Gegenionengesteuerte Kontrolle der Konformation von Titanocenen und neuartige Titanocen-katalysierte Zyklisierungen von Quinazolinonen

Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Fabian Lang
aus Bad Honnef

Bonn, 2025

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Gutachter/Betreuer: Prof. Dr. Andreas Gansäuer

Gutachter: Prof. Dr. Sigurd Höger

Tag der Promotion: 04.09.2025

Erscheinungsjahr: 2025

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2021 bis Mai 2025 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter Leitung von Herr Prof. Dr. Andreas Gansäuer angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Enantio- and Diastereomerically Pure Titanocenes by Dynamic Conformational Locking,

T. Hilche, T. Krebs, H. Weißbarth, F. Lang, G. Schnakenburg, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301645.

https://doi.org/10.1002/chem.202301645

In dieser Arbeit werden verschiedene chemische Strukturen hervorgehoben. Um die Übersichtlichkeit zu verbessern, werden sie nicht mit vollem Namen, sondern durch folgende Kürzel beschrieben:

A	Additive
E	Epoxide
F	Fulvene
H	Dihydroquinazolinone
I	andere Moleküle
L	Liganden
M	andere (Übergangs)Metallkomplexe
Q	Quinazolinone
S	Titanocencamphersulfonate
T	Titanocene
Ü	Übergangszustände

1. Einleitung 1

1.1 Nachhaltigkeit 1

1.2 Chemische Industrie 2

1.3 *Green Chemistry* 3

1.4 Katalyse 3

2. Allgemeiner Teil 11

2.1 Titan in der Chemie 11

2.2 Titanocene in der Organischen Chemie 12

2.3 Titanocenkatalysierte Epoxidöffnungen zur C-C-Bindungsknüpfung 17

2.4 Elektronische Effekte in der Titanocenchemie 19

2.5 Stereoinformationen von Titanocenen 22

2.6 Titanocen-vermittelte Desymmetrisierung von *meso*-Epoxiden 28

2.7 Regiodivergente Epoxidöffnungen - REO 30

2.8 Regiodivergente Arylierung 32

2.9 Weitere katalytische Anwendungsgebiete von Titanocenen 33

3. Gegenionengesteuerte Kontrolle der Konformation von Titanocenen 36

3.1 Gegenionengesteuerte Effekte auf Katalysatoren 36

3.2 Zielsetzung und Motivation 39

3.3 Strukturaufklärung der Titanocendichloride 40

3.4 Wahl des Anions 45

3.5 Strukturanalyse der Titanocen-Camphersulfonate 46

3.6 Selektivitätsbestimmender Schritt der Komplexbildung 51

3.7 Substituenteneinfluss auf die absolute Konfiguration 58

3.8 Zusammenfassung der gegenionengesteuerten Kontrolle der Konformation von Titanocenen 76

4. Bedeutung von Stickstoff und Stickstoffheterozyklen für das menschliche Leben 77

4.1 Stickstoff 77

4.2 Ammoniak 77

4.3 Stickstoffhaltige Arzneimittel 78

4.4 Quinazolinone ... 82

5. Radikalische Arylierung von Quinazolinonen mit Titanocenen ... 89

5.1 Zielsetzung und Motivation ... 89

5.2 Anfängliche Annahme ... 90

5.3 Auswertung der NMR-Spektren ... 95

5.4 Postulierter Katalysezyklus ... 104

5.5 Dihydroquinazolinone – *useful or just interesting?* ... 106

5.6 Screening der radikalischen Arylierung von Quinazolinonen ... 111

5.7 Aufbau anderer Ringstrukturen ... 120

5.8 Übersicht der Zyklisierungsprodukte ... 121

5.9 Funktionalisierungsmöglichkeiten von Alkoholen ... 122

5.10 Synthese der Substrate ... 125

5.11 Zusammenfassung der radikalischen Arylierung von Quinazolinonen ... 127

5.12 Ausblick ... 129

6. Experimenteller Teil ... 130

6.1 Materialien und Methoden ... 130

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften ... 138

6.3 Synthese der Fulvene ... 143

6.4 Synthese Alkyl-substituierter Cyclopentadiene ... 146

6.5 Synthese Halbsandwich-Komplexe ... 152

6.6 Synthese einheitlich substituierter Titanocendichloride ... 154

6.7 Synthese gemischt substituierter Titanocendichloride ... 156

6.8 Synthese von Titanocendisulfonaten ... 161

6.9 Synthese verschiedener Epoxide ... 171

6.10 Synthese von Quinazolinonen ... 175

6.11 Quinazolinon als Nukleophile in S_N2-Reaktionen ... 179

6.12 Titanocenkatalysierte Arylierung von Quinazolinonen ... 186

6.13 Verschiedene Moleküle ... 212

7. Kristallstrukturen ... 217

8. Anhang 225

8.1 Einheiten- und Abkürzungsverzeichnis 225

8.2 Tabellenverzeichnis 228

8.3 Abbildungsverzeichnis 229

8.4 Literaturverzeichnis 235

9. Kurzzusammenfassung 249

10. Danksagung 251

1. Einleitung

Chemie umgibt uns als Wissenschaft für die Umwandlung, Zusammensetzung und Struktur von Stoffen jederzeit. In chemischen Reaktionen werden unter bestimmten Bedingungen und dem Einfluss von Energie in der Natur vorkommende Stoffe synthetisiert, aber auch noch nie gesehene, komplett neue und bisher undenkbare Strukturen erschaffen.[1]

In der Schule häufig gehasst und früh abgewählt, ist ihr Ruf auch in der öffentlichen Wahrnehmung eher schlecht und führt sogar bis zur Entwicklung von *Chemophobie*, der irrationalen Angst vor chemischen Produkten.[2] Geprägt von negativen Eindrücken in der Vergangenheit wie chemischen Waffen, Arzneimittelskandalen und Ölkatastrophen werden chemische Prozesse häufig als Grund für Umweltbelastung, gesundheitliche Schäden und Ressourcenknappheit gesehen.[2] *Buzzwords* wie Klimakatastrophe, Ozonloch, CO_2-Fußabdruck, Mikroplastik, Pestizide, PFAs und viele weitere feuern Diskussionen an und machen den Diskurs zwischen Wissenschaft und Gesellschaft nicht leichter.[3,4] Dieses *notwendige Übel* ist jedoch auch der Grund für unseren heutigen Lebensstandard und dessen Erhalt ist ohne chemische Produkte und Rohstoffe nicht möglich.[5]

Spätestens mit dem Beginn der Industrialisierung in weiten Teilen Europas Anfang des 19. Jahrhunderts steigt der Lebensstandard der Bevölkerung an und damit einhergehend die Abhängigkeit von der Industrie.[6] Auch die Gesellschaft hat sich drastisch verändert, denn durch eine geringe Sterberate in Kombination mit medizinischem Fortschritt steigt die Lebenserwartung des Menschen und es erfolgt ein soziales Umdenken.[4] Dieser rasante technische Fortschritt geht jedoch nicht spurlos an Menschen und Umwelt vorbei, denn mit der Entwicklung verschiedener Maschinen steigt der Ausstoß an Kohlenstoffdioxid kontinuierlich und damit die Umweltbelastung drastisch.[7] Ein Umdenken ist erforderlich, da die Chemie maßgeblich dazu beiträgt, Lösungen für diese Herausforderungen zu entwickeln.[8]

1.1 Nachhaltigkeit

Nachhaltigkeit ist ein zentraler Aspekt dieser Herausforderungen.[9,10] Das Bewusstsein für weite Teile der Weltbevölkerung für das Thema Nachhaltigkeit steigt kontinuierlich.[11] Dies ist auf die essentielle Rolle in Politik, Wirtschaft sowie insbesondere in der Wissenschaft zurückzuführen.[12] Aus Nachrichtensendungen,[13] Wahlprogrammen von Parteien,[14] *Social-Media* und Diskussionen in der Kneipe oder bei Familienessen[15] ist Nachhaltigkeit quasi nicht mehr wegzudenken.[9,16]

Die Folgen des Klimawandels sind nicht von der Hand zu weisen und Menschen und Tiere leiden bereits heute darunter.[17,18] Die globale Durchschnittstemperatur steigt jährlich und die

Häufigkeit sowie Intensität von Naturkatastrophen nehmen zu. Längere Dürreperioden und der kontinuierliche Anstieg des Meeresspiegels setzen Natur und Umwelt massiv zu.[19] Diese Veränderungen und die enorme Verschmutzung durch Abfälle tragen erheblich zum Artensterben sowohl an Land als auch im Meer bei.[20] Auch die soziale Ungerechtigkeit nimmt zu.[21] Dies ist auf die steigende Armut und den Anstieg der weltweilt hungernden Bevölkerung zurückzuführen. Gesundheitssysteme kommen aufgrund von Epidemien und allgemein verschlechterten Lebensqualitäten vermehrt an ihre Grenzen.[22] Grenzen werden infolge dieser Krisen immer häufiger in Angst von flüchtenden Menschen und der Hoffnung auf ein besseres Leben überquert.[21]

In Anbetracht der kontinuierlichen Zunahme der Weltbevölkerung sowie der abnehmenden Verfügbarkeit fossiler Brennstoffe gewinnt die Suche nach nachhaltigen Energiequellen, ressourcenschonenderen industriellen Verfahren, effizienteren landwirtschaftlichen Methoden sowie optimierten Produktionsketten zunehmend an Bedeutung.[18,23] Auch wenn in der Vergangenheit chemische Prozesse einen gewaltigen Anteil am Anstieg der weltweiten Emissionen haben, sind chemische Innovationen auf der anderen Seite ein Grund für den aktuellen Lebensstandard und ein großer Hoffnungsträger für die Zukunft.[17]

1.2 Chemische Industrie

Seit der industriellen Revolution ist die chemische Industrie nicht mehr wegzudenken.[24] Unser alltägliches Leben wäre sonst unvorstellbar. Grundstoffe wie Erdöl, Erdgas, Wasser und Minerale werden in Grundchemikalien in riesigem Maßstab umgewandelt und anschließend weiterverarbeitet. Polymere und Plastik, Akkus und Treibstoffe, Dünger und Pestizide oder Lebensmittelzusatzstoffe und Arzneimittel gehören zu unserem Alltag und sind nur wenige Beispiele für die wichtige Rolle von unverzichtbaren Chemikalien.[24]

Für all diese Prozesse sind enorme Mengen an Energie notwendig.[25] So ist beispielsweise der Anteil der chemischen Industrie am Energieverbrauch in Deutschland enorm: rund 8 % des gesamten Energieverbrauchs entfällt auf die chemisch-pharmazeutische Industrie, was etwa einem Fünftel des gesamten industriellen Energieverbrauchs entspricht.[26] Doch viele dieser Prozesse sind notwendig und bereits seit vielen Jahren ist die Optimierung industrieller Prozesse ein wichtiger Bestandteil und großes Forschungsgebiet.[27]

Ein weiterer Schwerpunkt nachhaltiger Chemie ist die vermehrte Inkorporation von erneuerbaren Energiequellen in bereits etablierte Prozesse oder die Weiternutzung von entstandener Energie oder „Abfall“-Chemikalien in der *circular economy*. [27]

1.3 *Green Chemistry*

Im Jahr 1996 stellten *Anastas* und *Warner* die *12 Prinzipien der Grünen Chemie* vor, die wichtige Aspekte bereits existierender industrieller Verfahren aufgreifen und weiterentwickeln oder darauf basierend neu entwickeln.[28] Die Prinzipien sollen als zukünftige Richtlinie für alle Stufen verschiedenster chemischer Prozesse dienen. Dabei liegt der Fokus auf der Minimierung von Gefährdungsrisiken für Mensch und Umwelt, insbesondere durch die Vermeidung von Abfällen und Verschmutzungen. Sie verdeutlichen die Notwendigkeit präventiver Maßnahmen sowie zeitgleich den Einsatz energieeffizienter Methoden, sicherer Chemikalien, erneuerbaren Ressourcen und optimierten Katalyseverfahren.[29] Die grundlegenden Säulen der *Grünen Chemie* sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

Abbildung 1: 12 Prinzipien der *Grünen Chemie* vereinen Innovation und Effizienz mit Umweltverantwortung für eine nachhaltigere Zukunft.[10]

1.4 Katalyse

Der Begriff *Katalyse* tauchte erstmals in Beobachtungen von *Berzeluis* und der Entwicklung des *Döbereiner*-Feuerzeuges auf.[30] Allerdings erfolgte erst durch *Ostwald* Ende des 19. Jahrhunderts eine eindeutige Definition unter Berücksichtigung der Reaktionskinetik.[31]

Eine der zwölf Grundpfeiler der nachhaltigen Chemie ist die *Katalyse*. Ihre Bedeutung geht jedoch weit über ein Zwölftel hinaus, da viele der anderen Aspekte bereits berücksichtigt werden. Heutzutage ermöglicht der Einsatz leistungsfähiger Katalysatoren eine Reduktion des Energieverbrauchs, während das Erreichen hoher Selektivitäten die Bildung von

Nebenprodukten minimiert. Darüber hinaus zeigen Katalysatoren bereits in geringen Mengen einen beträchtlichen Effekt, da durch das Absenken der Aktivierungsenergie weniger Energie für dieselbe chemische Reaktion erforderlich ist. Außerdem werden Abfallmengen verringert und der Einsatz gefährlicherer stöchiometrischen Chemikalien kann so reduziert werden. Darüber hinaus bleiben sie während der Reaktion unverändert und sind daher in der Lage, dieselbe chemische Umwandlung mehrmals durchzuführen.[32] In der Organometallchemie wird die Effizienz des Katalysators durch die Anzahl der gebildeten Produktmoleküle pro Katalysatormolekül quantifiziert und als *Turnover Number* (TON) beschrieben.[33]

Ein exzellentes Beispiel für die Anwendung verschiedener katalytischer Prozesse in Verbindung mit der Verwendung nachhaltiger Ressourcen ist die Produktion von (-)/*(L)*-Menthol. Neben Vanille und Zitrone ist es einer der wichtigsten aromatisierenden Zusatzstoffe und sorgt für einen charakteristischen Geruch.[34]

Die japanische Firma *Takasago* meldete ihr Patent 1928 an und begann 1954 mit der industriellen Synthese von Menthol. Neben BASF sind sie heutzutage der größte Produzent des Aromastoffes.[35] Um den weltweit stetig steigenden Bedarf der Chemikalie und die Herausforderungen der aktuellen Zeit zu meistern, unterging die Produktion einen interessanten Wandel. Über unterschiedliche Ausgangsmaterialen, verschiedene katalytische Prozesse und nachhaltige Rohstoffe hat sich die Synthese kontinuierlich weiterentwickelt.[36] Dieser Fortschritt ist in der folgenden Abbildung gezeigt:

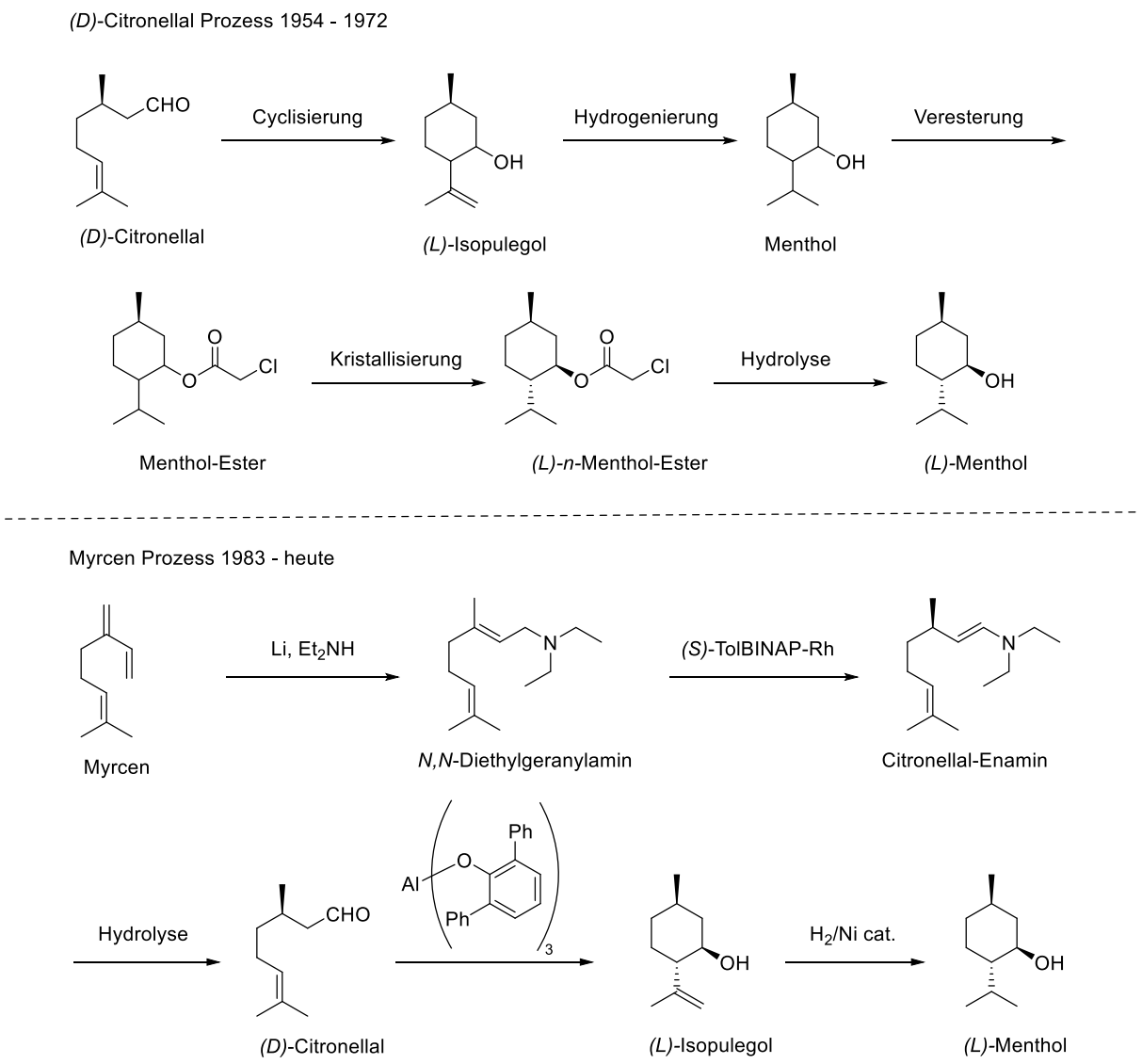


Abbildung 2: *(L)*-Menthol Produktion von *Takasago* im Wandel der Zeit.[35]

Ausgangsstoff ist 1954 *(D)*-Citronellal, welches mit einer Ausbeute von etwa 35 % aus Citronellöl in Zitronengräsern gewonnen wird. [35] Bis auf die Hydrolyse zum Produkt wurden diese Prozesse nicht katalytisch durchgeführt. In den 18 Jahren wurde etwa 300 t (*L*)-Menthol hergestellt, allein die Menge an chemischen Abfällen ist also immens.

In Zusammenarbeit mit mehreren Professoren wie Nobelpreisträger *Noyori* wurde 1983 in Japan eine der größten industriellen Produktionsanlagen eröffnet, welche durch die effiziente Nutzung asymmetrischer katalytischer Prozesse trotz Schwankungen der Weltwirtschaft und weiteren wissenschaftlichen Fortschritten kaum Veränderungen durchlaufen hat.[35]

Alle Schritte erfolgen katalytisch und sind höchsteffizient. Das Startmaterial Myrcen wird aus der Destillation von Baumharz gewonnen oder synthetisch durch Pyrolyse von *ß*-Pinen aus Holzterpentin hergestellt.[37] Ein Nachteil ist die fehlende Stereoinformation des Startmaterials,

welche allerdings durch die extreme Optimierung des asymmetrischen Isomerisierungsprozesses überkommen werden kann. Der BINAP-Katalysator beinhaltet mit Rhodium zwar ein teures Übergangsmetall, durch die Optimierung des Katalysatorrecyclings sowie der Lebensdauer des Katalysators können jedoch hohe TONs von bis zu 200.000 erzielt werden.[35] Zudem ist durch die Wahl des Katalysators eine Invertierung der Chiralität des Produkts möglich, sodass beide Enantiomere in hoher optischer Reinheit in derselben Anlage produziert werden können. *(D)*-Citronellal ist nun ein Zwischenprodukt und wird in lediglich zwei Schritten zu bisherigen sechs Schritten in *(L)*-Menthol umgewandelt. Durch die Nutzung des Aluminiumkomplexes ATPH kann die Selektivität der Zyklisierung zu *(L)*-Isopulegol auf 99.5 % gesteigert werden. *(L)*-Menthol wird anschließend in einem weiteren katalytischen Prozess durch *Raney*-Bedingungen erhalten und so in perfekter optischer Reinheit und einer Gesamtausbeute von 91 % gewonnen werden.[38] Bemerkenswert ist außerdem der Umstieg auf vollständig erneuerbare Ausgangsstoffe. Der Prozess kann demnach als CO_2-neutral, *grün* und nachhaltig bezeichnet werden.[36]

Es ist daher nicht überraschend, dass bereits mehrere Nobelpreise in Chemie für katalytische Prozesse vergeben wurden, die im Folgenden kurz vorgestellt werden (Abbildung 3).

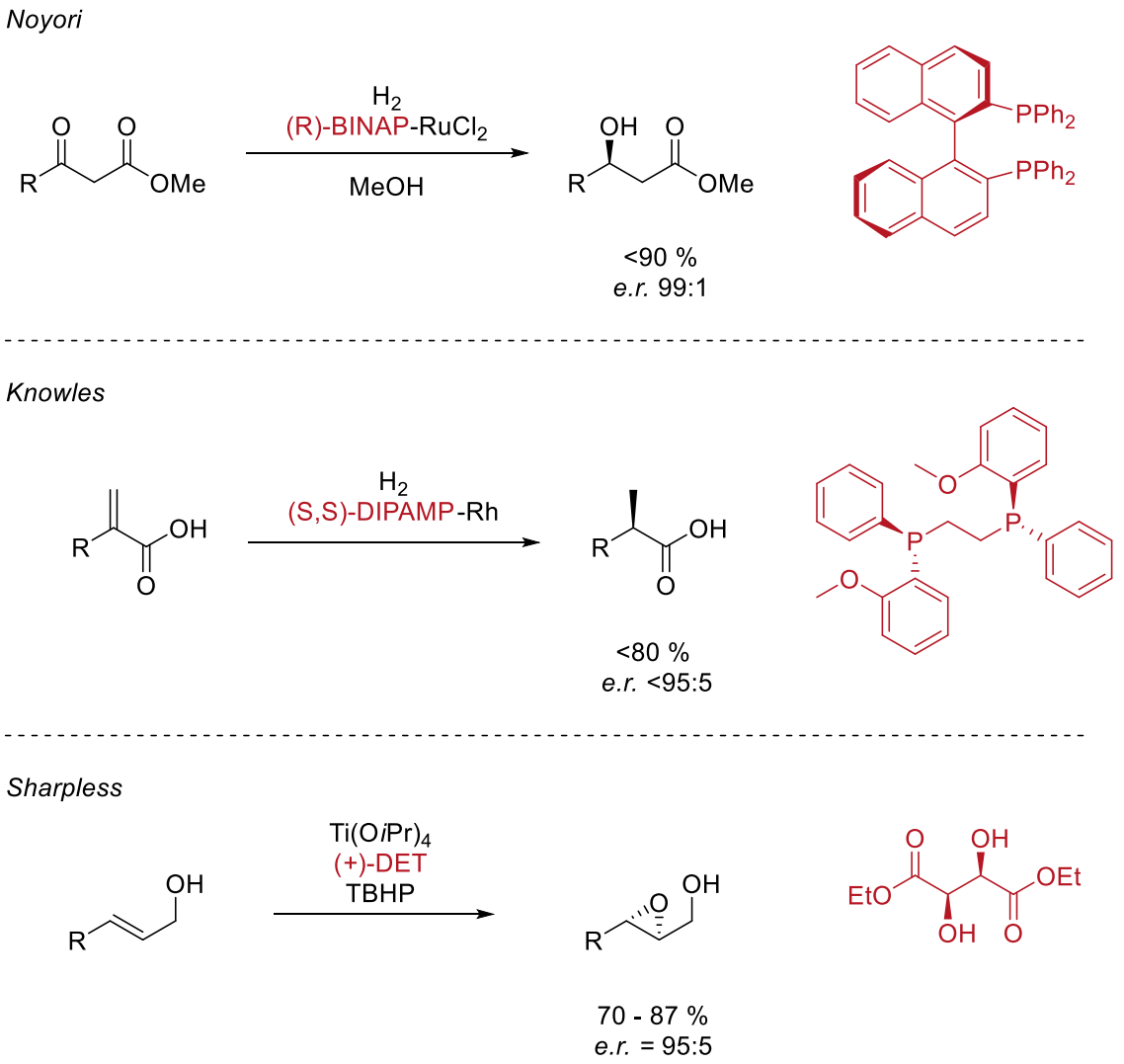


Abbildung 3: Asymmetrische Katalysen zur Reduktion von β-Ketoestern sowie Olefinen und die hochselektive Epoxidierung von Allylalkoholen.[39,40,41]

2001 erhielten *Knowles*[39] und *Noyori*[42] den Nobelpreis für ihre Arbeiten zur chiral katalysierten Hydrierung, die in der Herstellung chiraler Moleküle, insbesondere in der Pharmaindustrie, eine entscheidende Rolle spielt. *Sharpless*[40] wurde im gleichen Jahr für asymmetrische Reaktionen wie seine Epoxidierung und Dihydroxylierung ausgezeichnet.

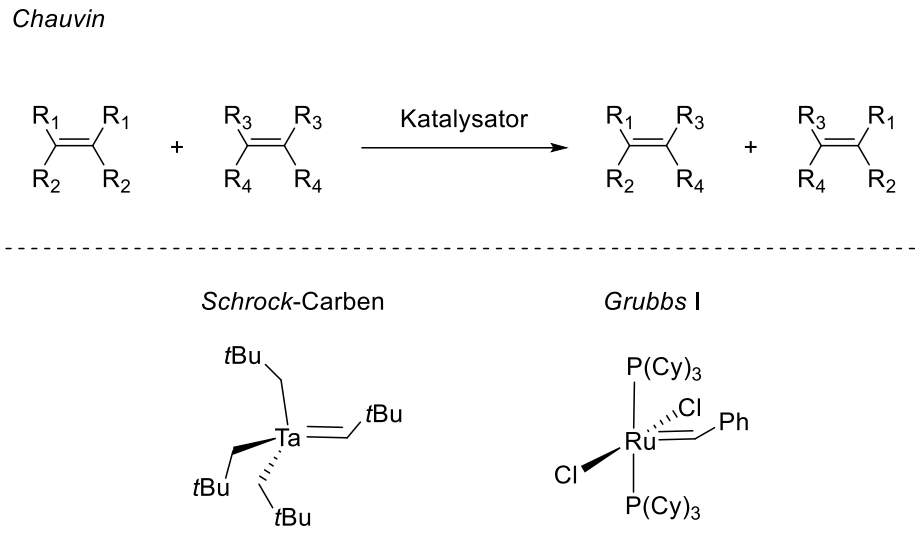
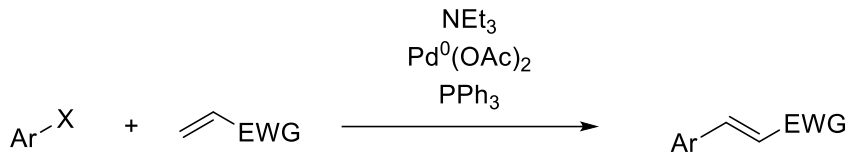


Abbildung 4: Übersichtsschema der Olefinmetathese mitsamt eines *Schrock*-Carbens und eines *Grubbs*-Katalysators der ersten Generation.[43,44]

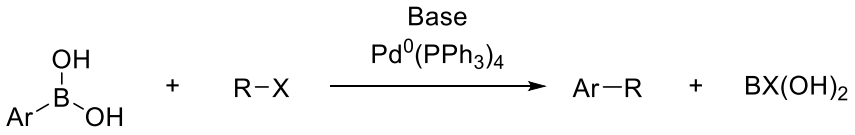
Chauvin[45], *Grubbs*[46] und *Schrock*[47] erhielten 2005 diese Ehrung für die Entwicklung und das Verständnis von Metathese-Reaktionen. Anfangs wurden hochreaktive Mo- und Ru-Katalysatoren verwendet, um den Austausch von Bindungspartnern in Kohlenwasserstoffen zu ermöglichen. Spätere Anwendungen nutzten häufig beständigere, aber nicht weniger reaktive Übergangsmetallkomplexe, was eine effizientere und umweltfreundlichere Synthese organischer Verbindungen in Labor- und Industriemaßstab erlaubt.[48,49]

Die Kreuzkupplungsreaktionen zur C–C-Bindungsknüpfung (Abbildung 5) von *Heck*[50], *Negishi*[51] und *Suzuki*[52], die 2010 prämiert wurden, nutzen größtenteils Palladium(0)-Katalysatoren und sind heute weitverbreitete Werkzeuge in der organischen Synthese.[53]

Heck-Reaktion



Suzuki-Kupplung



Negishi-Kupplung

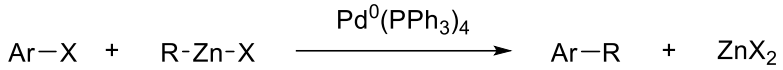


Abbildung 5: Nobelpreisprämierte Kreuzkupplungsreaktionen zur Bildung neuer Kohlenstoffbindungen; EWG bspw. Ester oder Keton, X = I, Br, Cl.[43,54]

Sie sind der Grundstein für unzählige weitere Varianten verschiedener Kreuzkupplungsreaktionen und haben weitreichende industrielle Anwendungen, von der Pharmazeutik bis zur Materialforschung. [55] Mittlerweile sind diese nicht mehr auf C–C-Bindungsknüpfungen beschränkt, sondern werden immer häufiger zur Knüpfung von C–Hetereoatom-Bindungen genutzt.[56] All diese Reaktionen zählen zu den populärsten und bedeutendsten Transformationen der organischen Chemie.[49]

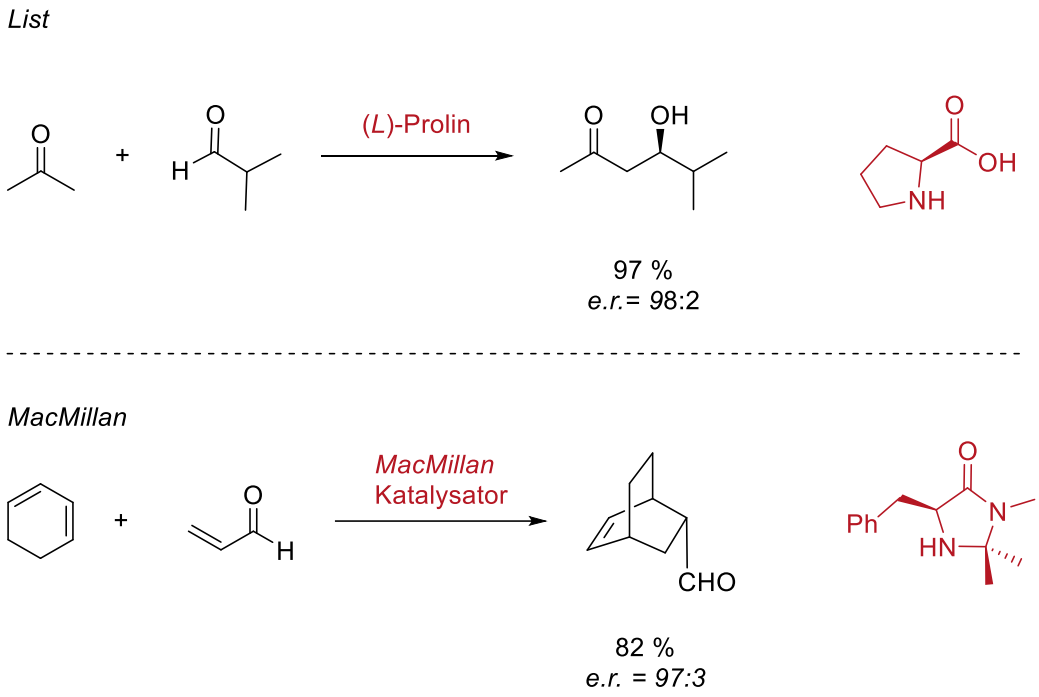


Abbildung 6: Asymmetrische Katalyse mit kleinen organischen Molekülen als stereoinduzierender Katalysator.[57,58]

Zuletzt wurden 2021 *List*[57] und *MacMillan*[58] gleichermaßen für ihre Forschung auf dem Gebiet der *asymmetrischen Organokatalyse* ausgezeichnet. Die Verwendung kleiner chiraler organischer Moleküle als Katalysatoren ermöglicht Verfahren, die gänzlich ohne Metallkomplexe auskommen. Dadurch werden nachhaltige und umweltfreundliche Alternativen zu traditionellen, metallbasierten Katalysatoren und Enzymen eröffnet.[59]

All diese Arbeiten zeigen eindrucksvoll die verschiedenen Anwendungen und Inkorporationen katalytischer Prinzipien und bereits die Vielfalt dieses Gebiets.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Titan in der Chemie

Titan und Titanlegierungen werden vor allem mit einer hohen Hitzebeständigkeit, hoher Stabilität und geringem Gewicht assoziiert.[60] In der Industrie dienen sie aufgrund der hohen Verfügbarkeit und des geringen Preises als Polymerkatalysatoren für die Synthese von Polyethylen und Polypropylen.[61] Aufgrund der geringen Toxizität und guter biologischen Verträglichkeit finden Titanverbindungen ebenfalls Anwendung in der aufwendigen Synthese von Feinchemikalien.[62]

Titanverbindungen werden in der organischen Synthese für vielerlei Reaktionen verwendet. In der bereits oben erwähnten *Sharpless*-Epoxidierung können Allylalkohole enantio- und diastereoselektiv in die entsprechenden α-Epoxyalkohole überführt werden, der entscheidende Übergangszustand ist in Abbildung 7 gezeigt.[40]

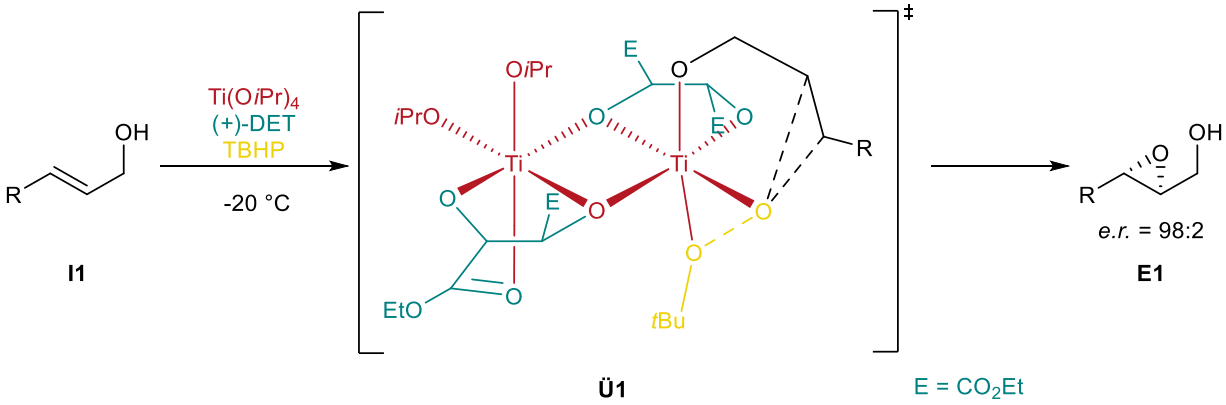


Abbildung 7: Stereoselektive Addition des Sauerstoffs im Übergangszustand **Ü1** der *Sharpless*-Epoxidierung; Zur Veranschaulichung sind Teile des Übergangszustandes passend zum Reagenz auf dem Reaktionspfeil eingefärbt.[63,64]

Aus Titanisopropanolat, dem Oxidationsmittel *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) und (*R,R*)-Diethyltatrat, bildet sich *in-situ* ein zweikerniger enantiomerenreiner Titankomplex. Durch die gezeigte Koordination des Allylalkohols **I1** und TBHP erfolgt die Sauerstoffaddition an die Doppelbindung selektiv von einer Seite. Die andere Seite ist durch die sterische Hinderung abgeschirmt und dementsprechend energetisch deutlich ungünstiger, sodass das gebildete Epoxid **E1** selektiv gebildet wird.[65] Die erhaltene Funktionalität in Kombination mit hoher optischer Reinheit ist synthetisch hochinteressant und bildet den Ausgangspunkt vieler Totalsynthesen biologisch aktiver Stoffe.[66]

Bemerkenswerterweise können aus dem prochiralen (oder gleichen) Edukt durch Verwendung des enantiomeren Liganden das andere Enantiomer des Produkts in hoher Reinheit erhalten

werden. Die Chiralität des Produkts kann also durch die Wahl des Enantiomers des Liganden bestimmt werden. Außerdem reagiert diese Methode selektiv mit Allylalkoholen, wodurch andere Olefine unberührt bleiben, was vor Allem in späteren Schritten von Totalsynthesen von elementarem Vorteil ist. Da beide Enantiomere des Diethyltartrats aus dem *chiral pool* stammen und zudem kostengünstig erhältlich sind, bietet diese Methode eine optimale Lösung.[66]

2.2 Titanocene in der Organischen Chemie

Eine besondere Klasse metallorganischer Verbindungen sind die sogenannten Metallocene. Charakteristisch sind zwei η^5-koordinierte Cyclopentadienylliganden um das Metallzentrum herum, die ihnen den Namen *Sandwich*-Komplexe verleihen.[67] Ihre ungewöhnliche Struktur blieb lange ungeklärt und konnte schließlich in den unabhängigen Arbeiten von *Fischer*[68] und *Wilkinson*[69] für das bekannte Eisenanalogon Ferrocen aufgeklärt werden und wurde mit dem Nobelpreis in Chemie 1973 honoriert.[70] Die Strukturen verändern sich aber je nach Metall grundlegend durch die unterschiedliche Anzahl an Valenzelektronen.[71]

Ein stabiler Vertreter bei Titanocenen ist Cp_2TiCl_2 **T1**, welches durch seine geringe Toxizität, hohe *Lewis*-Acidität und vielfältiger Reaktivität heraussticht.[72] Die simple Synthese von Titanocen(IV)dichlorid ist in Abbildung 8 dargestellt.

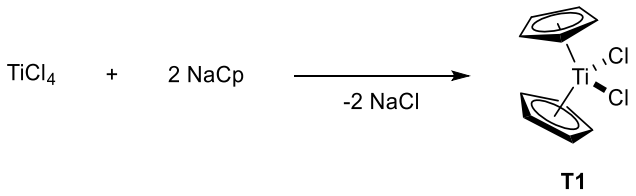


Abbildung 8: Salzmetathese von Titantetrachlorid und Natriumcyclopentadienid zu Titanocendichlorid **T1**.[73]

Tebbe und *Petasis* erkannten das Potential des Übergangsmetallkomplexes und nutzen Titanocen-(IV)dichlorid als Präkatalysator für ihre bekannten Reagenzien, gezeigt in Abbildung 9.[74]

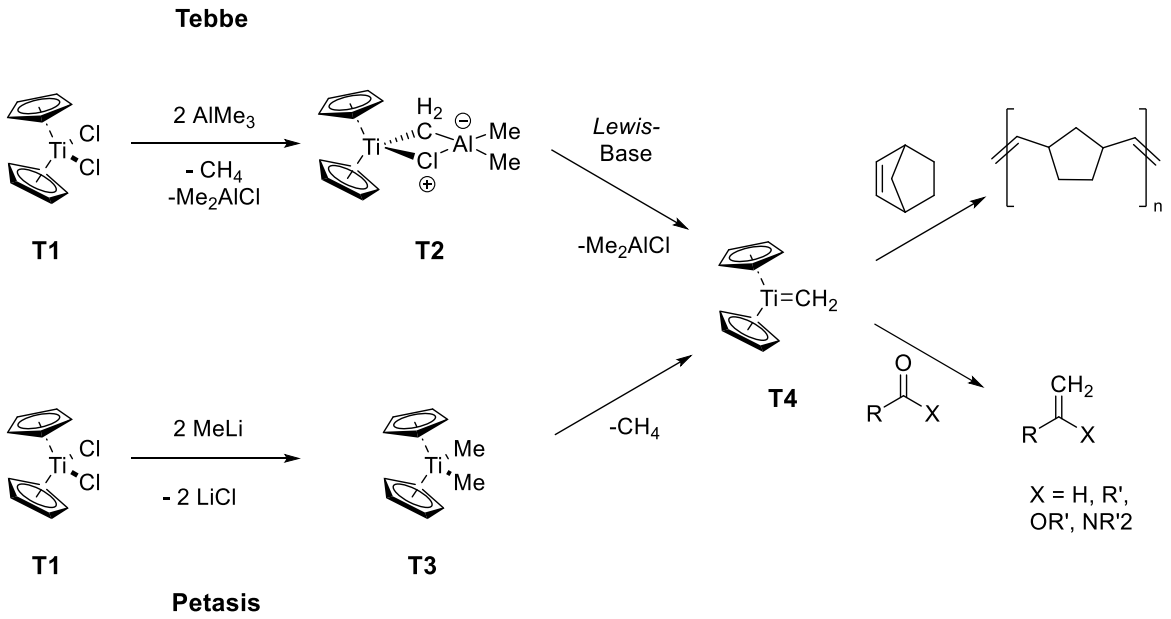


Abbildung 9: Generierung des *Tebbe*- **T2** und *Petasis*-Reagenz **T3** und deren Anwendung in ROMP (oben) und Methylidierungen (unten).[74]

Titanocendichlorid **T1** wird mit einem Überschuss von Trimethylaluminium $AlMe_3$ versetzt und so der bimetallische Komplex **T2** generiert. Das *Tebbe*-Reagenz **T2** ist hochreaktiv und muss als Lösung in Toluol unter Inertgas gelagert werden. Mithilfe einer *Lewis*-Base wie Pyridin oder THF wird Me_2AlCl abgespalten und so *Schrock* Carben **T4** gebildet.

Das *Petasis*-Reagenz **T3** wird bei der Versetzung von **T1** mit zwei Äquivalenten MeLi erhalten. Unter Erhitzung spaltet sich Methan ab und erhalten wird ebenfalls Carben **T4**.

Dieses findet Anwendung in *ring-opening metathesises polymerisation* ROMP und Methylidierungen von Ketonen, Aldehyden, Estern oder Amiden.[74] Es stellt eine Alternative für Carbonylfunktionen dar, die mittels *Wittig*-Olefinierung nicht umgesetzt werden können.[75]

2.2.1 Titanocenvermittelte radikalische Epoxidöffnung

Die Verwendung von Titan-Präkatalysatoren und deren *in-situ* Aktivierung ist aber kein Einzelfall. Neben der simplen Synthese ist ein weiterer Vorteil von Titanocenen das Ti^{III}/Ti^{IV}-Redoxpaar und das Potential dieser Komplexe reicht dadurch deutlich weiter.[76] Seit der Entwicklung von *Nugent* und *Rajanbabu* im Jahr 1994 werden Titanocene daher in Epoxidöffnungen verwendet (Abbildung 10).[77]

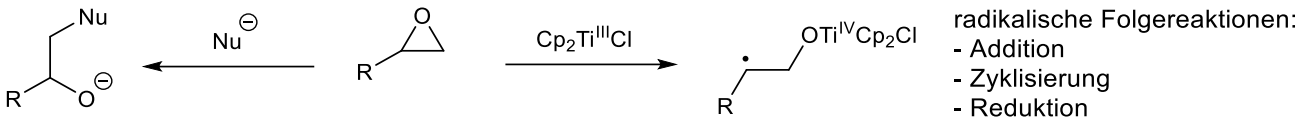


Abbildung 10: Vergleich zwischen nukleophiler (links) und radikalischer Epoxidöffnung vermittelt durch Ti^{III} (rechts).[64,77]

Entgegen herkömmlicher Epoxidöffnungen durch Hydride oder anderer Nukleophile (links) können durch die Nutzung von $Cp_2Ti^{III}Cl$ in *single electron transfer* SET Reaktionen anti-*Markownikow* Alkohole generiert werden (rechts). Ausgenutzt wird die unterschiedliche Stabilität der entstehenden kohlenstoffzentrierten Radikale, da sekundäre Radikale stabiler als primäre Radikale sind, wodurch die weniger substituierte C–O-Bindung gespalten wird.[64] Die gebildeten *β*-Titanoxyradikale können durch vielfältige Reagenzien abgefangen werden und ermöglichen eine große Auswahl an Folgereaktionen.[78]

Bis heute hat jedoch der (katalytische) Zugang zu *Markownikow*- und anti-*Markownikow*-Produkten Relevanz.[79] Die titanocenvermittelte Epoxidöffnung stellt eine interessante Alternative zu herkömmlichen Methoden wie der Sequenz aus Hydroborierung und Oxidation dar, um aus Alkenen in zwei Reaktionsschritten besagte Alkohole zu erhalten.[80] Beide Reaktionssequenzen sowie die formale *anti-Markownikow*-Addition von Wasser sind schematisch in der folgenden Abbildung beschrieben.

