beobachten ist. Die Reaktionslösung wird 20 h bei RT gerührt und anschließend bis zur Trockene eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wird mit Toluol extrahiert, das Filtrat wiederum eingengt und mit Hexan gewaschen. Man erhält nach Trocknen im HV einen dunkelblauen Feststoff. Ausb.: 0,35 g (51%).  $C_{33}H_{39}IrN_4O$  (699,91) ber.: C 56,62, H 5,62, N 8,00; gef. C 55,94, H 5,77, N 8,56. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 296 K):  $\delta$ = 7,22-6,92 (m, 10H, 2x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,04 (s, 1H, H-3, imidazopyridazin), 5,42-5,39 (m 1H, OH), 4,46-4,28 (m, 4H, CH, cod), 4,15-3,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH), 3,46-3,45 (m, 1H, CH-N), 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-(C-2)), 2,28-2,13 (m, 4H, CH-CH<sub>2</sub>-CH/ CH<sub>2</sub>, cod), 1,83-1,64 (m, 3H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/ CH, cod), 0,96-0,90 (m, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm, <sup>13</sup>C-NMR (100,53 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 296 K):  $\delta$  = 161,25 (C-7, imidazopyridazin), 156,37 (C-2, imidazopyridazin), 143,92 (C-4, imidazopyridazin), 137,19 (C-4a, imidazopyridazin), 135,78- 126,53 (C<sub>i,o,m,p</sub>, 2x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 110,03 (C-5, imidazopyridazin), 107,82 (C-3, imidazopyridazin), 65,26 (CH<sub>2</sub>-OH), 61,98, 60,89 (CH, cod), 58,05 (CH-N), 53,19, 51,98 (CH, cod), 40,42 (CH-CH<sub>2</sub>-CH), 32,20, 31,49, 31,46, 30,78 (CH<sub>2</sub>, cod), 29,79 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23,80, 23,73 (CH<sub>3</sub>, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19,78 (CH<sub>3</sub>-(C-2)), 19,34 (CH<sub>3</sub>-(C-4)) ppm.

**S-(-)-4-Methyl-2-(2,4,5-triphenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamido)-pentan-1-ol-iridiumkomplex 8h**

$C_{38}H_{41}IrN_4O$   
 MG.: 761,68 g/mol

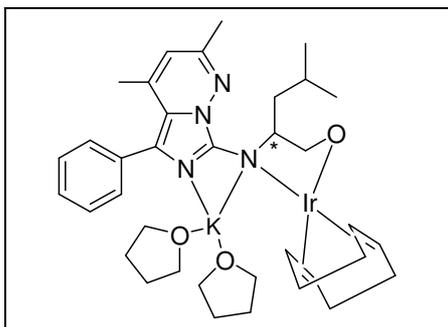
**Syntheseweg II:** 0,40 g (0,86 mmol) **6h** in 10 mL THF werden bei RT mit einer Lösung von 0,28 g (0,43 mmol)  $[IrOCH_3(cod)]_2^{[98]}$  in 5 mL THF versetzt, wobei ein Farbwechsel von rot nach violett eintritt. Die Reaktionslösung wird 20 h bei RT gerührt und dann bis zur Trockene eingengt. Anschließend wird der Rückstand mit Toluol aufgenommen, die Lösung erwärmt und mittels Schlauchfritte in einen anderen Schlenk überführt. Dann engt man wiederum bis zur Trockene ein und wäscht das Rohprodukt mit Hexan. Nach dem Trocknen am HV erhält man ein violett Produkt. Ausb.: 0,32 g (49%).  $C_{38}H_{41}IrN_4O$  (761,68) ber.: C 59,91, H 5,42, N 7,35; gef. C 59,03, H 5,80, N 7,20.  $^1H$ -NMR (250,13 MHz, THF- $d_8$ , 298 K):  $\delta$  = 7,37-6,83 (m, 15H, 3x  $C_6H_5$ ), 6,69 (s, 1H, H3, imidazopyridazin), 5,59-5,56 (d, 1H, OH), 3,70-3,41 (m, 5H,  $\underline{CH_2}$ -OH/ CH, cod / $\underline{CH}$ -N), 1,95-1,05 (m, 7H,  $\underline{CH-CH_2}$ -OH/  $CH_2$ , cod), 0,86-0,84 (d,  $^3J=6,2$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 0,76-0,0,74 (d,  $^3J=6,5$  Hz, 3H,  $CH_3$ ) ppm.  $^{13}C$ -NMR (62,8 MHz, THF- $d_8$ , 298 K):  $\delta$  = 150,84 (C-7, imidazopyridazin), 147,63 (C-2, imidazopyridazin), 142,93 (C-4, imidazopyridazin), 135,46 (C-4a, imidazopyridazin), 129,44-125,73 ( $C_{i,o,m,p}$ , 3x  $C_6H_5$ ), 109,86 (C-5, imidazopyridazin) 108,21(C-3, imidazopyridazin), 70,98 ( $CH_2$ -OH), 56,32, 55,98 (CH, cod), 53,17 (CH-N), 40,47 (CH- $\underline{CH_2}$ -CH), 31,82, 31,32, 31,01, 30,39 ( $CH_2$ , cod), 24,70 ( $\underline{CH-}(CH_3)_2$ ), 22,59, 22,48 ( $CH_3$ , CH-( $\underline{CH_3}$ ) $_2$ ), 22,29 ( $\underline{CH_3}$ -(C-2)), 21,19 ( $\underline{CH_3}$ -(C-4)) ppm.

**S-(-)-2-(2,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazo[1,5-b]pyridazin-7-ylamido)-4-methyl-pentan-1-ol-rhodiumkomplex 9**

$C_{28}H_{37}N_4ORh$   
 MG.: 548,53 g/mol

**Syntheseweg II:** 0,50 g (1,47 mmol) **6c** werden in 15 mL THF vorgelegt und mit 0,48 g (0,74 mmol)  $[RhOCH_3(cod)]_2$ <sup>[98]</sup> gelöst in 5 mL THF versetzt. Dabei ist ein Farbwechsel von orange nach dunkelblau zu beobachten. Die Reaktionslösung wird kurz erwärmt und 20 h bei RT gerührt. Anschließend engt man bis zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 15 mL Toluol auf und filtriert die Lösung mittels Schlauchfritte in einen anderen Schlenk. Das Produkt wird durch Zugabe von 10 mL Hexan gefällt. Nach dem Filtrieren wird der Niederschlag mit Hexan gewaschen und im HV getrocknet. Bei -30 °C kristallisiert ein dunkelgrünes Produkt aus. Ausb.: 0,43 g (54%).  $C_{28}H_{37}IrN_4O \cdot C_4H_8O$  (620,64) ber.: C 61,93, H 7,31, N 9,03; gef. C 61,26, H 7,11, N 9,18. <sup>1</sup>H-NMR (250,13 MHz, THF-d<sub>8</sub>, 298 K):  $\delta$  = 7,48-7,45 (m, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,27-7,24 (m, 3H, H<sub>m,p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,79 (s, 1H, H-3, imidazopyridazin), 4,30-3,48 (m, 4H, CH, cod), 3,68- 3,47 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-OH/ CH-NH), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-(C-2)), 2,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-(C-4)), 2,09-1,56 (m, 11H, CH-CH<sub>2</sub>-CH/ CH<sub>2</sub>, cod / CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,82 (m, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (62,90 MHz, THF-d<sub>8</sub>, 298 K):  $\delta$  = 158,68 (C-7, imidazopyridazin), 154,0 (C-2, imidazopyridazin), 139,44 (C-4, imidazopyridazin), 134,30 (C-4a, imidazopyridazin), 127,76 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 125,71 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 125,10 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 116,51 (C-5, imidazopyridazin), 108,49 (C-3, imidazopyridazin), 63,05 (CH<sub>2</sub>-OH), 59,44, 58,20 (CH, COD), 53,68 (CH-N), 49,52, 48,91 (CH, COD), 38,07 (CH-CH<sub>2</sub>-CH), 29,96, 29,25, 28,51, 27,59 (CH<sub>2</sub>, COD), 23,08 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21,58, 20,09 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17,34 (CH<sub>3</sub>-(C-2)), 16,28 (CH<sub>3</sub>-(C-4)) ppm.

## 8.2.6 Darstellung der basenaktivierten Katalysatorspezies 10



$C_{36}H_{52}IrKN_4O_3$   
 MG: 819.72 g/mol

0,30 g (4,70 mmol) **8c** gelöst in 2,50 mL THF werden mit einer Lösung von 0,05 g (4,70 mmol)  $KO^tBu$  in 2,50 mL THF versetzt und kurz gerührt bis eine homogene Lösung entsteht. Dabei ist ein Farbwechsel von blau nach rot-braun zu beobachten. Die Reaktionslösung wird anschließend bei  $-30^\circ C$  aufbewahrt. Nach einigen Stunden setzt Kristallisation ein.

Ausbeute: 0.67 (17 %).  $C_{36}H_{52}IrKN_4O_3$  (819.72) ber.: C 52.72 , H 6.39, N 6.38, gef: n.b, extrem luft- und feuchtigkeitsempfindliche kristalline Verbindung.

$^1H$ -NMR (400 MHz, THF- $d_8$ , 296 K):  $\delta$  = 7,46-7,44 (m, 2H,  $H_o$ ,  $C_6H_5$ ), 7,28-7,25 (m, 2H,  $H_m$ ,  $C_6H_5$ ), 7,19-7,17 (m, 1H,  $H_p$ ,  $C_6H_5$ ), 5,886-5,884 (d,  $^4J$ = 0,8 Hz, 1H, H-3, imidazopyridazin), , 4,47- 4,35 (m, 1H, CH, cod), 4,13-4,05 (m, 1H, CH, cod), 3,61-3,58 (m, 2H, CH, cod), 3,37-3,34 (m, 1H,  $\underline{CH_2}$ -OH), 3,26-3,23 (m, 1H,  $\underline{CH_2}$ -OH), 3,08-2,97 (m, 1H,  $\underline{CH}$ -N), 2,25 (s, 3H,  $CH_3$ -(C-2)), 2,08 (s, 3H,  $CH_3$ -(C-4), 1,93- 1,91 (m, 2H, CH- $\underline{CH_2}$ ), 1,74-1,71 (m, 4H,  $CH_2$ , cod), 1,52- 1,46 (m, 1H, CH-( $CH_3$ ) $_2$ ), 1,08-1,04 (m, 4H,  $CH_2$ , cod), 0,82-0,80 (d,  $^3J$ = 6,7 Hz, 3H, CH-( $\underline{CH_3}$ ) $_2$ ), 0,67- 0,65 (d,  $^3J$ = 6,7 Hz, 3H, CH-( $\underline{CH_3}$ ) $_2$ ) ppm.  $^{13}C$ -NMR (100.53 MHz, THF- $d_8$ , 296 K):  $\delta$  = 152.91 (C-7, imidazopyridazin), 151.10 (C-2, imidazopyridazin), 144.97 (C-4, imidazopyridazin), 138,79 (C-4a, imidazopyridazin), 137,85 ( $C_i$ ,  $C_6H_5$ ), 131,29 ( $C_o$ ,  $C_6H_5$ ), 129,04 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 128,23 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ ), 118,24 (C-5, imidazopyridazin), 111,71 (C-3, imidazopyridazin), 56,70, 56,19 (CH, cod), 54,12 ( $\underline{CH}$ -N), 53,17, 51,15 (CH, cod), 43,95 (CH- $\underline{CH_2}$ -CH), 34,43, 33,56, 32,37, 30,97 ( $CH_2$ , cod), 26,53 ( $\underline{CH}$ -( $CH_3$ ) $_2$ ), 22,79, 21,85 (CH-( $CH_3$ ) $_2$ ), 20,06 ( $\underline{CH_3}$ -(C-2)), 19,90 ( $\underline{CH_3}$ -(C-4)) ppm.

### 8.3 Durchführung der asymmetrischen Hydrierung von Ketonen

#### 8.3.1 Screeningexperimente- Durchführung und Analytik

Um größtmögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, werden die Katalysen nach allgemeinen Arbeitsvorschriften durchgeführt. Die Ansatzgröße beträgt in der Regel mmol. Um hier ungenaue Einwaagen kleinster Substanzmengen zu vermeiden werden Stammlösungen angefertigt. Diese werden unter Argon angesetzt. Zum Abmessen der benötigten Volumina dieser Stammlösungen werden abgedichtete Fortuna-Pipetten mit dem kleinstmöglichen Volumen verwendet. Alle Operationen werden unter striktem Ausschluss von Sauerstoff und Feuchtigkeit in einer Glovebox durchgeführt. Die Hydrierungsexperimente erfolgten in 300-mL-Stahlautoklaven der Firma *Parr Instruments* mit Manometer und Probenhalter aus Aluminium (Abb. 47). Beim Ansetzen der Katalysereaktionen wird dabei eine bestimmte Zugabereihenfolge eingehalten. Zur Überprüfung der erhaltenen Resultate werden die Katalysen, bis auf einige Reihenversuche und Voroptimierungen, mindestens zweimal durchgeführt.

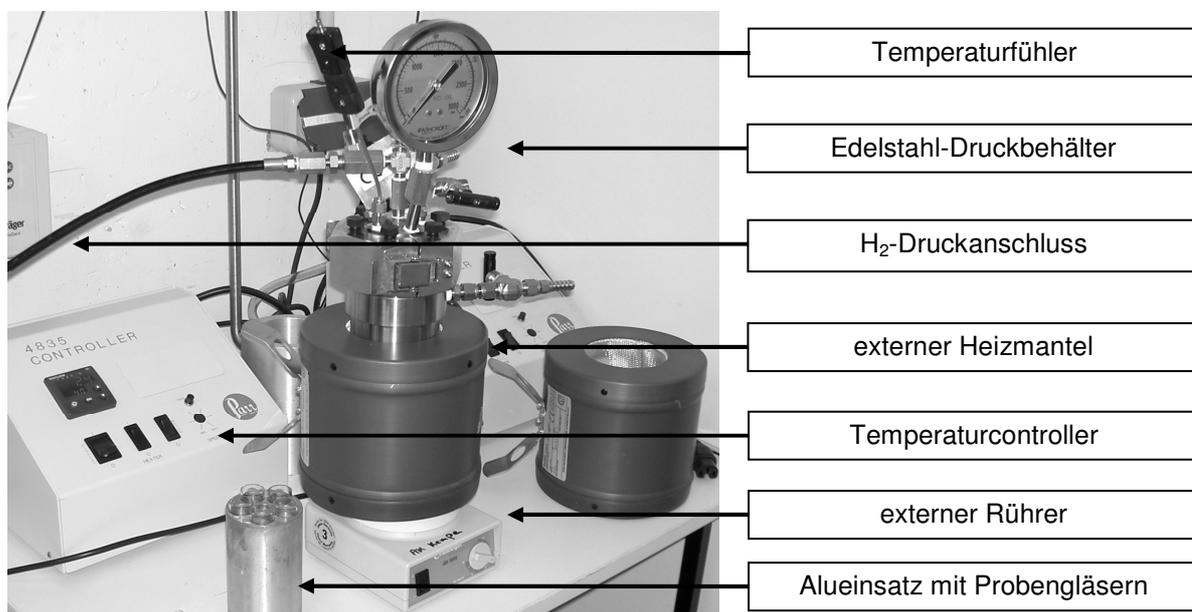


Abb. 47: Multipel-Test-Reaktor (Parr Instrument)

Bei einem Standardkatalyseansatz werden zunächst 250 eq. KO<sup>t</sup>Bu, in Bezug auf den Katalysator, in ein Probenröhrchen eingewogen und 0,01-0,001 mmol einer Stammlösung des Katalysators **8a-h** (0,002 M in THF) hinzugegeben. Dabei ist ein Farbwechsel von blau nach orange zu beobachten. Anschließend gibt man 1,11 mmol Substrat hinzu wobei die Reaktionslösung aufhellt und versetzt diese, soweit nicht anders angegeben, mit 2,22 mmol Aceton. Bei einem in situ Ansatz setzt man anstelle des isolierten Katalysators **8a-h**, 0,09 mmol des Präkatalysators [M(OMe)(cod)]<sub>2</sub>(M= Ir, Rh)<sup>[98]</sup> ein. Nach vollständigem Lösen in 10 mL THF gibt man dann 0,18 mmol des entsprechenden Liganden **6a-h**, im 1,1-fachen Überschuss je Metallatom unter einer Argonatmosphäre hinzu, und lässt die Reaktionslösung 20 h bei RT rühren.

Nach dem Befüllen der Probenröhrchen mit den jeweiligen Katalyseansätzen wird der Probenhalter in den Autoklaven transferiert und dieser mit einem Manometeraufsatz verschlossen. Der Autoklav wird nun an die Hydrierapparatur angeschlossen, temperiert und 8-mal mit H<sub>2</sub> (15 bar) gespült, um die vorhandene Stickstoffatmosphäre gegen Wasserstoff auszutauschen. Anschließend wird der gewünschte Wasserstoffdruck, in der Regel 20 bar, aufgepresst und die Reaktion unter den abgegebenen Bedingungen bei konstantem Druck, sowie konstantem Rühren (150 U/ min) gestartet. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird der Wasserstoffdruck abgelassen und die Proben mit, bezogen auf das Substrat, äquimolaren Mengen Dodekan als internen Standard versetzt. Durch anschließende Zugabe von 1,5 mL Wasser wird der Katalysator deaktiviert und die Reaktionsprodukte mit jeweils 3 mL Ether<sub>abs</sub> extrahiert. Die abgetrennten organischen Phasen werden zentrifugiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und davon Analyseproben unter Verwendung eines Spritzenfilters (PTFE 0,2 µm) entnommen.

Zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses werden die Proben gaschromatographisch bzw. mittels chiraler HPLC analysiert, wobei man 0,2-0,5 µL der jeweiligen Lösung injiziert. Bei niedrigen Reaktionsumsätzen wird zur genaueren Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse das Einspritzvolumen vergrößert. Aus den erhaltenen Integralflächen ergibt sich dann der ee-Wert nach folgender Formel:

$$ee \% = \left| \frac{R-S}{R+S} \right| * 100\%$$

**Gleichung 4:** Berechnung Enantiomerenüberschuss

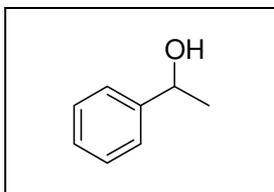
Die Bestimmung der chemischen Ausbeute erfolgt hingegen in allen Fällen mittels GC-Analyse und unter Verwendung eines substratspezifischen Korrelationsfaktors. Um den jeweiligen Faktor  $f_i$  zu ermitteln müssen zunächst Eichmessungen für kleine, mittlere und große Umsätze durchgeführt werden. Dazu werden drei verschiedene Kalibrierlösungen äquimolarer Mengen (0,5-4 mmol) von Substrat sowie Dodekan hergestellt, und das Verhältnis der gaschromatographisch bestimmten Flächen errechnet. Mit den erhaltenen Faktoren lässt sich die erzielte Ausbeute nach folgender Formel bestimmen:

$$n_i = n_{st} \cdot \frac{f_i \cdot F_i}{F_{st}}$$

$n_i$  = Stoffmenge des Edukts,  $F_i$  = Peakfläche des Edukts  
 $n_{st}$  = Stoffmenge Dodekan,  $F_{st}$  = Peakfläche Dodekan

**Gleichung 5:** Berechnung des erzielten Umsatzes

Nach der beschriebenen, allgemeingültigen Katalysevorschrift wurden die nachfolgenden C=O-funktionalisierten Substrate enantioselektiv umgesetzt und die erhaltenen Produkte mit der jeweils aufgeführten Enantiomerenanalytik charakterisiert:



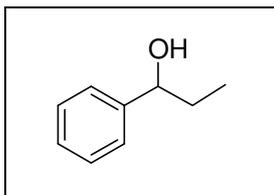
*1-Phenylethanol*

> 99 % ee 68%

0,015 g (0,14 mmol)  $KO^tBu$ , 300  $\mu L$  (0,56  $\mu mol$ ) **8c**, 130  $\mu L$  (1,11 mmol) Acetophenon und 245  $\mu L$  (3,33 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung zu 1-Phenylethanol erfolgte bei 20 bar  $H_2$ , 20°C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas Helium; Ofentemperatur 97°C isotherm, Fluss 1 mL/ min.

Retentionszeiten:	Acetophenon	10,97 min
	R-(+)-1-Phenylethanol	14,32 min
	S-(-)-1-Phenylethanol	14,66 min

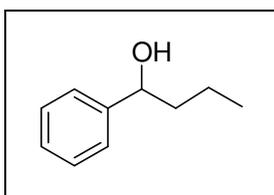
*1-Phenylpropanol*

&gt; 99% ee &gt; 99%

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µL (0,56 µmol) **8c**, 150 µL (1,11 mmol) Propiophenon und 164 µL (2,22 mmol) Aceton. Die enantiomerenreine Umsetzung zu R-(+)-1-Phenylpropanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20°C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas Helium; Ofentemperatur 97°C isotherm, Fluss 1 mL/ min.

Retentionszeiten:	Propiophenon	13,3 min
	R-(+)-1-Phenylpropanol	20,1 min
	S-(-)-1-Phenylpropanol	20,9 min

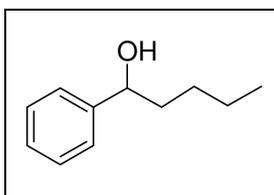
*1-Phenylbutanol*

&gt; 99% ee &gt; 99%

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µL (0,56 µmol) **8c**, 162 µL (1,11 mmol) Butyrophenon und 123 µL (1,67 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung zu 1-Phenylbutanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20°C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas Helium; Ofentemperatur 94°C isotherm, Fluss 1 mL/ min.

Retentionszeiten:	n-Butyrophenon	13,8 min
	R-(+)-1-Phenylbutanol	24,5 min
	S-(-)-1-Phenylbutanol	25,6 min

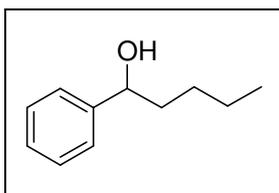
*1-Phenylpentanol*

&gt; 99 ee 91%

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µL (0,56 µmol) **8c**, 186 µL (1,11 mmol) Valerophenon und 164 µL (2,22 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung zu 1-Phenylpentanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Chirasil-Dex B; Injektor T= 260 °C, Split 18; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur = 120 °C für 2 min, mit 1 °C/ min auf 150 °C , 150 °C für 8 min, Fluss 3.4 mL/ min.

Retentionszeit:	Valerophenon	21,6 min
	S-(-)-1-Phenylpentanol	30,8 min
	R-(+)-1-Phenylpentanol	31,1 min

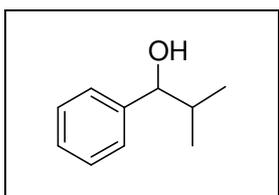


*1-Phenylhexanol*  
95% ee 58%

0,022 g (0,19 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µL (0,56 µmol) **8c**, 207 µL (1,11 mmol) Hexanophenon und 164 µL (2,22 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung zu 1-Phenylhexanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Chirasil-Dex B; Injektor T= 260 °C, Split 18; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur = 120°C für 2 min, mit 1 °C/ min auf 150 °C, 150 °C für 8 min, Fluss 4,0 mL/ min.

Retentionszeit:	Hexanophenon	29,1 min
	S-(-)-1-Phenylhexanol	38,2 min
	S-(+)-1-Phenylhexanol	39,1 min

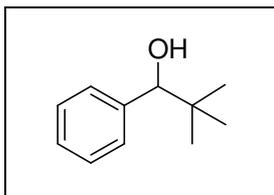


*2-Methyl-1-phenylpropanol*  
> 99% ee > 99%

0,0015 g (0,014 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µL (0,56 µmol) **8c**, 168 µL (1,11 mmol) α-Methylpropiophenon und 82 µL (1,11 mmol) Aceton. Die enantiomerenreine Umsetzung zu R-(+)-2-Methyl-1-phenylpropanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C, 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 97 °C isotherm, Fluss 1 mL/min.

Retentionszeiten:	α-Methylpropiophenon	13,8 min
	R-(+)-2-Methyl-1-phenylpropanol	23,8 min
	S-(-)-2-Methyl-1-phenylpropanol	25,0 min

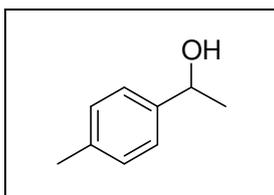


*2,2-Dimethyl-1-phenylpropanol*  
 > 99% ee > 99 %

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300  $\mu$ L (0,56  $\mu$ mol in 10 mL THF) **8c**, 186  $\mu$ L (1,11 mmol) 2,2-Dimethylpropiophenon und 164  $\mu$ L (2,22 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung von 2,2-Dimethyl-1-phenylpropanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20°C und 72 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 93 °C isotherm, Fluss 2 mL/min.

Retentionszeiten:	2,2-Dimethylpropiophenon	10,1 min
	R-(+)-2,2-Dimethyl-1-phenylpropanol	23,2 min
	S-(-)-2,2-Dimethyl-1-phenylpropanol	24,3 min

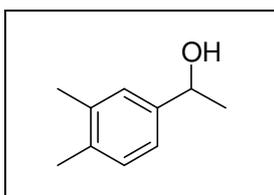


*4'-Methyl-1-phenylethanol*  
 99% ee 73%

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300  $\mu$ L (0,56  $\mu$ mol in 10 mL THF) **8c**, 149  $\mu$ L (1,11 mmol) 4'-Methylpropiophenon und 164  $\mu$ L (1,11 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung zu 4'-Methyl-1-phenylethanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20°C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 85 °C isotherm, Fluss 3 mL/min.

Retentionszeiten:	4'-Methylacetophenon	22,4 min
	R-(+)-4'-Methyl-1-phenylethanol	29,2 min
	S-(-)-4'-Methyl-1-phenylethanol	30,2 min



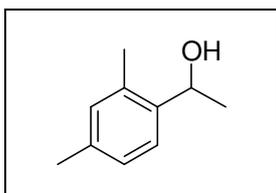
*3',4'-Dimethyl-1-phenylethanol*  
 > 99 % ee 76 %

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300  $\mu$ L (0,56  $\mu$ mol in 10 mL THF) **8c**, 165  $\mu$ L (1,11 mmol) 3',4'-Dimethylacetophenon und 164  $\mu$ L (2,22 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung zu 3',4'-Dimethyl-1-phenylethanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

## 8. Experimenteller Teil

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 85 °C isotherm, Fluss 3 mL/min.

Retentionszeiten:	3',4'-Dimethylacetophenon	28,8 min
	R-(+)-3',4'-Dimethyl-1-phenylethanol	38,1 min
	S-(-)-3',4'-Dimethyl-1-phenylethanol	39,5 min

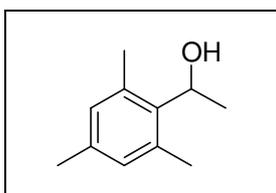


*2',4'-Dimethyl-1-phenylethanol*  
*Keine Umsetzung*

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µL (0,56 µmol in 10 mL THF) **8c**, 166 µL (1,11 mmol) 2',4'-Dimethylacetophenon und 164 µL (2,22 mmol) Aceton. Die Reaktion erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 97 °C isotherm, Fluss 2 mL/min.