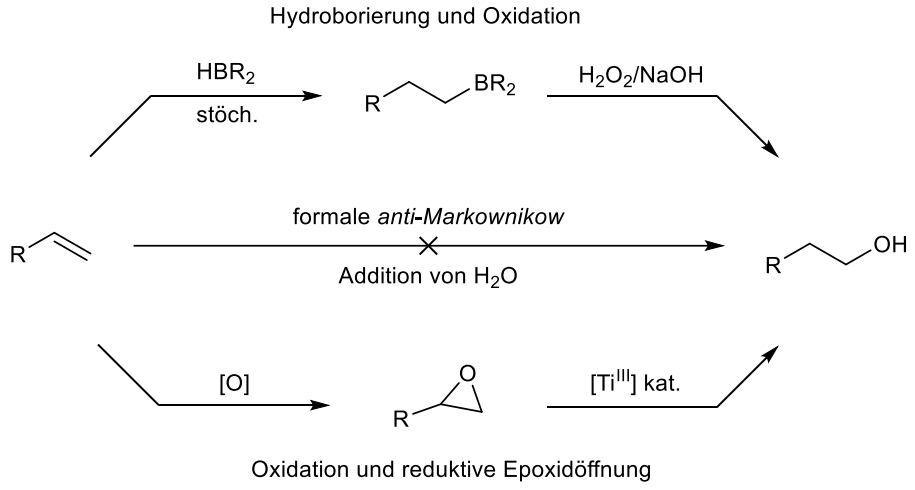


Abbildung 11: Übersicht der etablierten Hydroborierung/Oxidations-Sequenz (oben) und neuartigen Ti^{III}-katalysierten Epoxidöffnung (unten) zur Synthese von *anti-Markownikow*-Alkoholen aus Alkenen.[64]

In Anbetracht der *Grünen Chemie* sind beide Prozesse jedoch nicht optimal. Beide Elemente der zentralen Schritte, Titan und Bor, sind ungefähr gleich häufig in der Erdkruste zu finden.[81] Bor wird in der Regel in stöchiometrischen Mengen verwendet und findet sich in zahlreichen

Produkten wie Waschmitteln, Keramiken und Glas wieder.[82] Obwohl es außerdem an vielen wichtigen biologischen Prozessen von Pflanzen beteiligt ist, ist die Aufreinigung von belastetem Wasser aufwendig.[83]

Titan und insbesondere vollständig oxidiertes TiO_2 hingegen sind deutlich unbedenklicher und werden beispielsweise in Wandfarbe[84], Luft- und Raumfahrt[85] oder Zahnimplantaten[86] verwendet. Auf der anderen Seite müssen in der (über)stöchiometrischen Reaktion Additive verwendet werden, liefert dafür aber exzellente Selektivitäten und Ausbeuten.[77] Eine direkte Addition von H_2O nach dem *anti-Markownikow*-Prinzip würde zwar das atom-ökonomischste Verfahren darstellen, ist jedoch auch heute eine schwer realisierbare chemische Transformation. Häufig werden andere O-Nukleophile oder spezielle Katalysatoren mit aufwendigen Synthesen verwendet und hohe Katalysatorbeladungen mit teuren und toxischen späten Übergangsmetallen wie Ruthenium und Palladium sind keine Seltenheit.[79]

2.2.2 Titanocenkatalysierte radikalische Epoxidöffnung

Ein erfolgversprechender Ansatz wäre also die Verwendung von geringeren Mengen Additiven in Kombination mit den bereits bekannten Vorteilen der Ti^{III}-Chemie in Epoxidöffnungen. Genau dies gelang *Gansäuer* im Jahr 1998 und wird in Abbildung 12 anhand des Katalysezyklus' erklärt.[87]

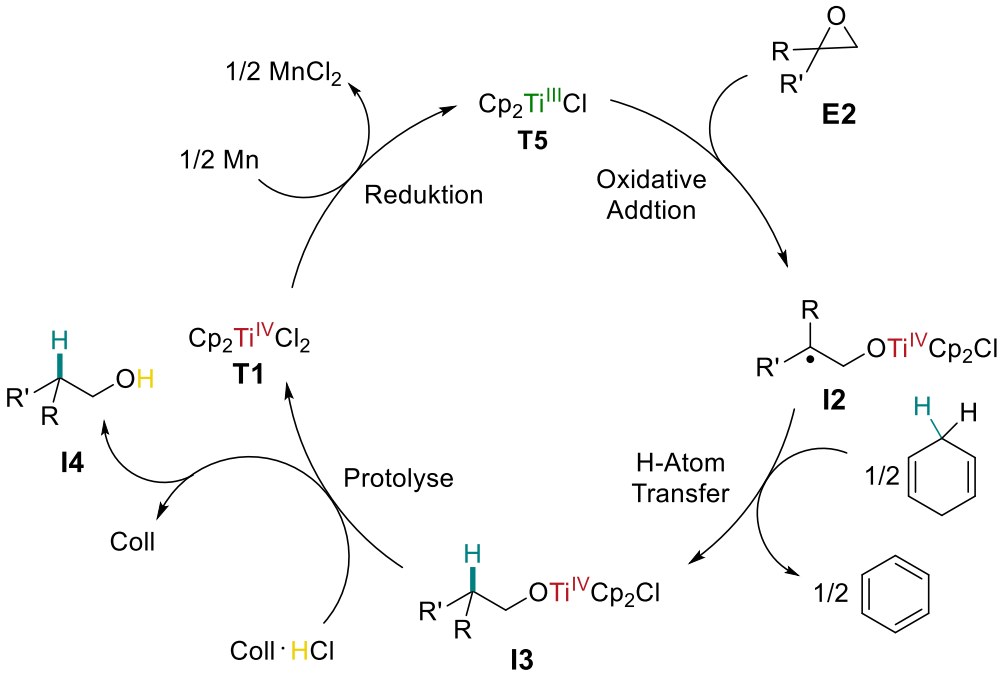


Abbildung 12: Mechanismus der Titanocen-katalysierten reduktiven Epoxidöffnung von *Gansäuer*.[88]

Im ersten Schritt erfolgt die Reduktion des Präkatalysators **T1** durch Mn oder Zn zur katalytisch aktiven Spezies $Cp_2Ti^{III}Cl$ **T5**. Im Anschluss erfolgt die homolytische Spaltung der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung des Epoxids **E2** durch die aktive Titanocenspezies **T5**. Das Resultat ist die selektive Bildung des *β*-Titanoxyradikals **I2** aufgrund der unterschiedlichen Stabilitäten möglicher *β*-Titanoxyradikale (vgl. Kapitel 2.2.1). Im folgenden Schritt wird ein Wasserstoffatom aus dem Wasserstoffatomtransferreagenz 1,4-CHD unter Bildung des Titanocenalkoxids **I3** abstrahiert. Anschließend erfolgt die Spaltung der Ti–O-Bindung durch Protonierung mit Collidinhydrochlorid (Coll·HCl). Dadurch werden der primäre Alkohol **I4** und der Präkatalysator **T1** freigesetzt, welcher daraufhin wieder in den katalytischen Zyklus eintreten kann.[89] Die Triebkraft dieser Reaktion wird in dem Aufbau einer stabilen Ti–O-Bindung und freiwerdenden Energie der Ringspannung begründet.[88] Es ist *Gansäuer* also gelungen, bereits einige Aspekte der *Grünen Chemie* zu verwirklichen.

Ein kritischer Punkt der Reaktion ist die Protonierung und Spaltung der Ti–O-Bindung von **I3**.[88] Für die Umsetzung dieser Reaktion ist der Einsatz einer *Brønsted*-Säure erforderlich, die spezifische Kriterien für einen katalytischen Umsatz erfüllen muss.

Der pK_s-Wert sollte in etwa 7 betragen, damit die Säure die erforderliche Stärke aufweist, die Ti–O-Bindung zu spalten, ohne jedoch Epoxidöffnungen über nukleophile Wege zu ermöglichen. Darüber hinaus muss die Säure über ein geringes Oxidationsvermögen verfügen, damit weder das Metall noch die aktive Ti^{III}-Spezies oxidiert werden. Außerdem darf die konjugierte Base nicht an das Titanzentrum koordinieren und so für folgende Katalysen deaktivieren.[87]

Coll·HCl (pK_S = 7.43)[90] und Lut·HCl (pK_S = 6.65)[90] haben sich als optimale Auswahl erwiesen, da sie alle genannten Kriterien erfüllen und bereits in ersten Reaktionen vielversprechende Ergebnisse liefern. Außerdem bilden sie einen stabileren *resting-State* **T6** mit dem aktiven Ti^{III}-Katalysator **T5** (Abbildung 13).

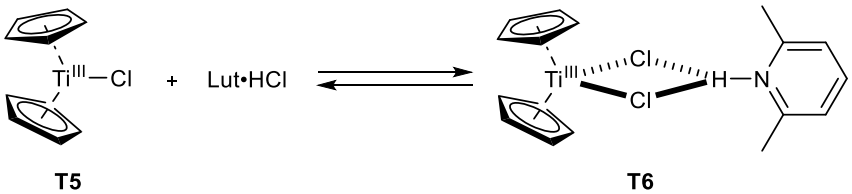


Abbildung 13: *Resting-state* **T6** von $Cp_2Ti^{III}Cl$ **T5** mit Lutidinhydrochlorid Lut·HCl.[91]

Hierdurch wird die Konzentration der katalytisch aktiven Spezies **T5** durch die Veränderung des Gleichgewichts der Dimerisierung herabgesetzt. Dies ist vorerst kontraintuitiv, allerdings konnten *same-excess* Experimente von *Flower*s die fortlaufende Deaktivierung des Katalysators im Reaktionsverlauf zeigen.[91] Eine insgesamt höhere Katalysatorbeladung wirkt sich also nicht

zwingend positiv auf den Umsatz aus, die Zugabe des Additivs jedoch schon. Die Stabilisierung in **T6** unterdrückt mögliche Nebenreaktionen wie die Dimerisierung oder Desoxygenierung und verlangsamt außerdem die thermische Zersetzung des aktiven Katalysators.[91]

2.3 Titanocenkatalysierte Epoxidöffnungen zur C-C-Bindungsknüpfung

In Anbetracht von *Grüner Chemie* ist die Knüpfung von C–C-Bindungen jedoch deutlich attraktiver und auch auf diesem Gebiet wurden im Arbeitskreis von *Gansäuer* exzellente Reaktionen entwickelt. [91–93] Hierbei werden beispielsweise substituierte Epoxide wie **E3** radikalisch geöffnet und untergehen anschließend einer intramolekularen Addition an Aromaten zur Ausbildung verschiedener Indoline.[94] Der postulierte Mechanismus ist in Abbildung 14 dargestellt.

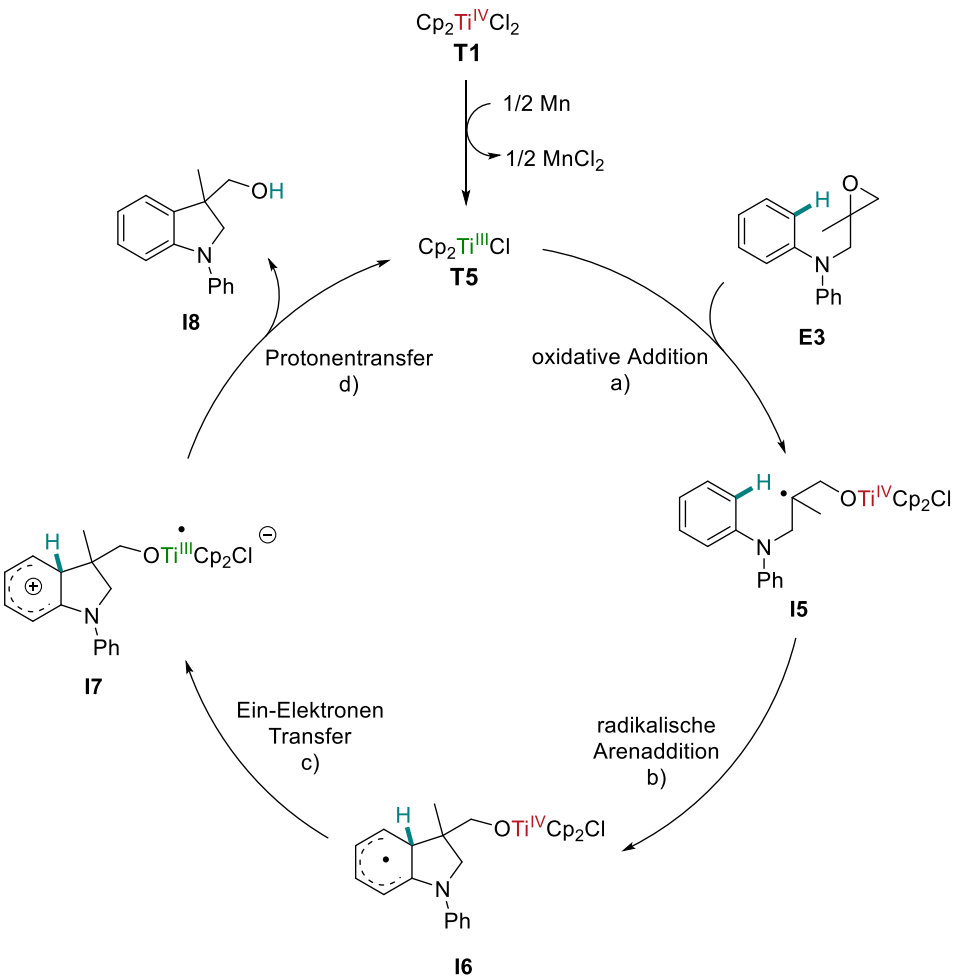


Abbildung 14: Mechanismus der radikalischen Arylierung nach *Gansäuer* zur Bildung von Indolinderivaten **I8**.[94]

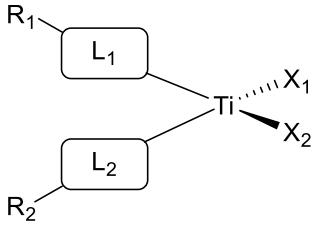
Analog zum ersten Beispiel einer Epoxidöffnung wird die reversible Ein-Elektronen-Redoxchemie des Titanocen(III)/(IV)-Paares ausgenutzt. Daher erfolgt im ersten Schritt eine Bildung der katalytisch aktiven Spezies **T5** durch eine Reduktion mit Mn. Die Öffnung des Epoxids **E3** führt zur Freisetzung der Ringspannung und zur Bildung des β-Titanoxyradikals **I5**. Im Rahmen der radikalischen Translokation erfolgt eine Addition an das benachbarte Aren, wodurch der stabilere radikalische σ-Komplex **I6** gebildet wird. Der Ein-Elektronentransfer (SET) stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar, welcher letztlich zum positiv geladenen σ-Komplex **I7** führt, wobei sich das Radikal am Metallzentrum befindet. Der anschließende Protonentransfer resultiert in dem Arylierungsprodukt **I8**, während die katalytisch aktive Spezies **T5** regeneriert wird.

Die letzten beiden Schritte (c und d) können zusammen als *Proton-Coupled Electron Transfer* PCET beschrieben werden.[94] Als Schlüsselschritt wird damit zum Einen die Rearomatisierung des radikalischen σ-Komplexes **I6** als Triebkraft und zum Anderen die notwendige Ein-Elektron

reduktive Eliminierung beschrieben. Neben vielversprechenden Funktionalisierungsmöglichkeiten ist vor Allem die exzellente Atomökonomie hervorzuheben, da die Reaktion formal einer Umlagerung entspricht. Außerdem werden das Titanocen, das Metall und das Additiv Coll·HCl lediglich in katalytischen Mengen verwendet und der Prozess verläuft redoxneutral. Bei genauerer Betrachtung der Substrate wird aber der limitierende Faktor solcher Umwandlungen deutlich. Substrate mit elektronenziehenden Substituenten am Phenylring wie beispielsweise **E5** zeigen deutlich schlechtere Umsätze (13 % gegen 100 %).[91]

2.4 Elektronische Effekte in der Titanocenchemie

Eine Möglichkeit, diese Hürde zu überwinden, ist die Modifikation der Titanocene und damit ihrer elektronischen Eigenschaften. Um die hohe Anzahl möglicher Substitutions- und Ligandenmuster von Titanocenen zu verdeutlichen, wird auf das Schema von *Qian*, gezeigt in Abbildung 15, zurückgegriffen.[95]

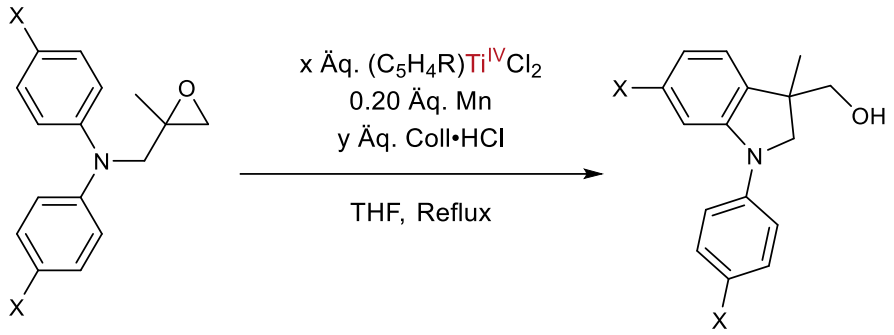


a) Einheitliches Substitutionsmuster: $R_1 = R_2$, $L_1 = L_2$
b) Gleiche Liganden mit unterschiedlichen Substituenten: $R_1 \neq R_2$, $L_1 = L_2$
c) Unterschiedliche Liganden mit gleichen Substituenten: $R_1 = R_2$, $L_1 \neq L_2$
d) Unterschiedliche Liganden mit unterschiedlichen Substituenten: $R_1 \neq R_2$, $L_1 \neq L_2$
e) Gleiche anorganische Liganden: $X_1 = X_2$
f) Unterschiedliche anorganische Liganden: $X_1 \neq X_2$

Abbildung 15: Mögliche Muster von Liganden L und Substituenten X.[95]

Bei der Modifikation von Titanocenen ergeben sich die oben aufgelisteten Möglichkeiten. *Gansäuer et al.* erkannten, dass Redoxpotentiale entscheidend sind, die sich bei der Metallierung mit substituierten Cyclopentylliganden (also unterschiedlichen Resten R) durch unterschiedliche elektronische Effekte der Substituenten verändern. Die Auswirkungen auf die Katalyse sind in der folgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 1: Einfluss elektronischer Eigenschaften des Katalysators auf den Umsatz am Beispiel der titanocenkatalysierten Arylierung nach *Gansäuer*.[91]



E4 X = H
E5 X = Br

E4 X = H
E5 X = Br

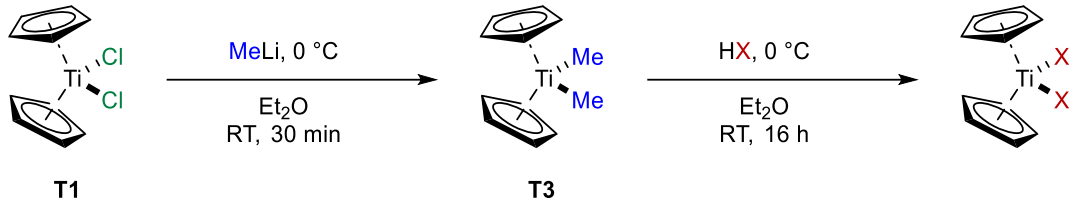
Sub.	**Präkat.**	**Äq. Präkat.**	**Äq. Coll·HCl**	**t** [min]	**Umsatz** [%]	**Ausbeute** [%]
E4	R = H	0.1	-	30	100	98
E5	R = H	0.1	-	30	13	-
E5	R = Cl	0.05	20	120	100	93

Bei einem höheren Standardpotential (E_1^0 = -1.12 V)[96] des Dichloro-substituierten Titanocens (R = Cl) handelt es sich dementsprechend um ein stärkeres Oxidationsmittel im Vergleich zu Cp_2TiCl_2 **T1** (E_1^0 = -1.30 V).[96] Dadurch wird zwar die reduktive Epoxidöffnung (Schritt a) verlangsamt, auf der anderen Seite die Oxidation zum kationischen *σ*-Komplex beschleunigt (Schritt c). Durch den insgesamt höheren Umsatz wird deutlich, dass es sich dabei um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt handelt.[91] Das *Tuning* der Redoxpotentiale ist also für eine erfolgreiche Katalyse von **E5** und allgemein essentiell.

Für einen gelungenen Katalyseprozess spielt aber ebenfalls die Synthese des Katalysators eine entscheidende Rolle. Diese ist deutlich schwerer zu quantifizieren als andere Eigenschaften eines Katalysators wie TON, Langlebigkeit oder Wiederverwendbarkeit aber nicht weniger wichtig.[97] Sofern die Anzahl der Aufreinigungsschritte, die Verwendung toxikologisch bedenklicher Chemikalien oder die Menge von Abfallprodukten einen bestimmten Umfang überschreiten, können nachhaltige Aspekte dennoch als mangelhaft bewertet werden.[98] In Teilen trifft dies auf die Synthese des Katalysators mit Cl-substituierten Cyclopentylliganden zu, denn die Synthese beinhaltet entweder hochgiftige Thalliumsalze bei der Chlorierung von Cp[99] oder bedenkliches Selenoxid zur Oxidation von Dicyclopentadien unter *Riley*-Bedingungen, darauffolgende *Appel*-Reaktion zur Chlorierung in Tetrachlormethan und anschließender Pyrolyse und Umsetzung zu den Lithiumsalzen der Liganden.[100] Allein die Anzahl der Reaktionsschritte deutet schon auf eine insgesamt niedrige Atomökonomie hin, da formal lediglich zwei Wasserstoffatome durch zwei Chloratome ersetzt werden.

Eine andere Methode zur Anpassung des Redoxpotentials stellt die Substitution der anionischen Gegenionen -X dar. *Luinstra* nutze die Reaktivität von Titanocen- und Zirkonocen-Dimethylkomplexen als Zwischenstufe aus, um Chloridionen gegen andere Gegenionen auszutauschen.[101] Ein weiterer Vorteil dieser Synthese ist ihre Modularität. Im letzten Schritt der Synthese besteht die Möglichkeit, durch den Austausch der Anionen eine breite Palette an Titanocenderivaten zu generieren. *Richrath* nutze diese zweistufige Synthese, um verschiedene Sulfonatkomplexe mit guten Ausbeuten herzustellen, welche in Tabelle 2 mitsamt ihrer Redoxpotentiale gezeigt. sind[102]

Tabelle 2: Ausbeuten der Titanocen(IV)-Sulfonate, dazugehörige elektrochemischen Potentiale der Zink-reduzierten Lösungen gemessen gegen Fc/Fc+.[103]



	-X	Ausbeute Titanocen [%]	E_0^1 [V]
T1[b]	-Cl	-	-1.30
S1	-O-S(=O)(=O)-CF3	80	-0.69
S2	-O-S(=O)(=O)-C6H4-	88	-0.89
S3	-O-S(=O)(=O)-	97	-0.98
S4	-O-S(=O)(=O)- (camphor)	77	-0.99

Nach erfolgsversprechenden kinetischen Studien von *Gansäuer* und *Flowers* zeigen die durchgeführten Katalysen eindrucksvoll den Einfluss der Erhöhung des Redoxpotentials auf die Ausbeute der Reaktion.[103] Selbst ohne die Verwendung jeglicher Additive steigt die Ausbeute des elektronenarmen Substrates **E5** im Vergleich von 13 % mit Cp_2TiCl_2 auf bis zu 90 % bei

Verwendung schwächer koordinierenden Sulfonatanionen.[103] Diese Art der Synthese stellt bereits in ihrem modularen Ansatz einen grundlegenden Vorteil dar und ist auch in den Aspekten der *Grünen Chemie* eine deutliche Verbesserung. Auch hier zeigt sich der immense Vorteil der sich beim Abstimmen der Katalysatoren auf die Katalysebedingungen ergibt.

2.5 Stereoinformationen von Titanocenen

Völlig neue Möglichkeiten ergeben sich, wenn in Reaktionen chirale Katalysatoren verwendet werden. Dies gilt auch für Titanocene und es gibt verschiedene Arten von Chiralität, auf die im folgenden Kapitel genauer eingegangen wird.

2.5.1 Zentrale Chiralität von Titanocenen

Analog zum Kohlenstoff kann ein Titanzentrum ebenfalls vier verschiedene Reste besitzen und somit eine zentrale Chiralität aufweisen.[104] Die Synthese solcher Komplexe kann ebenfalls analog zu Kohlenstoff über zwei Wege erfolgen. Denkbar wäre einerseits eine direkte Synthese und andererseits eine Racematspaltung durch Auftrennung von Diastereomeren. Letzteres ist aufgrund der einfacheren Zugänglichkeit häufig der gewählte Weg. Die folgende Abbildung zeigt die Synthese der enantiomerenreinen Titanocene *(R)*-**T8** und *(S)*-**T8** nach *Tirouflet*.[105]

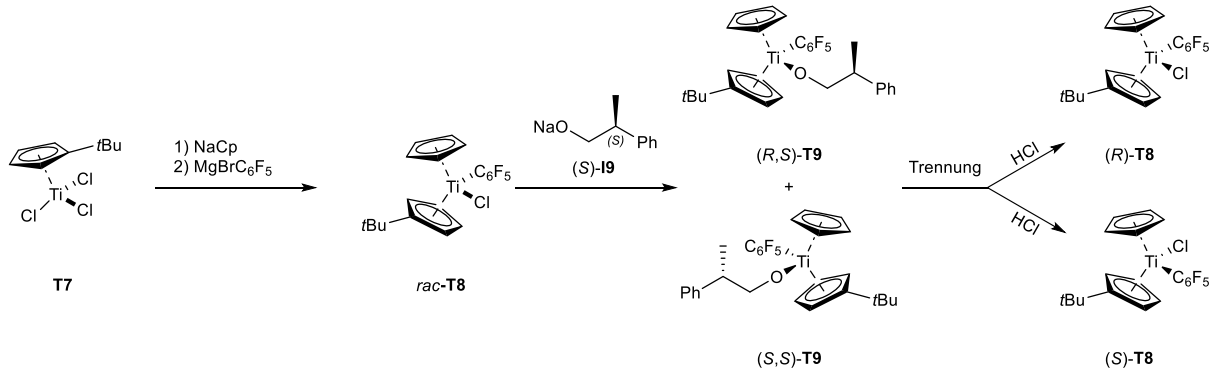


Abbildung 16: Synthese des Racemats *rac*-**T8** und anschließende Racematspaltung mit Auxilliar **I9** nach *Tirouflet*.[105]

Halbsandwich-Komplex **T7** wird mit dem Natriumsalz von Cyclopentadien versetzt, um den entsprechenden Sandwich-Komplex zu erhalten. In der darauffolgenden unselektiven *Grignard*-Reaktion entsteht dann das Racemat *rac*-**T8**. Durch die Zugabe des chiralen und enantiomerenreinen Auxilliars **I9** werden zwei verschiedene Diastereomere (R,*S*)-**T9** und (S,*S*)-**T9** erhalten. Diese lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften

chromatographisch voneinander trennen und das Auxiliar durch HCl in Benzol wieder abspalten. Dabei entstehen die beiden Enantiomere *(R)*-**T8** und *(S)*-**T8** zu gleichen Teilen.[105]

Als *proof-of-concept* eignet sich diese Veranschaulichung, durch die aufwendige und lineare Synthese unter Verwendung eines Auxilliars, jedoch nicht zur Anwendung im Labor- oder Industriemaßstab.

2.5.2 Topizität von Liganden

Bei der Synthese chiraler Titanocene mit ligandenzentrierter Chiralität ergibt sich ein anderes Bild.[92,106,107] Diese können anhand ihrer Topizität zur leichteren Differenzierung in verschiedene Klassen unterteilt werden.[104] Beispiele für die jeweiligen Kategorien sind in Abbildung 17 gezeigt.

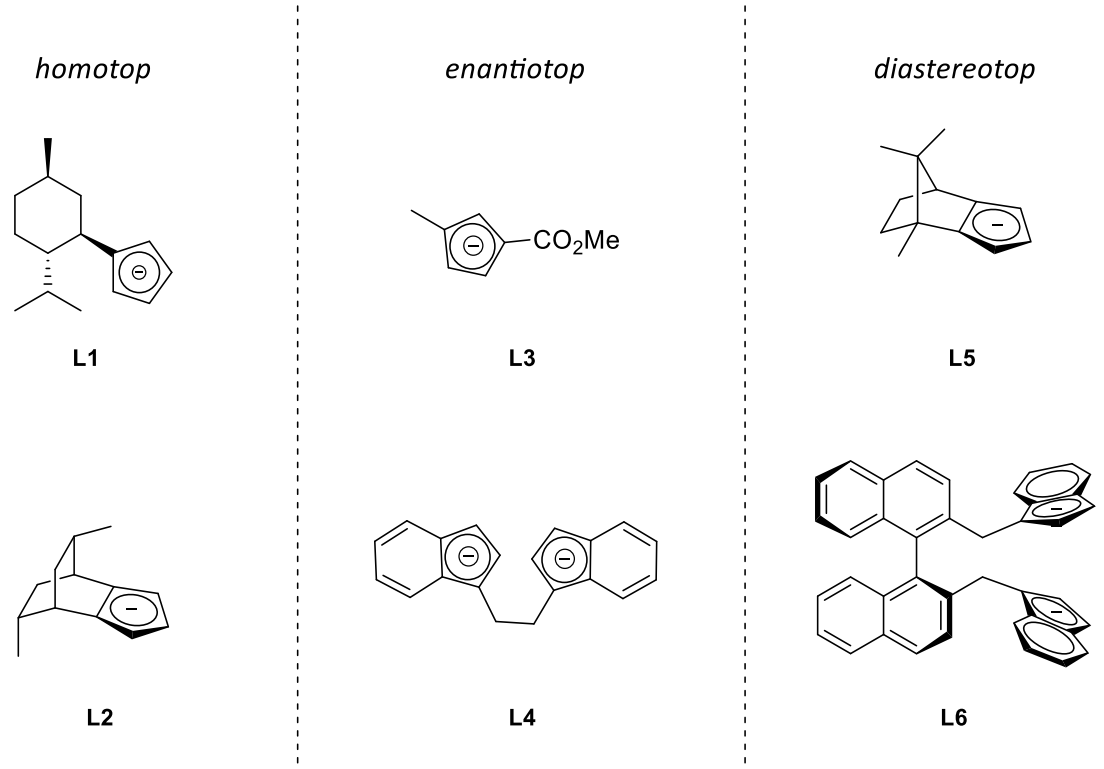


Abbildung 17: Beispiele für homotope, enantiotope und diastereotope Liganden.[108]

Bei homotopen Liganden können beide Seiten des Cyclopentadienids aufgrund einer möglichen freien Drehung um die C–C-Bindung zwischen Menthylrest und Cp-Ligand **L1** aufeinander abgebildet werden. Auch bei einer vorhandenen C_2-Symmetrieachse wie im Fall von **L2** ist dies der Fall. Die Existenz zweier äquivalenter Seiten des Liganden resultiert also in einem einzigen Stereoisomer, da die Seite der Metallierung für die Isomerie irrelevant ist. Dies stellt einen wesentlichen Vorteil dar, da bei der Komplexbildung lediglich ein Isomer entsteht. Dadurch lässt

sich ein enantiomerenreines Titanocen gezielt aus einem enantiomerenreinen Liganden ohne verlustreiche Trennungsschritte herstellen.

Bei der Metallierung enantiotoper Liganden ist die Seite der Metallierung jedoch entscheidend und resultiert folglich in der Bildung von enantiomeren Komplexen wie bei **L3**. Im Falle einer zweiten Metallierung desselben Liganden **L4** kann die Metallierung erneut von zwei Seiten erfolgen und resultiert deswegen in einer zusätzlichen *meso*-Verbindung. Die Chiralität wird folglich nicht durch die Liganden selbst induziert, sondern als Folge der Anordnung um das Titanzentrum und das Resultat sind planar chirale Komplexe.

Sofern eine Umwandlung der beiden Ligandenflächen ineinander durch Symmetrieoperationen nicht möglich ist, werden die Liganden als diasterotop bezeichnet. Dies ist der Fall bei Liganden **L5** und **L6**, da die Metallierung von zwei Seiten erfolgen kann und es entsteht ein Gemisch von Diastereomeren, die anschließend aufgetrennt werden müssen.[106]

Diese Unterteilung zeigt bereits den deutlich relevanteren Anwendungsbereich im Vergleich zu zentraler Chiralität. Zwei prominente Beispiele werden in den folgenden Unterkapiteln vorgestellt.

2.5.3 *Kagan*-Komplex

Die Synthese dieses Komplexes basiert auf verschiedenen Isomeren des Menthols.[109] Wie bereits in Kapitel 1.4 gezeigt, besitzt der Naturstoff eine umfassende industrielle Geschichte.[36,110] (+)-Menthol findet sich in der Polei-Minze und (+)-Neomenthol in der japanischen Minze, die anderen Stereoisomere sind aber meist nur zu geringen Anteilen vertreten und werden deswegen auf industriellem Weg hergestellt.[111] Die Synthese des *(L)*-Kagan-Komplexes ausgehend von (+)-Neomenthol ist exemplarisch in Abbildung 18 gezeigt.

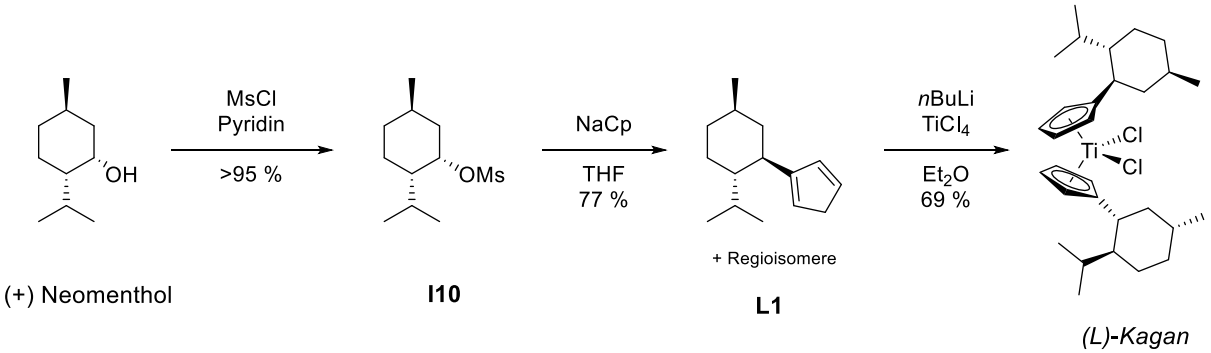


Abbildung 18: Optimierte Synthese des *(L)-Kagan*-Komplexes nach *Gansäuer*.[112]

Im Allgemeinen wird im ersten Schritt die Hydroxygruppe des Mentholisomers (hier (+)-Neomenthol) zu **I10** mesyliert und durch anschließende nukleophile Substitution mit dem Natriumsalz des Cyclopentadienids in den finalen Liganden überführt (hier **L1**). In der darauffolgenden doppelten Metallierung wird der enantiomerenreine Komplex isoliert.[112]

Diese Synthese stellt einen enormen Vorteil zur herkömmlichen Route in Bezug auf Ausbeute und Nachhaltigkeit verwendeter Reagenzien dar.[109] Die Synthese des *(D)-Kagan* verläuft analog, das Startmaterial (-)-Neomenthol ist allerdings deutlich teurer. (-)-Neomenthol kann deswegen entweder über die Oxidation unter *Jones*-Bedingungen in Menthon umgewandelt werden und anschließend selektiv mit *(L)*-Selektrid reduziert werden (Abbildung 19, oben)[113] oder durch die populäre Reaktionssequenz der *Mitsunobu*-Inversion (Abbildung 19, unten) über **I11** hergestellt werden.[112]

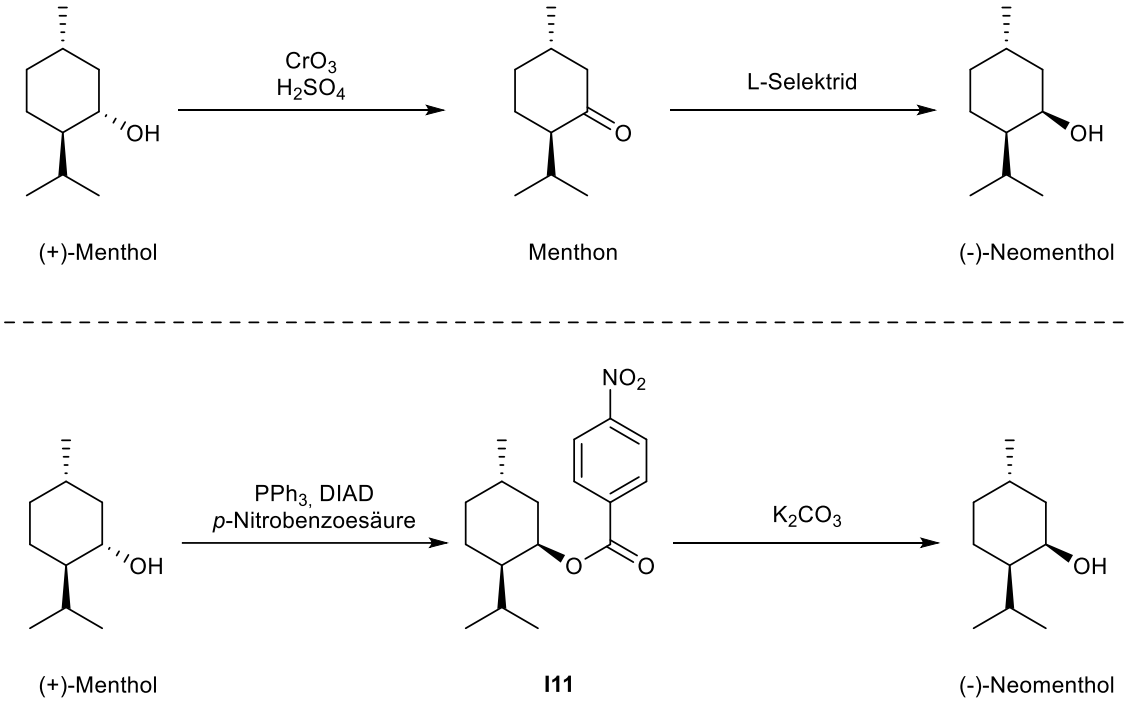


Abbildung 19: Verschiedene Reaktionsabfolgen zur Synthese von (-)-Neomenthol.[112,113]

Beide Syntheserouten sind nicht optimal, die untere Route ist jedoch deutlich praktischer. Einerseits wird auf die Verwendung giftiger Cr^{VI}-Verbindungen verzichtet und andererseits besteht nicht die Gefahr der Epimerisierung auf Stufe des Menthons durch das benachbarte Stereozentrum. Die verwendeten Chemikalien sind außerdem günstiger und die Reaktionen müssen nicht unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt werden. Andererseits ist die Benutzung von DIAD toxikologisch bedenklich und es fallen enorme Mengen der Benzoesäure und des Abfallprodukts $O{=}PPh_3$ an.[113]

Um beide Enantiomere des *Kagan*-Komplexes zu erhalten, müssen also zwei mehrstufige und aufwendige Reaktionssequenzen durchgeführt werden. Nichtsdestotrotz ist dieser Katalysator leistungsstark und besitzt exzellente Anwendungen, die die Synthese mehr als rechtfertigen.

2.5.4 *Brintzinger* Katalysator **T11**

Eine andere Art der Chiralität weist der *Brintzinger* Katalysator[114] **T11** (Eintrag 3) auf, welcher zur Familie der *ansa*-Titanocene gehört. Die Rotation der Liganden wird durch die verbrückende Ethylengruppe verhindert und resultiert in planarer Chiralität (vgl. Kapitel 2.5.2). Bekannt durch zahlreiche Anwendungen in enantioselektiven Reaktionen von Ketonen,[115] Ketonitrilen[116] und Iminen[117] rechtfertigt dies definitiv den Test in Epoxidöffnungen. Die aufwendige Synthese ist in Abbildung 20 gezeigt.

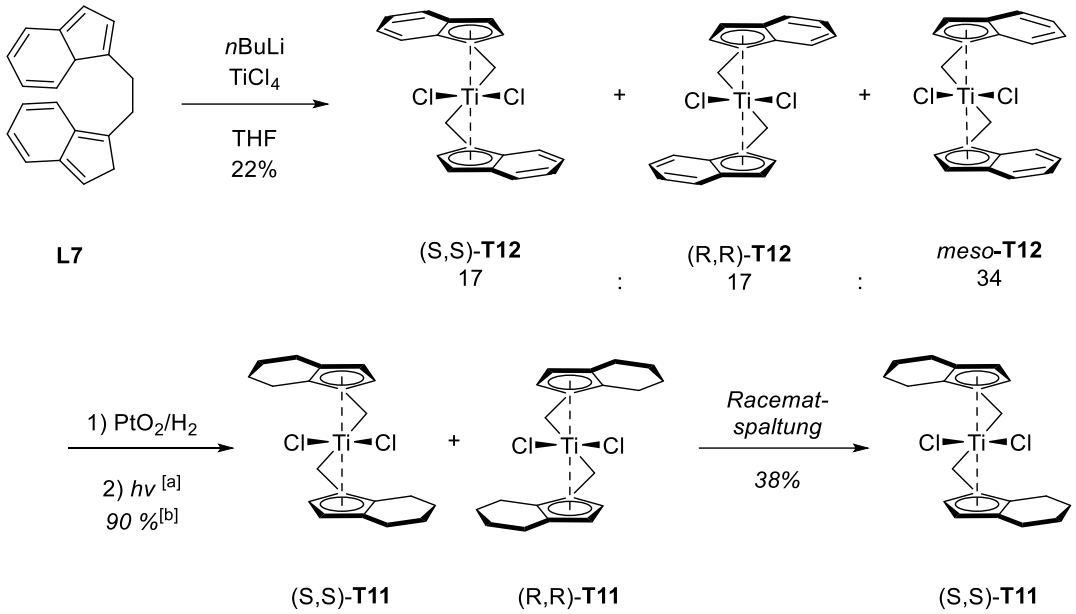


Abbildung 20: Synthese des *ansa*-Titanocenes **T12** von *Brintzinger*; [a] Ausbeute der Bestrahlung unbekannt; [b] Ausbeute des Diastereomerengemisches.[114,118]

Die Herstellung von Bis(indylen)ethan **L7** erfolgt durch eine doppelte S_N2-Reaktion mit 1,2-Dibromethan und Inden. Dieses wird doppelt deprotoniert und anschließend durch die Zugabe von Titantetrachlorid unter *pseudo*-Hochverdünnung metalliert, um intermolekulare Reaktionen zu unterbinden, die in Oligo- oder Polymerisierungsprodukten enden würden. Das Resultat sind drei verschiedene Komplexe im Verhältnis 1:1:2 mit dem *meso*-Isomer als Hauptprodukt *meso*-**T12**. Daraufhin werden die Komplexe mit H_2 auf einer Platinoberfläche hydriert. Erst nach mehrmaligem Umkristallisieren lassen sich die beiden Enantiomere *(S,S)*-**T11** und*(R,R)*-**T11** von der überwiegend gebildeten *meso*-Verbindung abtrennen. Um das ungewollte, achirale Isomer

meso-**T12** zu entfernen, wird es photolytisch umgewandelt, da ohne Energiezufuhr keine Isomerisierung stattfindet (Abbildung 21).

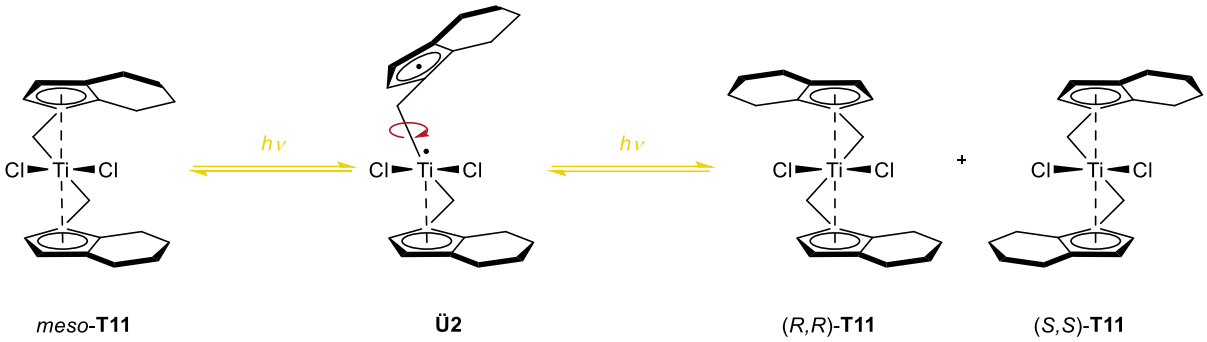


Abbildung 21: Photolytische Umwandlung der *meso*-Verbindung zum Racemat des *Brintzinger*-Katalysators *rac*-**T11**.

Durch die Bestrahlung wird die Cp–Ti-Bindung homolytisch gespalten und durch einen *Ringflip* entsteht dann erneut das racemische Gemisch *rac*-**T11**. Dieses muss erneut durch Auskristallisieren mühsam abgetrennt werden.

Im letzten Schritt werden in einer Racematspaltung die beiden Enantiomere voneinander getrennt. Dazu wird enantiomerenreines *(S)*-BINOL und elementares Natrium verwendet was in der bevorzugten Bildung von *(S,S)*-**T11**-*(S)*-BINOL resultiert. Nach Auftrennung via HPLC bei geringen Temperaturen und anschließender Abtrennung des Auxilliars durch Zugabe von MeLi und gasförmigem Chlorwasserstoff wird das optisch reine *(S,S)*-**T11**-Enantiomer mit einer Ausbeute (basierend auf einem Enantiomer) von 77 % erhalten. Das zuvor säulenchromatographisch abgetrennte Enantiomer *(R,R)*-**T11** wird allerdings lediglich mit einer unbefriedigenden optischen Reinheit von 75 % erhalten.[114,118]

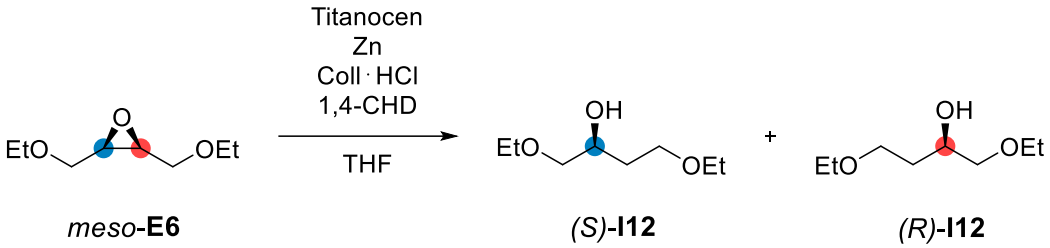
Seitdem wurde die Diastereoselektivität der Metallierung in einer modulareren Synthese durch *Streuff* drastisch erhöht und *Buchwald* berichtet von einer Methode, um beide Enantiomere in hohen optischen Reinheiten auf Kosten der Ausbeute zu erhalten.[118,119]

Es konnte jedoch keine Syntheseroute des *Brintzinger*-Komplexes identifiziert werden, die eine Racematspaltung vermeidet oder in wenigen Schritten hohe Ausbeuten und Reinheiten ermöglicht.