Retentionszeiten:	2',4'-Dimethylacetophenon	13,3 min
	R-(+)-2',4'-Dimethyl-1-phenylethanol	25,9 min
	S-(-)-2',4'-Dimethyl-1-phenylethanol	29,2 min

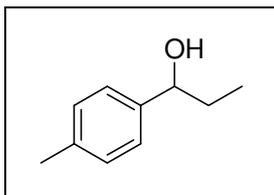


*2',4',6'-Trimethyl-1-phenylethanol*  
*Keine Umsetzung*

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µL (0,56 µmol in 10 mL THF) **8c**, 150 µL (1,11 mmol) 2',4',6'-Trimethylacetophenon und 164 µL (2,22 mmol) Aceton. Die Reaktion erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 97 °C isotherm, Fluss 2 mL/min.

Retentionszeiten:	2',4',6'-Dimethylacetophenon	13,2 min
	R-(+)-2',4',6'-Dimethyl-1-phenylethanol	25,9 min
	S-(-)-2',4',6'-Dimethyl-1-phenylethanol	29,2 min

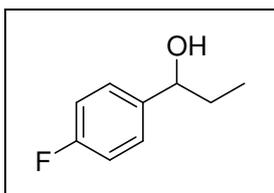


*4'-Methyl-1-phenylpropanol*  
 > 99% ee > 99%

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µl (0,56 µmol in 10 mL THF) **8c**, 150 µl (1,11 mmol) 4'-Methylpropiophenon und 82 µl (1,11 mmol) Aceton. Die enantiomerenreine Umsetzung zu R-(+)-4'-Methyl-1-phenylpropanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 94 °C isotherm, Fluss 2 mL/min.

Retentionszeiten:	4'-Methylpropiophenon	18,8 min
	R-(+)-4'-Methyl-1-phenylpropanol	24,5 min
	S-(-)-4'-Methyl-1-phenylpropanol	25,8 min

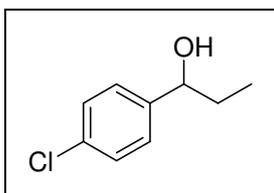


*4'-Fluor-1-phenylpropanol*  
 > 99 % ee 97 %

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µL (0,56 µmol in 10 mL THF) **8c**, 156 µL (1,11 mmol) 4'-Fluorpropiophenon und 164 µl (2,22 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung zu 4'-Fluor-1-phenylpropanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 93 °C isotherm, Fluss 2 mL/min.

Retentionszeiten:	4'-Fluorpropiophenon	8,9 min
	R-(+)-4'-Fluor-1-phenylpropanol	19,9 min
	S-(-)-4'-Fluor-1-phenylpropanol	24,1 min

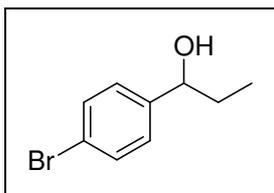


*4'-Chlor-1-phenylpropanol*  
 99% ee 99%

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µL (0,56 µmol in 10 mL THF) **8c**, 0,18 g (1,11 mmol) 4'-Chlorpropiophenon und 164 µL (2,22 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung zu 4'-Chlor-1-phenylpropanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Chirasil-Dex B; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 105 °C für 1 min, mit 1 °C/ min auf 160 °C, 160 °C für 1 min hold for 1 min, Fluss 4 mL/min.

Retentionszeiten:	4'-Chlorpropiofenon	13,3 min
	R-(+)-4'-Chlor-1-phenylpropanol	27,1 min
	S-(-)-4'-Chlor-1-phenylpropanol	31,3 min

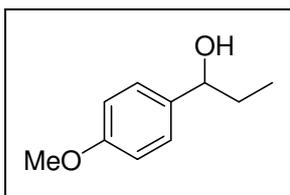


*4'-Brom-1-phenylpropanol*  
> 99 % ee 92%

0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 600 µL (0,56 µmol in 10 mL THF) **8c**, 0,23 g (1,11 mmol) 4'-Brompropiofenon und 164 µL (2,22 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung zu 4'-Brom-1-phenylpropanol erfolgt bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Lipodex E; Injektor T= 250 °C, Split = 60,8:1; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 97 °C für 2 min, mit 8 °C auf 140 °C, 140 °C für 25 min, Fluss 1 mL/min.

Retentionszeiten:	4'-Brompropiofenon	14,2 min
	R-(+)-4'-Brom-1-phenylpropanol	22,4 min
	S-(-)-4'-Brom-1-phenylpropanol	23,3 min

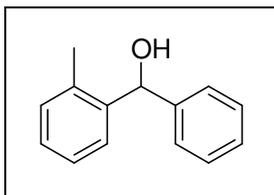


*4'-Methoxy-1-phenylpropanol*  
> 99% ee > 99%

0,03 g (0,27 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300 µL (0,56 µmol in 10 mL THF) **8c**, 0,18 g (1,11 mmol) 4'-Methoxypropiofenon und 164 µL (2,22 mmol) Aceton. Die enantiomerenreine Umsetzung zu 4'-Methoxy-1-phenylpropanol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: GC Chirasil-Dex B; Injektor T= 260 °C, Split = 18; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 105 °C für 1 min, mit 1 °C/min auf 160 °C, 160 °C für 1 min, Fluss 3,4 mL/min.

Retentionszeiten:	4'-Methoxypropiofenon	39,9 min
	R-(+)-4'-Methoxy-1-phenylpropanol	48,3 min
	S-(-)-4'-Methoxy-1-phenylpropanol	49,5 min



*2-Methylbenzohydroxyl*  
70% ee > 99%

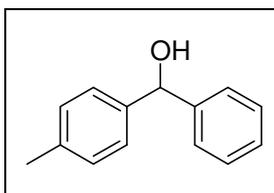
0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300  $\mu$ L (0,56  $\mu$ mol in 10 mL THF) **8c**, 202  $\mu$ L (1,11 mmol) 2'-Methylbenzophenon und 164  $\mu$ L (2,22 mmol) Aceton. Die enantiomerenreine Umsetzung zu 2-Methylbenzohydroxyl erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: HPLC Chiralpak IB, Detektor UV  $\lambda$ = 210 nm; Hexan: 2-Propanol = 95 : 5, Fluss 1 mL/min.

Retentionszeiten:	R-(+)-2-Methylbenzhydroxyl	10,2 min
	S-(-)-2-Methylbenzhydroxyl	10,8 min

Umsatzbestimmung: GC Chirasil-Dex B, Injektor T= 250 °C, Split = 18; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 170 °C isotherm, Fluss 3,4 mL/min.

Retentionszeit:	2'-Methylbenzophenon	17,5 min
-----------------	----------------------	----------



*4-Methylbenzohydroxyl*  
> 99 % rac.

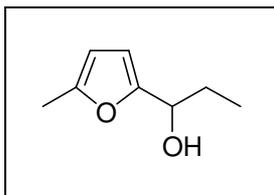
0,015 g (0,14 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300  $\mu$ L (0,56  $\mu$ mol) **8c**, 0,22 g (1,11 mmol) 4'-Methylbenzophenon und 164  $\mu$ L (2,22 mmol) Aceton. Die racemische Umsetzung zu 4-Methylbenzhydroxyl erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: HPLC Chiralpak IB, Detektor UV  $\lambda$ = 210 nm; Hexan: 2-Propanol = 95 : 5, Fluss 1 mL/min.

Retentionszeiten:	R-(+)-4-Methylbenzhydroxyl	10,1 min
	S-(-)-4-Methylbenzhydroxyl	10,7 min

Umsatzbestimmung: GC Chirasil-Dex B, Injektor T= 250 °C, Split = 18; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 170 °C isotherm, Fluss 3,4 mL/min.

Retentionszeit:	4'-Methylbenzophenon	17,5 min
-----------------	----------------------	----------



*2-Methyl-5-propionylfuranol*  
> 99% ee 80%

0,03 g (0,28 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, 300  $\mu$ L (0,56  $\mu$ mol in 10 mL THF) **8c**, 166  $\mu$ L (1,11 mmol) 2-Methyl-5-propionylfuran und 164  $\mu$ L (2,22 mmol) Aceton. Die enantioselektive Umsetzung zu 2-Methyl-5-propionylfuranol erfolgte bei 20 bar H<sub>2</sub>, 20 °C und 48 h.

Enantiomerenanalytik: HPLC Chiralpak IB, UV-Detektor  $\lambda$ = 210 nm; Hexan: 2-Propanol = 99,8 : 0,2, Fluss 1 mL/min.

Retentionszeiten:	R-(+)-2-Methyl-5-propionylfuranol	31,4 min
	S-(-)-2-Methyl-5-propionylfurananol	32,7 min

Umatzbestimmung: GC Chirasil-Dex B, Injektor T= 250 °C, Split = 72 mL/min; Detektor FID, T= 250 °C; Trägergas: Helium; Ofentemperatur 170 °C isotherm, Fluss 3,4 mL/min.

Retentionszeit:	2-Methyl-5-propionylfuran	21.8 min
-----------------	---------------------------	----------

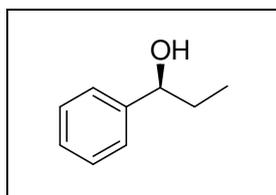
### 8.3.2 Upscalingexperimente- Durchführung und Aufarbeitung

Um größtmögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten werden die Katalysen auch hier nach allgemeinen Arbeitsvorschriften durchgeführt. Die Upscalingversuche werden dabei, ebenfalls wie die Screeningexperimente, in der Glove-Box unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß, sowie Einhaltung einer bestimmten Zugabereihenfolge vorbereitet (siehe Punkt 5.3.1). Zur Durchführung der Katalysen werden 600-mL-Stahlautoklaven der Firma *Paar Instruments* mit Manometer und einem 300-mL-Tefloneinsatz verwendet. Aufgrund der Größe des Autoklaven muss dieser zunächst mit einem luftdichten, provisorischen Deckel verschlossen werden und wird erst außerhalb der Schutzgaskammer im Argongegenstrom mit dem Manometeraufsatz versehen. Alle Operationen erfolgen unter Rühren (250 U/min), bei konstanter Temperatur und unter konstantem Druck, was durch eine permanente Wasserstoffzuleitung gewährleistet wird. Zur Überprüfung der erhaltenen Resultate werden die Katalysen, bis auf einige Reihenversuche zweimal durchgeführt.

Bei einem Upscaleexperiment werden standardmäßig 250-500 eq.  $\text{KO}^t\text{Bu}$  in 25 mL THF vorgelegt und mit 0.18 mmol Katalysator **8c** versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5- 10 min bei RT gerührt bis eine klare orange Lösung entsteht. Anschließend gibt man mittels Fortuna-Pipette das zu hydrierende Substrat (S/K= 2000) hinzu und versetzt die Lösung mit der zweifachen bzw äquivalenten Menge an Cosubstrat. Nach dem Befüllen des Reaktionsgefäßes wird der Einsatz im Autoklaven positioniert und dieser außerhalb der Glovebox unter Argongegenstrom mit einem Manometeraufsatz verschlossen. Der Autoklav wird nun an die Hydrierapparatur angeschlossen, temperiert (20°C) und 5-mal mit  $\text{H}_2$  (15 bar) gespült, um die vorhandene Stickstoffatmosphäre gegen Wasserstoff auszutauschen. Anschließend wird ein Wasserstoffdruck von 35 bar angelegt und die Reaktion unter konstantem Rühren gestartet. Zur Gewährleistung der Druckkonstanz bleibt die Wasserstoffzuleitung für die gesamte Reaktionsdauer geöffnet. Bei einem Absinken des Druckes im Reaktor wird der, durch die katalytische Reaktion verbrauchte Wasserstoff, über ein automatisches Differenzdruckregelventil nachgeliefert, wodurch der  $\text{H}_2$ -Druck im Reaktor stets bei 35 bar gehalten wird. Nach 48 h wird die Reaktion durch vorsichtiges Ablassen des Wasserstoffdrucks beendet. Dabei wird nach dem Öffnen des Druckbehälters zunächst eine Analysenprobe von 500  $\mu\text{L}$  entnommen, mit n-Dodecan versetzt und der Umsatz, sowie Enantiomerenüberschuss gaschromatographisch ermittelt. Die verbleibende Lösung wird zur Reinigung des Produktes mit Wasser und Ether ausgeschüttelt. Anschließend werden die

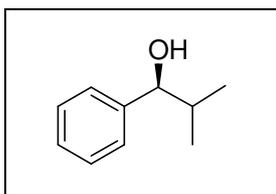
vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und die leichterflüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige, braun-orange gefärbte Rückstand wird dann über eine Destillationsapparatur mit Vigreuxkolonne und unter konstantem Vakuum gereinigt. Die Fraktion, welche nach der ersten Destillation vornehmlich den Produktalkohol enthält, wird erneut bei der Siedetemperatur des Ketones destilliert, so dass noch vorhandene Reste entfernt werden. Zurück bleibt der reine farblose Alkohol, von dem jeweils 50  $\mu\text{L}$  für eine GC-Analyse sowie eine NMR-Charakterisierung entnommen werden. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des chiralen Alkohols wird der Drehwert mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 341, in einer Küvette ( $l = 1 \text{ dm}$ ,  $c$  in  $\text{g}/100 \text{ mL}$ ), bei  $20.0 \text{ }^\circ\text{C}$  und bei  $589 \text{ nm}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abs gemessen.

### Darstellung von R-(+)-1-Phenylpropanol



*MG.: 136.19 g/mol*

10,5 g (94,00 mmol)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , sowie 0,12 g (0,18 mmol) **8c** gelöst in 25 mL THF werden bei RT mit 50 mL (372 mmol) Propiophenon und 55 mL (745 mmol) Aceton versetzt. Die entstehende orange Reaktionslösung wird anschließend bei  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  und für 48 h mit 35 bar  $\text{H}_2$  umgesetzt. Zur Reinigung des erhaltenen enantiomerenreinen R-(+)-1-Phenylpropanols wird die Lösung wie oben beschrieben aufgearbeitet, die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt und unter Hochvakuum zweimal bei einer Temperatur von  $55 \text{ }^\circ\text{C}$  destilliert. Man erhält den chiralen Produktalkohol als eine farblose, viskose Flüssigkeit. Ausb.: 32,98 g (65%). Sdp.:  $28 \text{ }^\circ\text{C}$  (0,016 mbar).  $[\alpha]_{20} = +38,6$  ( $c=0,4$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 296 K):  $\delta = 7,22\text{-}7,03$  (m, 5H,  $\text{H}_{\text{o,m,p}}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4,34- 4,29 (m, 1H,  $^3J = 6,3 \text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{CH-OH}}$ ), 3,01 (s, 1H, OH), 1,73- 1,53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0,82- 0,77 (t,  $^3J = 6,7 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75,39 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 296 K):  $\delta = 145,46$  ( $\text{C}_i$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128,24 ( $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127,22 ( $\text{C}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 126,28 ( $\text{C}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 75,62 (CH-OH), 75,62 ( $\text{CH}_2$ ), 10,18 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. GC (Lipodex E,  $97 \text{ }^\circ\text{C}$  isotherm für 30 min):  $t_R = 19,58 \text{ min}$  R-(+)-Enantiomer; 99,5 % Reinheit.

**Darstellung von R-(+)-2-Methyl-1-Phenylpropanol***MG.: 150,22 g/mol*

4,68 g (41,7 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, sowie 0,10 g (0,16 mmol) **8c** gelöst in 25 mL THF werden bei RT mit 50 mL (333 mmol)  $\alpha$ -Methylpropiophenon und 25 mL (333 mmol) Aceton versetzt. Die enantioselektive Umsetzung wird anschließend bei 20 °C und für 48 h mit 35 bar H<sub>2</sub> durchgeführt. Zur Reinigung des erhaltenen enantiomerenreinen R-(+)-2-Methyl-1-phenylpropanols wird die Lösung wie oben beschrieben aufgearbeitet, die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt und unter Hochvakuum zweimal bei einer Temperatur von 75 °C destilliert. Man erhält den chiralen Produktalkohol als eine farblose, viskose Flüssigkeit. Ausb.: 39,52 g (80 %). Sdp.: 37 °C (0,016 mbar).  $[\alpha]_{20} = +34,3$  (c= 0,4 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (250,12 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 296 K):  $\delta = 7,29-7,22$  (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,25- 4,21 (m, 1H, CH-OH), 3,30 (d, <sup>3</sup>J= 3,8 Hz, 1H, OH), 2,00- 1,87 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)), 1,09- 1,06 (d, 3H, <sup>3</sup>J= 6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 0,86- 0,83 (d, 3H, <sup>3</sup>J= 6,7 Hz, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (62.89 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 296 K):  $\delta = 143,96$  (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127,78 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126,88 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126,61 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 79,75 (CH-OH), 35,13 (CH<sub>2</sub>), 18,58 (CH<sub>3</sub>), 18,11 (CH<sub>3</sub>) ppm. GC (Lipodex E, 97 °C isotherm für 30 min): t<sub>R</sub>= 23,67 min R-(+)-Enantiomer; 99,9 % Reinheit.