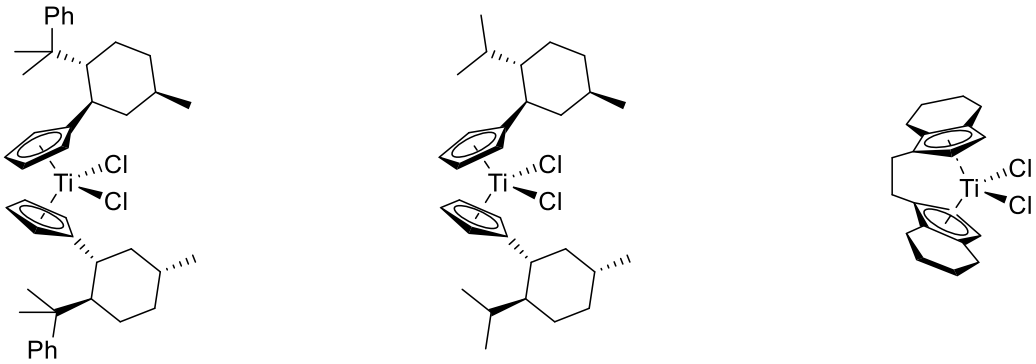
2.6 Titanocen-vermittelte Desymmetrisierung von *meso*-Epoxiden

Gansäuer erkannten das Potential der vorgestellten Katalysatoren und nutzen chirale und enantiomerenreine Titanocene zur Desymmetrisierung von *meso*-Epoxiden.[120] Erste Studien zeigen die Effektivität ausgewählter chiraler Titanocene abgebildet in Tabelle 3:

Tabelle 3: Resultate der Desymmetrisierung von *meso*-Epoxiden, katalysiert durch verschiedene chirale Titanocene.[121]



meso-**E6** (*S*)-**I12** (*R*)-**I12**



T10 (*L*)-*Kagan* (*S,S*)-**T11**

	Präkatalysator	Ausbeute [%]	*e.r.* (*S*)-**I12**:(*R*)-**I12**
1	**T10**	71	96.5 : 3.5
2	(*L*)-*Kagan*	76	97 : 3
3	**T11**	55	78 : 22

Volhardts und *Haltermans* Komplex[122] **T10** gibt den Alkohol **I12** in zufriedenstellenden Ausbeuten von 71 % mit exzellenter Enantioselektivität von 96.5:3.5 (Eintrag 1). Interessanterweise zeigte das vermutete π -stacking der Phenylreste am Liganden keine verbesserte Selektivität im Vergleich zu der Reaktion mit *Kagan*-Komplex[109]. Die Ausbeuten sind ebenfalls vergleichbar, aber geringfügig besser (Eintrag 2). Dies konnte durch die Analyse der beiden Kristallstrukturen verstanden werden, dessen Konformation trotz der Phenylreste nahezu identisch ist.[123] Dies kann durch die annährend planare Struktur des Phenylrests und die damit deutlich geringe sterische Hinderung im Vergleich zur dreidimensionalen Methylgruppe

begründet werden. Da die Synthese ausgehend vom Monoterpenketon (+)-Pulegon mit ihren sechs Reaktionsschritten jedoch deutlich aufwendiger ist und aufgrund des natürlichen Vorkommens auch nur ein Enantiomer erschwinglich ist, war dies eine erfreuliche Erkenntnis.

Auch für den *Brintzinger*-Katalysator **T11** ist die aufwendige Synthese hier kein Problem, denn die kleine chirale Tasche um das Metallzentrum überträgt die chirale Information nicht effektiv auf das Epoxid und liefert dazu noch deutlich schlechtere Ausbeuten (Tabelle 3, Eintrag 3) von 55 % mit einer Selektivität von 78:22.[121]

Entscheidend scheint also eine Wechselwirkung des Epoxids mit dem Katalysator zu sein. Durch den veränderten Ablauf der Reaktion im Vergleich zur konzertierten S_N2-Reaktion ist der Einfluss des Substrats auf die Regioselektivität nur minimal. Dies ist ein enormer Vorteil. Da außerdem elektronische Effekte aufgrund der identischen organischen Reste auf beiden Seiten des Epoxids keinen Einfluss auf die Selektivität haben können, werden DFT-Rechnungen zum besseren Verständnis des Phänomens durchgeführt.[124] Diese offenbarten die entscheidenden sterischen Interaktionen in Übergangszustand **Ü2**, abgebildet in Abbildung 22.

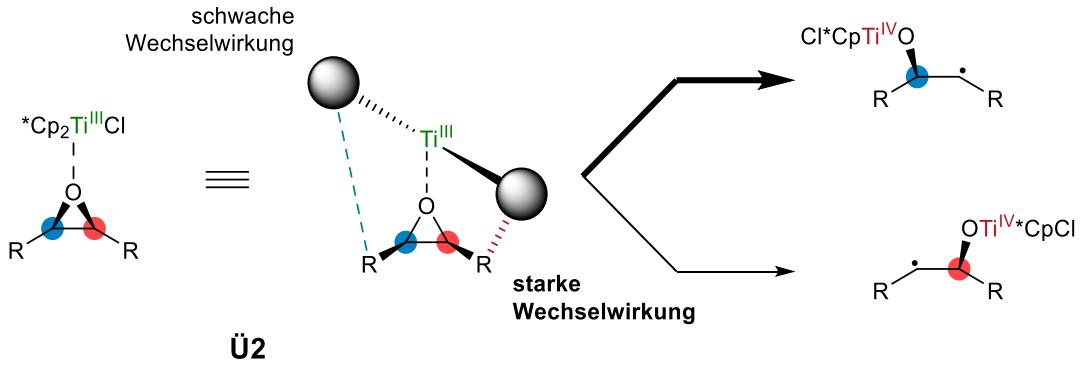


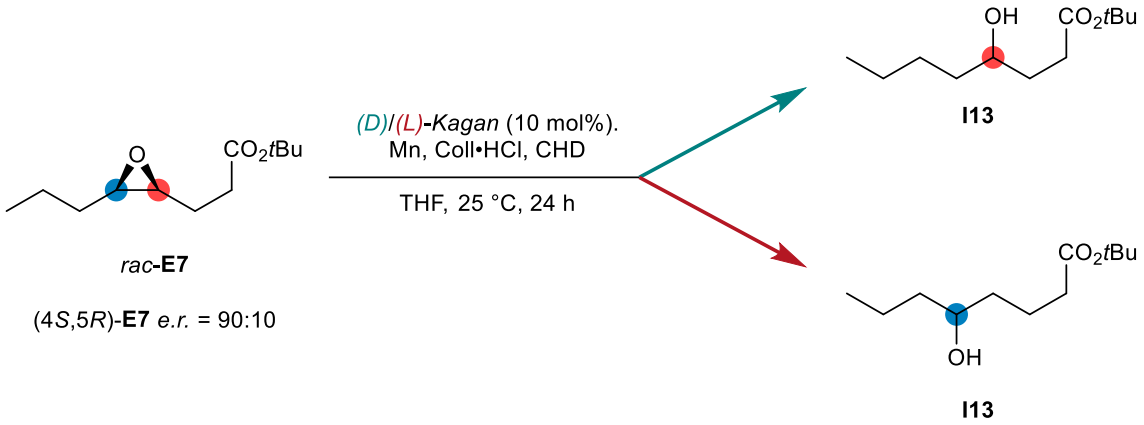
Abbildung 22: Veranschaulichung der unterschiedlichen Wechselwirkung in Übergangszustand **Ü2** zur regioselektiven Epoxidöffnung von *meso*-Epoxiden mittels *Kagan*-Komplex.[125]

Aufgrund der C_2-Symmetrie des *Kagan*-Komplexes zeigt sich, dass ein Ligand deutlich stärker mit dem Epoxidrest im *Lewis*-Säure-Base-Addukt interagiert als der wegzeigende andere Ligand. Dieser Unterschied der sterischen Abstoßung im Übergangszustand **Ü2** ist ausreichend, um eine der enantiotopen C–O-Epoxid-Bindungen selektiv zu spalten. Aus einem achiralen Substrat wird also durch die Koordination des Katalysators und damit dem Bruch der Symmetrie ein chirales Molekül. Mit der überlegten Wahl des Katalysators kann so das gewünschte enantiomerenreine Produkt in hohen Ausbeuten und Selektivitäten aus achiralen Substraten erhalten werden.[121]

2.7 Regiodivergente Epoxidöffnungen - REO

Bei der Komplexierung von strukturell und elektronisch ähnlichen *pseudo-meso*-Epoxiden entstehen mit einem Enantiomer des Katalysators zwei diastereomere *Lewis*-Säure-Base-Addukte. Ausgehend auf diesen Überlegungen ist also klar, dass aus *pseudo-meso*-Epoxiden vier Produkte entstehen: die beiden Regioisomere der Epoxidöffnung ähnlich zu *meso*-Epoxiden, aber ebenfalls beide Enantiomere dieser Regioisomere. Reaktionen mit Epoxid **E7** als Test in racemischer und enantiomeren-angereicherter Form liefert die in Tabelle 4 zusammengefassten Ergebnisse.

Tabelle 4: Übersicht parallele Racematspaltung und regiodivergente Epoxidöffnung.[124,125]



Eintrag	Substrat	Präkat.	**72a** [%]	*e.r.* **72a**	**72b** [%]	*e.r.* **72b**
1	*rac*-**E7**	*(L)-Kagan*	51	88.5:11.5	44	5:95
2	*rac*- **E7**	*(D)-Kagan*	45	9.5:90.5	42	96.5:3.5
3	(4*S*,5*R*)- **E7**	*(L)-Kagan*	13	46:54	71	99.5:0.5
4	(4*S*,5*R*)- **E7**	*(D)-Kagan*	76	97:3	10	25:75

Entsprechend dem Verhältnis der Enantiomere entstehen bei der Verwendung racemischer Epoxide beide Regioisomere in zufriedenstellenden optischen Reinheiten (Eintrag 1). Die vergleichbaren *e.r.* bei Verwendung des enantiomeren D-*Kagan*-Komplexes (Eintrag 2) deuten auf einen vernachlässigbaren Effekt der Epoxidreste hin. Es werden also in der parallelen Racematspaltung zwei Regioisomere vermehrt gebildet, resultierend in einer *Regiodivergenten Epoxidöffnung* REO dank eines chiralen und enantiomerenreinen Katalysators.[125]

Im Falle von enantiomerenangereicherten Substraten kann jeweils ein Regioisomer in guten Ausbeuten und exzellenter Ausbeute (Eintrag 3 und 4) gewonnen werden.[125] Dieser doppelt-asymmetrische Prozess eignet sich folglich gut als Verzweigungspunkt in *diversitätsorientierter*

Synthese DOS, um in eher kleinen Molekülen schnell eine hohe Dichte und Diversifizierung von Stereozentren zu erreichen und dient damit dem Aufbau von Strukturbibliotheken.[126]

Deutlich interessanter ist die Synthese von 1,3- oder 1,4-Diolen, da viele biologisch aktive Naturstoffe *syn*- oder *anti*-1,3-Diol-Strukturmotive aufweisen. Die Synthese wird häufig über den iterativen Ansatz der Polyketidsynthese verwirklicht. Zwei Polyketide sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

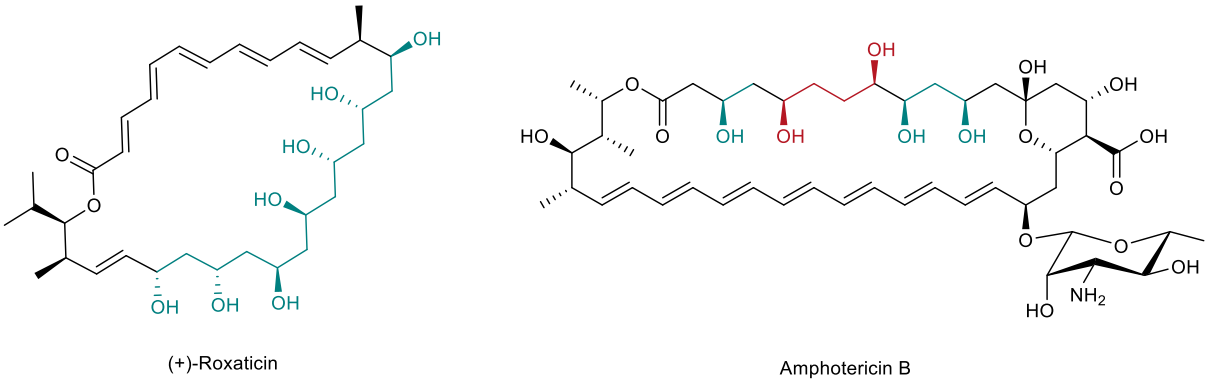


Abbildung 23: Struktur von (+)-Roxaticin und Amphotericin B; 1,3-Diolstrukturen in blau hervorgehoben und 1,4-Diolstrukturen in rot hervorgehoben.

(+)-Roxaticin ist ein Makrolidantibiotikum[127] und Amphotericin B ein bedeutendes Antimyotikum.[128] Unzählige weitere Beispiele aus der Natur oder beeindruckende Totalsynthesen und umfassende Reviews zeigen die Relevanz dieses Strukturmotives.[129]

Durch den Ansatz der REO ist es möglich, aus β-Hydroxyepoxiden 1,3- und 1,4-Diole hochselektiv aufzubauen. Das Konzept ist in Abbildung 24 dargestellt:

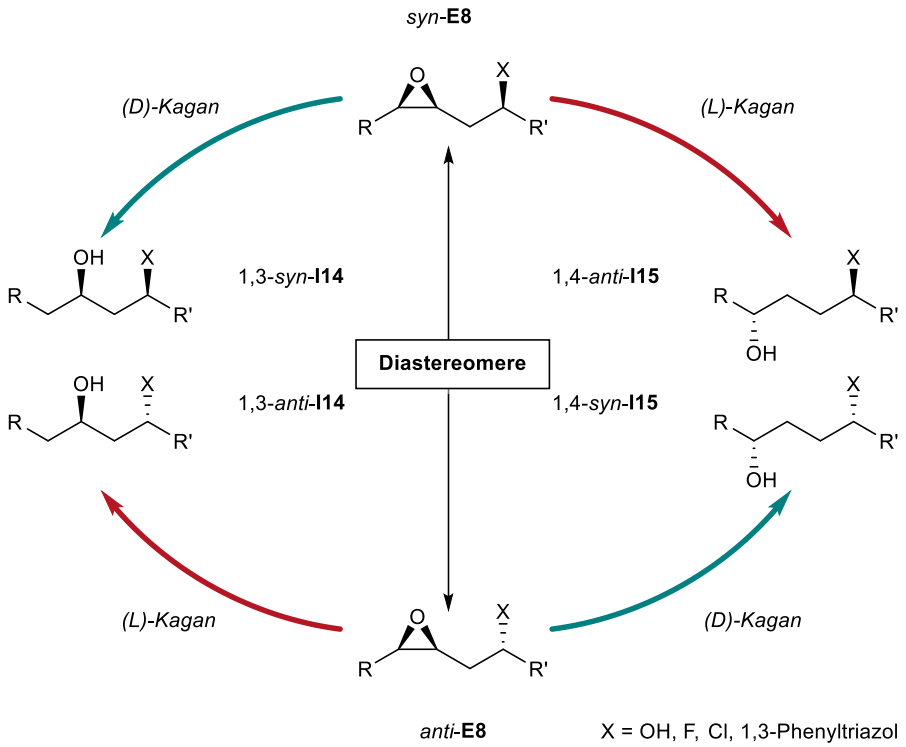


Abbildung 24: REO-Übersicht zur Synthese von 1,3- und 1,4-(funktionalisierten) Alkoholen.[130]

Aus einem Diastereomer **E8** können durch die Wahl des Katalysators gezielt Regioisomere gewonnen werden. Ausgehend von beiden Diastereomeren ist somit der Zugang zu allen vier Konfigurationen (1,3-*syn*-**I14**, 1,3-*anti*-**I14,** 1,4-*anti*-**I15 und** 1,4-*syn*-**I15**) möglich. Die Ausbeuten und Selektivitäten sind dabei durchweg gut. Beeindruckend ist außerdem die Toleranz verschiedener funktioneller Gruppen (Abbildung 24, unten rechts). Damit eignet sich die Methode sowohl für die zielorientierte Synthese TOS als auch für die diversitätsorientierte Synthese DOS.[130]

2.8 Regiodivergente Arylierung

Ein weiteres interessantes Anwendungsgebiet stellt die Katalyse zur C–C-Bindungsknüpfung dar, die schon in Kapitel 1.4 als Königsdisziplin der organischen Chemie dargestellt wurde. Exzellente Beispiele aus dem Arbeitskreis *Gansäuer* sind hier die Arylierung von Epoxiden (vgl. Kapitel 2.3)[91] und katalytische THF-Derivatsynthese.[131] Die katalysatorgesteuerte regiodivergente Arylierung zu Tetrahydrochinolinen THQs oder Indolinen von *Mühlhaus* und *Weißbarth* vereint die Vorteile der Arylierung und der REO in eindrucksvoller Weise.[92] Eine Übersicht der Reaktion ist in Abbildung 25 gezeigt.

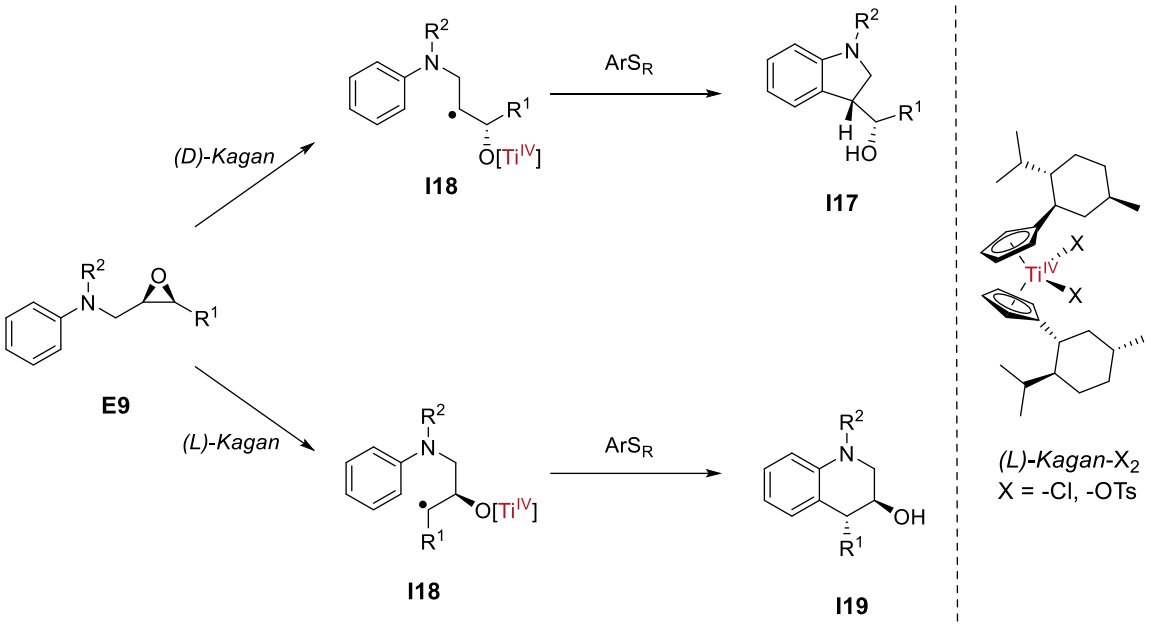


Abbildung 25: Übersicht REO-Arylierung zur selektiven Bildung von Indolinen **I17** oder THQs **I19**.[92]

2.9 Weitere katalytische Anwendungsgebiete von Titanocenen

Ein stetig wachsendes Feld der Katalyse stellt der Einsatz von Photoredoxkatalysatoren dar.[132–134] Diese ermöglichen durch den Einsatz von Licht als Energiequelle besonders milde Bedingungen und sind daher ein großer Trend in den letzten Jahren. Dies spiegelt sich auch in den Publikationen von *Gansäuer* wider.[135–137] Besonders in den Aspekten von *Grüner Chemie* erlangen diese Katalysatoren mehr und mehr Bedeutung.[138] Extrem geringe Katalysatorbeladungen in Kombination mit wenigen und nachhaltigen Additiven reichen häufig zur Erzielung von guten Ergebnissen aus. *Gansäuer, Grimme* und *Vöhringer* zeigten außerdem eindrucksvoll, wie Titanocene als Photoredoxkatalysatoren fungieren können und liefern zahlreiche theoretische und spektroskopische Einblicke.[136]

Ein weiterer spannender und wachsender Bereich der Katalyse beinhaltet die Symbiose zweier Katalysatoren.[139,140] Die sogenannte kooperative Katalyse bietet das Potential, durch optimale Verflechtung der Zyklen noch nachhaltigere Prozesse zu verwirklichen.[139,141] Ein Beispiel ist die Umprogrammierung von $[BH_4]^-$ unter Verwendung eines Titan- und Chromkatalysators.[93] In Zusammenarbeit von *Norton* und *Gansäuer* zeigen *Heinz, Weiss, Shizgal* und *Panfilova* eindrucksvoll, wie $Li[BH_4]$ nicht mehr als Hydriddonor, sondern als H-Atom und Elektronendonor fungiert und die Nukleophilie dementsprechend auf ein Minimum beschränken.[93] Somit kann auf den Einsatz stöchiometrischer Mengen eines Metalls als Reduktionsmittel und eine

Protonenquelle verzichtet werden. Diese mehr als ungewöhnliche Reaktivität negiert vollständig den Weg einer S_N2-Reaktion und ermöglicht so die effiziente katalytische reduktive Epoxidöffnungen, Zyklisierungen und REOs.[93] Der Katalyseglobus ist in Abbildung 26 gezeigt:

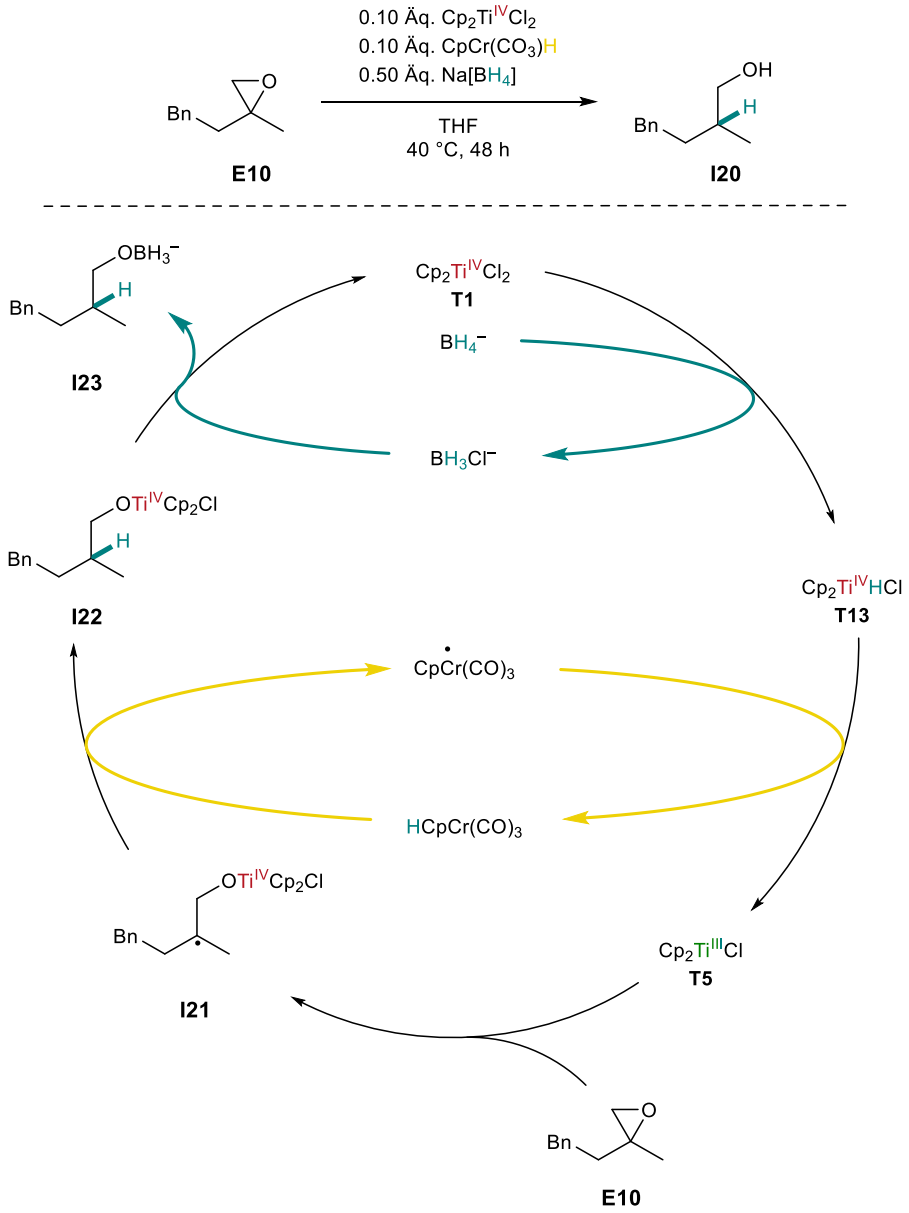


Abbildung 26: Möglicher Katalyseglobus der kooperativen, katalytischen Öffnung von Epoxiden zur Konvertierung von **E10** in **I20**.[93]

Dieser Überblick verschiedener katalytischen Epoxidöffnungen verdeutlicht die Relevanz dieser Reaktion. Im Laufe der Jahre ist es *Gansäuer* gelungen, immer nachhaltigere und neue Reaktionen zu entwickeln und so ungewöhnliche Transformationen zu ermöglichen. Die Verwendung verschiedenster Katalysatoren und optimierte Katalysebedingungen sind im Einklang mit *Grüner Chemie* und sollten als Grundlage für künftige Prozesse dienen. Sie verschaffen Zugriff auf eine Reihe an optisch hochreinen und relevanten Verbindungen, wie die selektive Öffnung zu 1,3- oder

1,4-Produkten oder Arylierung zu THQs oder Indolinen verdeutlicht. Viele dieser Prozesse kommen nach umfassender Forschung auf geringere Mengen von Additiven und sind Teil immer effizienterer Katalysezyklen. Eine zentrale Rolle spielen dabei die praktischen Titanocenkatalysatoren.

3. Gegenionengesteuerte Kontrolle der Konformation von Titanocenen

Wie der vielfache Einsatz des *Kagan*-Komplexes und anderer prominenter Katalysatoren zeigt, sind stereochemische Aspekte entscheidend für die Leistungsfähigkeit eines Katalysesystems. Neben dem Redoxpotential stellen sie eine zentrale Stellschraube zur Feinabstimmung in asymmetrischen Prozessen dar. Die gegebenen Beispiele für andere chirale Titanocene unterschiedlicher Topizität (vgl. Kapitel 2.5.2) verdeutlichen dies. Ohne diese Eigenschaften wäre die Umwandlung von achiralen oder optisch unreinen Verbindungen zu enantiomeren- und diastereomerenreinen Verbindungen undenkbar und somit ein gewaltiges Problem für die Arzneimittelherstellung. Für weiteren Fortschritt zur Entwicklung energieeffizienterer Prozesse oder Zugang zu neuartigen Molekülklassen ist die Entwicklung neuer Konzepte fundamental.

3.1 Gegenionengesteuerte Effekte auf Katalysatoren

3.1.1 ACDC – *Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis*

Unabhängig von Titanocenen und konträr zur einst populären Rockband wird in den letzten Jahren der Begriff der *asymmetric counter-ion directed catalysis* ACDC immer bedeutsamer.[142] Es beschreibt die elektrostatische Wechselwirkung chiraler Ionen mit einem Metallzentrum. Zuerst erscheint dies ein deutlicher Nachteil im Vergleich zu chiralen Liganden zu sein, die sich im Gegensatz zu Gegenionen eng um das Metall in dessen Koordinationssphäre befinden.[143] Allerdings ist der Übergang zwischen schwach-koordinierendem Ligand und Gegenion in der Realität häufig fließend und die Wahrheit liegt wie so häufig irgendwo dazwischen. Trotzdem lässt sich festhalten, dass es Komplexe gibt, bei denen die Gegenionen im Vergleich zu herkömmlichen Liganden als *highly dissociative* bezeichnet werden können.[144] Viele Beispiele beinhalten verschiedene chirale Phosphorsäuren oder Amine und Metalle wie Pd, Au, Mn oder Ru.[145]

In der *Tsuji-Trost* Reaktion wird in Gegenwart eines Pd^0-Komplexes in Kombination mit verschiedensten Liganden die Alkylierung von Allylverbindungen katalysiert. Die aktive katalytische Spezies Pd^{II} wird meist *in-situ* gebildet und es können verschiedenste funktionelle Gruppen durch die Wahl des Nukleophils eingeführt werden. Außerdem bestimmen harte und weiche Nukleophile über die Regioselektivität und ermöglichen vielfältige Substitutionsmuster.[146]

List erkannte, dass Reaktionen wie diese mit kationischen Intermediaten hoch-enantioselektiv verlaufen können, wenn ein chirales Anion als Ligand für den Katalysator eingesetzt wird (Abbildung 27).

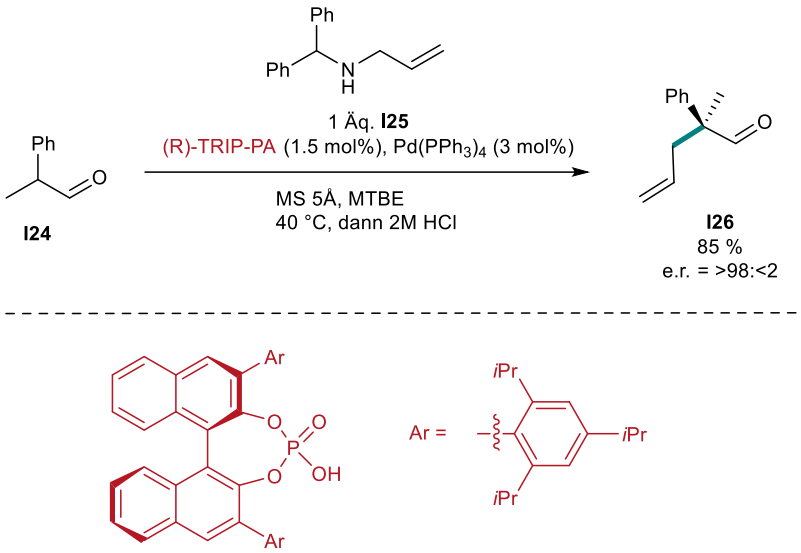


Abbildung 27: Beispielreaktion der katalytischen asymmetrischen *α*-Allylierung von Aldehyden nach *List* mit *(R)*-TRIP-PA.[147]

Durch die Verwendung des achiralen Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und eines chiralen Phosphat-Anions kann so die *α*-Allyierung von verzweigten Aldehyden mittels Allylamin **I25** in exzellenter Enantioselektivität realisiert werden.[147] Im vorgeschlagenen Katalysezyklus findet eine Kondensation zwischen dem sekundären Allylamin **I25** und dem Aldehyd **I24** statt und führt zur Ausbildung eines Phosphoniumsalzes. In Anwesenheit von Pd^0 bildet sich ein kationischer *π*-Allyl-Pd-Komplex, ein Enamin und eben das chirale anionische Phosphatgegenion. Es kann zwar auch als anionischer Ligand für Palladium angesehen werden, nichtsdestotrotz induziert es die Asymmetrie im kritischen C–C-Bindungsschritt und sorgt so für gute Ausbeuten des Produkts **I26** in exzellenter Enantioselektivität.[147]

Salen-Liganden gelten bereits seit längerer Zeit aufgrund ihrer helikalen Chiralität als privilegierte Liganden und finden unter anderem Anwendung in der *Jacobsen*-Epoxidierung[148] oder in der Hydrolytischen Kinetischen Racematspaltung HKR.[149] In allen Reaktionen wird die sogenannte Stufen-Konfiguration der Salen-Komplexe ausgenutzt, dessen Isomerisierung durch die Wahl eines rigiden enantiomerenreinen Diamingerüsts gestoppt werden kann, siehe Abbildung 28.

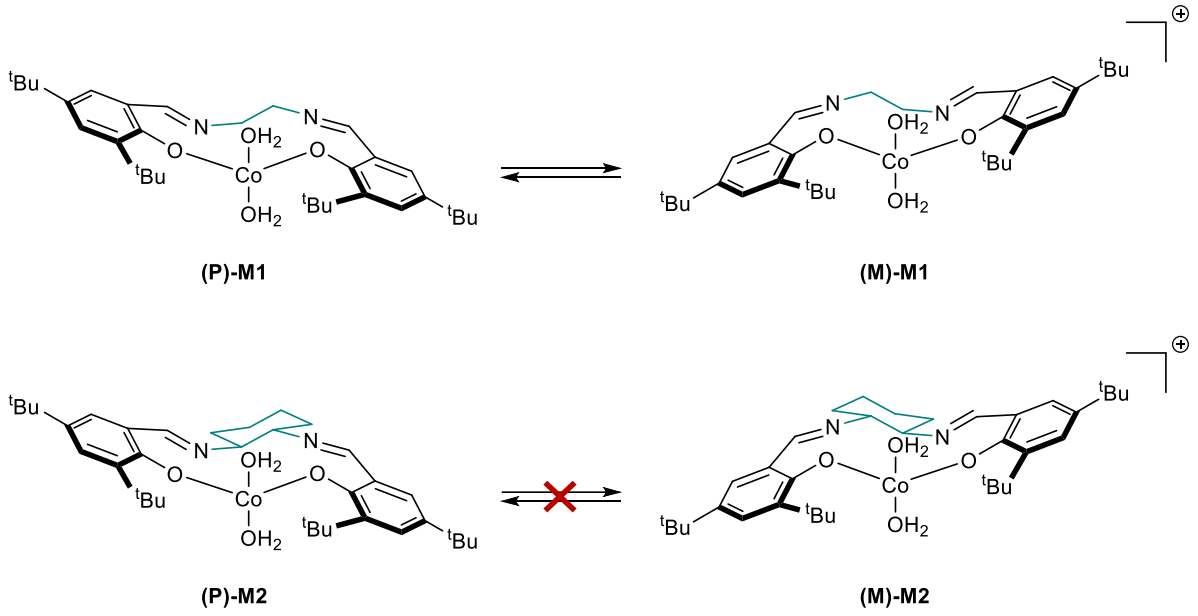


Abbildung 28: Mögliche Isomerisierung (oben) von **M1** und Verhinderung der Racemisierung (unten) der Salen-Stufe durch rigides und chirales Diamingerüst (blau) in **M2**.[149]

2010 publizierte *List* die enantioselektive Epoxidierung von Alkenen katalysiert durch Mn-Salen-Komplexe in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure.[150] Durch den Einsatz einer sterisch passenden, chiralen und enantiomerenreinen Phosphorsäure kann die dynamische Racemisierung unterbunden werden, sodass ohne chirale Diaminbrücke exzellente Enantioselektivitäten bei der Epoxidierung erzielt werden können. Ein Beispiel ist in Abbildung 29 gezeigt.

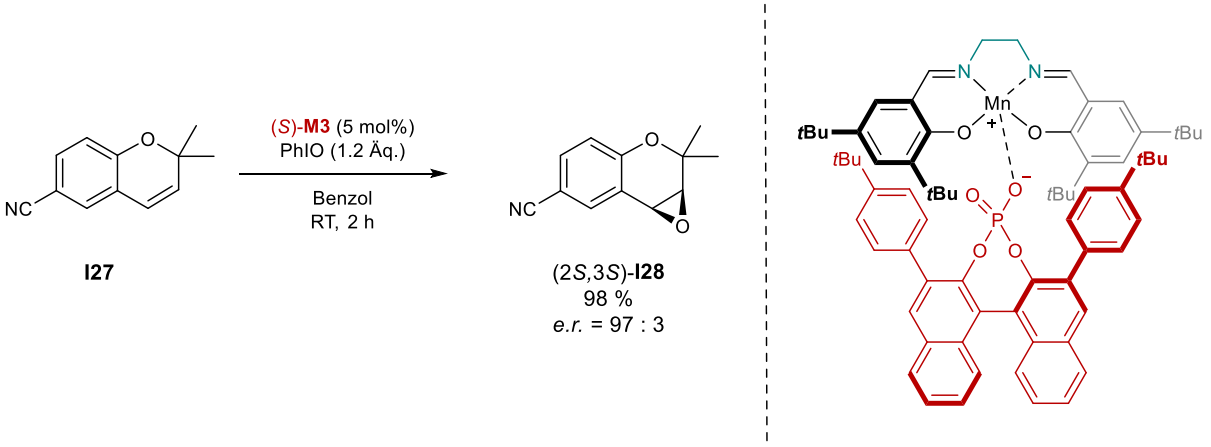


Abbildung 29: Enantioselektive Epoxidierung von **I27** katalysiert durch Mn-Salen-Komplex *(S)*-**M3** in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure.[150]

3.2 Zielsetzung und Motivation

Inspiriert durch die ACDC, könnte also die Einführung eines chiralen Anions zur Veränderung der Komplexdynamik führen und so in enantiomerenreinen Titanocenen resultieren. Anders als die treppenartige Ausrichtung der Salen-Komplexe im vorherigen Abschnitt soll bei Variation der Anionen bei Titanocenen ein anderer stereochemischer Effekt hervorgerufen werden. Die schnelle Rotation der Cp-Liganden ermöglicht die Umwandlung der Rotamere ineinander und kann als dynamische Racemisierung beschrieben werden. Ist die Energiebarriere jedoch hoch genug und die Rotation damit ungünstig, könnten enantiomerenreine Komplexe isoliert werden.

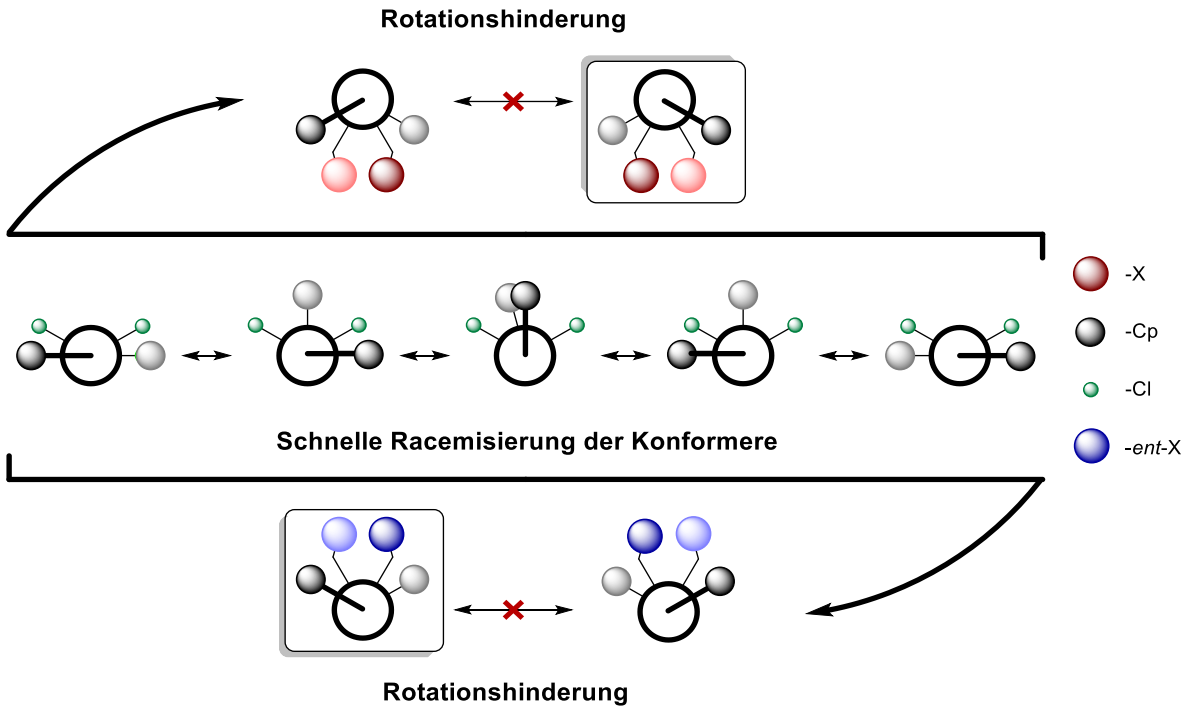


Abbildung 30: Konzept der gegenionengesteuerten Rotationshinderung durch sterisch anspruchsvolle und enantiomerenreine Anionen.

Diese Herausforderung könnte durch ausreichend sterisch anspruchsvolle Gegenionen gemeistert werden. Um eine wirkliche Alternative darzustellen, sollten beide Enantiomere des Anions leicht zugänglich sein, um durch die Substitution der Cl-Liganden schnell beide Enantiomere herstellen zu können. Die Rotation und damit Racemisierung soll also durch die Einführung eines sterisch anspruchsvollen Anions verhindert werden, wodurch achirale Titanocendichloride folglich in wertvolle chirale und enantiomerenreine Übergangsmetallkomplexe überführt werden können.

Die Vorteile gegenüber bisherigen enantiomerenreinen Katalysatoren liegen auf der Hand. Bei einer kovalenten Bindung zur Verhinderung der Rotation wie bei *ansa*-Titanocenen sind

langwierige Trennungsschritte zur Isolierung nötig (s. Kapitel 2.5.4). Im Falle von chiralen Liganden wie beispielsweise beim *Kagan*-Komplex müssen beide Enantiomere getrennt voneinander synthetisiert werden und resultiert dementsprechend im doppelten Aufwand, doppelten Kosten und doppeltem Abfall.

Der ACDC-Ansatz liefert das Beste aus beiden Welten. Eine modulare Syntheseroute mit der Einführung des chiralen Anions im letzten Schritt ohne die Notwendigkeit von aufwendigen Trennungsschritten von Konformeren.

3.3 Strukturaufklärung der Titanocendichloride

Um ein besseres Verständnis der Dynamik von Titanocendichloriden in Lösung und im Festkörper zu erhalten, werden Kristallographie, Kernresonanzspektroskopie und DFT-Berechnungen herangezogen. Diese werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

3.3.1 Konformere im Festkörper

Durch Auskristallisation und anschließende Kristallstrukturanalyse sollten die Komplexe in ihrer stabilsten Konformation vorliegen. Ausgewählte Beispiele sind in Abbildung 31 gezeigt:

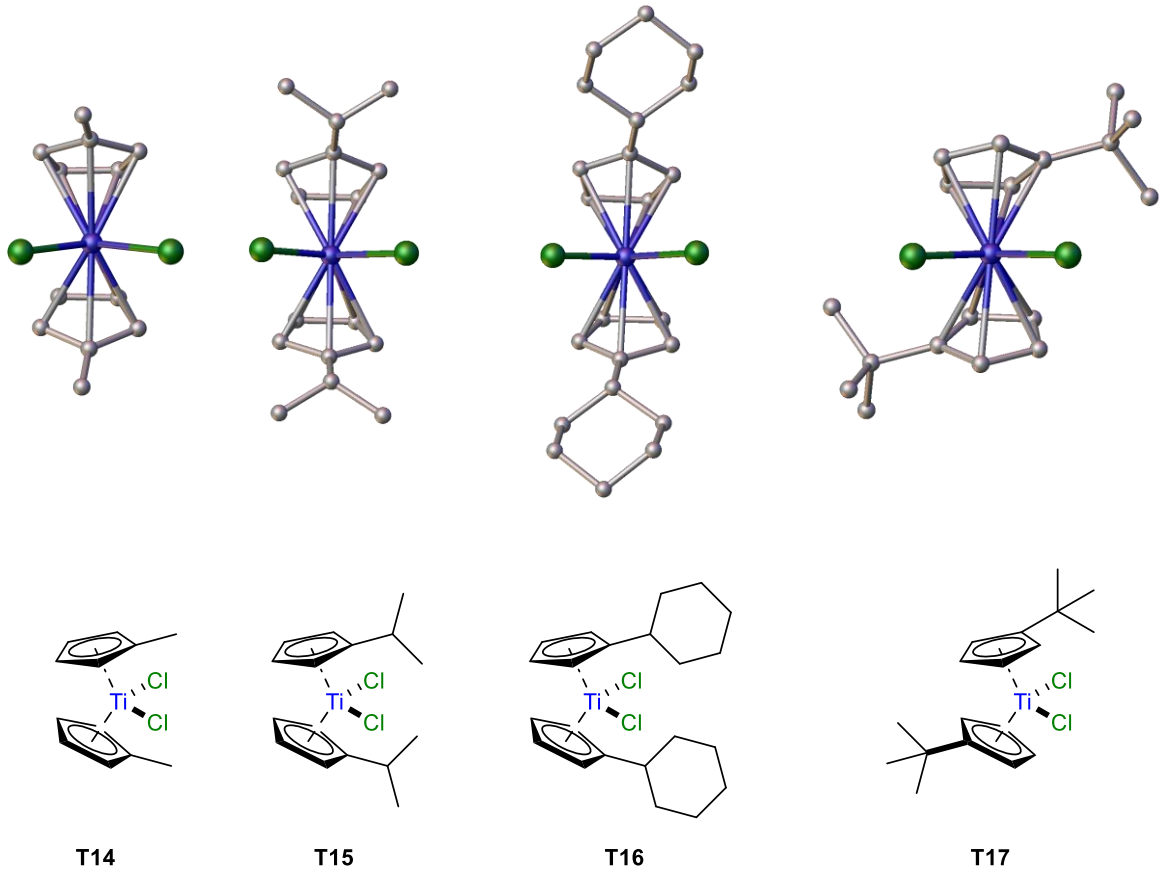


Abbildung 31: Kristallstrukturen ausgewählter Titanocendichloride; Molekülstrukur an Kristallstrukturen angepasst; Synthese durch *Krebs* und *Weißbarth*.[151–154]

Beim Vergleich der Kristallstrukturen von Methyl- **T14**,[151] *iso*-Propyl **T15**[153] und Cyclohexyl **T16**[154] -substituierten Titanocenen fällt auf, dass die Anordnung der Komplexe nahezu identisch ist. Die Cp-Liganden und ihre Reste liegen auf einer Seite. Diese Konformere werden im Folgenden als *meso*-Konformere bezeichnet, besitzen mit C_{2V} die höchste Symmetrie und sind so im Festkörper achiral.