---

## 9. Literaturverzeichnis

- [1] S. E. Denmark, E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 324.
- [2] E. Heilbronner, J. D. Dunitz, *Reflections on Symmetry*, VHCA, Basel **1993**
- [3] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 2008-2022.
- [4] B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3624-3645.
- [5] D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chemie in unserer Zeit* **1985**, 177-190.
- [6] H.-J. Federsel, *Chemie in unserer Zeit* **1993**, 78-87.
- [7] H. Y. Aboul-Enein, L. I. A. Basha, *The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use*, John Wiley & Sons, New York **1997**.
- [8] L. H. Easson, E. Stedman, *Biochem. J.* **1933**, 27, 1257-1266.
- [9] A. R. Cushny, *Biological Relationship of Optically Active Substances*, Bailliere, Tindall and Cox, London **1926**.
- [10] A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry*, John Wiley & Sons, New York **1992**.
- [11] D. J. Ager, M. B. East, *Asymmetric synthetic methodology* **1996**, CRC Press.
- [12] Frost & Sullivan, *Developments in Global Chiral Technologies*, **2003**, <http://www.frost.com>.
- [13] G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Principels and Applications of Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, New York **2001**.
- [14] H. Brunner, *GIT Fachz. Lab.* **1994**, 4, 273-277.
- [15] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, 70, 46-48.
- [16] M. Beller, *Degussa Science Newsletter* **2003**, Elements 05, 12-18.
- [17] Broschüre: *Chemiewirtschaft in Zahlen* **2007**, Verband der Chemischen Industrie.
- [18] C. Roth, M. Mazurek, N. Benker, *thema Forschung* **2006**, 58-63.
- [19] a) F. Schüth, *Chemie in unserer Zeit* **2006**, 40, 92-103; b) M. Röper, *Chemie in unserer Zeit* **2006**, 40, 126-135.
- [20] F. Marschneider-Weidemann, B. Hüsing, *Abfallvermeidung bei Produktionen für organische Spezialchemikalien durch Einsatz hochspezifischer Katalysatoren* **2003**, Umweltbundesamt Forschungsbericht FKZ 201 94 313, <http://www.umweltbundesamt.de>

- [21] D. Steinborn, *Grundlagen der metallorganischen Komplexkatalyse*, Vierweg & Teubner, Wiesbaden **2007**.
- [22] a) J. Hagen, *Technische Katalyse*, Wiley-VCH, Weinheim **1996**; b) J. Hagen, *Chemische Reaktionstechnik- Eine Einführung mit Übungen*, Wiley-VCH, Weinheim **1992**.
- [23] A. Behr, *Angewandte homogene Katalyse*, Wiley-VCH, Weinheim **2008**.
- [24] A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 517-547.
- [25] T. Ohkuma, M. Koizumi, K. Muniz, G. Hilt, C. Kabuto, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508-6509.
- [26] J. Krauter, T. Riermeier, *Degussa Science Newsletter*, Elements 08, **2004**.
- [27] a) <http://www.solvias.com>; b) <http://www.strem.com>.
- [28] a) S. Törös, B. Heil, L. Kollár, L. Markó, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *197*, 85-86; b) J. Halpern, *Science* **1982**, *217*, 401-405; c) J. Bakos, I. Toth, B. Heil, G. Szalontai, L. Prakanyi, V. Fülöp, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 263-276; d) O. Maire, T. Büttner, F. Breher, P. L. Floch, G. Grützmacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6318-6323.
- [29] a) Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1100-1103; b) Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa; E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703-1707; c) J. P. Henschke, M. J. Burk, C. J. Cobley, G. Casy, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 300-307; d) J. H. Xie, L.-X. Wang, Y. Fu, S. F. Zhu, B. M. Fan, H. F. Duan, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4404- 4405; e) D. G. Genov, D. J. Ager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2816-2819.
- [30] a) X. Zhang, T. Taketomi, T. Yoshizumi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, K. Mashima, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3318-3319; b) L. Dahlenburg, K. Herbst, A. Zahl, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *616*, 19-28; c) A. Ferrand, M. Bruno, M.L. Tommasino, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1379-1384; d) C. Maillet, T. Praveen, P. Janvier, S. Minguet, M. Evain, C. Saluzzo, M. L. Tommasino, B. Bujoli, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8191-8196; e) L. Dahlenburg, R. Götz, *Eur. J. Inorg. Chem* **2004**, 888-905; f) E. L. Roux, R. Malacea, E. Manoury, R. Poli, L. Gonsalvi, M. Peruzzi, *Adv. Syn. Catal.* **2007**, *349*, 309-313.
- [31] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.

- [32] L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, 7, 942-943.
- [33] J. A. Osborn, F. S. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1966**, 1711-1732.
- [34] DIOP: a) H. B. Kagan, T. P. Dang, *Chem. Commun.* **1971**, 481-482; b) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429-6433.
- [35] DIPAMP: b) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, O. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946-5952.
- [36] CHIRAPHOS: a) M. B. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6262-6267; b) M. B. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3043-3049.
- [37] NORPHOS: a) H. Brunner, W. Pieronczyk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 620-621; b) H. Brunner, W. Pieronczyk, B. Schönhammer, K. Streng, I. Bernal, J. Korp, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 1137-1140.
- [38] H. B. Kagan, N. Langlois, T. P. Dang, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353-365.
- [39] J. Crosby, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4789-4846.
- [40] BINAP: a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932-7934; b) A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1245-1253.
- [41] a) H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori, *Catalytic asymmetric synthesis*, John Wiley & Sons, New York **1993**; b) R. Noyori, *Asymmetric catalysis in organic synthesis*, John Wiley & Sons, New York **1994**.
- [42] BIPHEMP: R. Schmid, M. Cereghetti, B. Heiser, P. Schönholzer, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 897-929.
- [43] DUPHOS: a) M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Organometallics* **1990**, 9, 2653-2655; b) M. J. Burk, R. L. Harlow, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1511-1513; c) M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518-8519.
- [44] XYLIPHOS: A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062-4066.
- [45] PHANEPHOS: P. J. Pye, K. Rossen, R. A. Reaner, N. N. Tsou, R. P. Volante, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6207-6208.
- [46] a) A. Togni, T. Hayashi, *Ferrocenes. Homogenous Catalysis, Organic Synthesis, Material Science*, VCH, Weinheim **1995**; b) A. Togni, R. L. Haltermann, *Metallocenes*, Vol. 2, Wiley-VCH, Weinheim **1998**.
- [47] M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 857-871.

- [48] a) T. Ireland, G. Grossheimann, C. Wieser-Jeunesse, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3397-3340; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212-3215; b) T. Ireland, K. Tappe, G. Grossheimann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843-852.
- [49] H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 102-151
- [50] D. Chaplin, P. Harrison, J. P. Henschke, I. C. Lennon, G. Meek, P. Moran, C. J. Pilkington, J. A. Ramsden, S. Watkins, A. Zanotti-Gerosa, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 89-94.
- [51] M. Yus, D. J. Ramon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1628-1661.
- [52] b) M. Bandini, P. G. Cozzi, M. Monari, R. Pierciaccante, S. Selva, A. Umani-Rochi, *Chem. Commun.* **2001**, 1318-1319; b) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691-1693; c) M. Locatelli, P. G. Cozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4928-4930; d) M. Bandini, A. Bottoni, P. G. Cozzi, G. P. Miscione, M. Monari, R. Pierciaccante, A. Umani-Ronchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *20*, 4596-4608.
- [53] a) C. Bolm, O. Simi'c, M. Martin, *Synlett* **2001**, 1878-1880; b) C. Bolm, M. Verrucci, O. Simi'c, P. G. Cozzi, G. Raabe, H. Okamura, *Chem. Commun.* **2003**, 2826-2827; c) M. Langner, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5984-5987; d) M. Langner, P. Rémy, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6254-6265.
- [54] a) D. J. Cross, I. Houson, A. M. Kawamoto, M. Wills, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 843-846; b) M. Enamullah, A. Sharmin, M. Hasegawa, T. Hoshi, A. C. Chamayou, C. Janiak, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2146-2154.
- [55] B. Breit, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6976-6986.
- [56] O. May, *Degussa Science Newsletter*, Elements 14, **2005**.
- [57] I. C. Lennon, P. H. Moran, *Current Opinion in Drug Discovery & Development* **2003**, *6*, 855-875.
- [58] a) E. Francotte, W. Lindner, R. Mannhold, H. Kubiny, G. Folkers, *Chirality in Drug Research*, Wiley-VCH, Weinheim **2006**; b) A. S. Demir, H. Hamamci, O. Sesenoglu, F. Aydogan, D. Capanoglu, R. Neslihanoglu, *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1953-1956.
- [59] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40-75.
- [60] P. A. Chaloner, M. A. Esterlas, F. Joó, L. A. Oro, *Homogeneous Hydrogenation*, Kluwer, Dordrecht **1994**.

- [61] a) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York **2000**; b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York **1994**.
- [62] a) R. Noyori, T. Ohkuma, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1493-1501; b) R. Noyori, M. Koizumi, D. Ishii, T. Ohkuma, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 227-232.
- [63] R. Noyori, M. Kitamura, T. Ohkuma, *PNAS* **2004**, *101*, 5356-5362.
- [64] a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675-2676; b) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466-1478; c) R. Noyori, C. A. Sandoval, K. Muniz, T. Ohkuma, *Phil. Trans. R. Soc. A* **2005**, *363*, 901-912.
- [65] R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944.
- [66] S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 2201-2237.
- [67] T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566-569.
- [68] PHANEPHOS: a) M. J. Burk, W. Hems, A. Zanotti-Gerosa, WO/0174829 A1, **2001**, b) A. Zanotti-Gerosa, C. Natari, D. Herzberg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3687-3690.
- [69] P-PHOS: a) J. Wu, H. Chen, W. Kwok, R. Guo, Z. Zhou, C. Yeung, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7908-7910; b) J. Wu, J.-X. Ji, R. Guo, C. Yeung, A. S. C. Chan, *Eur. J. Chem.* **2003**, *9*, 2963-2968.
- [70] QUINAPHOS: S. Burk, G. Franció, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2005**, 3460-3462.
- [71] PHEBOX: J. Ito, S. Ujie, H. Nishiyama, *Chem. Commun.* **2008**, 1923-1925.
- [72] BOX: a) A. Pfaltz, *Synlett* **1999**, 835-842; b) R. Rasappan, D. Laventine, O. Reiser, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *252*, 702-714.
- [73] PYRPHOX: P. G. Cozzi, N. Zimmermann, R. Hilgraf, S. Schaffner, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 450-454.
- [74] WALPHOS: a) T. Sturm, W. Weissensteiner, F. Spindler, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160-164; b) R. G. Arrayàs, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7836-7878.
- [75] B. Cornils, W. A. Hermann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim **2002**.
- [76] H.-U. Blaser, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley VCH, Weinheim **2003**.