*t*Bu-substituierter Komplex **T17** hingegen besitzt keine Spiegelebene, da die beiden Reste auf unterschiedlichen Seiten liegen. Dies resultiert in einer C_2-Symmetrie. Anscheinend verändert sich die Konformation durch den Substitutionsgrad am α-Kohlenstoffatom. Die sterische Abstoßung im Vergleich zu primären (**T14**) oder sekundären (**T15** und **T16**) Resten scheint zu groß. Die Substituenten des Cp-Liganden haben also einen Einfluss auf die Bildung des bevorzugten Konformers.

Diese Annahme kann dennoch als irreführend betrachtet werden, da die statische Ausrichtung im Kristall nur bedingt Rückschlüsse auf die Dynamik der Komplexe in Lösung zulässt. Dazu sind NMR-Studien und aktuelle DFT-Berechnungen deutlich aussagekräftiger.

3.3.2 Konformerenanalyse durch Kernresonanzspektroskopie

In der Kernresonanzspektroskopie resultieren chemisch äquivalente Protonen oder Kohlenstoffatome in gemeinsamen Signalen. Die Anzahl der Signale erlaubt somit Rückschlüsse über die Symmetrie und somit die Dynamik der Komplexe in Lösung. Als Testkomplex wurde **T17** aufgrund der beiden sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Gruppen ausgewählt. Das ^{13}C-Spektrum ist in Abbildung 32 gezeigt.

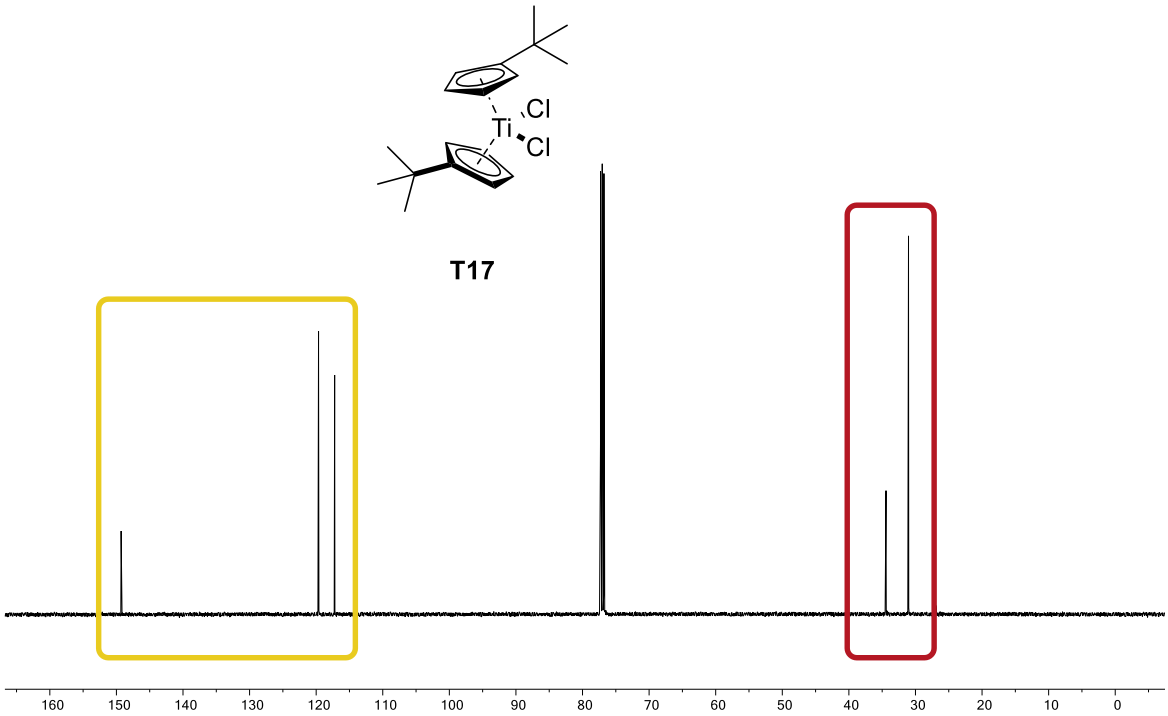


Abbildung 32: ^{13}C-NMR Spektrum des di-*tert*-Butylkomplexes **T17**; *tert*-Butyl-Gruppe (rot) und Cp-Ring (orange) farblich hervorgehoben.

Zwei der fünf sichtbaren Signale können der *tert*-Butylgruppe (rot) zugeordnet werden und die anderen drei Signale im Tieffeld entsprechen den Cp-Kohlenstoffatomen (orange). Diese Beobachtung ist nicht überraschend, da durch die mögliche Rotation um die Ti-CpR-Achse ein hohes Maß an chemischer Äquivalenz der Kohlenstoffatome gegeben ist. Derselbe Effekt ist auch im ^{1}H-Spektrum ersichtlich, aufgrund der hohen Anzahl an Wasserstoffatomen aber deutlich unübersichtlicher und wird hier und auch für nachfolgende Komplexe nicht gezeigt.

Grundsätzlich wäre eine Berechnung der Aktivierungsenergie durch die Bestimmung der Koaleszenztemperatur aus den NMR-Spektren möglich. Sie bezeichnet die Temperatur, bei der die Geschwindigkeit eines dynamischen Prozesses der Differenz der Signalfrequenzen entspricht, sodass eine Unterscheidung zwischen zwei Signalen nicht mehr möglich ist.[155] In NMR-Spektren werden zwei scharfe Signale somit bei einer bestimmten Temperatur zu einem breiten Signal. Bei einer Temperaturverringerung sind wieder zwei Signale sichtbar und der umgekehrte Effekt tritt

bei Erwärmung auf.[155] Unter Zuhilfenahme eines *Eyring*-Plots lassen sich dann verschiedene thermodynamische Größen und schließlich die Gesamtenergiebarriere $\Delta G^{\dagger}$ berechnen.[156]

Auch bei deutlich niedrigeren Temperaturen (-90 °C) ist jedoch keine Signalaufspaltung sichtbar und die Detektion verschiedener Konformere nicht möglich.[157] Dies deutet auf sehr geringe Aktivierungsbarrieren hin.

3.3.3 Konformerenanalyse durch DFT

Deutlich präziser ist aber die Durchführung von DFT-Rechnungen. Dazu wurde als Ausgangskomplex erneut **T17** aufgrund der C_2-Symmetrie im Kristall und der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Reste ausgewählt. In Abbildung 33 sind die von *Hilche* berechneten Konformere in Lösung gezeigt. Konformere mit einem *Boltzmann*-Anteil < 3 % sind nicht berechnet worden.[158]

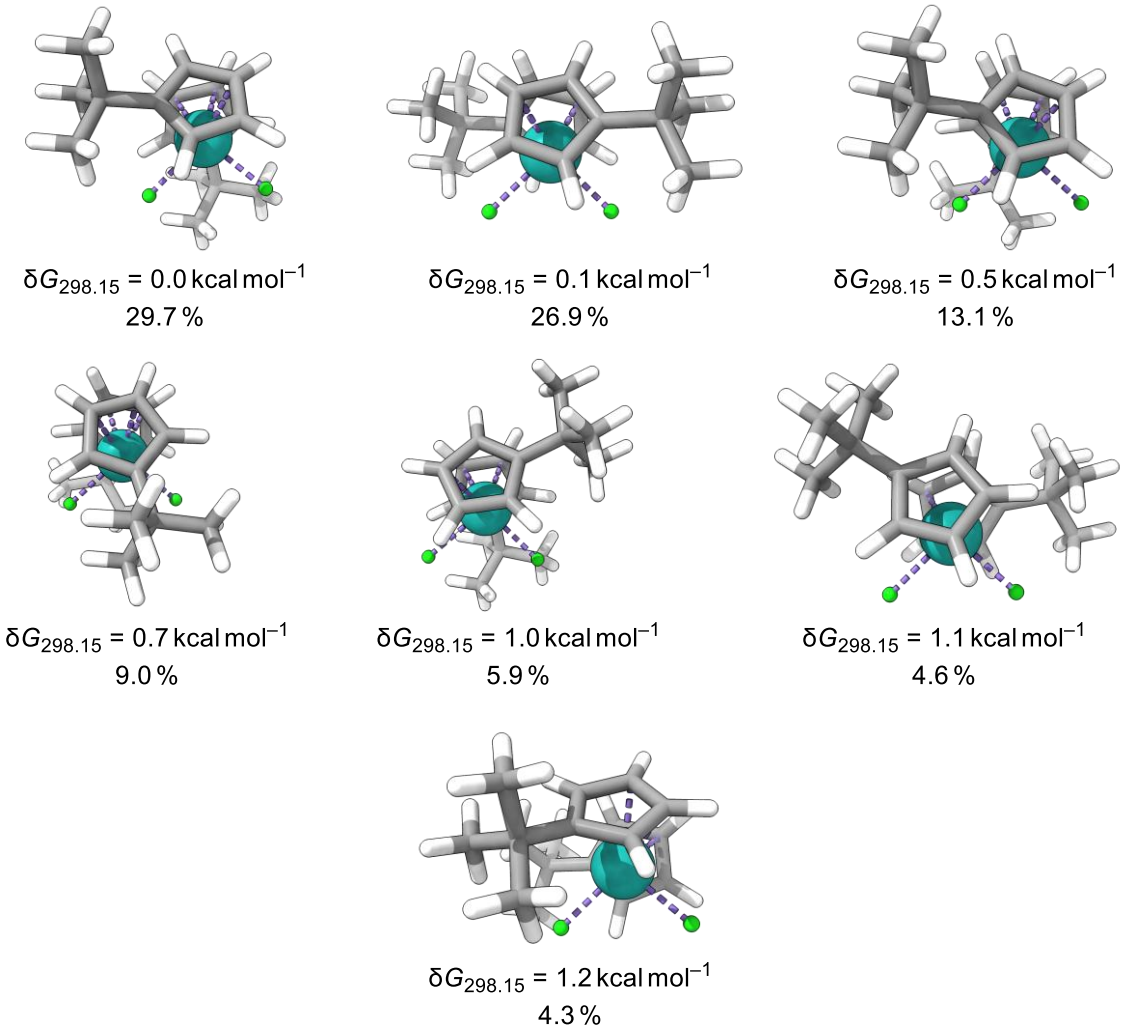


Abbildung 33: Rechnungen von *Hilche*;[158] Konformere von **T17** in THF mit *Boltzmann*-Anteil > 3 %; angegeben sind *Gibbs*-Energien und *Boltzmann*-Gewichtungen. Suche der Konformere mittels *CREST* und *ENSO* zur Berechnung der Energien. Eingesetzte Funktionale: Präoptimierung der Geometrie durch GFN2-xTB [GBSA]; Geometrie: B97-3c/def2-mTZVP[DCOSMO-RS]; Single-point-Energien: PW6B95-D3/def2-TZVPP; RRHO: GFN2-xTB; G_{solv}: COSMO-RS.[158,159]

Wie bereits erwartet, liegt in Lösung ein deutlich anderes Bild vor. Die Dynamik der Komplexe ist immens höher und dadurch liegen sieben (*Boltzmann*-Anteil < 3 %) verschiedene Konformere vor. Interessanterweise ist neben dem C_2-symmetrischen Komplex (oben, Mitte), welcher bereits aus der Kristallstruktur bekannt und somit erwartet wird, ein minimal energetisch niedriger liegendes Konformer mit einem größeren Boltzmann-Anteil von 29.7 % zu beobachten. Ein Cp-Ligand ist in diesem Konformer (oben, links) um etwa 90° verdreht und somit liegt der Ligand nicht mehr zwischen den beiden Chloridionen. Da Energie und *Boltzmann*-Anteil aber nahezu identisch sind, wird die Energiebarriere der Rotation minimal sein.[159]

Die Komplexe besitzen also chirale Konformere, die Energiebarrieren der Umwandlung ineinander sind aber so gering, dass die Komplexe in Lösung achiral vorliegen. Dieses Konzept ist in der organischen Chemie als *Dynamische Racemisierung* bekannt und wird zum Beispiel in der *Dynamischen Kinetischen Racematspaltung* DKR ausgenutzt.[160]

3.4 Wahl des Anions

Ein wichtiger Teil dieses Konzepts ist offensichtlich die Wahl des Anions. Wie bereits erwähnt muss dieses leicht gegen Chlorid-Liganden austauschbar sein, beide Enantiomere zugänglich sein und sterisch ausreichend groß sein. Eine kurze Literaturrecherche von verwendeten Organokatalysatoren offenbart bereits viele potentielle Kandidaten basierend auf Zuckermolekülen,[161] *N*-Heterocyclischen Carbenen NHCs[162] oder organischen Säuren wie Amino-[163] oder Phosphorsäuren.[164]

Bedingt durch frühere Experimente zur Veränderung des Redoxpotentials von Titanocenen durch die Einführung von verschiedenen Sulfonsäuren (vgl. Kapitel 2.4, Tabelle 2) fiel die Wahl schnell auf Camphersulfonsäure H-CSA. Die Strukturen der beiden Enantiomere sind in Abbildung 34 gezeigt.

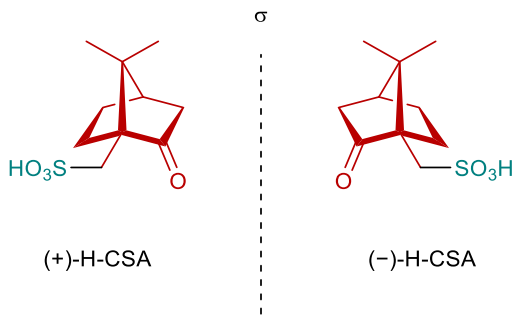


Abbildung 34: Struktur der beiden Enantiomere der Camphersulfonsäure und eingezeichnete Spiegelebene σ in der Mitte.

Auch diese Säure hat bereits eine umfangreiche Vergangenheit als organischer Katalysator,[165] vereint die zugrundeliegenden Anforderungen und ist zudem toxikologisch unbedenklich.[166] Campher bildet das Grundgerüst und hat eine weitreichende Geschichte und wird seit der Antike für traditionelle und rituelle Zwecke verwendet. Insbesondere während der Zeit der Pest findet es Anwendung als Räuchermittel und gilt als wertvoller Bestandteil von Parfüm.[167]

Beide Enantiomere sowie das Racemat kommen natürlich in der Natur vor und gelten damit als *ex-chiral Pool*-Reagenz.[168] (+)-Campher ist in der Rinde und im Harz des Kampferbaums und

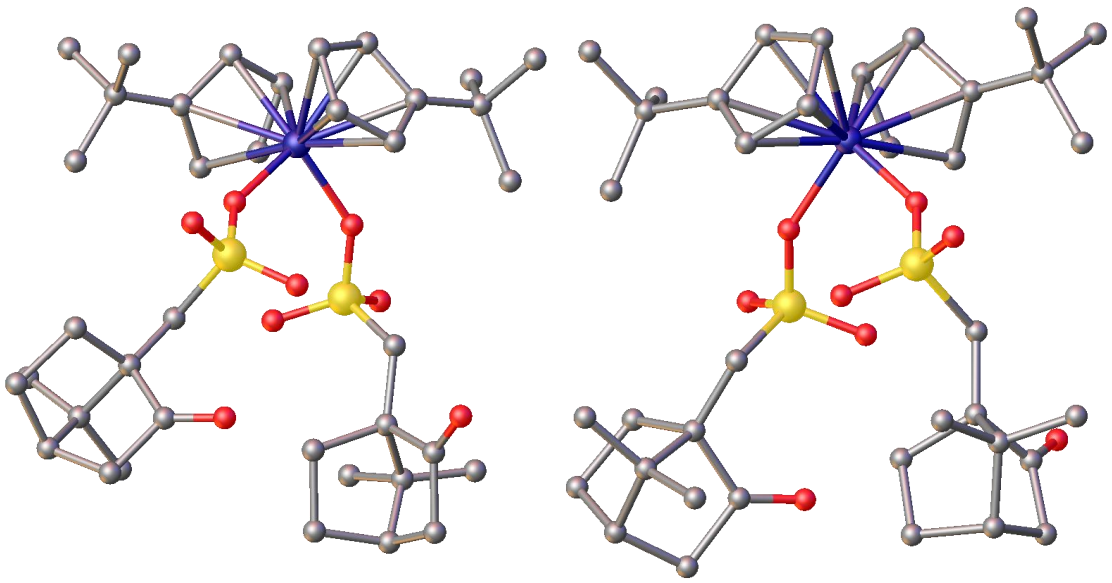
(-)-Campher in ätherischen Ölen von beispielsweise Lorbeergewächsen.[169] Neben der Wasserdampfdestillation und anschließender Kristallisation kann das Monoterpen-Keton ebenfalls ausgehend von α-Pinen großtechnisch synthetisiert werden.[167] Eine andere Möglichkeit ist die Biosynthese aus Geranylpyrophosphat angelehnt an die enzymatische Reaktion in Salbei.[170] Dies sorgt für die kommerzielle Verfügbarkeit und Erschwinglichkeit beider Enantiomere.[171]

Durch Sulfonierung in Acetanhydrid mit Schwefelsäure kann dann das entsprechende Enantiomer der Camphersulfonsäure als farbloser Feststoff in hoher optischer Reinheit gewonnen werden. Dabei wird höchstwahrscheinlich nicht die inaktivierte Methylgruppe funktionalisiert, sondern die Reaktion läuft über mehrere Teilschritte mit einer *Wagner-Meerwein*-Umlagerung und einer *Semi*-Pinakol-Umlagerung ab.[64]

Wie dieser Arbeit (in Kapitel 6.4, Tabelle 2) bereits gezeigt, eignen sich Sulfonsäuren in besonderem Maße als Liganden für Titanocene. Es bleibt jedoch unklar, ob das Rückgrat des Titanocens mit zwei Camphersulfonatresten sperrig genug ist, um die Rotation um die eigene Achse und damit die Racemisierung zu verhindern.

3.5 Strukturanalyse der Titanocen-Camphersulfonate

Im Folgenden sollen die Titanocen-Camphersulfonate analog zu den Titanocendichloriden auf ihre dynamischen Eigenschaften in Lösung und ihre starre Ausrichtung in Kristallstrukturen analysiert werden. Die beiden Sulfonate (+)-**S5** und (–)-**S5** werden, wie in Kapitel 2.4 beschrieben, synthetisiert. Die Bezeichnung (+)- bzw. (-)- bezieht sich dabei auf das verwendete Enantiomer der Camphersulfonsäure. Für beide Komplexe ist es gelungen, Einkristalle zu züchten und zu vermessen (Abbildung 35).



(+)-**S5**[a] (−)-**S5**[b]

Abbildung 35: Kristallstrukturen von (+)-**S5** (links) und (–)-**S5** (rechts); [a] erhalten von *Weißbarth*;[157] [b] erhalten von *Krebs*.[172]

Die erhaltenen Kristallstrukturen stimmen mit den Erwartungen überein. Bei Ignorieren der Sulfonatreste lassen sich die Cp-Reste aufeinander spiegeln.

Aufschluss über die Qualität von Kristallstrukturen und somit die Aussagekraft im Rahmen unserer Annahme liefern Werte wie der *Flack*-Parameter oder vorhandene Restelektronendichte.[173] *Flack*-Parameter liegen zwischen 0 und 1 und liefern eine Abschätzung über die absoluten Konfiguration der Kristallstruktur. Ein besonders hoher oder besonders niedriger Wert deuten auf eine hohe Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung hin. Bei einer geringen Restelektronendichte ist davon auszugehen, dass keine anderen relevanten Strukturen innerhalb der Elementarzelle vorliegen. Dadurch können Fehlbildungen jeglicher Art ausgeschlossen werden und in unserem Fall die Existenz anderer Konformere.[174] Beide Werte liefern im Fall von (+)-**S5** und (–)-**S5** zufriedenstellende Ergebnisse.[159]

Zur Benennung der absoluten Konfiguration können bisherige Klassifizierungsregeln für Chiralität jedoch nicht helfen, denn es gibt weder Chiralitätszentren noch Chiralitätsachsen. Durch die η-Koordination des Cp-Liganden fehlt ebenfalls ein klar zuordbares Atom für planare Chiralität. Helikale Chiralität liegt nicht vor, da der Blick aus entgegengesetzter Richtung anhand der Symmetrieachse ein anderes Ergebnis liefert. Dadurch inspiriert wird im Folgenden zur Vereinfachung der Diskussion auf eine Konnotation von *Hilche* in Anlehnung an helikale Chiralität zurückgegriffen. Eine Veranschaulichung liefert Abbildung 36.

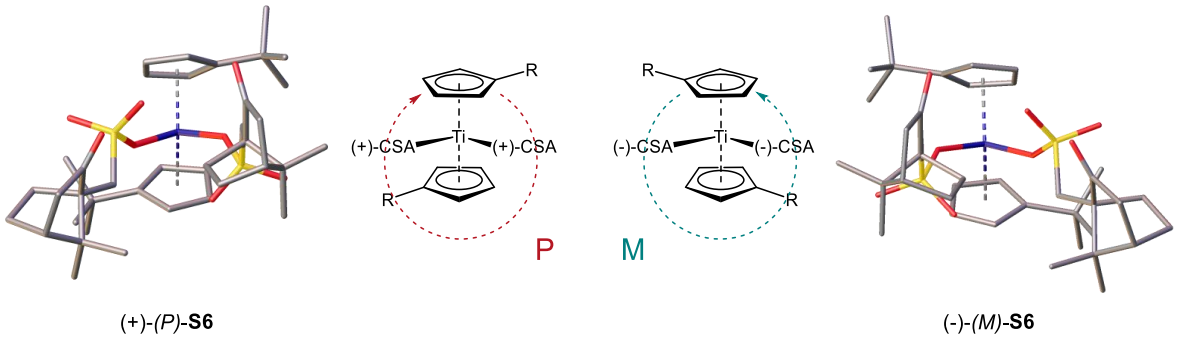


Abbildung 36: Kristallstrukturen von (+)-**S5** und (-)-**S5**; Definition Chiralitätsbestimmung von *Hilche*.[158]

Bei Betrachtung der Komplexe aus Richtung der CSA-Liganden kann ausgehend vom oberen Cp-Rest ein Kreis in Richtung des Substituenten durch den anderen Cp-Ring zurück zum ausgänglichen Cp-Ring gezogen werden. Im Uhrzeigersinn liegt eine *(P)*-Konfiguration vor und entgegen des Uhrzeigersinns eine *(M)*-Konfiguration. In den folgenden Abschnitten werden diese Präfixe in relevanten Teilen angegeben und ansonsten zur simpleren Übersicht weggelassen.

Um die Dynamik der Komplexe in Lösung besser zu verstehen wird erneut NMR-Spektroskopie herangezogen. Beide Komplexe liefern, wie erwartet, im Rahmen der Messgenauigkeit identische Spektren, wovon das ^{13}C-NMR-Spektrum von (+)-**S6** stellvertretend in Abbildung 37 dargestellt ist.

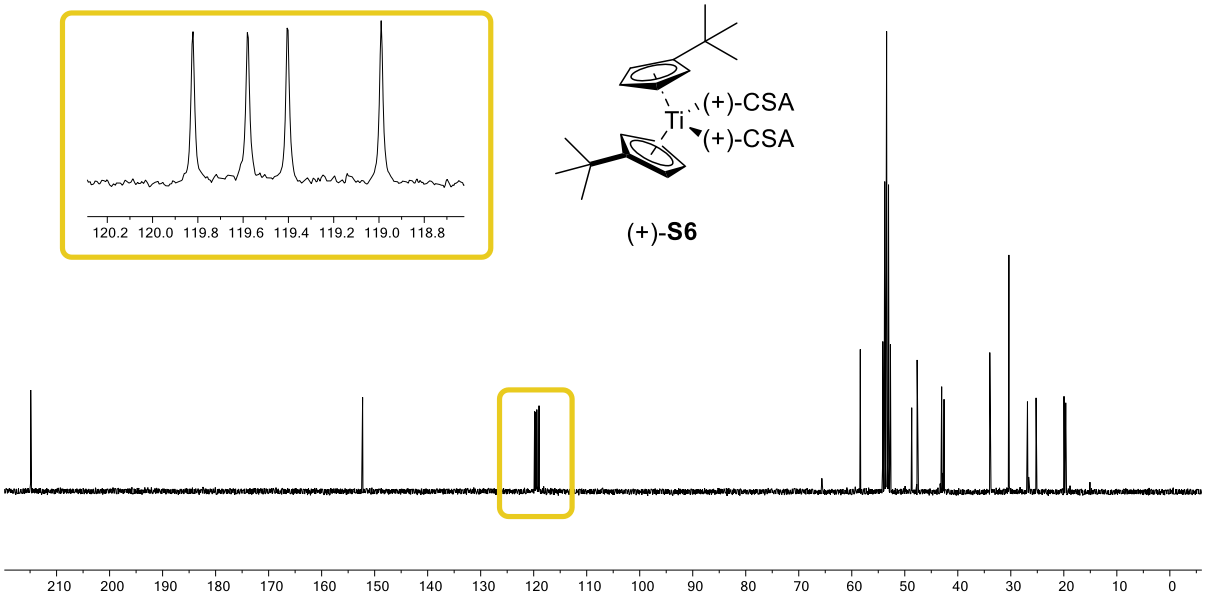


Abbildung 37: ^{13}C-NMR-Spektrum von (+)-S5; Bereich der Kohlenstoffatome des Cyclopentadienylliganden zur Übersicht hervorgehoben.

Im Vergleich zu dem Spektrum von **T17** in Abbildung 32 ist klar zu erkennen, dass sich die Anzahl der C-H-Signale im Falle des enantiomerenreinen Komplexes (+)-**S6** nun auf fünf erhöht. Der Bereich zwischen 120.2 und 118.8 ppm ist zur Übersicht vergrößert dargestellt, um die unabhängigen Signale zu verdeutlichen. Jedem Kohlenstoffatom eines Cp-Liganden kann nun bereits bei Raumtemperatur ein Signal zugeordnet werden und zeigt dadurch die prophezeite Symmetrieerniedrigung und Verhinderung der Rotation. Das bisherige Konzept ist dadurch bestätigt.[159]

Um allerdings die Bildung von Diastereomeren auszuschließen, wird ein Komplex mit racemischem H-CSA synthetisiert.[157] Außerdem werden die beiden Komplexe (+)-**S6** und (-)-**S6** im Verhältnis 1:1 gemischt, um die Bildung von zwei Diastereomeren zu simulieren. Der Vergleich der ^{13}C-Spektren ist in Abbildung 38 gezeigt.

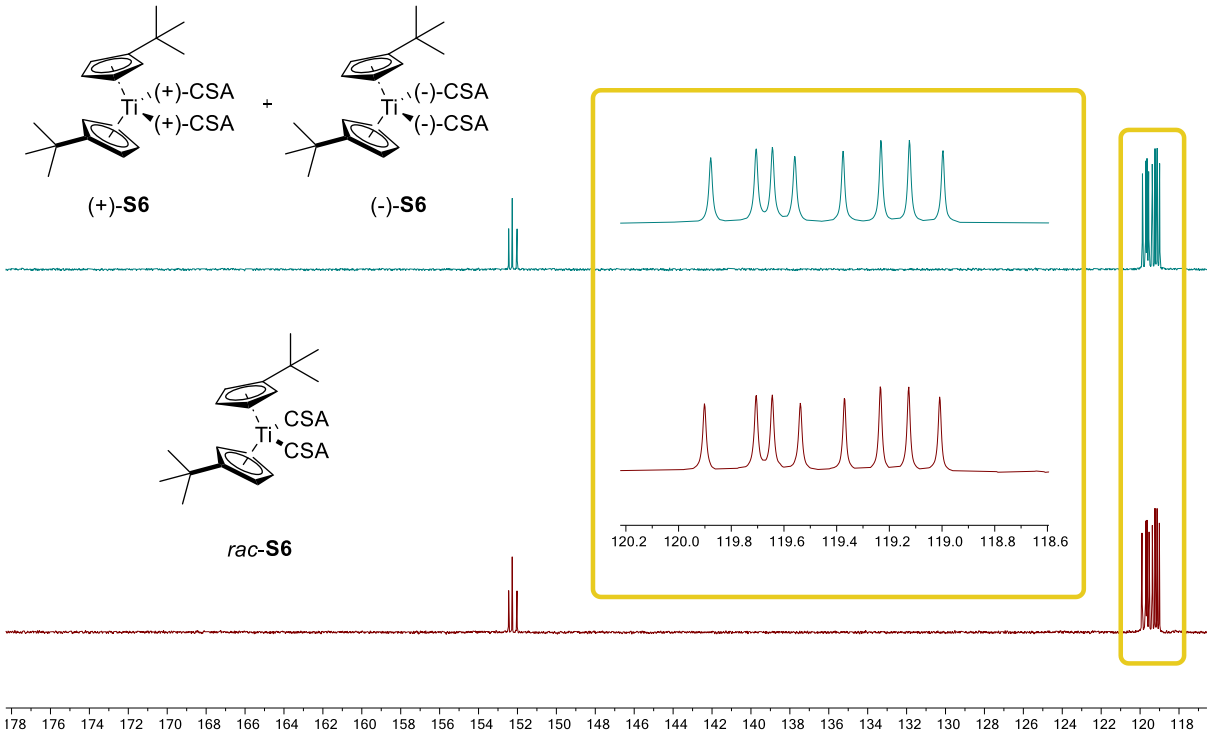


Abbildung 38: Vergleich der ^{13}C-NMR-Spektren von 1:1 Gemisch aus (+)-**S6** und (-)-**S6** (oben) und Komplexsynthese mit racemischem H-CSA *rac*-**S6** (unten); zur Übersicht nur aromatischer Bereich dargestellt; Spektren bereitgestellt von *Weißbarth*.[157]

Zur besseren Übersichtlichkeit wurde lediglich der aromatische Bereich dargestellt, wobei auf den ersten Blick bereits eine deutlich höhere Anzahl an Signalen auffällt. Im hervorgehobenen Bereich von 120.2 bis 118.8 ppm sind nun acht unabhängige Signals zu erkennen. Da beide Spektren nahezu identisch sind, ist es anscheinend kein Unterschied, ob beide Titanocene nach der Reaktion gemischt werden (oben) oder ob racemisches H-CSA bei der Synthese (unten)

verwendet wird. Die Sichtbarkeit von insgesamt zehn Cp-Signalen kann nur durch die Entstehung zweier Diastereomere erklärt werden und bestätigt unsere Theorie einwandfrei.

Zur weiteren Bestätigung werden erneut von *Hilche* durchgeführte DFT-Rechnungen herangezogen (Abbildung 39).[158] Analog zu **T17** werden mögliche Konformere von **S6** gesucht und deren *Gibbs*-Energien berechnet. Außerdem wird zusätzlich die benötigte Energie zur Bildung des anderen Diastereomers mit invertierter Ausrichtung der Cp-Liganden **S6'** berechnet. Falls nicht genauer beschrieben, werden im Folgenden die Suche der Konformere mittels *CREST* und *ENSO* zur Berechnung der Energien genutzt. Eingesetzte Funktionale: Präoptimierung der Geometrie erfolgen durch GFN2-xTB [GBSA]; Geometrie: B97-3c/def2-mTZVP[DCOSMO-RS]; Single-point-Energien: PW6B95-D3/def2-TZVPP; RRHO: GFN2-xTB; G_{solv}: COSMO-RS.[158]

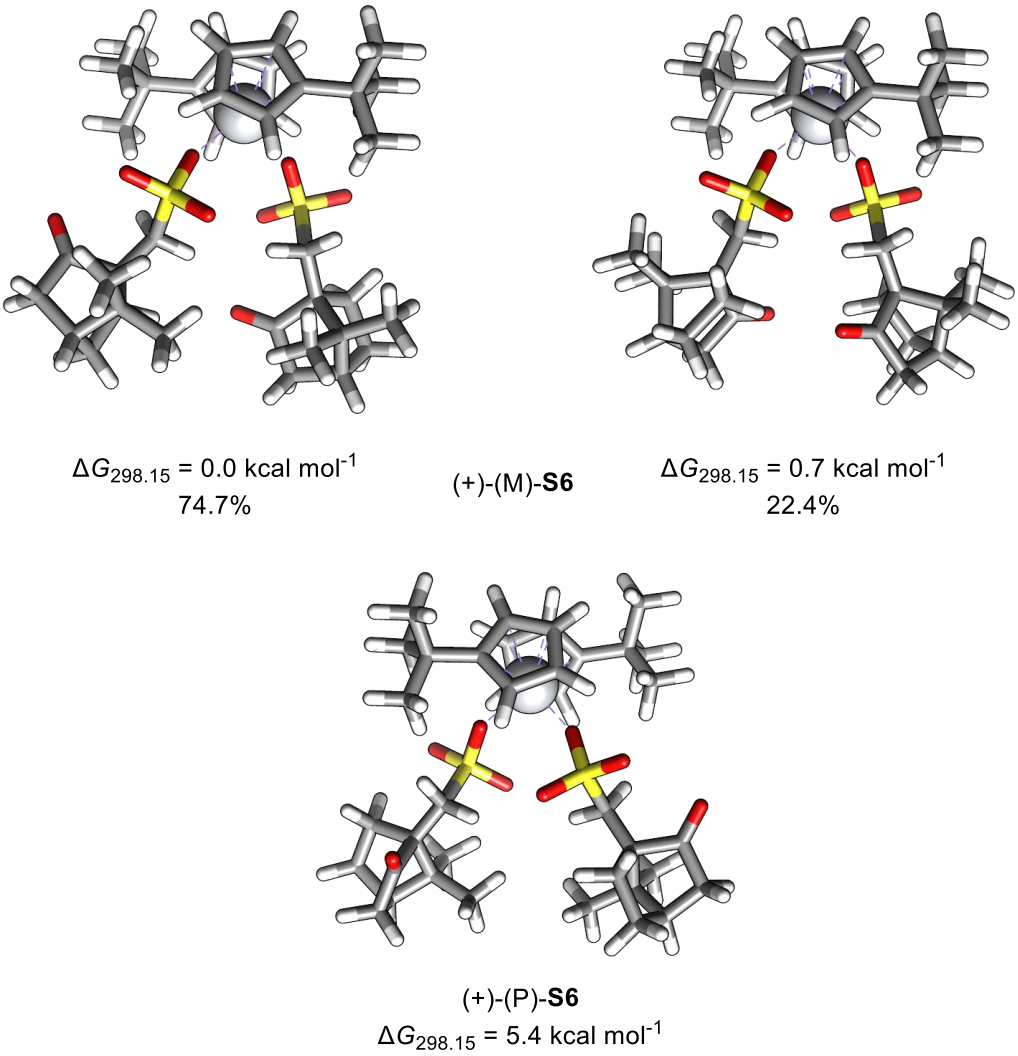


Abbildung 39: Rechnungen von *Hilche*;[158] Konformere von (+)-**S6** in THF bei 298.15 K mit *Boltzmann*-Anteil > 3 % (oben); Energetisch niedrigstes Konformer mit invertierter Konformation (unten); angegeben sind *Gibbs*-Energien und *Boltzmann*-Gewichtungen.[159]

Im Suchbereich < 2 kcal mol^{-1} machen die beiden oberen Konformere bereits 97.1 % des Ensembles aus. Sie unterscheiden sich lediglich geringfügig in der Rotation eines Sulfonsäurerests und weisen dementsprechend dieselbe planare Chiralität in Bezug auf das Metallzentrum auf.

Die berechnete *Gibbs*-Energie des inversen Diastereomers (+)-*(P)*-**S6** wurde ebenfalls berechnet und liegt mit 5.4 kcal mol^{-1} sehr hoch und liegt dementsprechend nur in einem sehr geringen Anteil vor (>1000:1).[158] Zur Bestätigung wurde eine weitere Konformerenanalyse von *Hilche* mit einer händisch erstellten Startstruktur durchgeführt. Diese liefert ein übereinstimmendes Ergebnis.[158]

Die Annahme der Bildung von Komplexen mit klar definierter Vorzugsrichtung ist demnach durchaus berechtigt und es existieren keine Anzeichen für ein inkonsistentes Konzept.

3.6 Selektivitätsbestimmender Schritt der Komplexbildung

Die Frage, zu welchem Zeitpunkt die *anti*-Konfiguration der Cp-Liganden erfolgt und wie die Bildung mechanistisch exakt abläuft gilt es jedoch noch zu klären. Neben thermodynamischer Triebkraft könnte auch ein früherer, selektivitätsbestimmender Schritt die Antwort sein. Ein möglicher Ablauf ist in Abbildung 40 schematisch anhand von Komplex **T17** dargestellt.

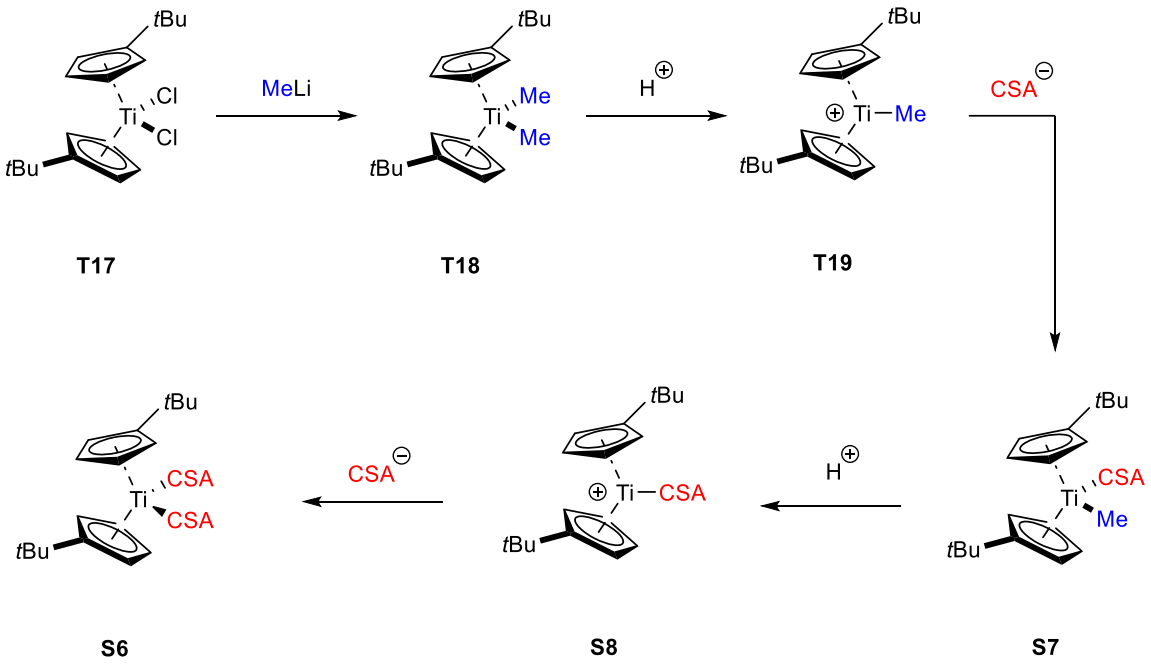


Abbildung 40: Schrittweise Bildung der Titanocen-dicamphersulfonate am Beispiel von **S6**; CSA vereinfacht für ein Enantiomer angegeben.[159]

Im ersten Schritt bildet sich nach der Methylierung von **T17** Dimethylkomplex **T18**. Nach Zugabe von H-CSA erfolgt die Protonierung durch die Säure zu Kation **T19** und anschließend die Koordination des CSA-Anions an die freie Koordinationsstelle. Der gemischte Komplex **S7** untergeht dieselbe Abfolge aus Protonierung und Ligandenkoordination mit einem weiteren Äquivalent der Sulfonsäure zur finalen Bildung von **S6**.

Die von *Hilche* durchgeführten DFT-Berechnungen ermöglichen erneut hervorragende Einblicke in die Konformation der Zwischenstufen aus der obigen Abbildung.[158] Im folgenden Abschnitt werden nur Spezies im 2 kcal mol^{-1} Suchbereich gezeigt und diskutiert. In Abbildung 41 sind die verschiedenen Konformere von **T18** gezeigt.

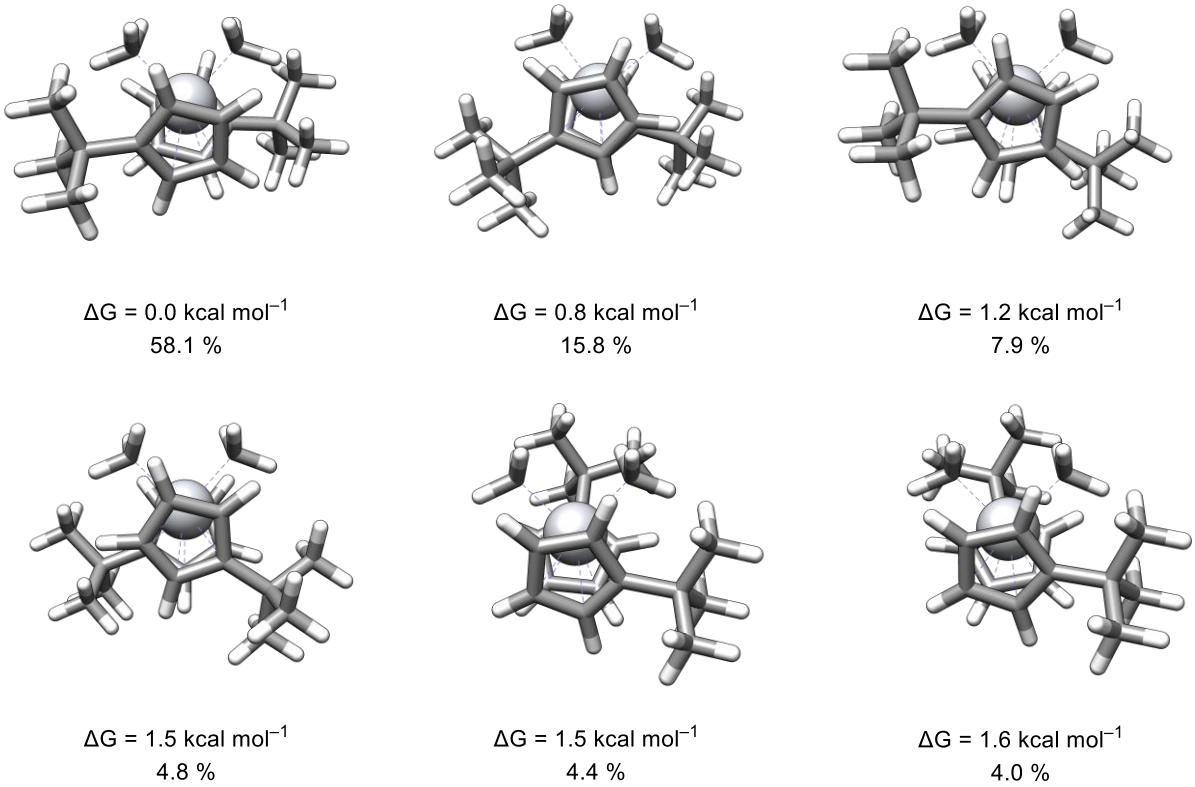


Abbildung 41: Rechnungen von *Hilche*;[158] Konformere von **T18** in THF bei 298.15 K mit *Boltzmann*-Anteil > 3 %; angegeben sind *Gibbs*-Energien und *Boltzmann*-Gewichtungen.

Bereits auf dieser Stufe liegen vorwiegend Konformere in *anti*-Orientierung vor und machen ungefähr einen Anteil von 86 % aus. In Anbetracht des sterischen Volumens der Methylgruppen ist diese bevorzugte Anordnung der *tert*-Butylreste erwartbar. Konformere mit C_1-Symmetrie (unten Mitte, unten rechts) machen nur etwa 8 % aus. Die hohe Anzahl möglicher Konformere deutet allerdings bereits auf eine unzureichende Einschränkung der Dynamik hin.[159]

Durch die Protonierung eines Methylliganden erfolgt der Verlust eines Großteils des sterischen *Bulks* und resultiert in der hohen Anzahl (zehn) der Konformere des Methyl-Kations **T19** (Abbildung 42).

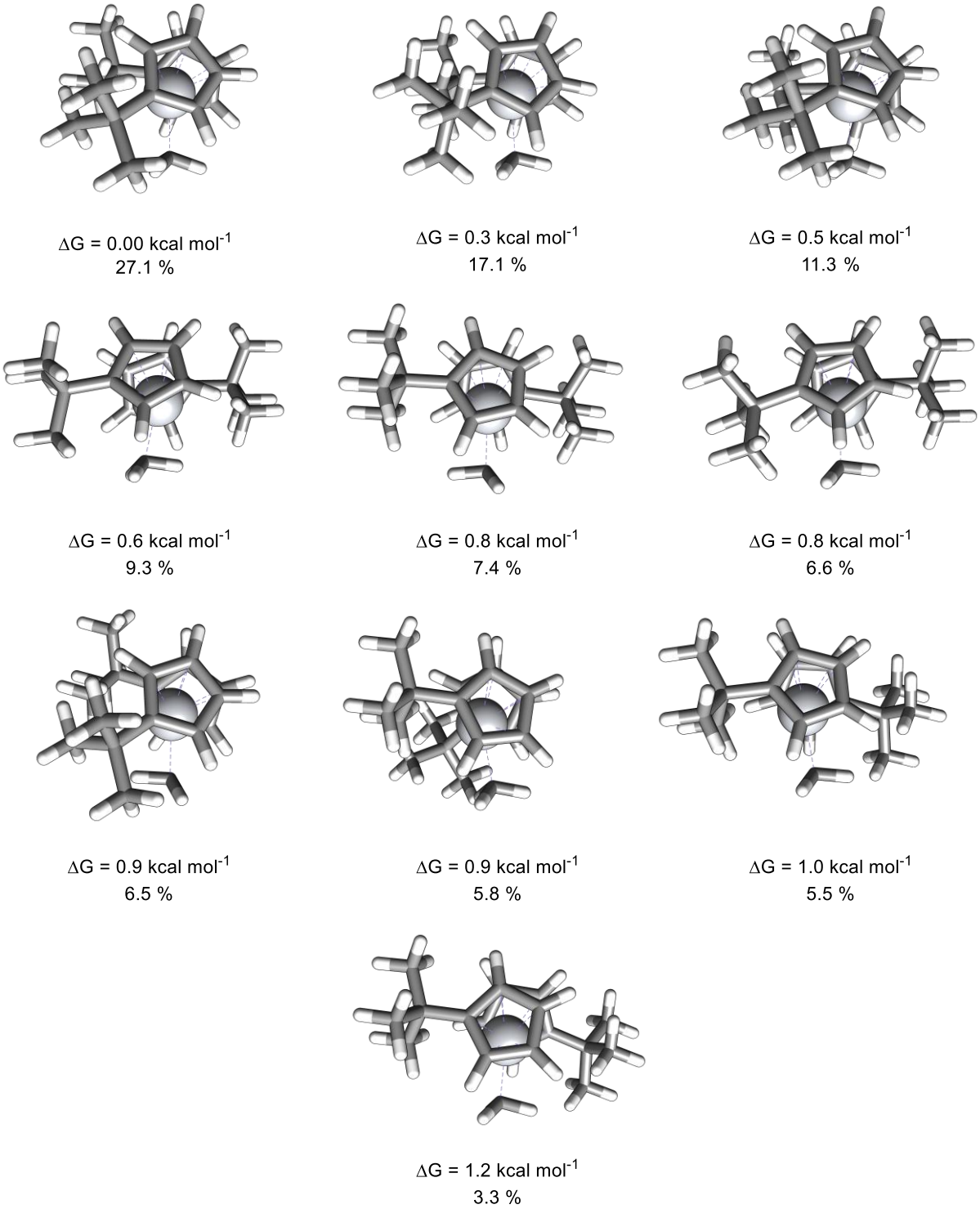


Abbildung 42: Rechnungen von *Hilche*;[158] Konformere von **T19** in THF bei 298.15 K mit *Boltzmann*-Anteil > 3 %; angegeben sind *Gibbs*-Energien und *Boltzmann*-Gewichtungen.

Auffällig ist hier die relativ gleichmäßige Aufteilung der verschiedenen Rotamere begründet durch ähnlich niedrigliegende Energieniveaus. Die hohe Wahrscheinlichkeit von Strukturen mit seitlichem Methylrest resultiert aus σ-Bindungsaktivierung und/oder agostischen Wechselwirkungen zwischen einer C–H-Bindung der Methylgruppe und Titan. Dadurch verringert sich die Bindungslänge der C–H-Bindung und trägt zusätzlich zur Strukturvielfalt bei.[159]

Bei der Koordination des CSA-Anions können lediglich drei Konformere von **S7** berechnet werden, die in Abbildung 43 dargestellt sind.

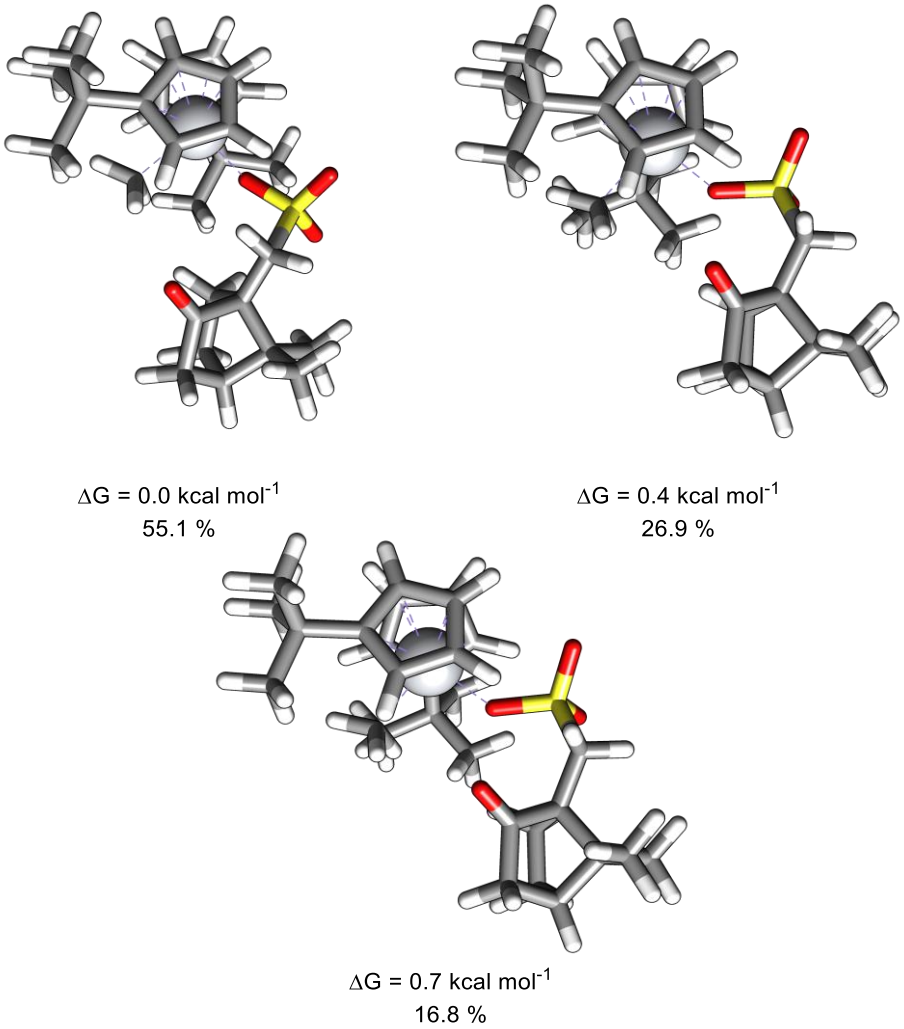


Abbildung 43: Rechnungen von *Hilche*;[158] Konformere von **S7** in THF bei 298.15 K mit *Boltzmann*-Anteil > 3 %; angegeben sind *Gibbs*-Energien und *Boltzmann*-Gewichtungen.

Die oben abgebildeten Konformere machen ungefähr 99 % der Verteilung und damit den absoluten Hauptteil aus. Dies könnte auf den stereoinduzierenden Schritt hindeuten, es liegt allerdings bei keinem Komplex eine *anti*-Konfiguration vor. Diese unterscheiden sich nur

geringfügig durch die verdrehte Anordnung des *tert*-Butyl-Substituenten zwischen Me- und CSA-Liganden. Auch dieser Schritt ist deswegen auszuschließen.[159]

Die letzte Möglichkeit ist demnach die anschließende Protonierung der verbleibenden Methylgruppe, dessen Konformere in Abbildung 44 gezeigt sind.

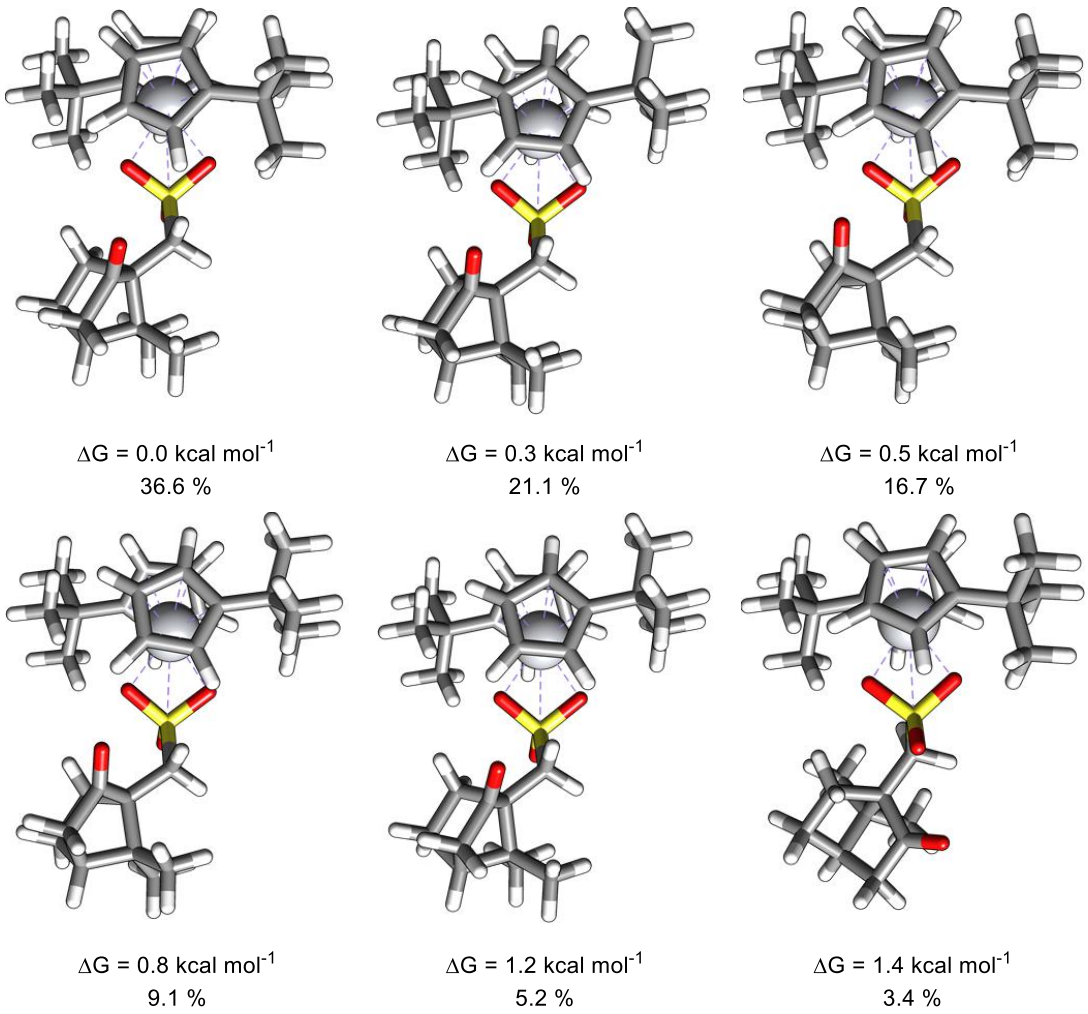


Abbildung 44: Rechnungen von *Hilche*;[158] Konformere von **S8** in THF bei 298.15 K mit *Boltzmann*-Anteil > 3 %; angegeben sind *Gibbs*-Energien und *Boltzmann*-Gewichtungen.

Dieses Ensemble weist in allen dargestellten Konformeren eine deutlich erkennbare *anti*-Konfiguration auf. Außerdem stimmt die absolute Konfiguration von **S8** mit der des Produkts **S6** überein. Von allen 62 gelieferten Strukturen (teilweise sehr geringe *Boltzmann*-Anteile) der CREST-Analyse weisen zwar einige eine *syn*-Konformation auf, aber keine inverse absolute Konformation. Es ist also davon auszugehen, dass die Diastereoselektivität der Komplexbildung in diesem Schritt, also der Bildung von **S8**, generiert wird.[159]

Die Koordination des zweiten CSA-Anions ist also essentiell für die Kontrolle der Struktur und kann über verschiedene Reaktionspfade ablaufen. *Hilche* hat deswegen Reaktionsweg- und

Übergangszustandsrechnungen durchgeführt, dessen Gesamtübersicht in Abbildung 45 gezeigt ist.[159]

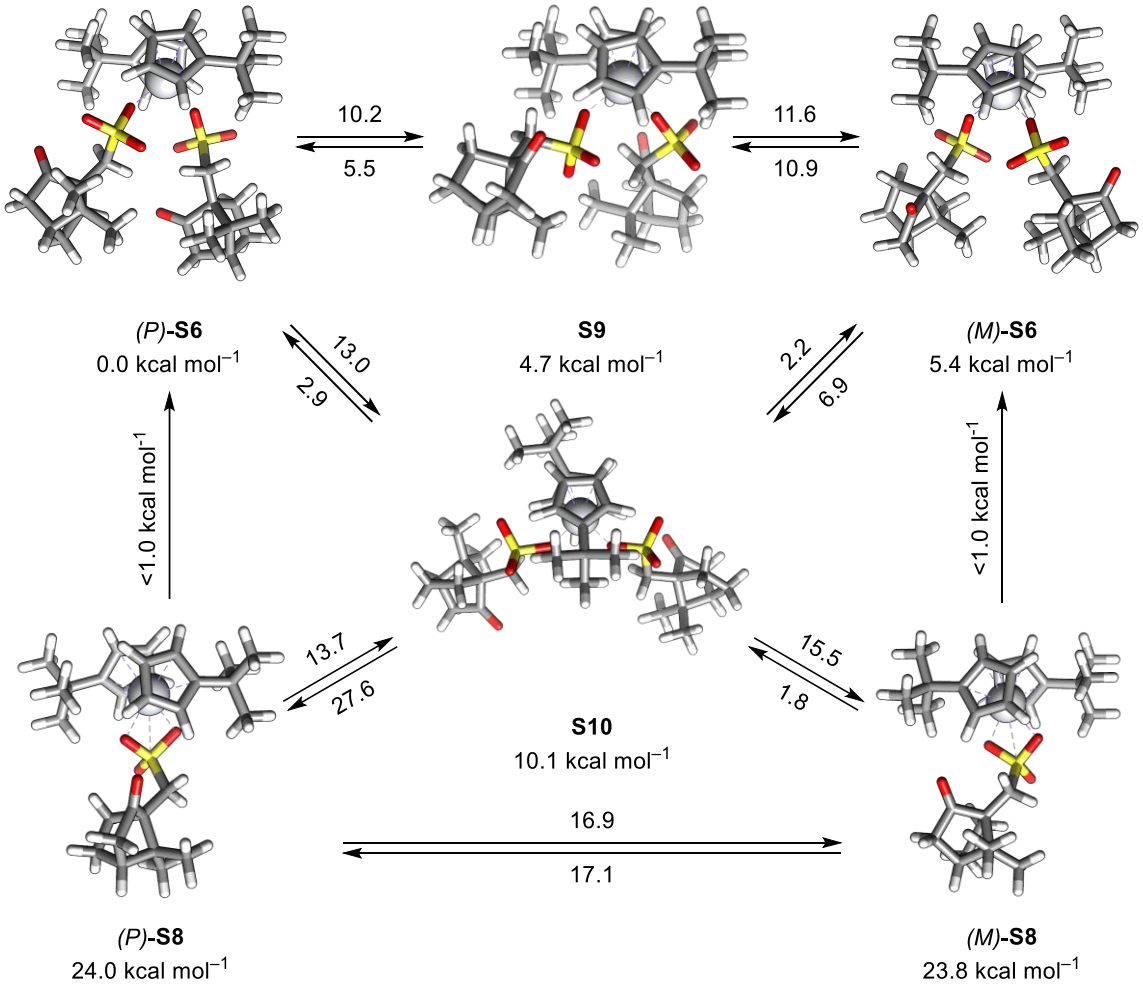


Abbildung 45: Rechnungen von *Hilche*;[158] Konfiguration (+) von CSA weggelassen; Gesamtübersicht zur Dynamik von **S6** in THF bei 298.15 K; Aktivierungsbarrieren an den Pfeilen in kcal mol^{-1}; Enthalpien von **S8** (unten) enthalten Energie eines separaten (+)-CSA-Anions, zur besseren Übersichtlichkeit weggelassen; Reaktionspfadanalysen zur Bestimmung der Aktivierungsbarrieren mittels GSM auf GFN2-xTB-Niveau; Verfeinerungen durch BP86-D3[CPCM]/def2-TZVP-Level; Übergangszustand erhalten durch r^{2}SCAN-3c-Funktional in THF (COSMO).[159]

Die jeweiligen stabilsten Strukturen sind mit ihren freien Enthalpien in Relation zu **S6** (oben links) gezeigt. An den Pfeilen sind die jeweiligen Aktivierungsbarrieren für den Reaktionspfad abzulesen. Bei der Umwandlung von *(P)* in *(M)*-**S6** ist der direkte Reaktionspfad zu kompliziert, sodass Zwischenstufe **S9** von *Hilche* händisch erstellt werden musste (oben).[158] Diese unterscheidet sich in der Rotation der CSA-Liganden und wurde anschließend von *Schnakenburg* unter Verwendung des BP86-Funktionals verfeinert (10.2 kcal mol^{-1}).[159] Bei dem umgekehrten

Prozess, also der anfänglichen Rotation der Cp-Liganden ergeben sich höhere Energiebarrieren (16.3 kcal mol^{-1}).

Bei der direkten Umwandlung von *(P)*-**S8** in *(M)*-**S8** (unten) sind ebenfalls höhere Energiebarrieren von etwa 17 kcal mol^{-1} zu beobachten. Dies deckt sich mit bisherigen Analysen der NMR-Spektren.

Bei der Assoziation der Camphersulfonsäure an *(P)*-**S8** (links) oder *(M)*-**S8** (rechts) zu den entsprechenden Di-Camphersulfonatkomplexen ergeben sich sehr geringe Reaktionsbarrieren (-0.4 kcal mol^{-1} und 0.6 kcal mol^{-1}) und sind damit kleiner als die Genauigkeit der Methode (etwa 1 kcal mol^{-1}). Dies unterstreicht die praktisch barrierefreie Assoziation des CSA-Anions an **S8**.

Den wahrscheinlichsten Reaktionspfad stellt allerdings die Dissoziation eines CSA-Rests durch einen Rückseitenangriff eines in Lösung vorliegenden CSA-Anions dar. Die Optimierung liefert Struktur **S10** (Mitte) und es wurde erneut eine Reaktionspfadanalyse durchgeführt.[159]

Zusammenfassend kann folgendes Energiediagramm für die Dynamik der Konformere erstellt werden (Abbildung 46).

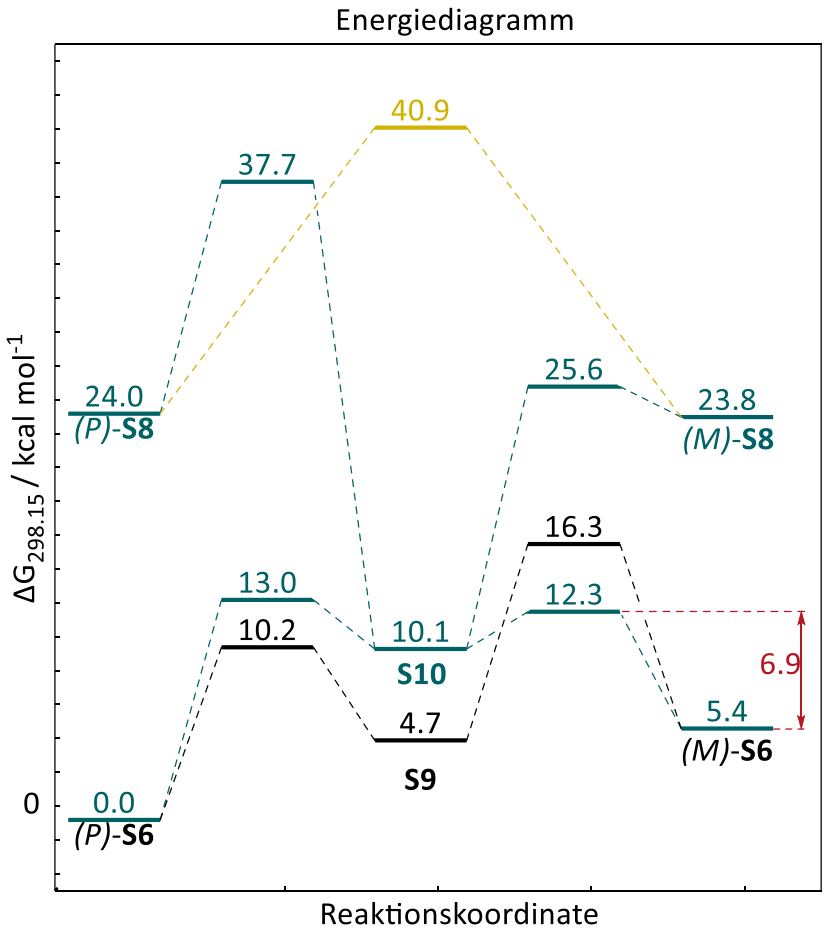


Abbildung 46: Energiediagramm der verschiedenen Reaktionspfade zu Abbildung 45.[159,175]

Schlussendlich zeigt sich, dass die selektive Bildung der Diastereomere thermodynamischer Kontrolle unterliegt und unterstreicht somit das postulierte Konzept.

3.7 Substituenteneinfluss auf die absolute Konfiguration

Für die sterisch anspruchsvolle *tert*-Butyl-Gruppen kann das Konzept erfolgreich angewendet werden. Reichen bereits sterisch weniger anspruchsvolle Substituenten für die Einschränkung der Rotation oder gibt es andere, unerwartete Einflüsse?

3.7.1 Synthese verschieden substituierter Titanocendichloride

Zum besseren Verständnis dieses Phänomens wurden in Zusammenarbeit mit *Krebs* und *Weißbarth* zunächst eine breite Palette an Titanocendichloriden synthetisiert. Im Folgenden werden die entsprechenden Zwischenstufen aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle angegeben und einzeln diskutiert, deren Synthesen, Charakterisierungen und Ausbeuten sind jedoch in der Literatur oder im experimentellen Teil dieser Arbeit einsehbar.[157,159,172] Die allgemeine Syntheseroute ist in Abbildung 47 gezeigt.

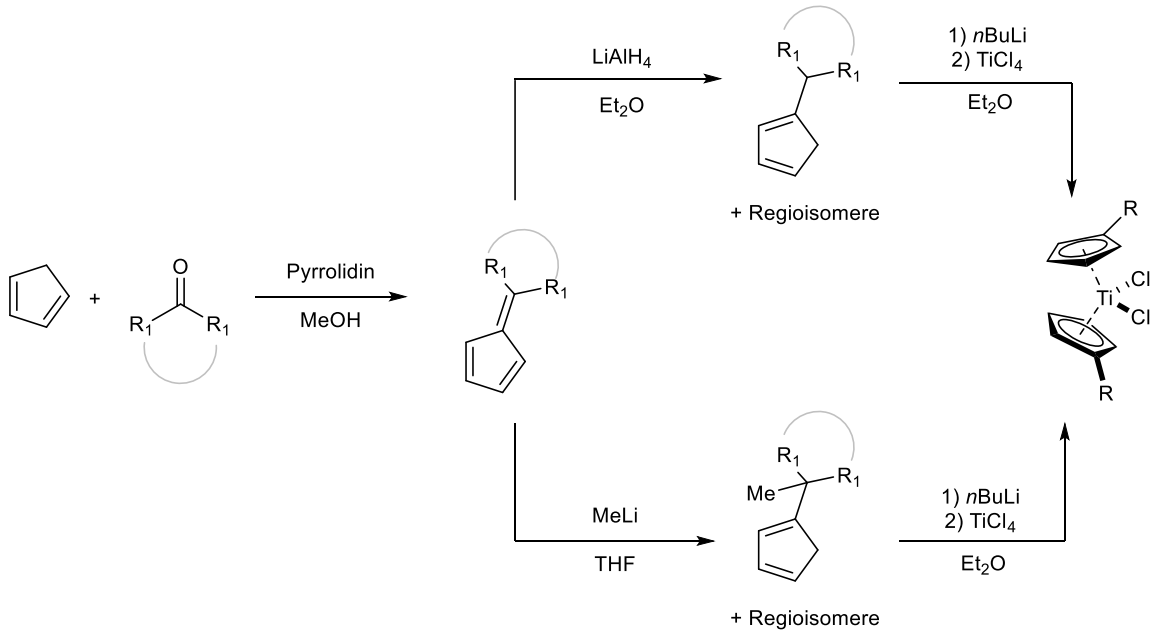


Abbildung 47: Allgemeiner Syntheseüberblick für (cyclische) alkylierte Titanocene.

Frisch gecracktes Cyclopentadien wird mit Pyrrolidin deprotoniert und anschließend in einer Kondensationsreaktion nach *Stone* und *Little* mit den entsprechenden (cyclischen) Ketonen umgesetzt (Abbildung 48).[176] Pyrrolidin nimmt hier eine duale Rolle ein und dient sowohl als

Base sowie als Aktivator der Carbonylverbindung durch die Ausbildung eines Iminiumions.[177] Dadurch wird der anschließende nukleophile Angriff des Cyclopentadienylanions begünstig.

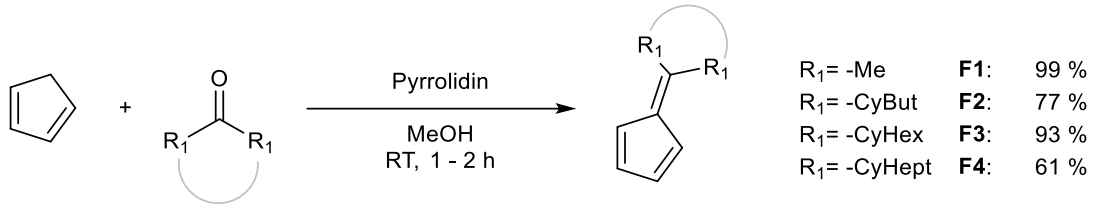


Abbildung 48: Syntheseüberblick der Fulvene **F1-F4**.

Aldehyde oder bereits substituierte Cyclopentadienderivate können ebenfalls umgesetzt werden, wodurch die beiden Fulvene **F5** und **F6** erfolgreich synthetisiert werden können (Abbildung 49).

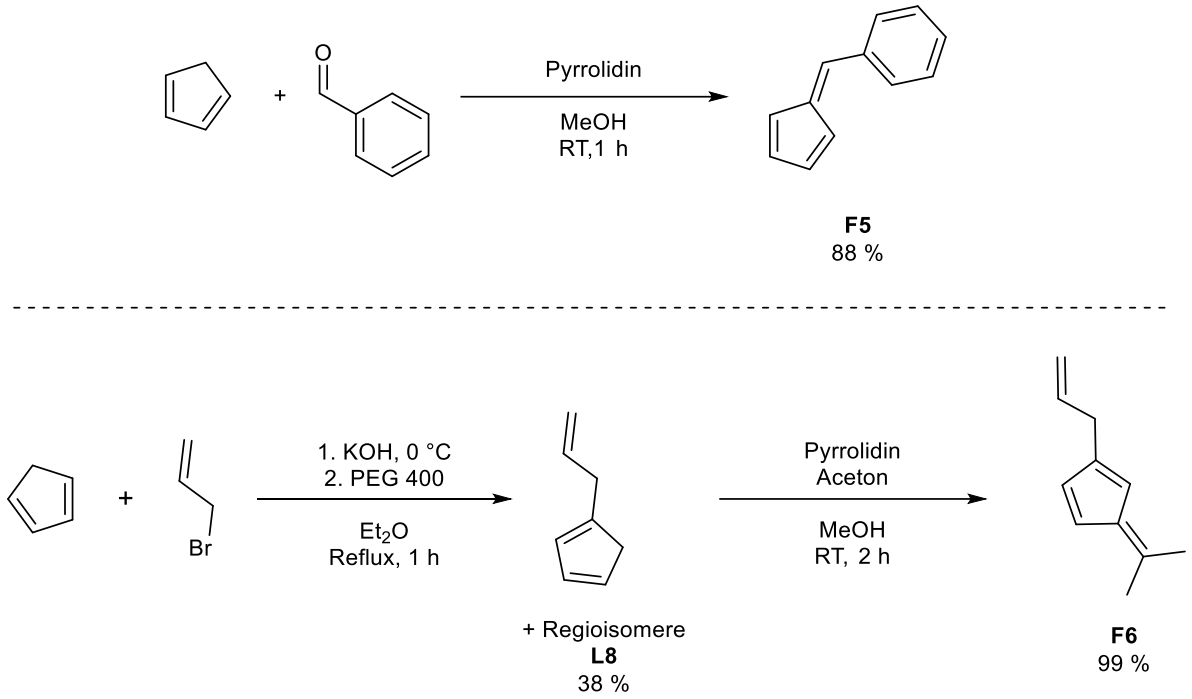


Abbildung 49: Synthese der Fulvene **F5** (oben) und **F6** (unten).

Allylcyclopentadien **L8** wird zunächst aus frisch gecracktem Cyclopentadien und Allylbromid erhalten. *Zhu-Jin* konnte durch die Zugabe von einigen Tropfen PEG 400 die Ausbeute im Vergleich zu bisherigen Reaktionen deutlich steigern.[178] Die Ausbeute ist hier aufgrund von Mischfraktionen bei der anschließenden Destillation deutlich geringer als in der Literatur.[178] Die Regioselektivität der nachfolgende Kondensation ist aufgrund der höheren Nukleophilie in Kombination mit geringerer sterischen Abstoßung sehr gut und es entsteht ausschließlich Fulven **F6**.

Die Synthese der Fulvene stellt einen Verzweigungspunkt in der Titanocensynthese dar. Durch die Zugabe von $LiAlH_4$ werden reduzierte Fulvene als Regioisomerengemisch erhalten (siehe Abbildung 49, oben). Andererseits kann die Doppelbindung durch die Zugabe von MeLi methyliert werden, wodurch höher substituierte Liganden als Gemisch der Regioisomere erhalten werden (siehe Abbildung 49, unten). Ein Überblick der Reduktion ist in Abbildung 50 gegeben.

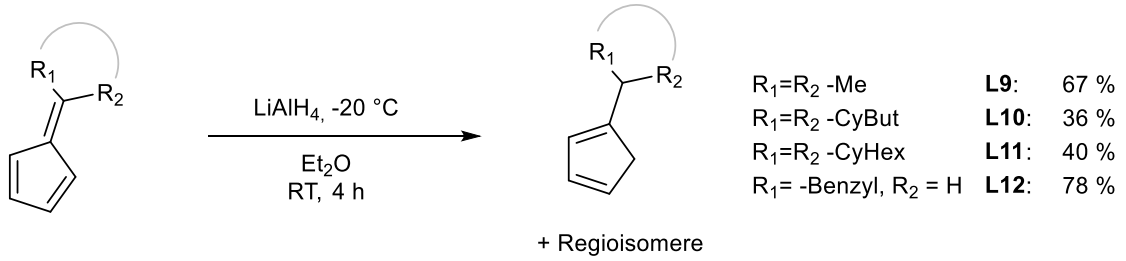


Abbildung 50: Reduktion von Fulvenen mit $LiAlH_4$ zur Synthese der unterschiedlichen Cyclopentadienylliganden **L9-L12**.

Alle oben abgebildeten Reduktion verlaufen ohne größere Probleme dank der Polarisierung der exocyclischen Doppelbindung (in Bezug auf den Cp-Ring) selektiv am Kohlenstoffatom außerhalb des Rings zu den Produkten **L9**-**L12**. Das komplette Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck kann aufgrund der geringen Siedepunkte der Produkte zu einer Verringerung der Ausbeute führen.

Den anderen Weg stellt die Alkylierung mittels MeLi dar. Diese erfolgt ebenfalls regioselektiv und ist als Übersicht in Abbildung 51 gezeigt.

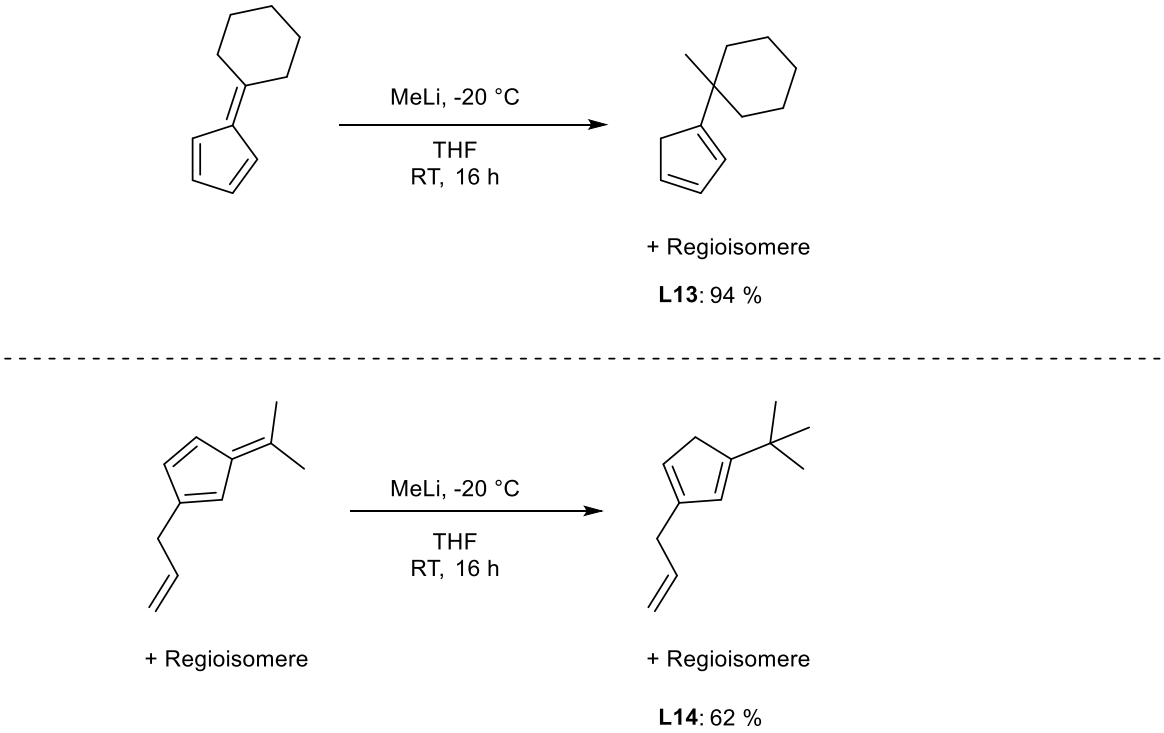


Abbildung 51: Methylierung der Fulvene zu den Regioisomerengemischen von **L13** und **L14**.

Eine unmittelbare Umsetzung der Produkte oder eine kurzzeitige Lagerung bei niedriger Temperatur ist zu empfehlen, um der leichten Flüchtigkeit und einer Dimerisierung entgegenzuwirken.[179] Die erhaltenen Regioisomerengemische müssen nicht voneinander getrennt werden, da in der folgenden Metallierung dasselbe Anion entsteht. Diese erfolgt mittels *n*BuLi bei -78 °C, sodass im Anschluss eine Lösung aus $TiCl_4$ in Et_2O oder THF tropfenweise hinzugegeben werden kann. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation können die Titanocendichloride als rote Feststoffe isoliert werden.

Ein Überblick der Zusammenarbeit mit *Krebs* und *Weißbarth* ist in der folgenden Abbildung verbildlicht.

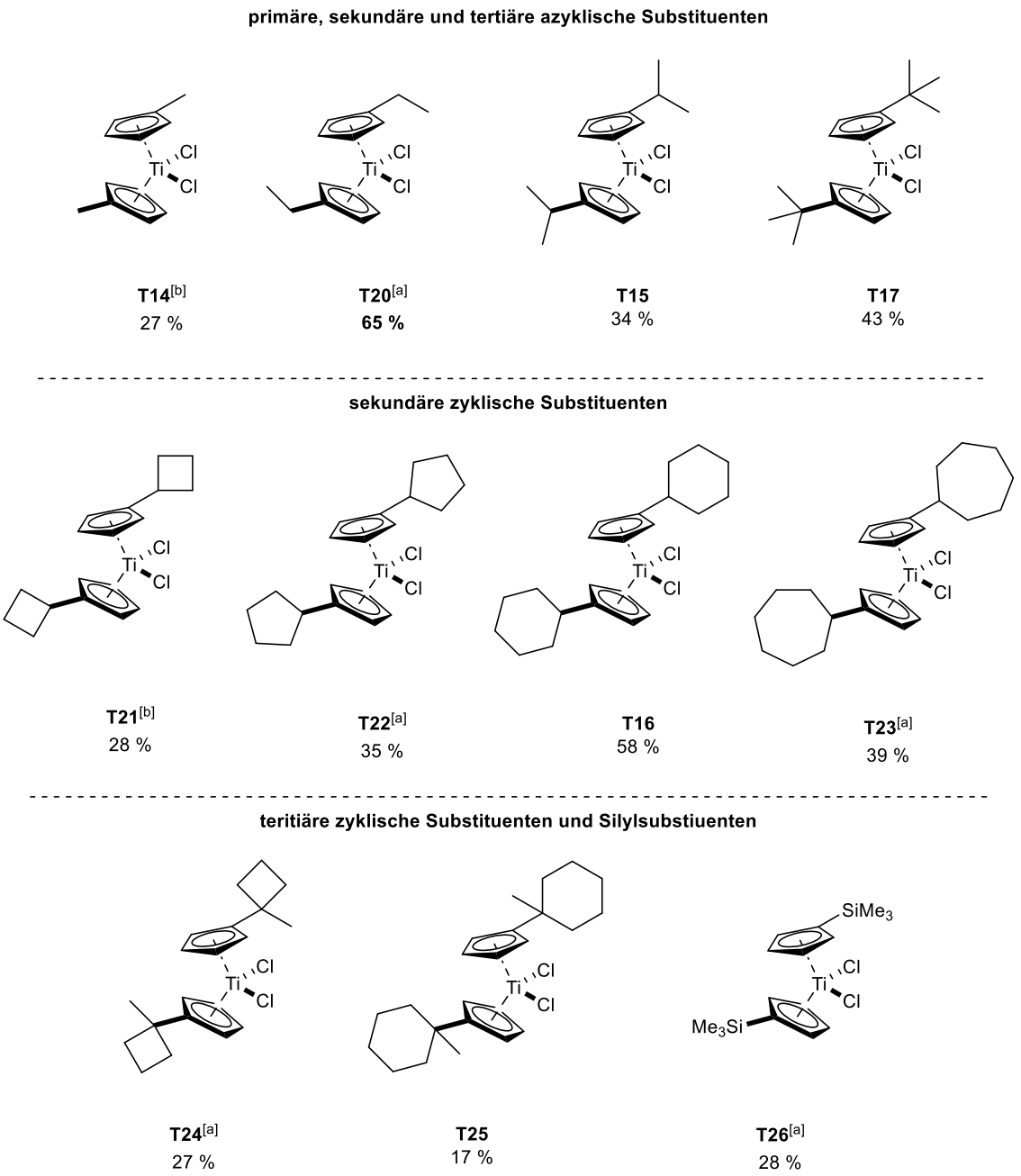


Abbildung 52: Übersicht der hergestellten Titanocendichloride **T14-T26**; [a] Synthese durch *Krebs*;[172] [b] Synthese durch *Weißbarth*.[157]

3.7.2 Synthese gemischt substituierter Titanocendicamphersulfonate

Diese können dann mit beiden Enantiomeren der Camphersulfonsäure umgesetzt werden, um weitere Titanocendicamphersulfonate zu erhalten und charakterisieren zu können.[159] Ein Überblick der verschiedenen Substituenten ist in Abbildung 53 gezeigt.

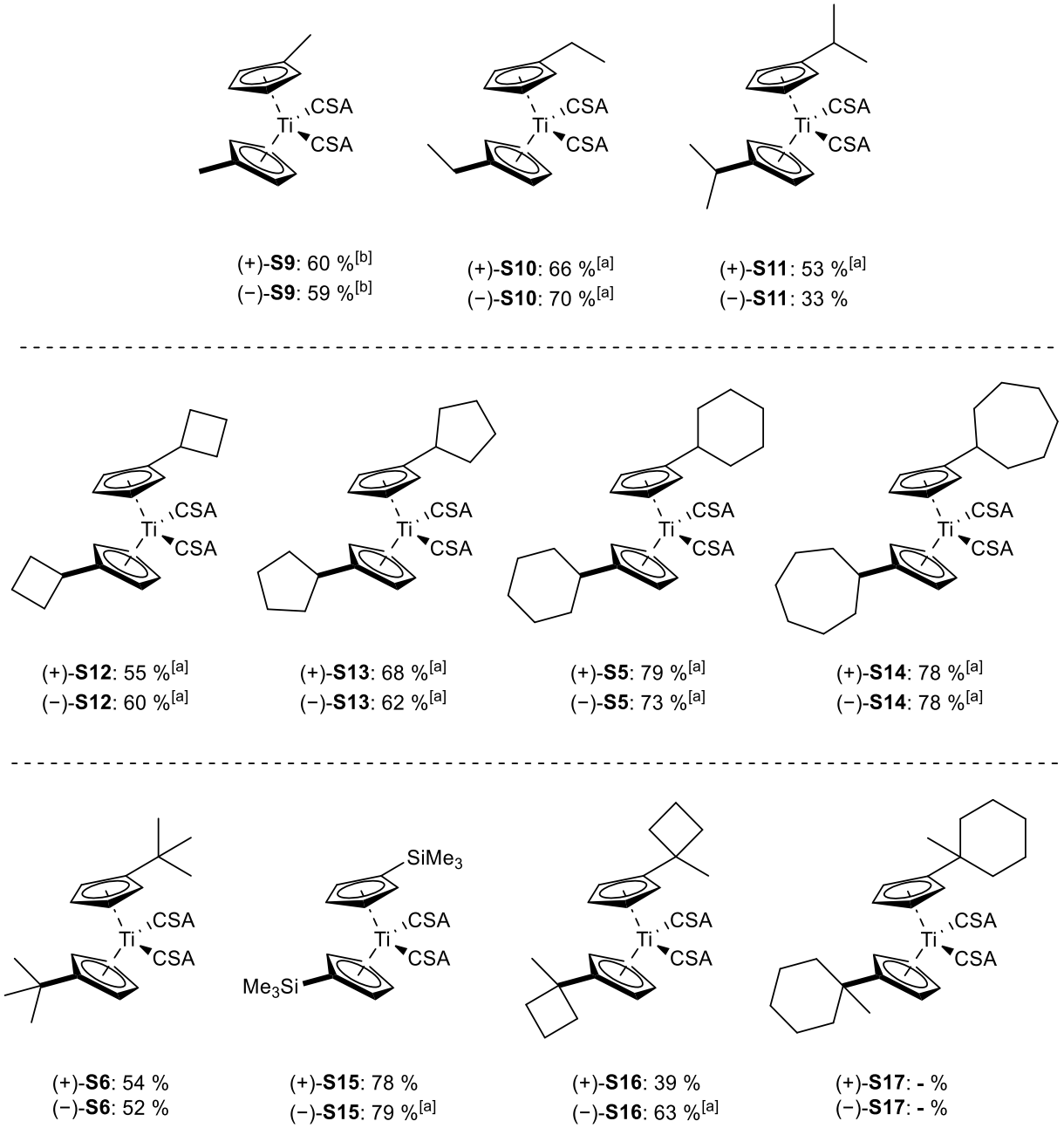


Abbildung 53: Übersicht der hergestellten Titanocendicamphersulfonate; (+) und (−) beziehen sich auf das eingesetzte H-CSA-Enantiomer; [a] Synthese durch *Krebs*;[172] [b] Synthese durch *Weißbarth*.[157]

Interessanterweise scheint ein größerer Substituent einen in der Regel positiven Effekt auf die Ausbeute zu haben. Dies lässt sich durch die schlechtere Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln

wie Et_2O erklären, die zum Waschen der erhaltenen Komplexe verwendet werden und somit weniger Verlust beim Filtrieren nach sich ziehen. Des Weiteren haben die diversen sterischen Hinderungen keinen signifikanten Einfluss auf die Darstellbarkeit der Komplexe. Lediglich **S17** lässt sich auch nach wiederholten Versuchen nicht synthetisieren. Es ist zu vermuten, dass die Ligandensphäre des Titans nicht ausreichend groß ist, um die Abstoßungen zwischen zwei CSA-Resten, Methyl- und Cyclohexylrückgrat zu überwinden.

Dennoch ist festzuhalten, dass alle vorliegenden Komplexe lediglich einen Signalsatz im ^{13}C-Spektrum aufweisen und kann somit als weitere Bestätigung der gegenionengesteuerten Kontrolle der Konformation gewertet werden.

3.7.3 Vergleich der Kristallstrukturen

Bei Betrachtung mehrerer Kristallstrukturen fällt jedoch auf, dass die absolute Konfiguration am Ti nicht mit der absoluten Konfiguration der Camphersulfonsäure korreliert. Eine Auswahl ist in Abbildung 54 zu sehen.