- [77] a) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1999**, 101-120; b) M. J. Burk, F. Bienewald, S. Callenger, A. Derrick, J. A. Ramsden, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3290-3298.
- [78] a) R. Sablong, J. A. Osborn, F. Spindler (13.2.1997), WO/97/05094, Ciba-Geigy AG, **1997**; b) B. Pugin, H. Landert, G. Pioda (16.4.1998), WO/98/15565, Novartis AG, **1998**.
- [79] a) F. Spindler, B. Pugin, H.-U. Blaser, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 561-562; b) H.-U. Blaser, *Top. Catalysis* **1997**, *4*, 275-282, c) H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17- 31.
- [80] H.-U. Blaser, H. P. Buser, K. Coers, R. Hanreich, H. P. Jalett, E. Jelsch, B. Pugin, H. D. Schneide, F. Spindler, A. Wegmann, *Chimica* **1999**, *53*, 275-280.
- [81] H.-U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Applied Catalysis A: General* **2001**, *216*, 119-143.
- [82] H.-U. Blaser, F. Spindler, *Comprehensiv Asymmetric Catalysis*, Springer Berlin, Heidelberg **2006**.
- [83] J. Hagen, *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim **2006**.
- [84] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559-1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1531-1546; b) W. Keim, *Russian Chemical Bulletin* **2002**, *51*, 930-935; <http://www.springerlink.com>.
- [85] H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **2003**, 293-296.
- [86] K. Wagemann, *Stand der Entwicklungen, Perspektiven und Anstöße aus der Sicht der DECHEMA* **2003**, UBA-Texte 17/03, Berlin Umweltbundesamt.
- [87] T. Irrgang, *Dissertation* **2000**, Universität Greifswald.
- [88] a) T. Irrgang, R. Kempe, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *21*, 4382-4392. b) T. Irrgang, R. Kempe, *Z. Kristallogr. NCS* **2005**, *220*, 403-404; c) T. Irrgang, S. Ballireddi, S. Karthikeyan, R. Kempe, *Z. Kristallogr. NCS* **2006**, *221*, 20-22.
- [89] a) T. Irrgang, D. Friedrich, R. Kempe, *DE 102006055716 A1* **2008**; b) T. Irrgang, D. Friedrich, R. Kempe, *PCT/EP* **2007/009875**; WO/2008/061663.
- [90] M. Albrecht, G. van Koten, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3750-3781.
- [91] R. Kempe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 468-493.
- [92] a) H. Beyer, A. Hetzheim, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1031-1036; b) A. Hetzheim, G. Müller, *DD.P. 200023*, **1983**; *C.A.* **1983**, *99*, 88205; c) K. Peters, E.-M. Peters, A. Hetzheim, T. Irrgang, *Z. Kristallogr. NCS* **2000**, *215*, 1-2.

- [93] R. Stollé, K. Fehrenbach, *J. Prakt. Chem.* **1929**, 122, 298.
- [94] a) G. Weber, F. Maggio, *Ann. Chimica* **1962**, 52, 747; b) J. Goerdeler, W. Roth, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 534-549.
- [95] A. Hetzheim, O. Peters, H. Beyer, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 3418-3426.
- [96] A. Hetzheim, G. Manthey, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2845-2852.
- [97] a) G. M. Golubushina, G. N. Poshtaruk, V. A. Chuiguk, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1974**, 10, 735-739; b) J. P. Lavergne, P. Viallefont, *Liebigs. Ann. Chem.* **1979**, 5, 639-649; c) V. P. Kruglenko, *Ukr. Khim. Zh.* **1988**, 54, 612-615.
- [98] L. A. Oro, J. A. Cabeza, *Inorg. Synth.* **1985**, 23, 128-129.
- [99] a) M. Dekker, J. P. Devlin, *High Throughput Screening*, John Wiley & Sons, New York **1997**; b) S. R. Wilson, A. W. Czarnik, *Combinatorial Chemistry: Synthesis and Applications*, John Wiley & Sons; New York, **1998**; c) D. R. Liu, P. G. Schultz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 36; d) W. Bannwarth, E. Felder, *Combinatorial Chemistry- A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim **2000**.
- [100] a) E. Breitmaier, *Vom NMR-Spektrum zur Strukturformel*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [101] a) M. D. Fryzuk, P. A. MacNeil, *Organometallics* **1983**, 2, 682-684; b) M. D. Fryzuk, P. A. MacNeil, *Organometallics*, **1983**, 2, 355-356; c) A. Choualeb, A. J. Lough, D. G. Guseva, *Organometallics* **2007**, 26, 5224-5229.
- [102] a) D. Morales-Morales, C. M. Jensen, *The Chemistry of Pincer Compounds*, Elsevier, Amsterdam, **2007**; b) H. Nishiyama, J. Ito, *Chem. Rec.* **2007**, 7, 159-166; c) M. Gagliardo, P. A. Chase, S. Brouwer, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Organometallics* **2007**, 26, 2219-2227.
- [103] a) S. A. French, D. D. Tommaso, A. Zanotti-Gerosa, F. Hancock, C. R. Catlow, *Chem. Commun.* **2007**, 2381-2383; b) T. Leysens, D. Peeters, J. N. Harvey, *Organometallics* **2008**, 27, 1514-1523.
- [104] a) K. Muniz, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6780-6785; b) M. Ito, T. Ikariya, *Chem. Commun.*, **2007**, 5134-5142.
- [105] a) P. Maire, T. Büttner, F. Breher, P. Le Floch, H. Grützmacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6318-6323; b) T. Zweifel, J.-V. Naubron, T. Büttner, T. Ott, H. Grützmacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 120, 3289-3293.

- [106] Q. Jing, X. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1193-1197.
- [107] D. Friedrich, *Diplomarbeit* **2005**, Universität Bayreuth.
- [108] E. M. Vogl, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1672-1680.
- [109] T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368-1372.
- [110] a) C. Walling, L. Bollyky, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2968-2969; b) C. Walling, L. Bollyky, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3750-3752; c) A. Berkessel, T. J. S. Schubert, T. N. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8693-8698.
- [111] S. Casolari, P. G. Cozzi, R. Orioli, E. Tagliavivi, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.* **1997**, 2123-2124.
- [112] a) U. Knof, A. von Zelewsky, *Angew. Chem* **1999**, *111*, 312-333; b) M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3457-3498.
- [113] R. Hartmann, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3581-3585.
- [114] a) H. Brunner, *Adv. Organomet. Chem.* **1980**, *18*, 151-206; b) H. Brunner, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1248-1263.
- [115] a) M. Brookhart, D. Timmers, J. R. Tucker, G. D. Williams, G. R. Husk, H. Brunner, B. Hammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6721-6723; b) H. Brunner, K. Fisch, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1189-1196; c) L. Cai, Y. Han, H. Mahmoud, B. M. Segal, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *568*, 77-86; d) K. Onitsuka, Y. Ajioka, Y. Matsushima, S. Takahashi, *Organometallics* **2001**, *20*, 3274-3282.
- [116] I. M. Kolesnikov, S. I. Kolesnikov, P. Seidel, *Optimierung der Prozesse der Katalyse und der Katalysatorsynthese*, Expert Verlag, Renningen, **1996**.
- [117] a) T. Schareina, T. Irrgang, S. Proch, T. Stadler, R. Kempe, *Education in advanced chemistry* **2006**, *10*, 236-247; b) T. Irrgang, T. Schareina, R. Kempe, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2006**, *257*, 48-52.
- [118] H.-U. Blaser, M. Studer, *Applied Catalysis A: General* **1999**, *189*, 191-204.
- [119] a) O. Tapia, J. Bertran, *Solvent Effects and Chemical Reactivity*, Kluwer Academic Publ., Dordrecht, **1996**; b) E. Buncl, R. A. Stairs, H. Wison, *The role of the solvent in chemical reactions*, Oxford University Press, New York, **2003**; c) C. Reichardt, *Solvents & Solvents Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 3. Aufl., **2003**.
- [120] J. O. Metzger, *Green Chemistry-Nachhaltigkeit in der Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim **2003**.