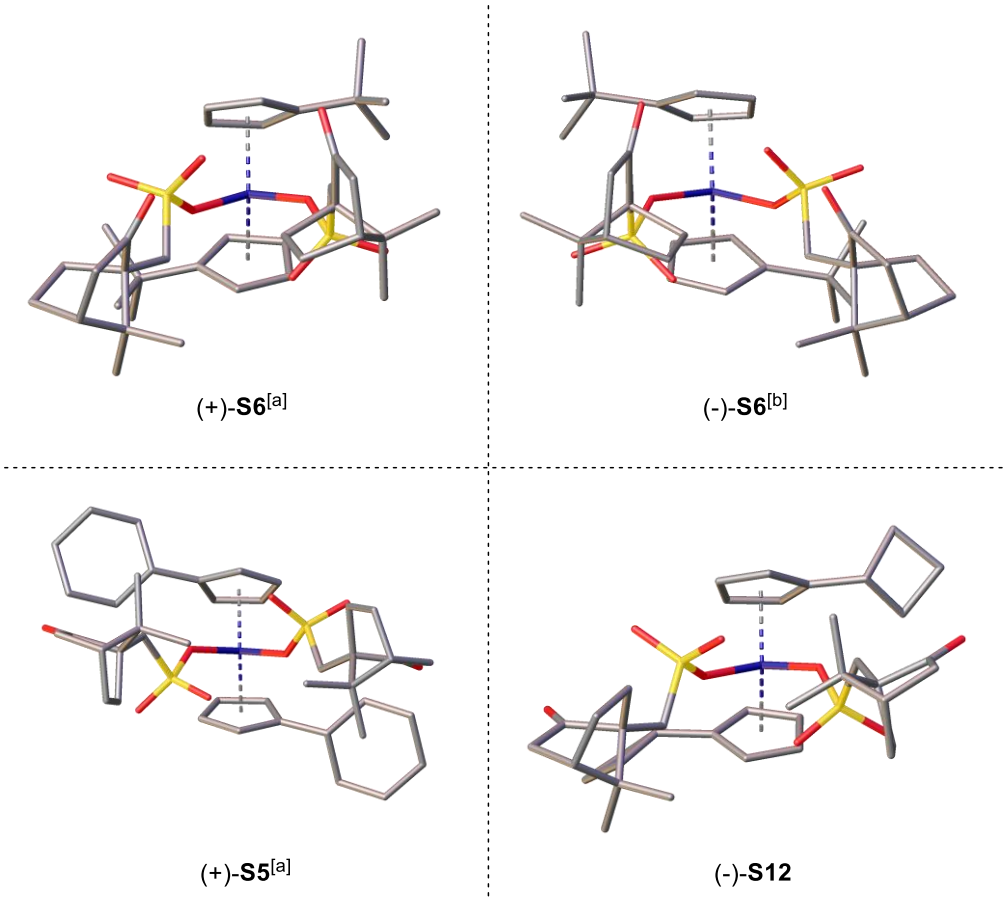


Abbildung 54: Vergleich Kristallstrukturen; [a] erhalten von *Weißbarth*;[157] [b] erhalten von *Krebs*.[172]

Beim Vergleich der beiden Kristallstrukturen von **S6** (oben) mit denen der sekundär zyklisch substituierten Titanocendicamphersulfonaten (+)-**S5** und (-)-**S12** (unten) fällt auf, dass die Anordnung der Substituenten invertiert ist. Dies ist zunächst unerwartet, aber bisher gab es kein Indiz darauf, dass die absolute Konfiguration nur vom Enantiomer der Camphersulfonsäure abhängt. Vielmehr scheinen weitere Effekte der Grund für diese Beobachtung zu sein.

Die erste Vermutung beruht auf dem höheren Substitutionsgrad des α-Kohlenstoffatoms der *tert*-Butylgruppen (oben). Aufgrund dieser stärkeren Wechselwirkung mit den CSA-Liganden interagieren diese anders als die sekundären Substituenten miteinander. Als Erklärung für die invertierte Konfiguration dient dann ein anderes Energieminimum beziehungsweise ein anderer Mechanismus zur Minimierung der Repulsion.

Dazu wurden erneut von *Hilche* die verschiedenen Diastereomere (+)-*(P)*-**S5** und (+)-*(M)*-**S5** und deren Dynamik mittels theoretischer Methoden untersucht (Abbildung 55).[158]

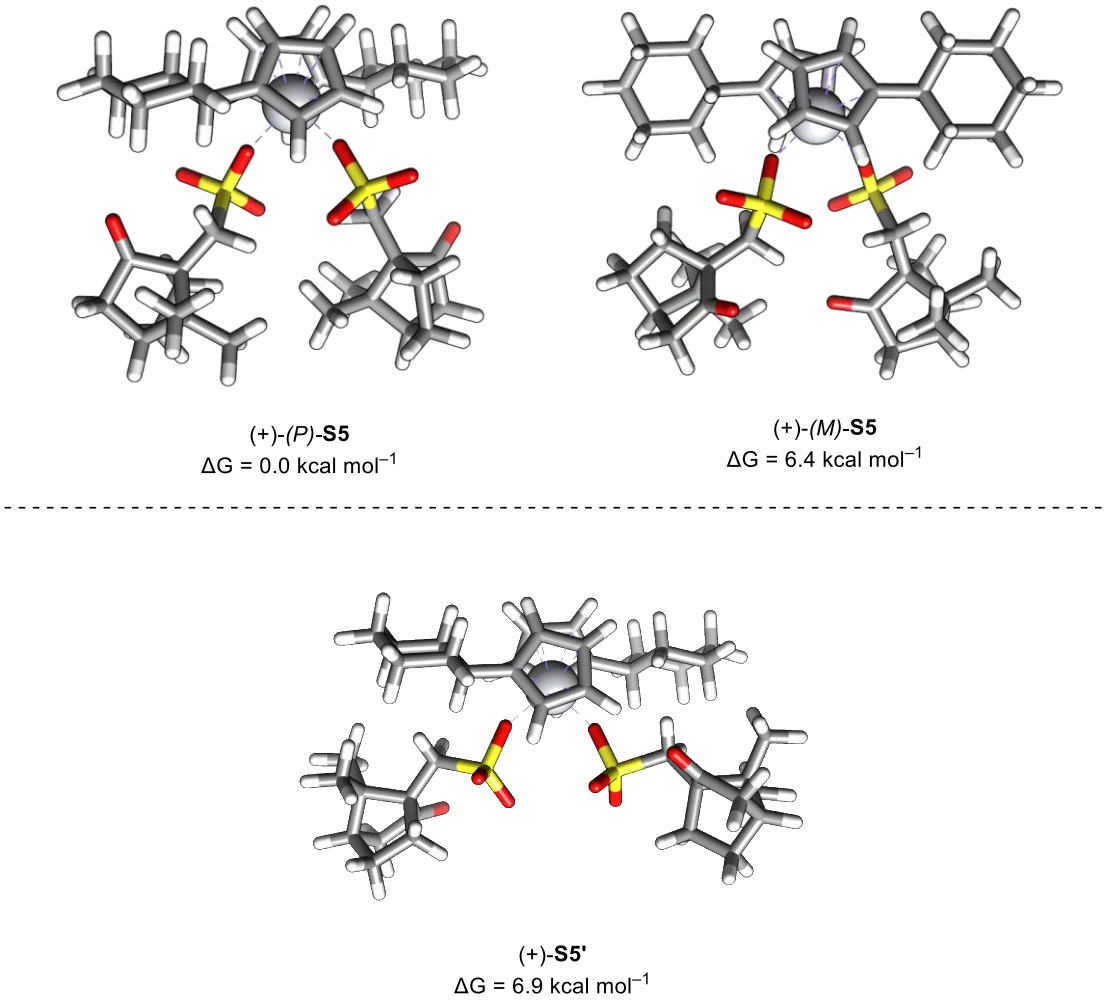


Abbildung 55: Rechnungen von *Hilche*;[158] Diastereomere (+)-*(P)*-**S5** und (+)-*(M)*-**S5** (oben), sowie Übergangsstruktur (+)-**S5**‘ (unten) in THF bei 298.15 K mit *Boltzmann*-Anteil > 3 %;

angegeben sind *Gibbs*-Energien; Präoptimierung der Geometrie durch GFN2-xTB [GBSA]; vollständige Optimierung PW6B95-D3/def2-TZVPP//B97-3c[DCOSMO-RS]-Niveau mit mRRHO-Näherung (GFN2-xTB[GBSA]) und Solvatationsenthalpie (DCOSMO-RS).[158,159]

Die Berechnung der energetisch niedrigsten Struktur von (+)-**S5** liefert ein übereinstimmendes Ergebnis mit der Kristallstruktur (vgl. Abbildung 54) und ist 6.4 kcal mol^{-1} stabiler als das Diastereomer (+)-*(M)*-**S5**. Analog zu der Umwandlung der *tert*-butylsubstituierten Titanocene aus Abbildung 45 erfolgt die Umwandlung der Diastereomere auch hier über Konformer (+)-**S5'** und liegt mit 16.4 kcal mol^{-1} in einer ähnlichen Größenordnung. Dies legt nahe, dass trotz des unterschiedlichen Substitutionsgrades am *α*-Kohlenstoffatom und damit unterschiedlichen absoluten Konfiguration im Kristall ein vergleichbarer Mechanismus zur Umwandlung angenommen werden kann.

Eine Reaktionspfadanalyse von *Hilche* inklusive Verfeinerung durch *Schnakenburg* liefert ähnliche Ergebnisse. Die Rotation der CSA-Liganden ist auch hier mit einer Barriere von 9.5 kcal mol^{-1} deutlich leichter als die Rotation der im Vergleich geringer substituierten Cp-Liganden (16.4 kcal mol^{-1}). Das Energiediagramm ist in Abbildung 56 gezeigt.

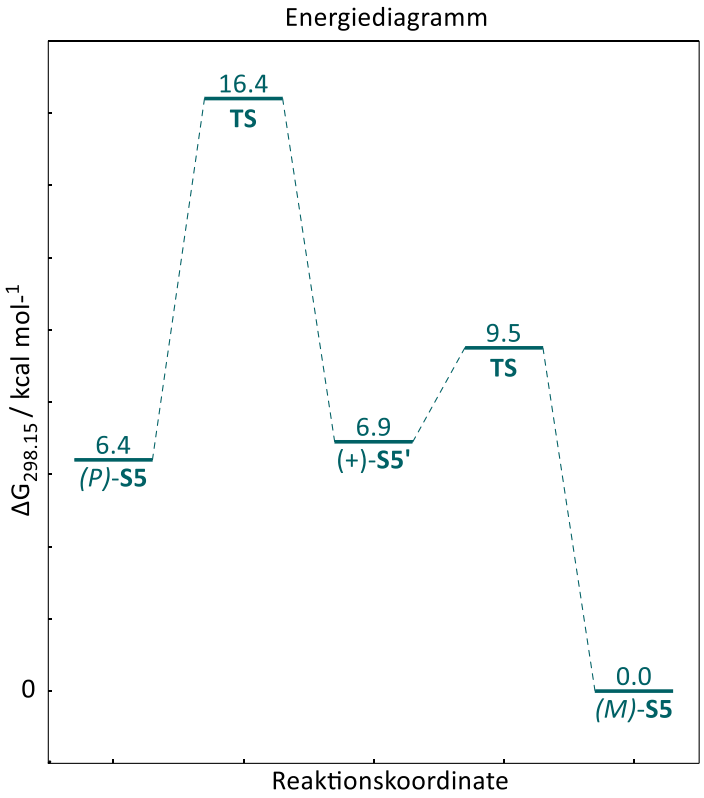


Abbildung 56: Energiediagramm für die Umwandlung von *(M)*- **S5** in *(P)*-**S5**.[159,175]

Die höchste Energiebarriere ist passenderweise etwas geringer als bei sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butylresten. Somit unterliegt auch diese dynamische Umwandlung der Diastereomere und

somit auch die selektive Bildung von **S5** thermodynamischer Kontrolle. Trotzdem bleibt ungeklärt, von welchen Faktoren die absolute Konfiguration abhängt.

3.7.4 Synthese gemischt substituierter Titanocendicamphersulfonate

Zur Überprüfung der Vermutung des Einflusses des *α*-Kohlenstoffatoms wurden Titanocendichloride synthetisiert, welche unterschiedliche Substitutionsmuster der Liganden besitzen (vgl. Abbildung 15, Gleiche Liganden mit unterschiedlichen Substituenten: $R_1 \neq R_2$, $L_1 = L_2$). In Zusammenarbeit mit *Krebs* wurden über die unten gezeigte Route mehrere Komplexe synthetisiert.[172] Die Ausbeuten der Zwischenschritte sind in Abbildung 57 oder in den angegebenen Quellen zu finden.

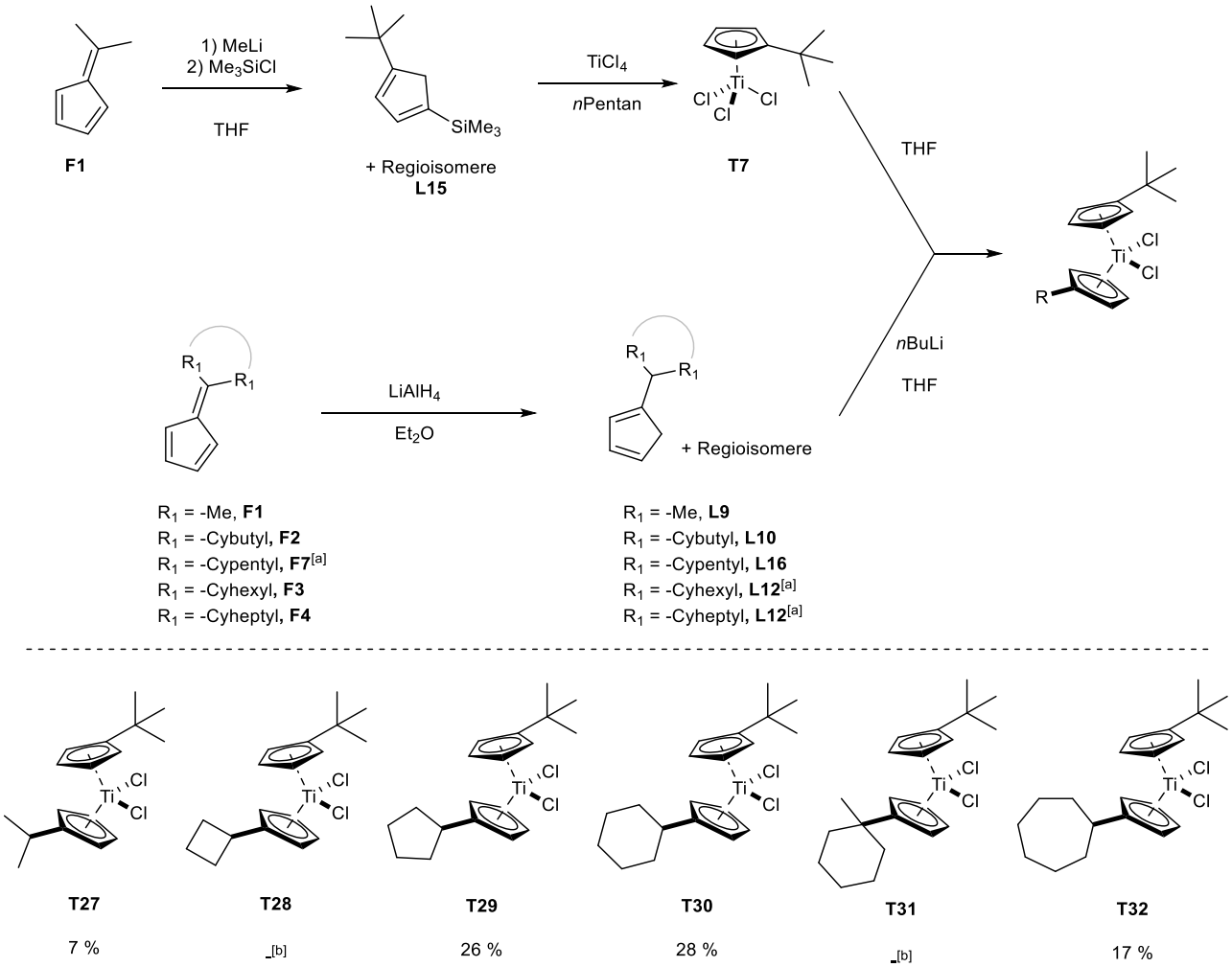


Abbildung 57: Route zur Synthese asymmetrisch substituierter Titanocendichloride (oben); erhaltene Titanocene (unten); [a] Synthese durch *Krebs*; [b] Aufreinigung nicht möglich, Verunreinigung durch **T17**.[172]

Es konnten noch weitere Liganden zur Synthese dieser Komplexe eingesetzt werden, jedoch nicht in sauberer Form isoliert werden. Ein Problem stellt die Größe des zweiten Rests im Vergleich zur *tert*-Butyl-Gruppe dar, denn zu geringe Unterschiede resultieren in erheblichen Aufreinigungsschwierigkeiten. Sowohl mehrmaliges Umkristallisieren oder Größenausschluss-Chromatographie erweisen sich als nur bedingt sinnvoll, sodass **T27** nur unter erheblichem Ausbeuteverlust gewonnen werden konnte. **T28** und **T31** können nur mit Verunreinigungen durch **T17** isoliert werden.

Das Schlüsselmolekül der Synthese stellt aufgrund der Labilität des Moleküls und des hohen Aufwands im Labor durch die komplette Synthese inklusive der Aufreinigungsschritte unter Schutzgas ohne Zweifel Halbsandwichkomplex **T7** dar, dessen Synthese in der folgenden Abbildung gezeigt ist.

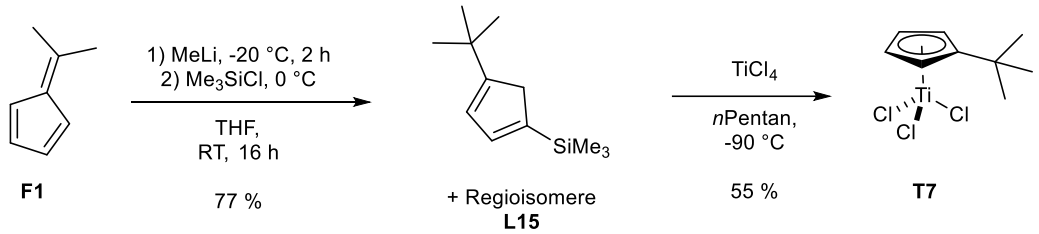


Abbildung 58: Synthese des Halbsandwichkomplexes **T7** ausgehend von Fulven **F1** über die Silylzwischenstufe **L15**.[159]

Dazu wird zunächst Fulven **F1** in einer *One-Pot*-Reaktion methyliert und anschließend mit TMSCl in das Regioisomerengemisch **L15** überführt. Bei einer Lagerung bei geringen Temperaturen von bis zu -30 °C wird eine bräunliche Verfärbung der Lösung beobachtet. Diese ist auf eine Zerfallsreaktion oder Dimerisierung zurückzuführen und dieses Problem wird durch die frische Destillation des Cyclopentadienylsilans **L15** vor der Verwendung umgangen.

Die anschließenden Metallierung erfolgt bei niedrigen Temperaturen, um die schlagartige Reaktion zu verlangsamen. Auch bei der Aufreinigung des Komplexes wird permanent unter Schutzgas gearbeitet, um der Dimerisierung und Zersetzung von **T7** entgegenzuwirken und in einer *Glove*-Box sauerstoff- und wasserfrei gelagert.

Der Halbsandwichkomplex **T7** wird dann mit den entsprechenden Liganden zu den asymmetrisch substituierten Titanocendichloriden **T31** umgesetzt und ist exemplarisch in der folgenden Abbildung gezeigt.

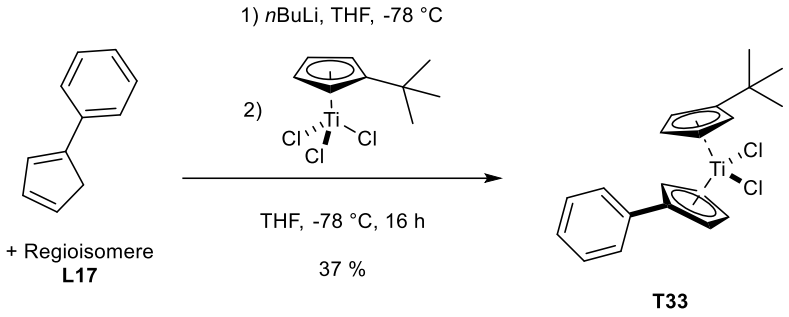


Abbildung 59: Synthese des gemischt substituierten Titanocendichlorids **T33**.[159]

Ein wesentlicher Bestandteil der Aufarbeitung besteht in der Abtrennung der einheitlich substituierten Titanocendichloride wie im Fall von **T27** das doppelt *tert*-Butyl-substituierte Titanocen **T17** sowie **T15** mit zwei *iso*-Propyl-Resten. Eine Aufreinigung mittels Umkristallisation ist nur teilweise erfolgreich, sodass auf Gelpermeations-Chromatographie zurückgegriffen werden muss, die aufgrund der geringen Größenunterschiede der Cyclopentadienylreste zu erheblichen Ausbeuteverlusten führt.

Durch eine solche Route konnte ebenfalls Titanocen **T35** von *Krebs* synthetisiert werden (Abbildung 60).

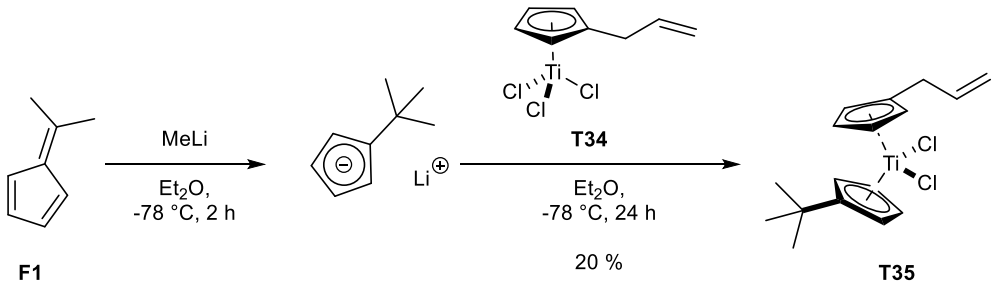


Abbildung 60: Synthese des gemischt substituierten Titanocens **T35** durch *Krebs*.[172]

Ebenso wäre die Route über den Halbsandwichkomplex **T7** denkbar mit dem Allyl-Cp-Liganden **L8**, da sich Halbsandwichkomplex **T34** jedoch bereits in der *Glovebox* des Arbeitskreises befand wurde auf diese Route zurückgegriffen.

Ein Teil dieser Familie der asymmetrisch substituierten Titanocendichloride konnte dann in die entsprechenden Dicamphersulfonat-Komplexe überführt werden. Die Ausbeuten sind in Abbildung 61 zu sehen.

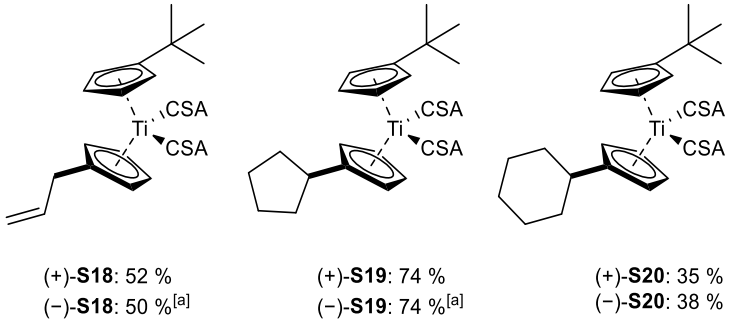


Abbildung 61: Erhaltene gemischt substituierte Titanocendicamphersulfonate; [a] Synthese durch *Krebs*.[172]

Zur Überprüfung der Erniedrigung der Symmetrie wird erneut NMR-Spektroskopie herangezogen. Das ^{13}C-NMR-Spektrum von (+)-**S19** ist in Abbildung 62 dargestellt.

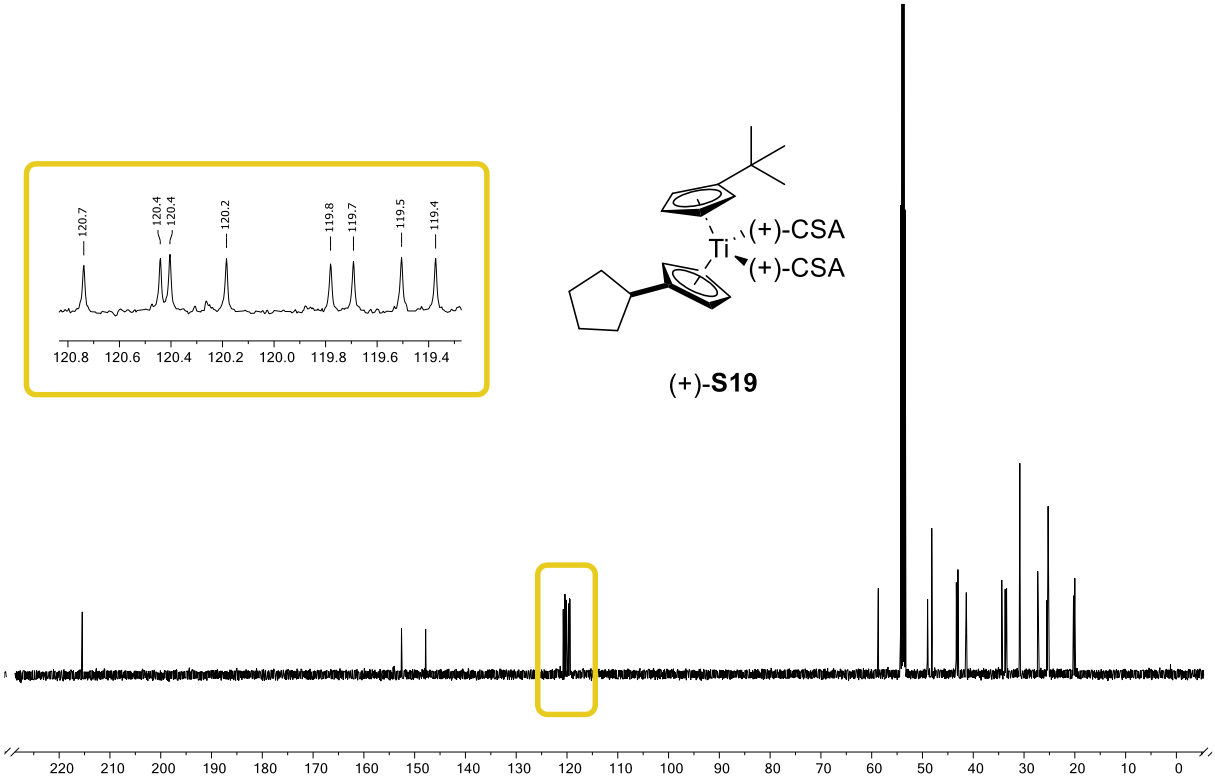
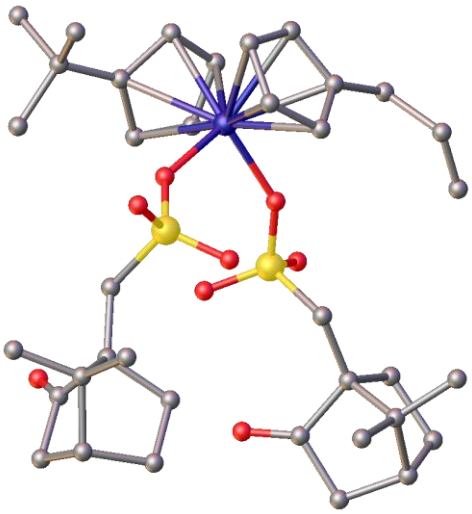


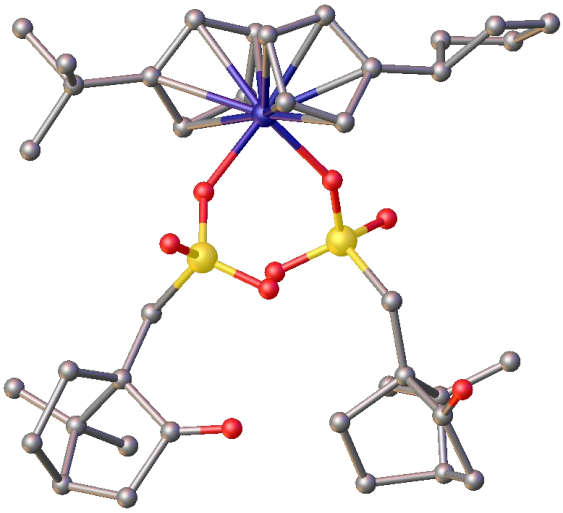
Abbildung 62: ^{13}C-NMR-Spektrum von (+)-**S19**; Bereich der Kohlenstoffatome des Cyclopentadienylliganden zur Übersicht hervorgehoben.

Im hervorgehobenen Bereich sind eindeutig acht individuelle Signale erkennbar, die mit den beiden Peaks im Bereich von 150 ppm zu zehn Signalen addiert werden können. Demzufolge ist jedes Kohlenstoffatom des Cyclopentadienylliganden aufgrund der unterschiedlichen chemischen Umgebung mit einem spezifischen Signal assoziiert.

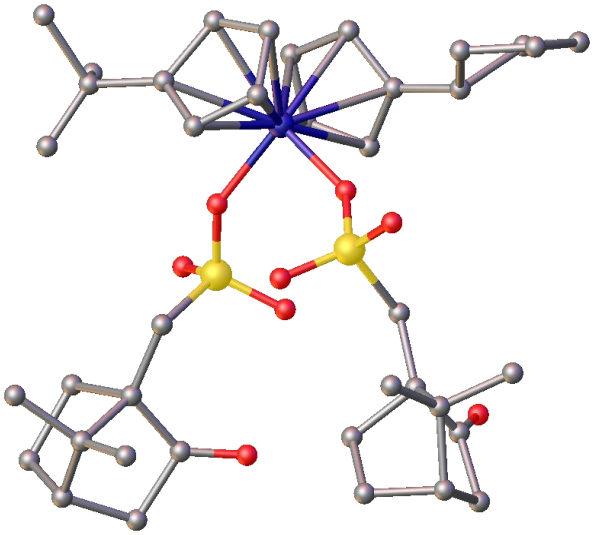
Diese Spektren erlauben jedoch keinerlei Aufschluss über die Dominanz der Substitution beziehungsweise die absolute Konfiguration der Komplexe. Zu diesem Zweck ist eine Betrachtung der jeweiligen Kristallstrukturen erforderlich (Abbildung 63).



(+)-**S18**



(+)-**S19**

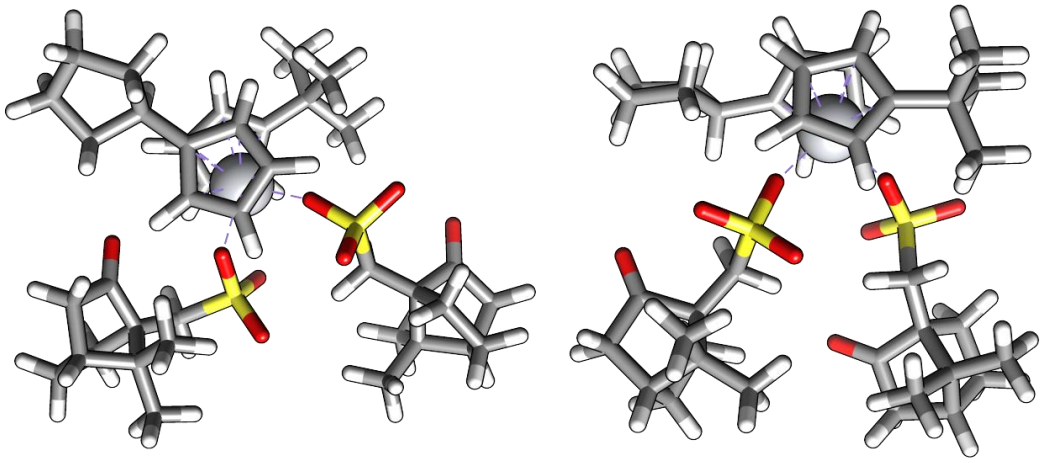


(−)-**S20**[a]

Abbildung 63: Kristallstruktur von (+)-**S18** (oben); Kristallstrukturen von (+)-**S19** und (-)-**S20** (unten); [a] erhalten von *Krebs*.[172]

Die Anordnung der Kristallstrukturen ist vergleichbar mit den bisher gezeigten. Allerdings kristallisiert (+)-**S18** in Raumgruppe $2_{1/n}$ und gibt aufgrund der vorhandenen Spiegelebene folglich wenig Aussagekraft. Anders sieht dies bei den beiden unteren Strukturen aus. Diese besitzen die gleiche absolute Anordnung wie ihre *tert*-Butyl-Analoga und bestätigen dementsprechend die Annahme, dass der höher substituierte Cp-Ligand die Konformation

vorgibt. Diese Beobachtung wird durch DFT-Rechnungen bestätigt und sind in Abbildung 64 gezeigt.



(-)-*(P)*-**S5**
ΔG = 0.0 kcal mol^{-1}

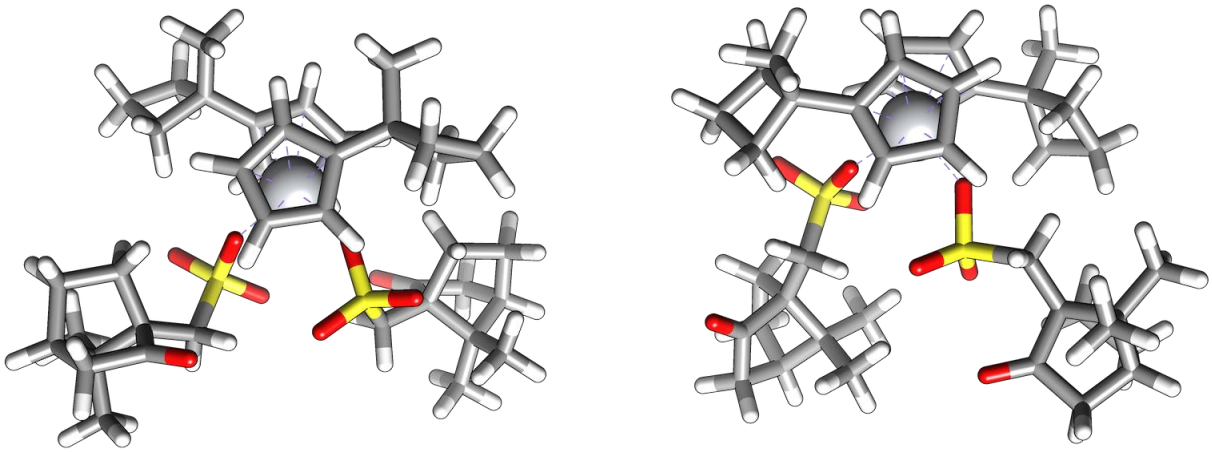
(-)-*(M)*-**S5**
ΔG = 4.7 kcal mol^{-1}

Abbildung 64: Rechnungen von *Hilche*;[158] Diastereomere (-)-*(P)*-**S5** und (-)-*(M)*-**S5** in THF bei 298.15 K; angegeben sind *Gibbs*-Energien; durch 52GFN2-xTB [GBSA]; Geometrie BP97-3c-[DCOSMO-RS(THF)]/def2-TZVP; Single-point-Energien: PW6B95-D3/def2-TZVPP; RRHO: GFN2-xTB; G_{solv}: COSMO-RS.[159]

Erneut ist die *(P)*-Konfiguration präferiert und ist um 4.7 kcal mol^{-1} stabiler als ihr *(M)*-Analoga. Dieser Energieunterschied der Diastereomere ist vergleichbar mit dem beobachteten Wert bei zwei *tert*-Butyl-Resten mit 4.3 kcal mol^{-1} (vgl. Abbildung 39). Die Ergebnisse decken sich mit den erhaltenen Kristallstrukturen.[159]

3.7.5 Packungseffekte im Kristall

Für die erhaltenen Kristallstrukturen und theoretischen Rechnungen stimmt die absolute Konfiguration am Titanzentrum überein. Somit ist die absolute Konfiguration für all diese Komplexe im Rahmen unserer Beobachtungen konsistent. Lediglich bei Komplex **S16** ist dies nicht der Fall. Die theoretische Betrachtung durch *Hilche* liefert erneut das bevorzugt gebildete Diastereomer, zu sehen in Abbildung 65.[158]



(+)-*(P)*-**S16**

$\Delta G_{298.15}$ = 0.0 kcal mol^{-1}

(+)-*(M)*-**S16**

$\Delta G_{298.15}$ = 2.9 kcal mol^{-1}

Abbildung 65: Rechnungen von *Hilche*;[158] Diastereomere (+)-*(P)*-**S16** und (+)-*(M)*-**S16** in THF bei 298.15 K; angegeben sind *Gibbs*-Energien; durch 52GFN2-xTB [GBSA]; Geometrie BP97-3c-[DCOSMO-RS(THF)]/def2-TZVP; Single-point-Energien: PW6B95-D3/def2-TZVPP; RRHO: GFN2-xTB; G_{solv}: COSMO-RS.[159]

Es ist ersichtlich, dass durch ΔG = 2.9 kcal mol^{-1} die *(P)*-Konfiguration bevorzugt wird und damit ausreichend sein sollte für eine eindeutige Struktur. Zu beachten sind allerdings erneut die Unterschiede zwischen starrem Festkörper und der Dynamik der Komplexe in Lösung.

Bei genauerer Betrachtung der Kristallstruktur von (+)-**S16** fällt auf, dass die Einheitszelle aus vier Molekülen des Titanocens besteht, wovon zwei dieser die *(P)*-Konfiguration aufweisen und die anderen beiden die unerwartete *(M)*-Konfiguration einnehmen. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen liefert eine Studie von *Day*.[180] Schwache intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Molekülen benachbarter Einheitszellen werden als Grund für unterschiedliche Strukturen im Festkörper im Gegensatz zu dem globalen Minimum in der Gasphase genannt. Diese Packungseffekte können Energieunterschiede von bis zu 4.8 kcal mol^{-1} bei organischen Molekülen überkommen.

Im energetisch plausiblen Bereich von Wasserstoffbrückenbindungen gibt es solche Interaktionen in der Kristallstruktur von (+)-**S16** nur bei Molekülen gleicher Konformation und es kann deswegen davon ausgegangen werden, dass dieses Phänomen auch bei metallorganischen Komplexen beobachtet werden kann.

Ein Ausschnitt der Kristallstruktur ist in Abbildung 66 gezeigt, bei denen beobachtete Wechselwirkungen durch gepunktete Linien eingezeichnet sind.

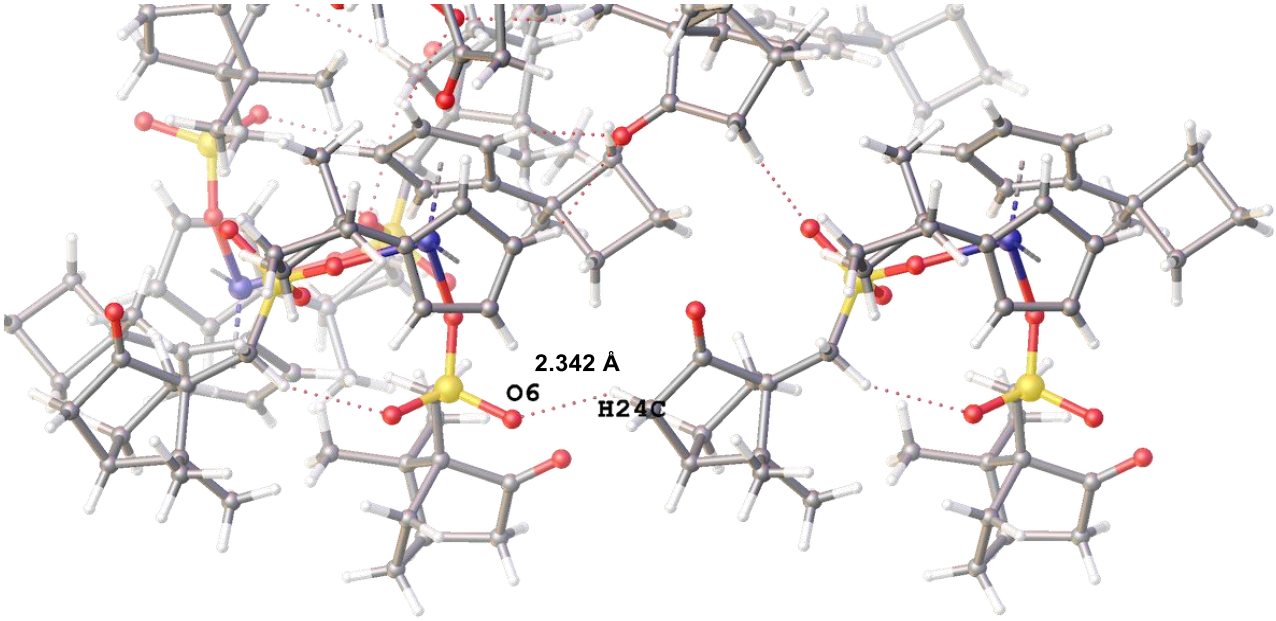


Abbildung 66: Ausschnitt der Kristallstruktur zweiter Moleküle (+)-*(M)*-**S16** von benachbarten Einheitszellen der Kristallstruktur von (+)-**S16**; kürzeste CH–O-Wasserstoffbrückenbindung zwischen O6 und H24C von 2.342 Å hervorgehoben.[159]

Am häufigsten treten Interaktionen zwischen Carbonyl- oder Sulfonatsauerstoff- und Wasserstoffatomen auf. Die relevanten Abstände reichen von 2.60 zu 2.34 Å und sind damit kürzer als die Summe der *van-der-Waals*-Radien (2.72 Å), was als Grenzwert für die Auflistung in der folgenden Tabelle genutzt wird. Außerdem sind die Abstände der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung *d*(C–O) angegeben und liegen im erwarteten Bereich von 3 bis 4 Å.[181]

Die kürzeste und demnach stärkste Wechselwirkung von 2.342 Å liegt zwischen O6 und H24C und ist in Abbildung 66 hervorgehoben. *Scheiner* gibt für Peptide Bindungsstärken im Bereich von 2 – 4 kcal mol^{-1} an, die je nach verwendeter theoretischer Methode variieren.[182] Aus Forschungen an Enzymen und Wirkstoffen ist bekannt, dass solche mittelstarken Wasserstoffbrückenbindungen in diesen Bereichen bereits erhebliche Effekte auf Struktur und Wirkungsweise haben können.[183]

Tabelle 5: Bindungslängen d(CH–O) intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen aus Kristallstrukturdaten. Differenz von Van-der-Waals-Längen Δd(vdW) und Atomabstände d(C—O) der diastereomerenreinen Interaktionspaare von (+)-**S16**.[159]

Interaktionspaar	Atom 1	Atom 2	d(CH–O) / Å	Δd(vdW) / Å	d(C–O) / Å
(+)-*(P)*-**S16** Paar	O4A	H2C	2.35	-0.37	3.057
	H13A	O7C	2.356	-0.364	3.22
	H5A	O8C	2.41	-0.31	3.205
	H4A	O4C	2.427	-0.293	3.249
	H12A	O4C	2.464	-0.256	3.366
	O8A	H3C	2.512	-0.208	3.42
	O3A	H14C	2.535	-0.185	3.183
	H20L	O7C	2.55	-0.17	3.28
(+)-*(M)*-**S16** Paar	H24C	O6	**2.342**	-0.378	3.186
	H4	O4B	2.372	-0.348	3.151
	O6B	H25B	2.399	-0.321	3.187
	H12	O4B	2.434	-0.286	3.345
	O2	H24F	2.469	-0.251	3.439
	O6	H13B	2.528	-0.192	3.437
	H13	O7B	2.558	-0.162	3.297
	H9A	O8B	2.591	-0.129	3.3
	H5	O8B	2.598	-0.122	3.29

Für das Paar aus zwei *(P)*-konfigurierten Titanocenen liegen acht Kontakte pro Einheitszelle vor und neun Wechselwirkungen für das *(M)*-konfigurierte Paar. Diese stabilisierenden Wechselwirkungen sollten also den energetischen Unterschied der Diastereomere verringern und somit liegen (+)-*(P)*-**S16** und (+)-*(M)*-**S16** in ähnlichem Verhältnis im Festkörper vor. Diese Kristallpackungseffekte müssen demnach im Bereich von 2.9 kcal mol^{-1} liegen. Das Diastereomerenpaar weist die geringste Energiedifferenz aller betrachteten Titanocene auf und folglich wird dieses Phänomen lediglich hier und nicht bei den vorherigen Komplexen beobachtet. Die Invertierung der absoluten Konfiguration im Falle von (+)-**S16** widerspricht der Theorie also in keiner Weise, sondern zeigt eindrucksvoll die vielfältigen Einflüsse auf Struktur oder Selektivität und die Verknüpfung dieser in der Chemie.

3.8 Zusammenfassung der gegenionengesteuerten Kontrolle der Konformation von Titanocenen

Im Vergleich zu etablierten Methoden der Synthese von chiralen und enantiomerenreinen Titanocenen stellt das hier vorgestellte Konzept eine exzellente Alternative dar. Bei der Synthese anderer chiraler Titanocene, wie beispielsweise dem *Kagan*-Komplex, muss der Ligand zuerst enantiomerenrein hergestellt werden. Dies zieht eine Verdopplung der linearen Syntheseschritte nach sich, falls beide Enantiomere hergestellt werden sollen.[109]

Die Synthese von *ansa*-Titanocenen, wie dem *Brintzinger*-Komplex, ist modularer. Allerdings hat auch dies Nachteile, denn Zwischenstufen werden zunächst als Mischung dreier Stereoisomere erhalten und sind vorerst achiral. Durch Verfahren können die unterschiedlichen Isomere voneinander getrennt werden.[107]

Diese fundamentalen Nachteile können durch das neuartige Konzept der gegenionengesteuerten Kontrolle der Konformation und Konfiguration überwunden werden. Vergleichbar mit dem Konzept der ACDC werden dabei chirale Anionen zur Kontrolle der Konformation eingesetzt.[145] Die Rotation achiraler Titanocendichloride um die (C_5H_4R)-Ti-Achse wird durch die Einführung von Camphersulfonsäure CSA unterdrückt. Beide Enantiomere der Säure sind zu geringen Preisen kommerziell erhältlich und können effizient im letzten Schritt der Synthese eingeführt werden. Diese modulare Syntheseroute kann vollständig auf das Abtrennen von ungewollten Stereoisomeren und die aufwendige Synthese chiraler Liganden verzichten.

In Zusammenarbeit mit *Krebs* und *Weißbarth* konnte eine große Auswahl an verschiedenen $(C_5H_4R)_2Ti(CSA)_2$ synthetisiert, charakterisiert und analysiert werden. NMR-spektroskopische Untersuchungen schließen das Entstehen von Diastereomerengemischen aus. Die Kristallstrukturen liefern einen ausgezeichneten Überblick über die räumliche Struktur dieser Komplexe. Dabei zeigen alle untersuchten Komplexe übereinstimmende Eigenschaften unabhängig von Substitutionsgrad des Liganden. Unterstützt durch hervorragende theoretische Berechnungen von *Hilche* können neue Erkenntnisse über die Dynamik der Titanocene gewonnen werden. Erhaltene freie Enthalpien zeigen, dass die diastereoselektive Bildung der Komplexe thermodynamischer Kontrolle unterliegt. Außerdem kann der Einfluss der Ligandensubstitution auf die absolute Konformation aufgeklärt werden und ungewöhnliche Wasserstoffbrückenbindungen (C-H···O=S) als Ursache für Isomerisierungen im Festkörper identifiziert werden.[159]

4. Bedeutung von Stickstoff und Stickstoffheterozyklen für das menschliche Leben

4.1 Stickstoff

Stickstoff ist das 7. häufigste auf der Erde vorkommende Element.[184] Die Luft, die wir tagtäglich atmen besteht zu etwa 78 Vol.-% aus N_2.[185] Ironischerweise rührt daher aber auch der deutsche Name, denn das Atmen von reinem Stickstoff sorgt für das Ersticken von Lebewesen oder durch die Verdrängung von Luft zur Erlöschung einer Flamme. Trotzdem zählt Stickstoff neben Sauerstoff, Wasserstoff, Phosphor und Kohlenstoff zu den grundlegenden Elementen des Lebens.[186] Aminosäuren, Peptide, und Nukleinbasen sind wortwörtlich in unserem Leben verankert und Stickstoff macht etwa 2 w% des menschlichen Körpergewichts aus.[184]

Die Bedeutung geht aber noch darüber hinaus. Das inerte Gas dient als Schutzgas bei sauerstoffempfindlichen Substanzen wie Chemikalien oder Lebensmitteln, in flüssiger Form als Kältemedium in Kryogeräten und als Reifengas für Flugzeuge.[187] Die Aufrechterhaltung der Kühlkette und damit der Haltbarkeit von Lebensmitteln sowie deren weltweiter Transport sind von zentraler Bedeutung in einer globalisierten Gesellschaft.

Auch die Umwandlung des inerten elementaren Gases in eine reaktivere Form ist von enormer Bedeutung. Die sogenannte *Stickstofffixierung* beschreibt damit den ersten Schritt des Stickstoffkreislaufes.[188]

4.2 Ammoniak

Ammoniak spielt dabei eine zentrale Rolle und ist eine Grundchemikalie, dessen Gewinnung einen der historisch tragischsten, aber auch gegenwärtig bedeutsamsten chemischen industriellen Prozessen darstellt. Der *Haber-Bosch*-Prozess (s. Abbildung 67) ist ein Verfahren, bei dem Stickstoff und Wasserstoff in Ammoniak umgewandelt werden.

$$N_2 + 3\,H_2 \xrightarrow[\text{150 - 250 bar, 400 - 450 °C}]{\text{heterogener Fe-Katalysator}} 2\,NH_3$$

Abbildung 67: Industrielle Herstellung von Ammoniak nach dem *Haber-Bosch*-Verfahren.[189]

Klassischerweise geschieht dies bei hohen Temperaturen und Drücken und unter Verwendung eines heterogenen Eisen-Katalysators.[190] Dieser katalytische Prozess stellt 96 % der heutigen

Ammoniakproduktion dar und besitzt mit beträchtlichem Abstand den größten Anteil an der technischen Stickstofffixierung.[191]

70 %[192] des produzierten Ammoniaks wird in Dünger inkorporiert und korreliert damit mit dem rasanten Anstieg der Weltbevölkerung in den letzten hundert Jahren.[193] Es wird angenommen, dass ein Anteil zwischen 27 % und 48 % der Weltbevölkerung im letzten Jahrhundert nur durch diesen Prozess ernährt werden konnte.[194] Der exakte Einfluss des Ammoniaks bzw. des daraus synthetisierten Düngers ist aufgrund von besserer Maschinerie und Erntemethoden sowie gezielter Züchtung und Genmodifikationen vieler Nutzpflanzen jedoch schwer zu bestimmen. Trotz des voraussichtlichen Rückgangs des rasanten Anstiegs des globalen Bevölkerungswachstums wird die globale Ammoniak-Produktion 240 Mt aus dem Jahr 2024 in Zukunft voraussichtlich noch überschreiten.[195]

Auch wenn dieser Prozess für 1.2 %[196]des globalen CO_2-Austoßes und etwa 2 %[192] der globalen Energieproduktion verantwortlich ist, ist Ammoniak ein vielversprechender Hoffnungsträger als Energiespeicher in einer kohlenstofffreien Gesellschaft. Umfassende Studien legen nahe, dass die *on-demand*-Produktion von Wasserstoff aus Ammoniak (17.6 w% Wasserstoff)[191] in Kombination mit einer hohen Energiedichte eine echte Alternative zu fossilen Brennstoffen darstellt. Die Produktion von Ammoniak muss jedoch insgesamt grüner werden, um diesen Anforderungen zu genügen. Dies erfordert die Entwicklung weiterführender Katalysatoren, eine höhere Energieeffizienz durch mildere Bedingungen und verbesserte Trennverfahren sowie die Inkorporation alternativer nachhaltiger Energiequellen.[197,198] Erst dann ist eine Transformation der bisherigen Energielandschaft durch *grünen Ammoniak* denkbar.[191,198]

Ammoniak stellt ebenfalls eine der wichtigsten Basischemikalien zur Produktion von Arzneimitteln dar.[188] Dies liegt nicht unbedingt an der Inkorporation des Moleküls in den Wirkstoff, sondern an verschiedenen anderen Anwendungsmöglichkeiten während der Synthese oder durch häufige Umwandlungen in andere Basischemikalien wie Harnstoff und Salpetersäure.[199]

4.3 Stickstoffhaltige Arzneimittel

4.3.1 Prominente Beispiele

Nichtsdestotrotz ist der Anteil an Arzneimitteln, die mindestens ein Stickstoffatom enthalten mit 84 % sehr groß und die Durchschnittsanzahl des Atoms liegt bei 2.3 pro Arzneimittelmolekül.[200] Laut einer Studie aus dem Jahr 2014 enthalten 59 % der sogenannten niedermolekularen einzigartigen Arzneimittel *N*-basierte Heterozyklen.[200] Eine erneute Analyse der selben

Arbeitsgruppe 2024 ergab eine signifikante Zunahme auf etwa 82 %.[201] Dies unterstreicht die Relevanz dieser Motive in der Wirkstoffentwicklung und deutet auf einen potenziellen zukunftsweisenden Trend hin.[201] In speziellen Bereichen wie der Krebsforschung sind diese Zahlen sogar weitaus höher.[202] Stickstoffenthaltende Heterozyklen gelten unter anderem als vielversprechendste Kandidaten in Chemotherapien.[202,203]

Bereits in der Vergangenheit gibt es einige bedeutsame Wirkstoffe, die in der folgenden Abbildung gezeigt sind.

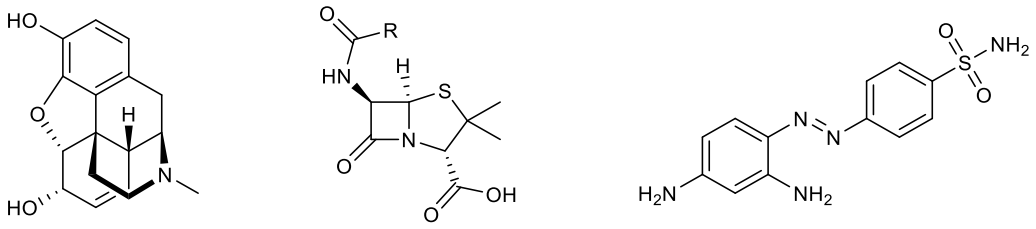


Abbildung 68: Struktur von (-)-Morphin (links); Grundstruktur der *Peniciline* (Mitte); Struktur von *Prontosil* oder *Sulfamidochrysoidin* (rechts).

Morphium (links) ist wohl eines der bekanntesten Medikamente und befindet sich auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO.[204] Im Jahr 1804 erfolgte die Erstisolierung der farblosen Kristalle durch *Sertürner*.[205] Zu diesem Zweck wurde eine heiße Lösung von Opium mit Ammoniak versetzt und anschließend mit Ethanol auskristallisiert. Die Substanz gilt als das erste in Reinform isolierte Alkaloid.[205] Es gehört zur Gruppe der stark wirkenden Opioide und ist aufgrund dessen nach *Morpheus*, dem griechischen Gott der Träume benannt.[206]

Im Jahr 1928 wurde durch den britischen Mediziner und Bakteriologen *Fleming* eine bedeutende Entdeckung gemacht: eine Schimmelpilz-Kolonie des Typs *Penicillium notatum* verhindert das Wachstum von Bakterien.[207] Die Untersuchung von *Chain* und *Florey* hinsichtlich des zugrunde liegenden Wirkungsprinzips dieses *β*-Lactams führte schlussendlich zur Isolierung und Strukturaufklärung des ersten Antibiotikums, *Penicillin* (Mitte).[208] Neben der medizinischen Nutzung und damit der Rettung unzähliger Leben gilt die Substanz als Pionier für die enorme Bedeutung von Antibiotika für Lebewesen.[209] Im Jahr 1945 wurde die Arbeit der drei Wissenschaftler mit dem Nobelpreis für die Entdeckung von Penicillin gewürdigt.[210] Diese Entdeckung markierte einen bedeutenden Meilenstein in der Geschichte der modernen Medizin.[210]

Im Jahr 1939 wurde *Domagk*, ein weiterer Pionier der medizinischen Forschung, mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.[211] Die Auszeichnung erfolgte in Anerkennung seiner Entdeckung der antibakteriellen Wirkung von *Prontosil* (rechts). Der renommierte Patho- und Bakteriologe ist bis heute Namensgeber für die Straße des Chemischen Instituts in Bonn. Dieser

Azofarbstoff aus der Gruppe der Sulfonamide zeigte besondere antibakterielle Wirkung bei Erkrankungen durch Streptokokken, Staphylokokken und Coli-Bakterien.[209]

4.3.2 Stickstoffheterozyklen

Neben diesen prominenten Beispielen gibt es weitere Stoffklassen wie Pyridine, Indole oder Morpholine und viele weitere in unzähligen Medikamenten.[201] Ein besonderer Fokus soll in diesem Kapitel auf zwei annelierten Heterocyclen liegen, bei dem im Vergleich zu Naphthalin zwei Kohlenstoffatome gegen Stickstoff am selben Aromaten ersetzt werden. Das Ergebnis sind drei verschiedene Isomere, welche 1887 unter dem Namen Quinazolinon zusammengefasst wurden.[212] Im Deutschen werden diese Strukturen als Chinazolin (engl. *quinazoline*) bezeichnet, aufgrund der Nähe zur englischen Sprache in der Wissenschaft werden verwandte Moleküle in dieser Arbeit aus dem Englischen eingedeutscht. Zwei dieser Isomere (Quinazolin und Quinoxalin) sind unter den 25 meisthäufigsten vertretenen Stickstoffhetereozyklen der in den USA zugelassenen Arzneimitteln zu finden.[201] Verwandte Strukturen wie Tetrahydroisoquinoline, Quinoline, Quinolin-2-one und Isoquinoline sind ebenfalls in dieser Liste zu finden.[201] Das Konstitutionsisomer Cinnolin nicht, wird jedoch der Vollständigkeit halber in der folgenden Darstellung ebenfalls abgebildet.

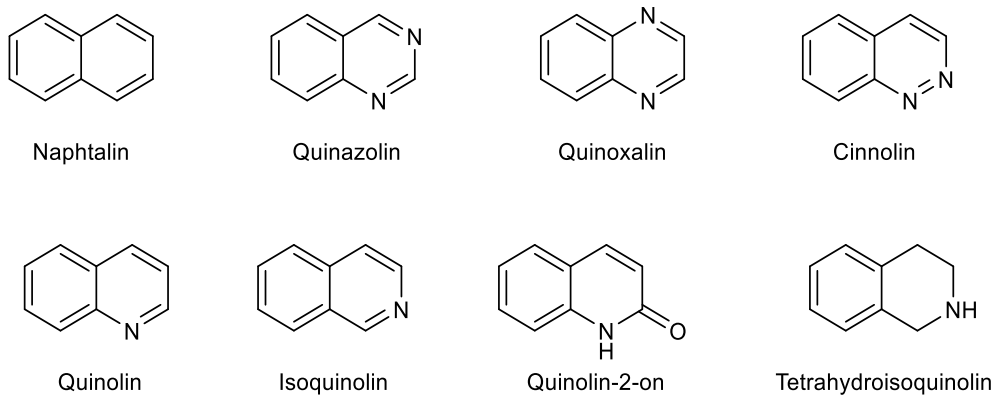


Abbildung 69: Strukturen der verschiedenen Heterozyklen.

All diese Moleküle weisen bis zu einem gewissen Grad biologische Aktivitäten auf und eine Auswahl der zugelassenen Medikamente in den USA aus den letzten zehn Jahren ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

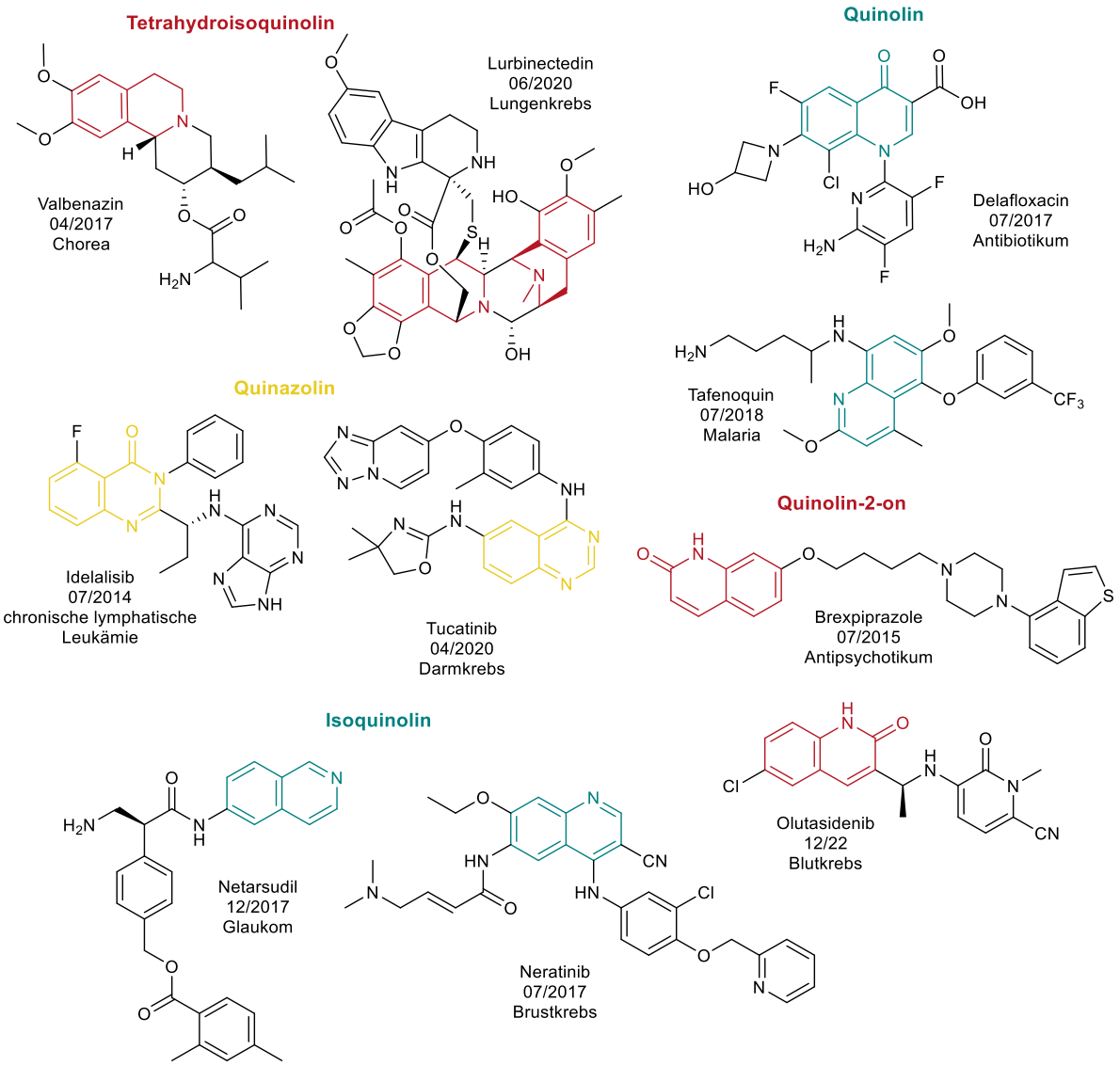


Abbildung 70: Auswahl an zugelassenen Arzneimitteln; *N*-Heterozyklen farblich hervorgehoben; Namen, Zulassungsdaten und medizinische Anwendungen neben den Strukturen angegeben.[201]

Zuletzt ist eine Tendenz hin zu höheren Molekularmassen und einer erhöhten chemischen Komplexität, insbesondere in Bezug auf die Integration von Heteroatomen, in diversen Anwendungsgebieten zu verzeichnen.[213,214] Dies verdeutlicht das Bestreben der Arzneimittelforschung, aufwendigere Verfahren und komplexere Strukturen zur Behandlung von Krankheiten zu entwickeln und zu testen.[201] Auf der anderen Seite wird die notwendige Anpassung zur Bekämpfung komplexerer Krankheiten und weiterentwickelter Krankheitserreger verdeutlicht. Neue biochemische Prozesse, aber eben auch chemische Reaktionen sind daher von hohem Interesse.[214]

4.4 Quinazolinone

Eine verwandte Stoffklasse der Quinazoline sind die Quinazolinone und bestehen ebenfalls aus einem Phenylring neben einer Pyrimidineinheit.[215] Sie entsprechen aber der oxidierten Form und es wird zwischen drei verschiedenen Oxidationsprodukten unterschieden, dessen Strukturen in Abbildung 70 dargestellt sind.

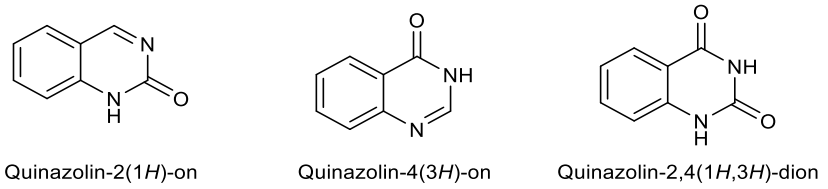


Abbildung 71: Strukturen der verschiedenen Quinazolinone.[215]

Quinazolinone sind Bestandteil von mehr als 150 natürlich vorkommenden Alkaloiden in verschiedenen Mikroorganismen, Tieren und Pflanzen.[215] Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem 4(*3H*)-Isomer und Quinazolinon wird im Folgenden als Synonym für dieses Isomer verwendet. Diese Strukturklasse ist ebenfalls biologisch aktiv und es wurden einige vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten in den letzten Jahren entdeckt, die auf eine ebenso vielversprechende Zukunft hindeuten.[215] Eine Auswahl an Pharmazeutika ist in Abbildung 72 gezeigt.

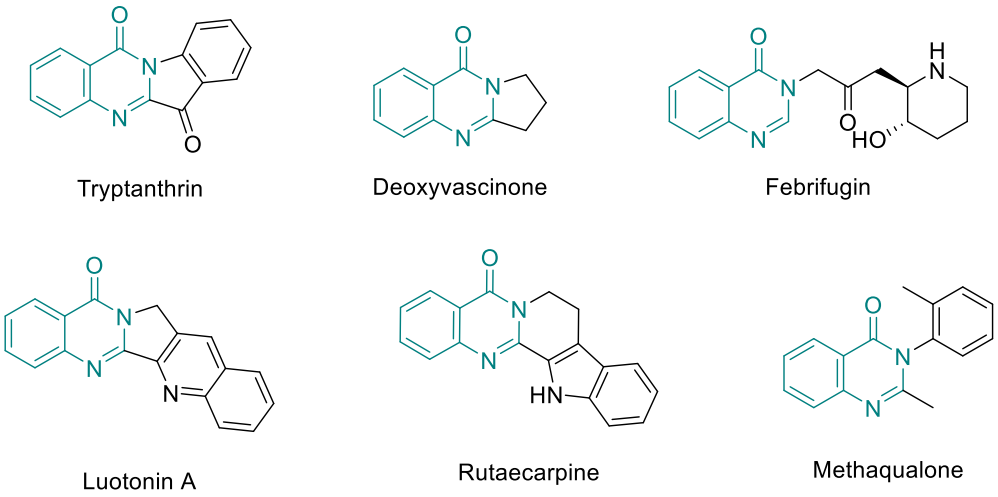


Abbildung 72: Auswahl an Arzneimitteln mit Quinazolinongrundgerüst (farblich hervorgehoben); Name und Anwendung unter Struktur angegeben.[215]

Tryptanthrin ist in vielen antiken Heilpflanzen enthalten und wurde erstmals 1879 durch Sublimation als gelbe Nadeln aus Indigo gewonnen. Dieses Alkaloid selber und viele Derivate werden in der modernen und traditionellen Medizin, insbesondere aufgrund entzündungshemmenden, antimikrobiellen, antioxidativen und antitumoralen Eigenschaften

vielfach angewendet. Es bietet außerdem erfolgsversprechende Ansätze in der Behandlung von Infektionen, Entzündungen und Krebs, um nur einige zu nennen.[216]

Die Anwendungsgebiete von *Desoxyvasinon* weisen eine hohe Ähnlichkeit zu den zuvor genannten auf, wobei der Naturstoff insbesondere bei Atemwegsbeschwerden Anwendung findet. Darüber hinaus werden verschiedene Substitutionsmuster des Aromaten in Studien als potenzieller Medikamentenkandidat in der Alzheimerforschung und schließlich zur Bekämpfung dieser Erkrankung erforscht.[217]

Febrifugin ist in der traditionellen Heilpflanze *Dichroa febrifuga* enthalten und besitzt in Asien eine lange Geschichte als Fiebersenkungsmittel.[218] Mitte des 20. Jahrhunderts wurde dieses Molekül mit hohen Erwartungen im Kampf gegen Malaria eingesetzt und bis heute ist kein resistenter Parasit bekannt. Allerdings verhinderten die extremen Nebenwirkungen einen Einsatz bei Menschen.[219]

Luotonin A ist ein natürlich vorkommendes menschliches DNA-Topoisomerase I-Gift[220] und wird außerdem als neuartiges antivirales und antifungales Reagenz eingesetzt.[221]

Rutaecarpine ist ein natürlich vorkommendes bioaktives Alkaloid, reduziert Magengeschwüre und wirkt entzündungshemmend.[222]

Methaqualon wurde in der Vergangenheit in vielen Ländern als Hypnotikum eingesetzt. Aufgrund des ausgeprägten Missbrauchs als Rauschmittel wurde es jedoch Ende des 20. Jahrhunderts vom Markt genommen.[223]

All diese Medikamente zeigen das breitgefächerte Anwendungsgebiet der Quinazolinone. Dank biologischer Studien können Rückschlusse auf die jeweiligen pharmazeutischen Wirkungen im Zusammenhang zur Struktur gezogen werden. Die sogenannte *structure-activity relationship* SAR ist in Abbildung 73 gezeigt.

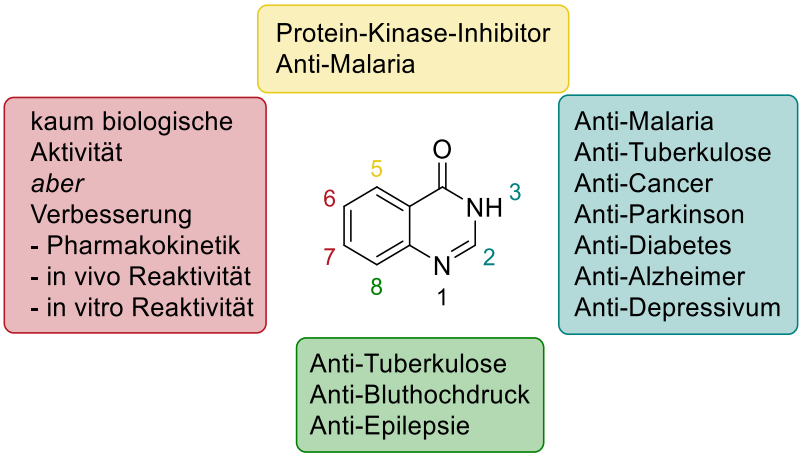


Abbildung 73: Biologische Aktivität von Quinazolinon nach Substitutionsmuster.[215]

Die Positionen 2 und 3 zeigen eine signifikant höhere biologische Aktivität, während die übrigen Positionen eine eher untergeordnete Rolle spielen. Der geringe Einfluss der Positionen 6 und 7 ist besonders interessant, um die oben genannten Eigenschaften des Arzneimittels gezielt nach Wunsch anzupassen, ohne dabei die intendierte Wirkung zu verändern. Es ist kaum verwunderlich, dass durch dieses bessere Verständnis das Interesse an dieser Grundstruktur steigt und immer mehr potentielle Arzneimittel in Studien untersucht werden. Demzufolge steigt die Anzahl der Veröffentlichungen mit *quinazolinone* im Titel kontinuierlich und erlebt besonders in den letzten 25 Jahren einen deutlicheren Anstieg, wie in Abbildung 74 zu sehen ist.

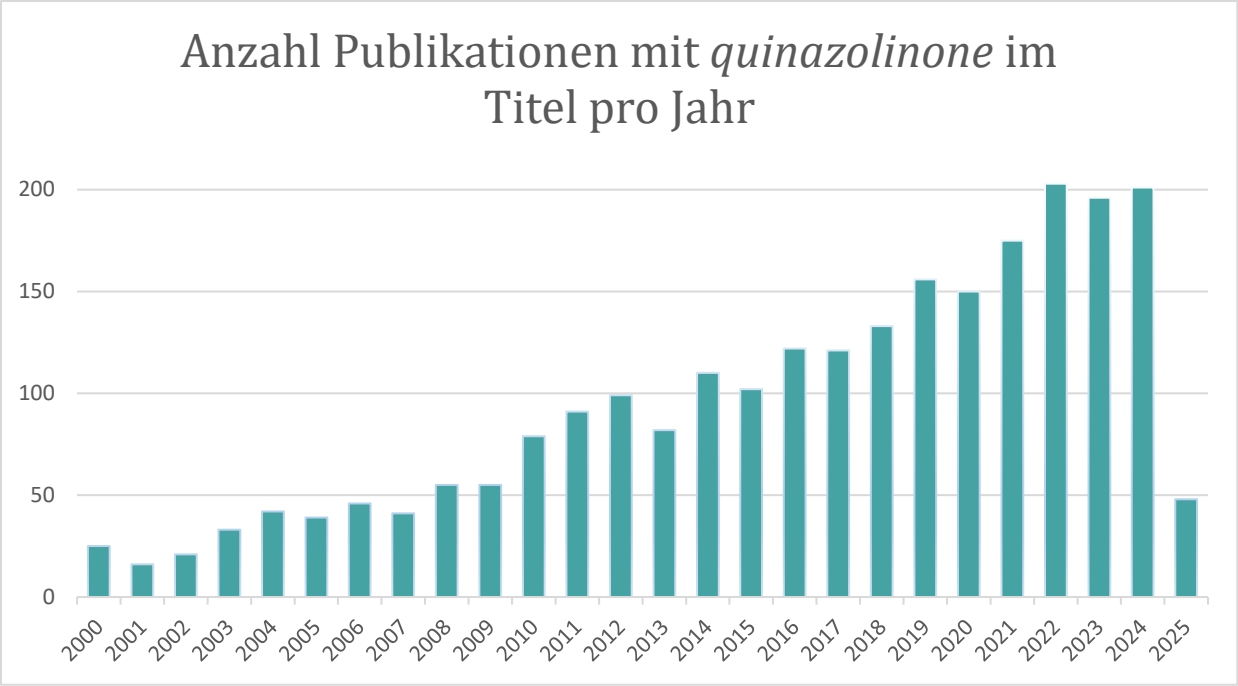


Abbildung 74: Diagramm mit der Anzahl der Publikationen pro Jahr mit *quinazolinone* im Titel.[224]

Diese Entwicklung ist zum einen eindeutig auf die zuvor beschriebenen vielversprechenden Eigenschaften zurückzuführen und auf der anderen Seite auf die umfangreiche Auswahl an potenziellen Synthesevorschriften für das Grundgerüst von Quinazolinonen und damit die Zugänglichkeit der Molekülklasse.

4.4.1 Synthese

Die wohl populärste Syntheseroute ist nach *Niementowski* benannt. In einer doppelten Kondensation werden Quinazolinone aus Anthranilsäure und Formamid erhalten.[225] Das Reaktionsschema ist in Abbildung 75 dargestellt.

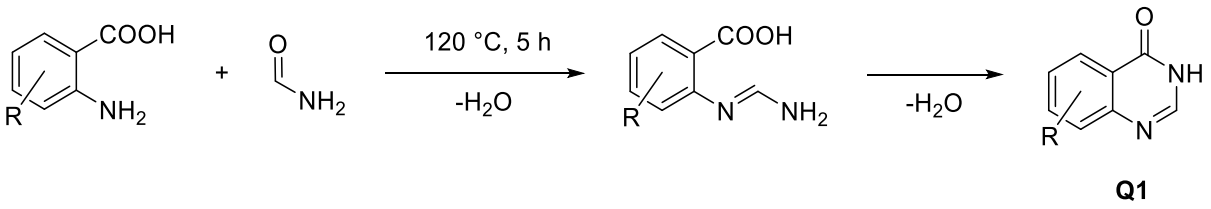


Abbildung 75: Reaktionsübersicht der *Niementowski*-Reaktion zur Synthese von Quinazolinonen.[225]

Formamid fungiert sowohl als Lösungsmittel als auch als Reagenz und bildet unter Erhitzen und Abspaltung von Wasser das *o*-Amidobenzamid. Unter erneuter Wasserabspaltung erfolgt eine intramolekulare Kondensation zur Zyklisierung zum entsprechenden Quinazolinonprodukt, welches aus der Reaktionslösung ausfällt. Es wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und anschließend *in vacuo* getrocknet um die Quinazolinonderivate zu erhalten. Die Reste am Aromaten können dabei quasi willkürlich variiert werden, beeinflussen aber die Löslichkeit in Formamid und damit auch die Ausbeute der Reaktion durch die abschließende Filtration. Seit der Veröffentlichung Ende des 19. Jahrhunderts wurde die Reaktion durch den Einsatz von Mikrowellen in den letzten Jahren weiter optimiert.[226]

Trotzdem haben im Laufe der Zeit immer mehr verschiedene Syntheserouten ihre Berechtigung gefunden. Eine Diversifikation der Bedingungen, Ausgangsstoffe und Reagenzien ermöglicht eine bedarfsorientierte Synthese.[227] Ein Überblick ist in Abbildung 76 zu sehen.

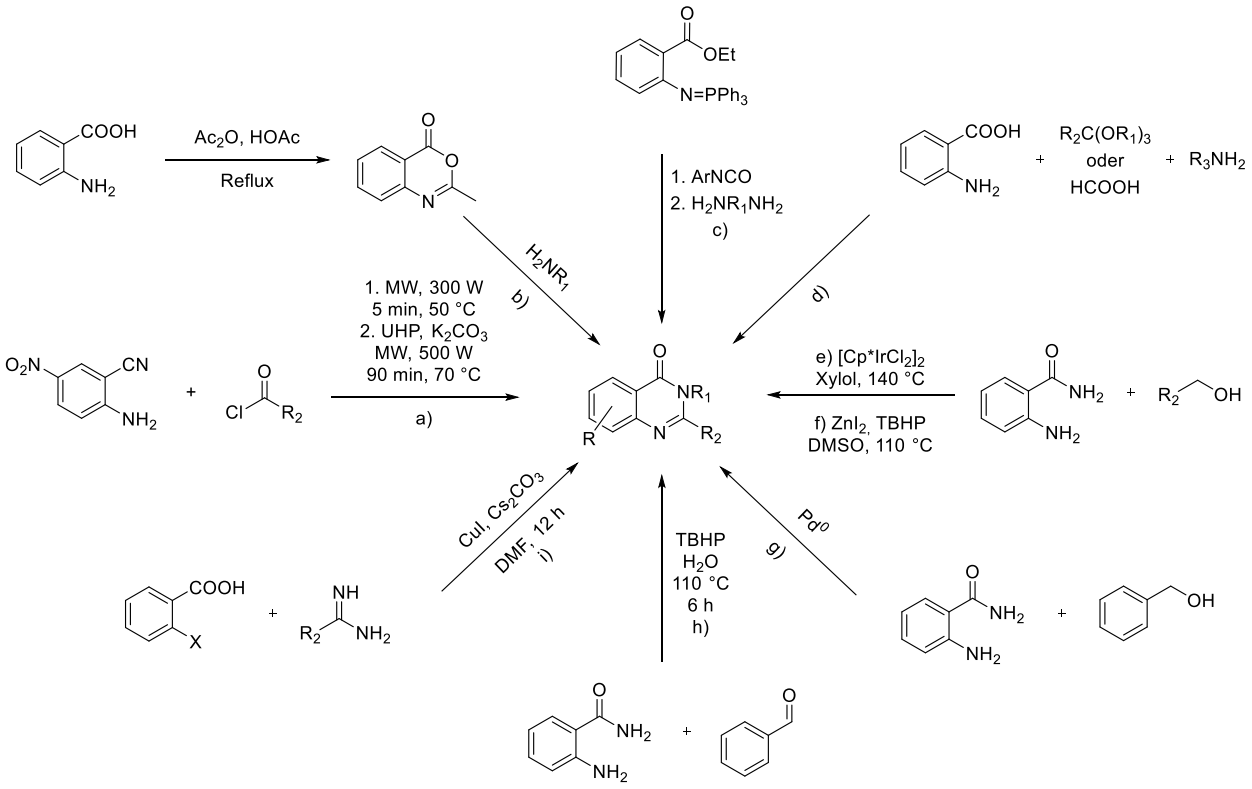


Abbildung 76: Reaktionsübersicht zur Synthese von Quinazolinonen;[227] organische Reste bei den jeweiligen Reaktionen angegeben; a) R = NO_2, R_1 = H, 85 – 95 %;[228] b) R_2 = Me, 80 – 86 % über zwei Schritte;[229] c) R_2 = Ar, 55 – 89 %;[230] d) 61 – 97 %;[231] e) R_1 = H, 65 – 93 %;[232] f) R_1 = H, 60 – 93 %;[233] g) R_1 = H, R_2 = Ar, 72 – 90 %;[234] h) R_1 = H, R_2 = Ar, 55 – 90 %;[233] i) X = Br oder I, R_1 = H, 40 – 97 %;[235]

Selbstverständlich ist nur eine Auswahl der entwickelten Reaktionen dargestellt. Das Spektrum der Reaktionen reicht von unterschiedlich katalysierten Reaktionen unter Verwendung von

Mikrowellen (a) oder Übergangsmetallkomplexen (e und g) über Säure-Base-Reaktionen (b, c, d, i) bis hin zu Oxidationen (f und h). Funktionelle Gruppen der Ausgangsmaterialien sind meist eine Säure- oder Amidfunktion und ein primäres Amin in *ortho*-Position und damit leicht zugänglich für die Zyklisierung. Das stabile Grundgerüst ermöglicht harsche Reaktionsbedingungen und gute bis sehr gute Ausbeuten. Jede der dargestellten Reaktionen weist verschiedene Variationen auf, die eine breite Produktpalette ermöglichen.[227] Weniger klassische und spezifischere Synthesemethoden wurden ebenfalls bereits entwickelt.[236,237]

4.4.2 Radikalische Photoredox-Hydroarylierung

Auf der Seite der Methodenentwicklung gibt es spannende Ansätze für katalytische Reaktionen mit Quinazolinonen. Ein Beispiel ist die radikalische Hydroarylierung unter Verwendung des Photoredox-Katalysators [PRCat^n] (Abbildung 77) von *Deng* und *Huang*.

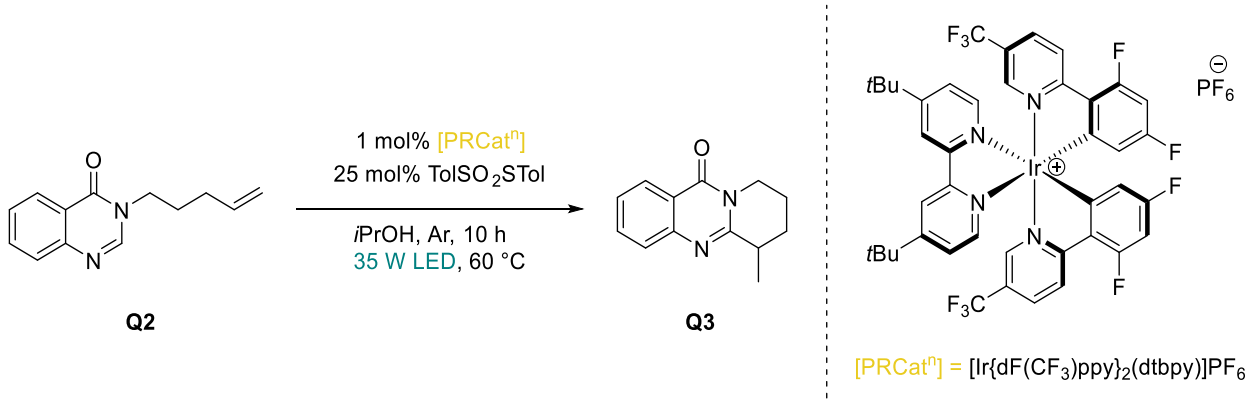


Abbildung 77: Reaktionsbedingungen der radikalischen Photoredox-Hydroarylierung von *Deng* und *Huang*.[238]

Diese Reaktion erfüllt bereits viele Anforderungen im Hinblick auf *grüne Chemie*. Nichtsdestotrotz wird ein eher ungewöhnlicher und teurer Radikalstarter in Form von TolSO$_2$STol verwendet. Die photokatalysierte Zyklisierung ist ohne jeden Zweifel beeindruckend, die Produkte lassen sich durch die schwer zu aktivierende Methylgruppe jedoch nur bedingt weiter funktionalisieren. Der postulierte Reaktionsmechanismus ist in der folgenden Abbildung gezeigt.

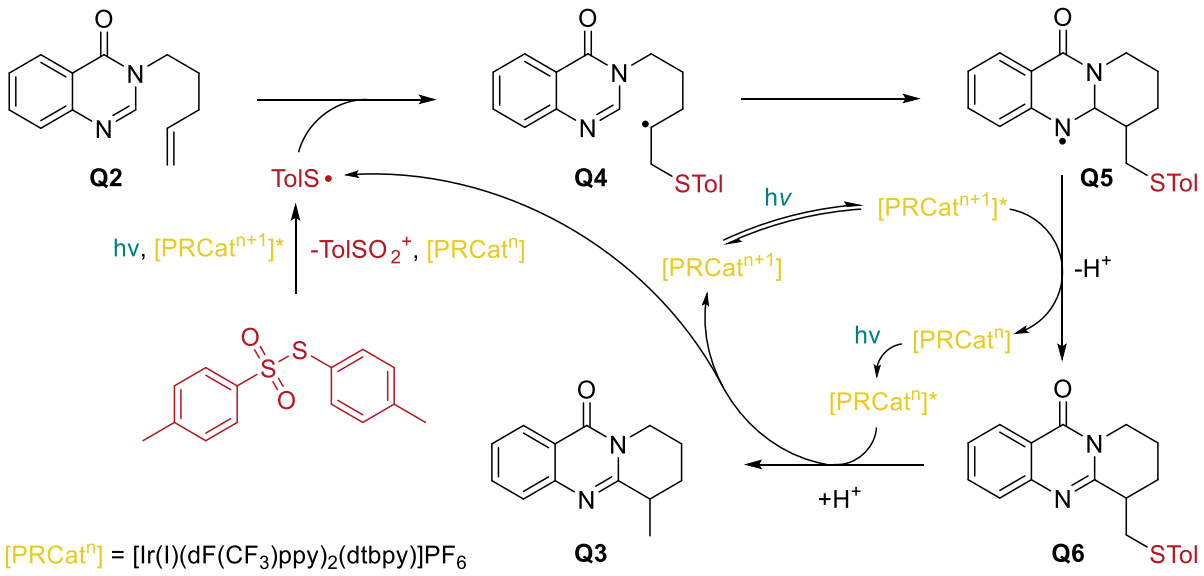


Abbildung 78: Postulierter Reaktionsmechanismus der radikalischen Photoredox-Hydroarylierung von Quinazolinonen.[238]

Die Reaktion beginnt mit der oxidativen Spaltung von $TolSO_2STol$ durch den angeregten Photoredoxkatalysator [PRCat^n]. Der Photoredoxkatalysator wird dadurch reduziert und es entsteht neben dem Sulfonylkation ein Thiylradikal. Durch Addition des Radikals an das Alken des Quinazolinons **Q2** bildet sich das stabilere, sekundäre Radikal **Q4** aus. In einer intramolekularen 6-exo-Zyklisierung bildet sich die neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zu **Q5** aus. Anschließend wird der angeregte Photokatalysator [PRCat^n]* durch einen Ein-Elektronentransfer (SET) erneut reduziert und dadurch die Doppelbindung in Zwischenprodukt **Q6** unter Abspaltung eines Protons gebildet. Schließlich wird die Ir^{II}-Spezies zur stark reduktiven Ir^{II}*-Spezies angeregt, welches das **Q3** durch eine Reduktion liefert. Im finalen Schritt findet ebenso die Regeneration des Thiylradikals sowie des oxidierten Photokatalysators statt, wodurch die Voraussetzungen für den Beginn des nächsten Katalysezyklus geschaffen werden.[238]

Die Ausbeuten variieren in Abhängigkeit von den funktionellen Gruppen des Substrates sowie der geformten Ringgröße und liegen zwischen 40 und 85 %.

Im Jahr 2024 publizierte dieselbe Arbeitsgruppe optimierte Reaktionsbedingungen und verzichtete dabei auf einen Radikalstarter.[239] Stattdessen wurde ein organischer Photokatalysator und die Säure TFA bei Raumtemperatur verwendet. Der Einsatz der starken Säure führt zunächst zur Protonierung des Quinazolinons, wodurch sämtliche Intermediate protoniert vorliegen. In der Folge findet die radikalische Umlagerung vom Aromaten auf die Doppelbindung statt, also in umgekehrter Richtung.[239]

5. Radikalische Arylierung von Quinazolinonen mit Titanocenen

Bei näherer Betrachtung des Katalysezyklus' von *Deng* und *Huang* fallen einige Gemeinsamkeiten zu den titanocenkatalysierten Arylierungen aus Kapitel 2.3 auf. Das radikalische Intermediat erinnert an ein *β*-Titanoxyradikal und die Zyklisierung sollte durch die intramolekulare Umlagerung und damit Stabilisierung des Radikals gleich ablaufen. Durch die Protonierung im letzten Schritt wird der Katalysezyklus geschlossen und das Produkt mit anelliertem Cycloalkan erhalten. Photochemische Bedingungen in Kombination mit Titanocenen sind ebenfalls ein vertrautes Mittel, können aber auch durch herkömmliche Reduktionsmittel und Additive substituiert werden.

5.1 Zielsetzung und Motivation

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollen diese Gemeinsamkeiten und bisherige Erkenntnisse aus den umfangreichen Studien im Arbeitskreis *Gansäuer* genutzt werden, um mittels titanocenkatalysierter Arylierung den Zugang zu einer für diese Reaktion völlig neue Produktfamilie zu ermöglichen.

Die titanocenkatalysierte Arylierung besitzt eine perfekte Atomökonomie und kann aufgrund des effizienten Katalysesystems als nachhaltig bezeichnet werden.[103] Es stellt außerdem eine äußerst elegante Methode zur Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung dar. Bisherige Restriktionen ergeben sich durch die Natur der Katalysatoren und deren Redoxpotential, wodurch elektronenarme Substrate für herkömmliche Titanocene eine große Herausforderung darstellen. *Richrath* zeigte durch Studien mit Titanocensulfonaten den Einfluss des veränderten Redoxpotentials auf die Oxidationsfähigkeit des Titanocens und vergrößerte dadurch die Substratpalette (vgl. Tabelle 2).[103] Bei herkömmlichen Arylierungssubstraten gelangt diese Methode schnell an ihre Grenzen, wodurch die Umsetzung von Substraten mit stärker elektronenziehenden Gruppen erfolgslos ist.

Quinazolinone sind daher in doppelter Hinsicht von großem Interesse. Diese elektronenarmen Heteroaromaten stellen eine Herausforderung für die bekannten Katalysatoren dar. Außerdem handelt es sich um Stickstoffheterozyklen, die aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten einen wesentlichen Bestandteil vieler potenzieller Arzneimittel mit einem breiten Anwendungsbereich darstellen (vgl. Kapitel 4.4).[240] Obwohl es zahlreiche Synthesemethoden für Quinazolinone gibt, ist der Aufbau benachbarter Ringstrukturen nach wie vor eine Herausforderung, die für die Arzneimittelentwicklung von entscheidender Bedeutung ist.