- [121] a) J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2975-2978; b) K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025-1074.
- [122] a) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1885; b) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648-2689.
- [123] D. R. Liu, P. G. Schultz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 36-54.
- [124] a) L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**; b) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim; **1996**; c) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [125] a) J. M. Botha, K. Umakoshi, Y. Sasaki, G. J. Lamprecht, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1609-1615; b) S. Striegler, M. Dittel, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 2728-2733; c) J. Chen, X. Wang, Y. Zhu, J. Lin, X. Yang, Y. Li, Y. Lu, Z. Guo, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3422-3430; d) H. Maisel, T. Irrgang, R. Kempe, **2006**, unpublished results.
- [126] R. Kempe, P. Arndt, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2644-2649.
- [127] a) V. B. Birman, E. W. Uffman, H. Jiang, X. Li, C.J. Kilbane, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226-12227; b) V. B. Birman, X. Li, H. Jiang, E. Uffman, *Tetrahedron* **2005**, *62*, 285-294; c) V. B. Birman, *U. S. Pat. Appl. Publ.* **2005**.
- [128] a) K. Abdur-Rhashid, M. Faatz, A. J. Lough, R. H. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15104-15118; b) E. Lindner, H. A. Mayer, I. Warad, K. Eichele, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *605*, 176-185; c) R. Guo, A. J. Lough, R. H. Morris, D. Song, *Organometallics* **2004**, *23*, 5524-5529; d) Q. Jing, C. A. Sandoval, Z. Wang, K. Ding, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3606-3616; e) S. Doherty, J. G. Knight, A. L. Bell, R. W. Harrington, W. Clegg, *Organometallics* **2007**, *26*, 2465-2468.
- [129] a) L. Dahlenburg, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *619*, 88-98; b) L. Dahlenburg, H. Treffert, C. Farr, F. W. Heinemann, A. Zahl, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1738-1751.
- [130] T. Ohkuma, C. A. Sandoval, R. Srinivasan, Q. Lin, Y. Wie, K. Muniz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288-8289.
- [131] a) A. F. Harms, W. Hespe, W. T. Nauta, R. F. Rekker, *Drug Design* **1976**; b) Y. Bolshan, C. Y. Chen, J. R. Chilenski, F. Gosselin, D. J. Mathre, P. D. O'Shea, A. R. Tillyer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111-114; c) N. A. Magnus, P. B. Anzeveno, S. S. Coffey,

- D. A. Hay, M. E. Laurila, J. M. Schkeryantz, B. W. Shaw, M. A. Staszak, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 560-567.
- [132] Neobenodin und Orphenadrin: a) C. van der Stelt, W. J. Heus, W. T. Nauta, *Arzneim.-Forsch.* **1969**, *19*, 2010-2012; b) R. F. Rekker, H. Timmerman, A. F. Harms, W. T. Nauta, *Arzneim.-Forsch.* **1971**, *21*, 688-691; d) A. F. Casy, A. F. Drake, C. R. Ganellin, A. D. Mercer, *Chirality* **1992**, *4*, 356-366.
- Carbinoxamin: a) V. Barouh, H. Dall, D. Patel, G. Hite, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 834-836; b) M. N. G. James, G. J. B. Williams, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 1872-1879.
- [133] a) G. Lu, F. Y. Kwong, J.-W. Ruan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4115-4120; b) M. C. Wang, X.-D. Wang, X. Ding, Z.-K. Liu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2559-2564.
- [134] a) Q. Meng, Y. Li, Y. He, Y. Guan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4255-4261; b) X.-F. Yang, T. Hirose, G.-Y. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1670-1675; c) Y. Muramatsu, T. Harada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1088-1090.
- [135] T. J. Parker, A. S. Manning, P. Bennett, *Intellectual Property & Technology Law Journal*, January **2003**.
- [136] a) J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2975-2978; b) K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025-1074.
- [138] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A.G.G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 115-119.
- [139] G. M. Sheldrick, *SHELX-97, Programm for Cystal Structure Analysis (Release 97-2)*, Institut für Anorganische Chemie der Universität Göttingen, Germany, **1998**.
- [140] L. J. Farrudia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 873-838.

---

## Anhang

### Röntgenkristallographische Daten

---

#### Kristallstrukturdaten von 3a

---

Summenformel	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Molmasse [g·mol <sup>-1</sup> ]	298,15
Farbe und Habitus	farblose Prismen
Größe [mm x mm x mm]	0,59 x 0,36 x 0,35
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	<i>P</i> <sub>bca</sub>
Gitterkonstanten	
a,b,c [Å]	14,2200(12), 9,9060(8), 17,7890(15)
α,β,γ [°]	90, 90, 90
V [Å <sup>3</sup> ]	2505,81(4)
Z	8
Absorptionskoeffizient μ [mm <sup>-1</sup> ] (Mo-K <sub>α</sub> )	0,3275
ρ <sub>ber.</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,581
F(000)	1200
Messtemperatur [K]	133(2)
Messbereich θ [°]	2,29-25,74
Gemessene Reflexe	2374
R [I>2σ(I)]	0,0197
ωR <sub>2</sub> [I>2σ(I)]	0,0436

---

---

**Kristallstrukturdaten von 6c**

---

Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O
Molmasse [g·mol <sup>-1</sup> ]	338,45
Farbe und Habitus	gelbe Plättchen
Größe [mm x mm x mm]	0,22 x 0,18 x 0,08
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
Gitterkonstanten	
a,b,c [Å]	11,222(27), 7,5421(15), 11,502(2)
α,β,γ [°]	90, 102,82(3), 90
V [Å <sup>3</sup> ]	949,2(3)
Z	2
Absorptionskoeffizient μ[mm <sup>-1</sup> ] (Mo-K <sub>α</sub> )	0,075
ρ <sub>ber.</sub> [g cm <sup>-3</sup> ]	1,184
F(000)	364
Messtemperatur [K]	293(2)
Messbereich θ [°]	2,29- 26,06
Gemessene Reflexe	6684
R [I>2σ(I)]	0,0462
ωR <sub>2</sub> [I>2σ(I)]	0,0964

---

---

**Kristallstrukturdaten von 8c**

---

Summenformel	$C_{28}H_{37}IrN_4O$
Molmasse [ $g \cdot mol^{-1}$ ]	637,81
Farbe und Habitus	blaue Prismen
Größe [mm x mm x mm]	0,20 x 0,19 x 0,16
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1$
Gitterkonstanten	
a,b,c [Å]	10,7250(7), 9,3180(7), 13,0130(9)
$\alpha,\beta,\gamma$ [°]	90, 100,311(6), 90
V [Å <sup>3</sup> ]	1279,46(16)
Z	2
Absorptionskoeffizient $\mu$ [ $mm^{-1}$ ] (Mo-K $\alpha$ )	5,245
$\rho_{ber.}$ [ $g \cdot cm^{-3}$ ]	1,656
F(000)	636
Messtemperatur [K]	191(2)
Messbereich $\theta$ [°]	1,59-25,63
Gemessenen Reflexe	4774
R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0,0197
$\omega R_2$ [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0,0436

---

---

**Kristallstrukturdaten von 9**

---

Summenformel	$C_{28}H_{37}RhN_4O$
Molmasse [ $g \cdot mol^{-1}$ ]	548,53
Farbe und Habitus	dunkelgrüne Prismen
Größe [mm x mm x mm]	0,42 x 0,17 x 0,16
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1$
Gitterkonstanten	
a,b,c [Å]	10,6940(7), 9,2850(6), 13,0130(9)
$\alpha,\beta,\gamma$ [°]	90, 100,411(5), 90
V [Å <sup>3</sup> ]	1270,84(16)
Z	2
Absorptionskoeffizient $\mu$ [ $mm^{-1}$ ] (Mo-K $\alpha$ )	0,700
$\rho_{ber.}$ [ $g \cdot cm^{-3}$ ]	1,433
F(000)	572
Messtemperatur [K]	133(2)
Messbereich $\theta$ [°]	1,59-25,64
Gemessene Reflexe	4744
R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0,0193
$\omega R_2$ [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0,0479

---

---

**Kristallstrukturdaten von 10**

---

Summenformel	$C_{48}H_{76}IrKN_4O_6$
Molmasse [ $g \cdot mol^{-1}$ ]	1036,43
Farbe und Habitus	orange Nadeln
Größe [mm x mm x mm]	0,37 x 0,09 x 0,09
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$
Gitterkonstanten	
a,b,c [Å]	13,4010(10), 26,0156(17), 13,8085(9)
$\alpha,\beta,\gamma$ [°]	90, 90, 90
V [Å <sup>3</sup> ]	4814,1(16)
Z	4
Absorptionskoeffizient $\mu$ [ $mm^{-1}$ ] (Mo-K $\alpha$ )	2,910
$\rho_{ber.}$ [ $g \cdot cm^{-3}$ ]	1,430
F(000)	2144
Messtemperatur [K]	133(2)
Messbereich $\theta$ [°]	1,57-25,73
Gemessene Reflexe	9312
R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0,0592
$\omega R_2$ [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0,0861

---



## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Quellen angefertigt habe.

Außerdem habe ich nicht versucht, an einer anderen Hochschule eine Dissertation mit oder ohne Erfolg einzureichen oder mich der Doktorprüfung zu unterziehen.

Bayreuth, den 12.01.2009

---

(Denise Friedrich)