Bisherige Synthesemethoden fokussieren sich in der Regel auf kondensationsartigen Reaktionen mit limitierten Substratmotiven und eingeschränkten weiteren Funktionalisierungsmöglichkeiten.[227] In Zukunft könnte der Einsatz chiraler Titanocenkatalysatoren substratunabhängig den Aufbau verschiedener Stereozentren ermöglichen, was für die gezielte Synthese von enantiomerenreinen Arzneimitteln von großem Interesse ist.

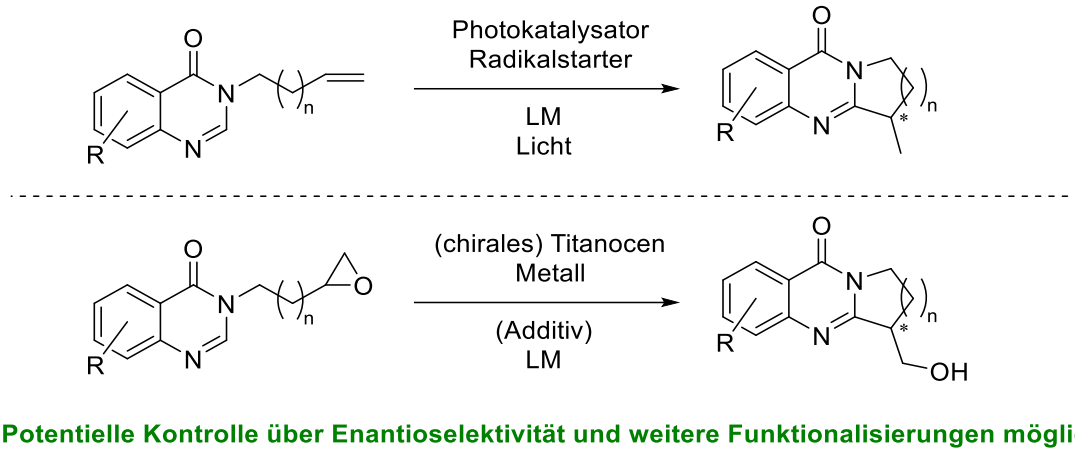


Abbildung 79: Vergleich der Reaktionen; radikalische Hydroarylierung (oben); postulierter Ablauf der titanocenkatalysierten Arylierung von Quinazolinonen (unten).

Das Ziel ist also die Entwicklung und die Anpassung eines Katalysesystems zur modularen und nachhaltigen Synthese einer Substanzbibliothek von Quinazolinonen um bisherige Katalysatoren zu fordern und darin all die Vorteile der Titanocenchemie zu vereinen.

5.2 Anfängliche Annahme

Bei der Kombination der anfänglich vorgestellten titanocenkatalysierten Arylierung nach *Gansäuer* (Abbildung 14) und der radikalischen Hydroarylierung nach *Deng* und *Huang* ergibt sich der in Abbildung 80 dargestellte Katalysezyklus.

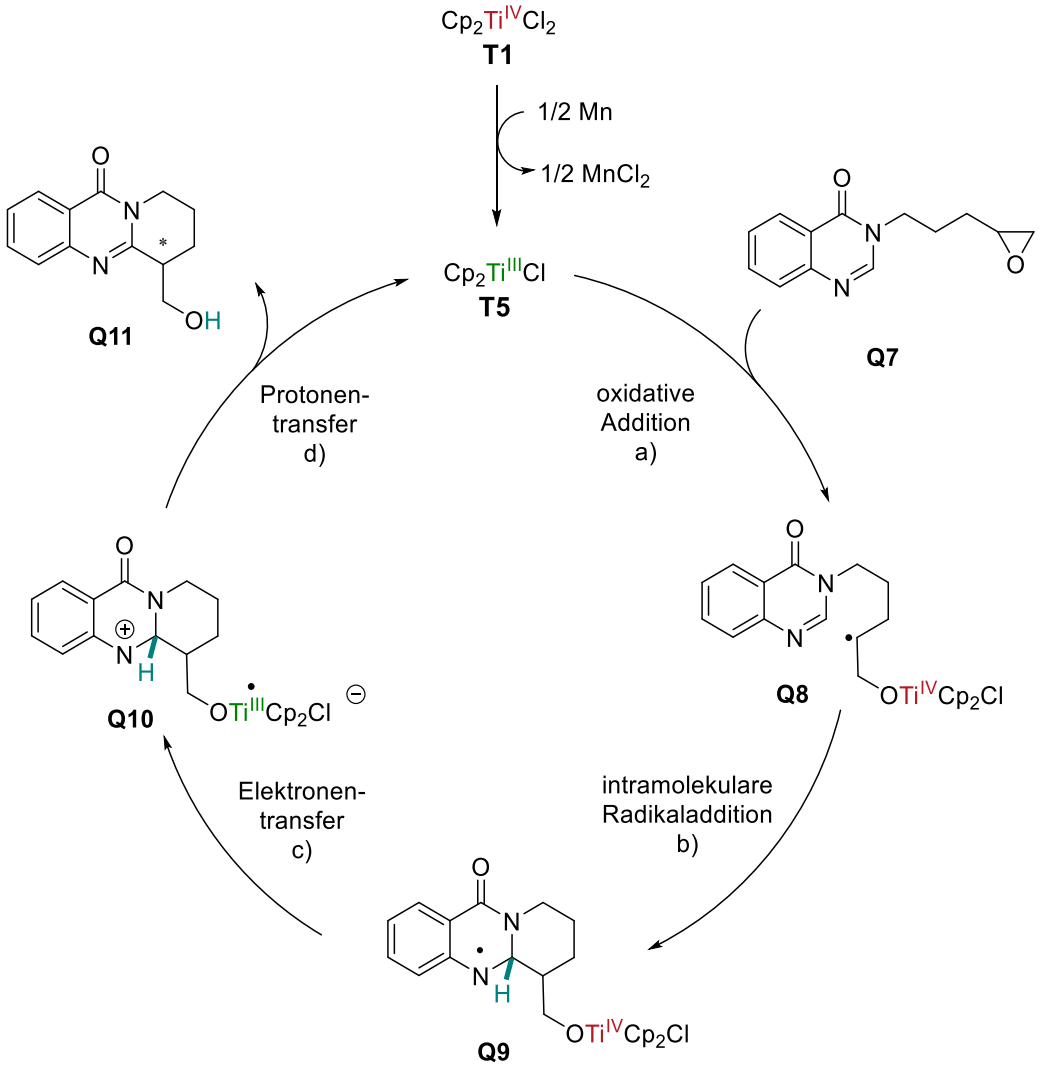


Abbildung 80: Hypothetischer Katalysezyklus der Arylierung von Quinazolinonen unter Annahme eines vergleichbaren Verlaufs zur titanocenkatalysierten Arylierung.[91]

Dieser Katalysezyklus integriert dabei hervorragend die bisher gesammelten Erfahrungen. Dabei wird zuerst die aktive katalytische Spezies in Form des Titanocen(III)chlorids gebildet, welches in einer oxidativen Addition das Epoxid **Q7** öffnet. Das entstandene *β*-Titanoxyradikal **Q8** untergeht eine intramolekulare Radikaladdition an die Doppelbindung des Amidins in **Q8**. Das Aminylradikal **Q9** wird durch den Elektronentransfer zum Kation **Q10** oxidiert. Im letzten Schritt wird der Katalysezyklus durch einen Protonentransfer geschlossen, wodurch die Quinazolinonstruktur **Q11** erhalten wird und die aktive katalytische Spezies regeneriert wird. Die Reaktion bräuchte also lediglich einen titanocenbasierten Präkatalysator und ein Metall in katalytischen Mengen zur Generierung der katalytisch aktiven Spezies. Die Verwendung jeglicher Additive wäre für die Umlagerung nicht von Nöten.

Als kritischer Schritt der Reaktion wird die Ein-Elektronen reduktive Eliminierung erwartet, welche die Kombination der letzten beiden Schritte beschreibt.[103] Im Falle von elektronenarmen

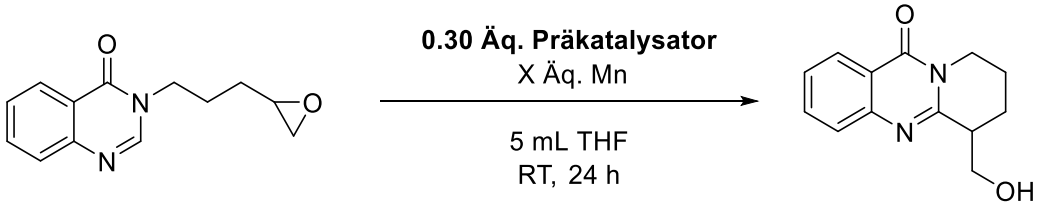
Aromaten wird der Elektronentransfer c) durch die damit einhergehende Destabilisierung des gebildeten Kations deutlich erschwert. Dieser geschwindigkeitsbestimmende Schritt entscheidet somit über Erfolg oder Scheitern der Reaktion. Durch die veränderten elektronischen Eigenschaften des Quinazolinons im Vergleich zu anderen Aromaten ist jedoch klar, dass es höchstwahrscheinlich Unterschiede zwischen Theorie und Praxis geben wird.

All diese Annahmen könnten durch umfassende theoretische Betrachtungen bestätigt oder widerlegt werden. Alternativ können auch Reaktionen im Labor durchgeführt und die Ergebnisse analysiert werden.

5.2.1 Erste Reaktionen

In Zusammenarbeit mit *Woitol* wurden die entsprechenden Substrate synthetisiert und erste Katalysebedingungen in Anlehnung an die bereits erwähnte radikalische Arylierung nach *Gansäuer* getestet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Screening-Tabelle aufgeführt.[241]

Tabelle 6: Erste getestete Bedingungen der Katalyse zur Arylierung von **Q7**.[241]



Eintrag	Präkatalysator	Äq. Mn	Umsatz [%][a]
1[b]	Cp_2TiCl_2	0.30	-
2[b]	$Cp_2Ti(TFA)_2$	0.30	-
3[b,c]	$Cp_2Ti(TFA)_2$	0.30	-
4[d]	$Cp_2Ti(OTs)_2$	1.50	-

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] durchgeführt von *Woitol*;[241] [c] 45 °C; [d] 0.15 Äq. Präkatalysator.

Die ersten Katalyseversuche waren wenig erfolgreich, da sich bei keinem der verwendeten Titanocene Umsatz nachweisen lässt. Das Epoxid konnte weder zu dem erwarteten Produkt geöffnet werden noch die Entstehung andere Öffnungsprodukte beobachtet werden. Eine Erhöhung der Temperatur und damit der verfügbaren Energie hat ebenfalls keinerlei Einfluss auf die Reaktion (Eintrag 3).

Trotz der ernüchternden Ergebnisse lassen sich zwei wichtige Schlüsse aus diesen Reaktionen ziehen. Das Redoxpotential des Titanocens und damit das postulierte Problem der Oxidation des Stickstoffradikals zum Kation scheinen vorerst nicht die Ursache des Problems zu sein, denn dann wären zumindest Nebenprodukte zu beobachten.

Eine weitere Erkenntnis ist die Abwesenheit anderer Öffnungsprodukte. Als Nebenprodukt kann sonst dank der charakteristischen Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum schnell das terminale Alken, das Deoxygenierungsprodukt des Epoxids, identifiziert werden. Der Reaktionsablauf ist in Abbildung 81 gezeigt.

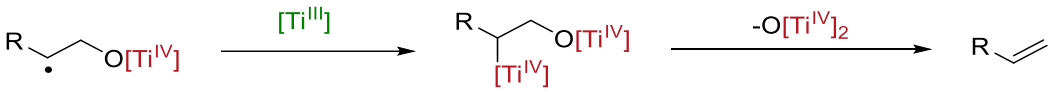


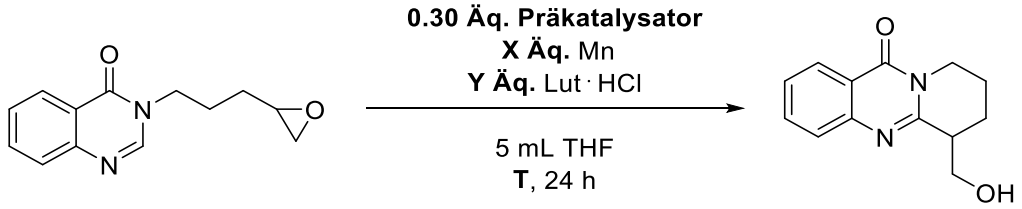
Abbildung 81: Bildung der terminalen Doppelbindung durch die Desoxygenierung vermittelt durch zwei Titanocen-Katalysatoren.[77,242]

Nach Bildung des *β*-Titanoxyradikals addiert intermolekular eine weitere katalytisch aktive Titanocen(III)-Spezies bei langsamer intramolekularer Rekombination an das Radikal. Das Resultat sind unerwünschte terminale Doppelbindungen, die durch die Eliminierung beider Katalysatoren und deren Dimerisierung entstehen. Dies wiederum hätte die Desaktivierung des Katalysators zur Folge und verhindert somit die beabsichtigte Umlagerung. Die Desoxygenierung kann durch geringe Katalysatorkonzentrationen oder die Ausbildung eines *resting-states* im Laufe der Reaktion unterdrückt werden.[91] Aufgrund der geringen sterischen Hinderung ist die Öffnung des Epoxids als limitierender Faktor auszuschließen.

5.2.2 Erste erfolgreiche Katalysen

Diese Erkenntnisse verdeutlichen, dass noch ungeklärte Fragen vorhanden sind, die es zu beantworten gilt. Dazu wurden Experimente mit Lutidinhydrochlorid als Additiv durchgeführt. Dieses hat in der Vergangenheit mehrere wichtige Zwecke in der titanocenkatalysierten Öffnung erfüllt (vgl. Kapitel 2.2.2).[91] Die Resultate sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Katalysen mit Lutidiniumchlorid als Additiv.[241]



Eintrag	Präkatalysator	Äq. Mn	Äq. Lut·HCl	T	Umsatz [%][a]
1[b]	Cp_2TiCl_2	0.30	0.30	RT	20
2[b]	Cp_2TiCl_2	0.30	0.30	45 °C	19
3[b,c]	Cp_2TiCl_2	0.30	0.30	60 °C	25
4[b,c]	Cp_2TiCl_2	1.50	1.50	RT	70
5[b,c]	Cp_2TiCl_2	1.50	1.50	45 °C	64
6[b]	$Cp_2Ti(TFA)_2$	0.30	0.30	RT	10
7[b,c]	$Cp_2Ti(TFA)_2$	0.30	0.30	60 °C	17
8[d]	$Cp_2Ti(OTs)_2$	1.50	1.50	RT	10
9	$(EtCp)_2TiCl_2$	1.50	1.50	RT	70
10	$(tBuCp)_2TiCl_2$	1.20	2.50	RT	70

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] durchgeführt von *Woitol*;[241] [c] 18 h; [d] 0.15 Äq. Präkatalysator.

Durch die Zugabe des Additives wird erstmals Umsatz in der Katalyse erzielt. Aufgrund der hohen Verunreinigung und der fehlenden Vergleichsmöglichkeiten durch bisherige Spektren ist eine eindeutige Bestimmung des entstandenen Moleküls jedoch erschwert.

Interessanterweise scheint die Menge an verwendetem Additiv einen positiven Effekt auf den Umsatz zu haben (Eintrag 1 und Eintrag 4). Die Rolle von Lut·HCl scheint demnach über die Ausbildung des *resting-states* **T6** hinauszugehen, denn für diesen würden bereits katalytische Mengen ausreichen. Die zweite Beobachtung zeigt die Temperaturunabhängigkeit (Eintrag 4 und Eintrag 5). Bei Erhöhung dieser kann sogar eine Verschlechterung des Umsatzes von 70 % auf 64 % festgestellt werden. Diese Abweichungen des Umsatzes der Experimente untereinander sind jedoch gering, sodass sie auch auf experimentelle Abweichungen zurückgeführt werden können. Obwohl durch das verwendete Hydrochlorid ein Anionenaustausch mit dem Titanocen stattfinden kann, scheint das Oxidationspotential und damit das Gegenion des Titanocens (Eintrag 6-8) keinerlei Einfluss auf den Umsatz der Reaktion zu haben. Dies kann durch die Verwendung des alkylsubstituierten, aber sterisch ungehinderten Titanocens (Eintrag 9) bestätigt werden. Bei

Verwendung eines sterisch anspruchsvollen Titanocens in Form von $(t\text{Bu})_2\text{TiCl}_2$ (Eintrag 10) kann ebenfalls kein Einfluss auf die Katalyse beobachtet werden. Darüber hinaus wird eine Unterbindung der Nebenreaktion zum Alken durch die sterische Abstoßung zweier sterisch gehinderter Titanocene erhofft (vgl. Abbildung 81). Diese Hypothese kann jedoch nicht bestätigt werden, da die Menge an entstandenem Alken auch bei unterschiedlich sterisch anspruchsvollen Titanocenen konstant bleibt.

Die vorliegenden Experimente lassen den Schluss zu, dass mindestens eine Komponente des angenommenen Katalysezyklus aus Abbildung 80 noch nicht optimal ist. Überraschenderweise ist eine katalytische Menge des Additivs nicht ausreichend, um zufriedenstellenden Umsatz zu erzielen.

Eine weitere Herausforderung stellt außerdem die Aufreinigung des Produkts dar, da die R_f-Werte des Edukts (Epoxid **Q7**) und des Produkts **Q11** auch bei Variation der mobilen und stationären Phase sehr ähnlich sind (R_f-Wert$_{(PE/EE:\ 1/1)}$: Substrat = 0.15; Nebenprodukt = 0.12; Hauptprodukt = 0.10). Diese Beobachtung ist überraschend, da der erhaltene Alkohol eine signifikant höhere Polarität aufweisen sollte als das Substrat. Im Rahmen der bisherigen Titanocenepoxidöffnungen im Arbeitskreis *Gansäuer* ist dies ein außergewöhnliches Phänomen. Epoxide als Substrat und primäre Alkohole als Produkt treten häufig auf und sind in der Regel aufgrund des signifikanten Polaritätsunterschieds gut zu trennen.[91,92,130] Hier scheinen die geringen Unterschiede der R_f-Werte in Kombination mit dem *Schmieren* der sehr polaren Stickstoffheterozyklen auf der Säule eine äußerst schwierige Aufreinigung darzustellen.

5.3 Auswertung der NMR-Spektren

Die Aufreinigung des Rohprodukts gelang schlussendlich vorerst durch die Mithilfe von *Schneider* mittels *reversed-phase* HPLC und es konnten 16 mg (14 % Ausbeute) des unbekannten Produkts erhalten werden. Das erhaltene ^{1}H-NMR Spektrum und das des Edukts **Q7** ist in der folgenden Abbildung 82 dargestellt.

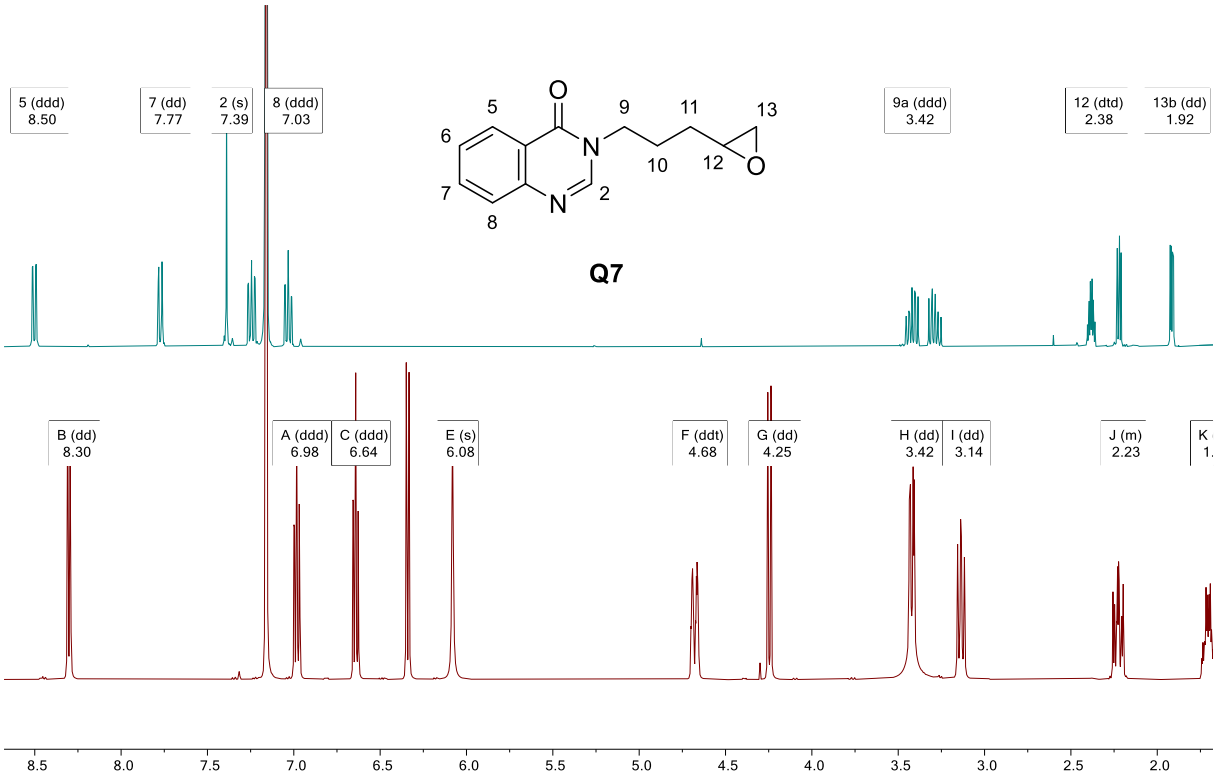


Abbildung 82: Ausschnitt der NMR-Spektren des Substrats **Q7** (oben) und des unbekannten Produkts (unten) in d_6-Benzol (400 MHz); restlicher Alkylbereich ausgelassen.

Die Signale des Epoxids (12, 13a und 13b) sind nicht mehr zu sehen und die Signale H und I im unteren Spektrum passen sehr gut zu einem primären Alkohol.[243] Es ist also festzuhalten, dass das Epoxid zu einem Alkohol geöffnet wurde. Auffällig sind die unterschiedlichen Verschiebungen der aromatischen Protonen. Allerdings ist ebenfalls das Amidin-Signal des Quinazolinons (s, 7.39 ppm) verschwunden, was zu dem erwarteten Produkt **Q11** aufgrund der neuen C–C-Bindung passt. Die deutliche Verschiebung aller aromatischen Signale ins Hochfeld deutet aber auf einen deutlicheren Strukturunterschied hin. Besonders das Singulett bei 6.08 ppm macht stutzig, denn es passt nicht zur Verschiebung des Amidins und dürfte aufgrund der Multiplizität mit keinem anderen Kern wechselwirken.[244] Die Summe der Integrale hat sich um eins auf 15 erhöht. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das Proton des Alkohols häufig in d_6-Benzol nicht aufgelöst wird, hat sich die Summenformel folglich um zwei Wasserstoffatome erhöht. Was ist passiert?

Übliche Nebenprodukte wie Chlorhydrine, terminale Alkene, terminale oder Allyl-Alkohole passen, aufgrund der Multiplizitäten, Verschiebungen oder Integrale, nicht zu den erhaltenen Signalen.[243] Stattdessen stimmen die Signale mit einem anderen Zyklisierungsprodukt überein (Abbildung 83).

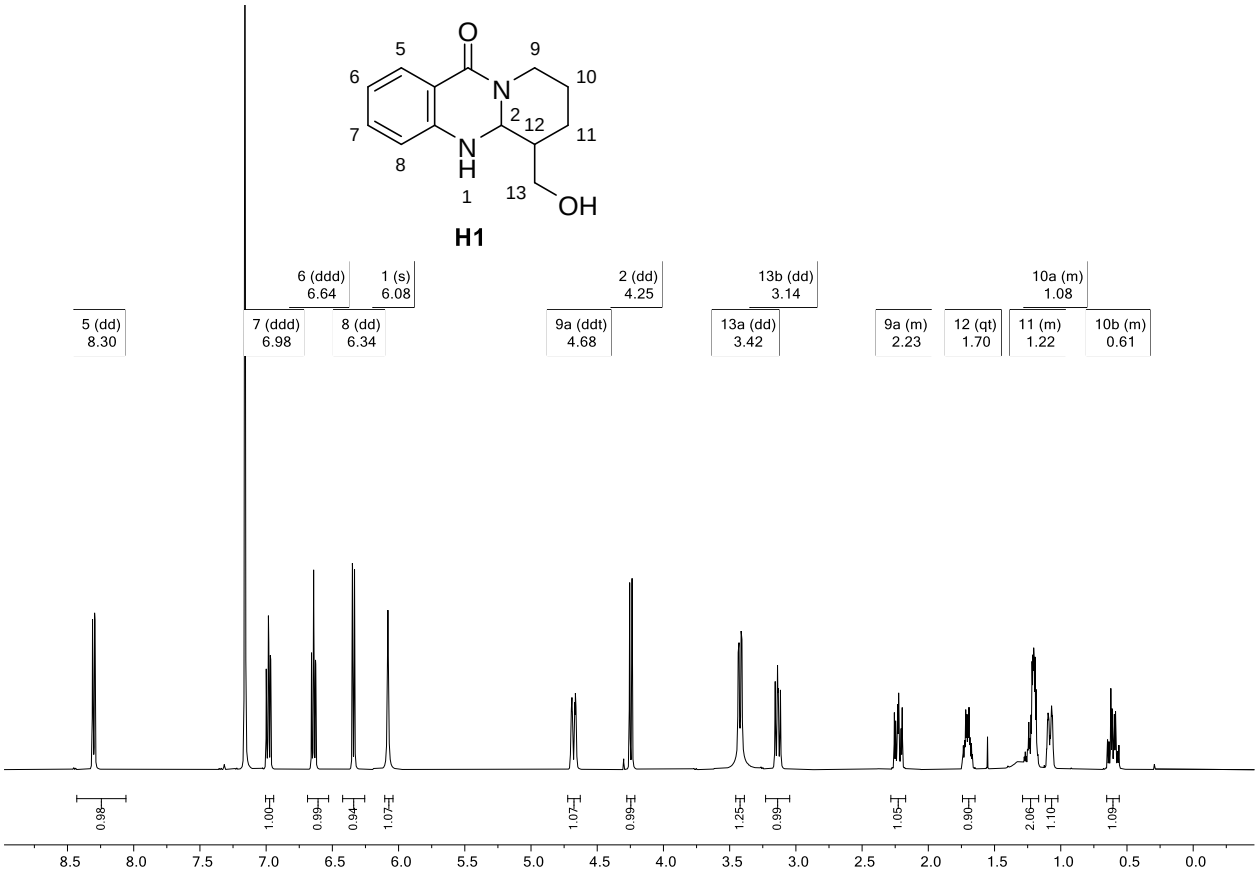


Abbildung 83: ^{1}H-NMR-Spektrum von **H1**, gemessen in d_6-Benzol (500 MHz).

Die Entstehung dieses Produkts kann durch verschiedene 2D-NMR-Zuordnungen in Kombination mit ^{13}C-Spektren überprüft und bestätigt werden. Die erhaltene exakte Masse stimmt ebenfalls mit diesem Molekül überein.

Ungewöhnlich ist jedoch die Abschirmung und damit die Verschiebung des Amin-Protons H1 bei 6.08 ppm. Für gewöhnlich befinden sich Amin-Protonen mit einem Alkyl- und einem Phenylrest im Bereich von 2 bis 5 ppm.[243]

Eine mögliche Erklärung ist die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zu dem terminalen Alkohol. Dadurch wäre die gesamte Ringstruktur zwar gespannter, auf der anderen Seite ergeben sich durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung signifikante Energiegewinne und dementsprechend stabilisierende Effekte,[183] die zum Beispiel bei den Basenpaaren der DNA-Doppelhelix[245] essentiell sind und das Phänomen des hohen Siedepunkts von Wasser erklären.[246]

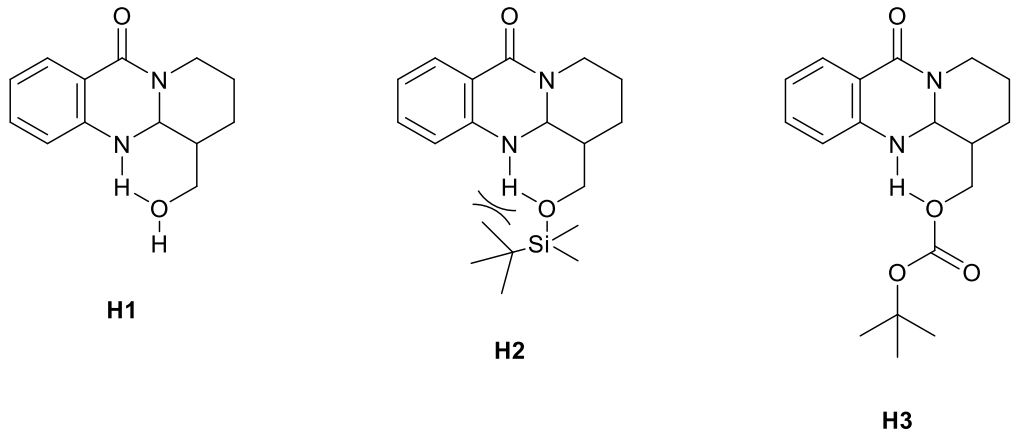


Abbildung 84: Postulierte Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindung in **H1** zwischen NH···O (links); sterische Abstoßung zwischen NH und der sterisch anspruchsvollen TBDMS-Gruppe in **H2** (Mitte); geringe sterische Abstoßung zwischen NH und Carbamatrest in **H3** (rechts); Synthese durch *Heinrichs*.[247]

Die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen führt aufgrund der Abschirmung im Allgemeinen zu einer Verschiebung ins Tieffeld (höheren ppm) der entsprechenden Signale.[248,249] Dieser Effekt ist vorerst kontraintuitiv, da bei einer Wasserstoffbrückenbindung das H-Atom eigentlich Elektronendichte vom Donoratom erhält und daher besser abgeschirmt sein sollte.[249] Allerdings ist das gebildete magnetische Feld und die Länge bzw. Stärke der Wasserstoffbrückenbindung entscheidend und es wird in der Regel eine Tieffeldverschiebung beobachtet.[243] Eine genaue Vorhersage des chemischen *Shifts* ist aufgrund dieser verschiedenen Faktoren extrem schwierig.[250]

Praktisch kann die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindung durch die Funktionalisierung des Alkohols leicht überprüft werden. Bei Schützung des Alkohols durch eine sterische anspruchsvolle Gruppe, wie die oben zu sehende TBDMS-Gruppe in **H2**, verändern sich die elektronischen Eigenschaften des Moleküls und besonders die des Amins nicht signifikant. Allerdings stören je nach Rotation entweder Methyl- oder die *tert*-Butylgruppe die ungehinderte Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindung. Das Signal des Protons in **H2** ist nun ins Hochfeld verschoben (4.92 ppm) und liegt dementsprechend in dem erwarteten Bereich.[251]

Eine *Boc*-Schützung (Abbildung 84, rechts) liefert lediglich den geschützten Alkohol **H3** und es kann kein geschütztes Amin beobachtet werden. Anscheinend reicht die Nukleophilie in Kombination mit hoher sterischer Abstoßung nicht für die Schützung des Amins aus. Es verdeutlicht jedoch die bisherigen Ergebnisse, da das NMR-Signal des Amins auf 5.80 ppm verschoben ist. Der Bereich passt zwar besser zu der vermutlichen Verschiebung von 2 – 5 ppm, deutet aber auf eine schwächere Wasserstoffbrückenbindung im Vergleich zu **H2** hin. Grund dafür könnte die sterisch anspruchsvolle *t*Bu-Gruppe sein.

Es wird angenommen, dass die Moleküle die Sesselkonfiguration einnehmen, die schematisch in Abbildung 85 zu sehen ist.

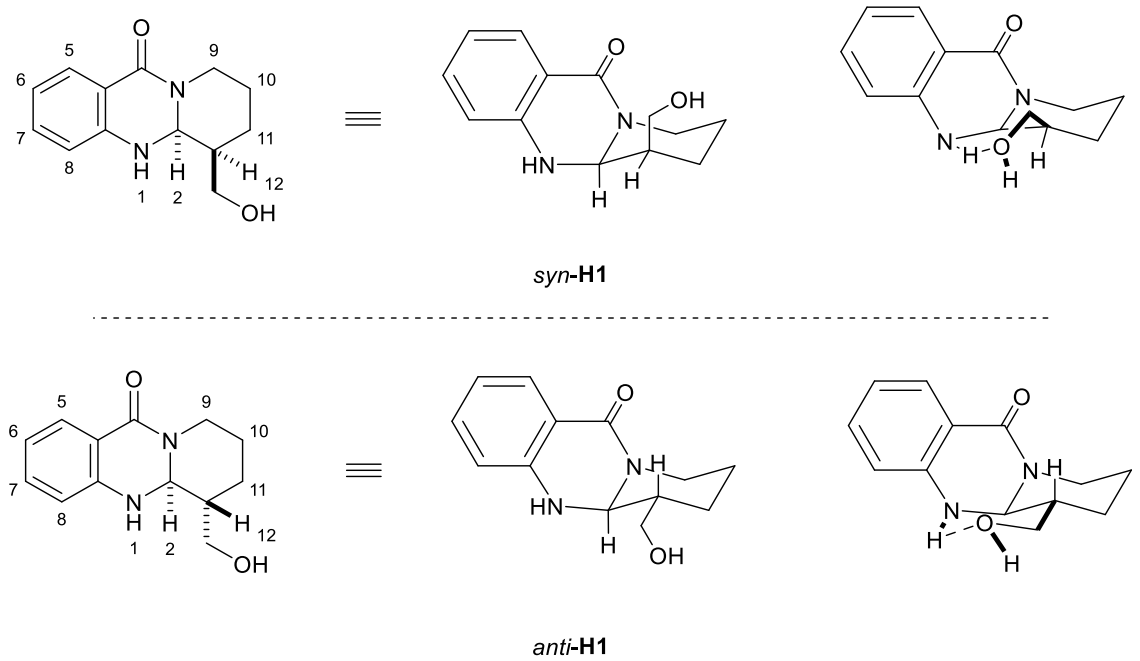


Abbildung 85: Struktur von *syn*-**H1** und *anti*-**H1** in der angenommenen Sesselkonfiguration (links und Mitte); angenommene Struktur durch Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen Amin und Alkoholfunktion (rechts).

Die Ringstruktur ist ein gutes Stichwort, denn bei dieser Reaktion können durch die zwei benachbarten Stereozentren vier Stereoisomere von **H1** gebildet werden. Dabei handelt es sich um zwei Diastereomere und die entsprechenden Enantiomere. Auf den Enantiomeren soll vorerst kein Fokus liegen, da kein Bestandteil der Katalyse in der Lage sein sollte, absolute Stereoinformationen zu induzieren. Es gilt also, zwischen den beiden möglichen Diastereomeren, *syn*-**H1** oder *anti*-**H1** (die Bezeichnungen beziehen sich auf die Anordnung der Wasserstoffatome H2 und H12), unterscheiden. Das gebildete Diastereomer kann durch die Größe der Kopplungskonstante der beiden relevanten Wasserstoffatome eindeutig zugeordnet werden. Die *Karplus*-Beziehung beschreibt die Korrelation von ^{3}J-Kopplungskonstanten und dem Diederwinkel ϕ in der NMR-Spektroskopie.[252] Das Diagramm der *Karplus*-Kurve ist in Abbildung 86 dargestellt.

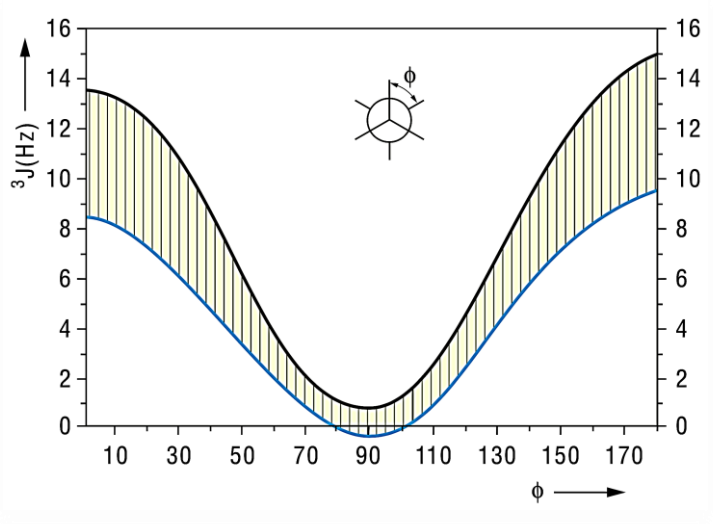


Abbildung 86: Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstante ^3J und des Diederwinkels ϕ nach *Karplus*.[243]

Diese sogenannten vicinalen Kopplungen sind minimal, wenn der Torsionswinkel bei 90° liegt und am größten bei Winkeln nahe 0° oder 180°. Die $^3J_{H2,H12}$ Kopplungskonstante beträgt 9.2 Hz und befindet sich nach *Karplus* im Bereich einer axialen vicinalen Kopplung in Sesselkonfiguration und entspricht damit einem Diederwinkel von etwa 180°.[243] Diese Beziehung zwischen Geometrie der Bindung und den Kopplungskonstanten kann dann zur genaueren Annäherung des Diederwinkels ϕ genutzt werden. Unter Berücksichtigung der entsprechenden organischen Reste ergibt die *Karplus*-Beziehung hier einen Diederwinkel von $\phi \approx 166°$. Der Winkel entspricht also einer gestaffelten Anordnung und das erhaltene Produkt ist dementsprechend *anti*-**H1**. Dies passt zur angenommen axialen Anordnung der beiden Wasserstoffatome. Die Größenordnung der Kopplungskonstanten unterschiedlicher Zyklisierungsprodukte ist sehr ähnlich und führt dementsprechend zu ähnlichen Diederwinkeln. Die *anti*-Konfiguration scheint also substratunabhängig das stabilere Diastereomer zu sein. Mithilfe der vorangegangenen NMR-Experimente können relative Konfiguration von Molekülen mit großer Sicherheit bestimmt werden. Aufschluss über die absolute Konfiguration erlaubt beispielsweise die Verwendung eines Auxilliars[253] oder eine Röntgenkristallstrukturanalyse.[254]

5.3.1 Aufklärung des Reaktionsverlaufs

Die Strukturaufklärung des Produkts offenbart, dass es sich bei der Reaktion neben der Zyklisierung also um eine Art Reduktion oder Hydrierung zu handelt. Es gilt also zu klären, wie es zu dieser ungewöhnlichen Reaktion in Bezug auf Titanocenchemie kommt.

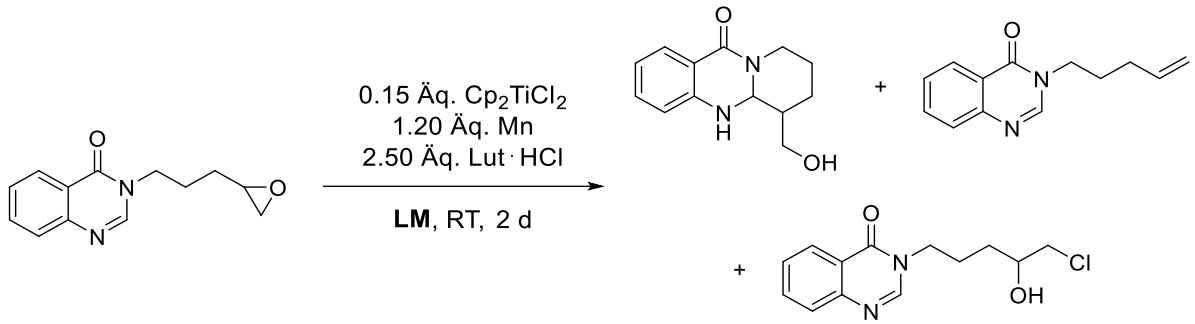
Durch die gewählten Reaktionsbedingungen sind mehrere Abläufe denkbar. THF ist ein beliebtes Lösungsmittel für radikalische Reaktionen und ist in Vergangenheit gerne im Arbeitskreis für

zahlreiche Epoxidöffnungen mittels Titanocenen verwendet worden.[130,255] Unter bestimmten Umständen ist THF aber in der Lage, H· zu übertragen (BDE = 92.1±1.6 kcal mol^{-1})[256] und liegt in derselben Größenordnung wie die α(C-H)-Bindung verschiedener Amine[257] und Amide.[258] In der Literatur wird unter anderem von photochemischen Bedingungen,[259] der Präsenz eines anderen Radikals[260] oder der Aktivierung durch *Brønsted*-Säuren berichtet.[261] Die letzten beiden Bedingungen treffen auf die gegebenen Reaktionsbedingungen zu und es ist demzufolge erforderlich, diese als Möglichkeit im Reaktionsmechanismus zu berücksichtigen.
Eine weitere Möglichkeit ergibt sich aus der hohen Konzentration von Metall und Protonen in der Reaktionsmischung. Dadurch kann eine Übertragung von H-Atomen in Form von Elektronen und Protonen, wenn auch äußerst ungewöhnlich, nicht ausgeschlossen werden.

5.3.1 Effekte unterschiedlicher Lösungsmittel

Zuerst sollen im Folgenden Lösungsmitteleffekte durch den Einsatz unterschiedlicher Reaktionsmedien überprüft werden. Die nachfolgenden Forschungsergebnisse sind in enger Zusammenarbeit mit *Heinrichs* entstanden.[247] Eine Tabelle der verwendeten Lösungsmittel und die dazugehörigen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 8: Einfluss unterschiedlicher Lösungsmittel.



Eintrag	Lösungsmittel	x [mL]	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]	Umsatz Chlorhydrin [%][a]
1	THF	5	69	9	-
2	THF:Dioxan	2.5:2.5	7	Spuren	-
3	1,4-Dioxan	5	40	4	-
4	DCM	5	23	Spuren	-
5[b]	EE	5	11	5	-
6	Benzotrifluorid	5	-	-	-
7	Toluol	5	-	-	-
8	DMSO	5	-	-	-
9[b]	Et_2O	5	-	-	-
10	THF:H_2O	4.5+0.5	-	-	-
11	*i*PrOH	5	Spuren	-	77
12[b]	DMA	5	15	2	40
13[b]	DMF	5	3	Spuren	50

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts **H1**; [b] durchgeführt von *Heinrichs*.[247]

Eintrag 1 zeigt die Wiederholung der Reaktion aus Tabelle 8, Eintrag 4 mit jeweils 1.50 Äq. Mn und Lut·HCl, wider Erwarten steigert sich der Umsatz zum Zyklisierungsprodukt **H1** jedoch nicht durch die angepassten Mengen der Katalyse. Dies deutet auf ein weiteres Problem hin, welches später diskutiert wird.

Das Lösungsmittelgemisch aus THF und 1,4-Dioxan im Verhältnis 1:1 (Eintrag 2) hat sich für die Katalyse mit Hydriden[93] und der Hydrosilylierung[262] als optimales Lösungsmittelgemisch herausgestellt, führt hier jedoch zu äußerst geringem Umsatz. Interessanterweise wird beim ausschließlichen Einsatz von 1,4-Dioxan (Eintrag 3) Umsatz von 40 % erzielt. DCM (Eintrag 4) und EE (Eintrag 5) zeigen Umsatz, dieser ist jedoch im Vergleich zu THF deutlich geringer.

Auffallend ist hier jedoch der extrem geringe Teil an Eliminierungsprodukt **Q2**. Aufgrund der deutlichen Polaritätsunterschiede und der simplen Auftrennung von terminalem Alken **Q2** und Alkohol **H1** wird jedoch kein besonderer Fokus auf diese Eigenschaft gelegt. Da kein perfluorierten Lösungsmittel wie Tetrafluormethan zur Verfügung stehen, wurde auf Benzotrifluorid (Eintrag 6) und Toluol (Eintrag 7) aufgrund ihrer extrem geringen Fähigkeit als HAT-Reagenz zurückgegriffen, um den möglichen Einfluss des Lösungsmittels bestmöglich zu beurteilen.[263]

DMSO, Et_2O und ein 1:1 Gemisch aus THF und H_2O (Eintrag 8-10) scheinen den Katalysator in irgendeiner Art und Weise zu deaktivieren oder die Aktivierung (Reduktion des Präkatalysators) scheitert. Die Anwendung dieser Lösungsmittel bei titanocenkatalysierten Epoxidöffnungen ist jedoch nicht verbreitet. $Cp_2Ti^{III}Cl$ weist zwar eine hohe Empfindlichkeit gegenüber molekularem Sauerstoff auf, toleriert jedoch sauerstofffreies Wasser und dürfte daher keine Probleme hervorrufen.[264] Normalerweise kann die Aktivierung durch einen Farbwechsel von rot zu grün nach einigen Minuten beobachtet werden, die Farben variieren jedoch stark in den jeweiligen Lösungsmitteln. Da sich alle Reaktionspartner (außer das Metall) zumindest teilweise in den Lösungsmitteln lösen wird die Löslichkeit als Hindernis ausgeschlossen und die Reaktionen nicht bei höherer Temperatur oder Lösungsmittelmenge zur Steigerung der Löslichkeit wiederholt.

Besonders interessant sind die Reaktionen mit *i*PrOH, DMA und DMF (Eintrag 11-13), denn hier entsteht ein weiteres Nebenprodukt. Die Entstehung des Chlorhydrins **Q12** kann durch die nukleophile Öffnung des Epoxids durch ein Chloridion erklärt werden. Dies ist nicht ungewöhnlich und wurde auch in der Vergangenheit besonders bei sterisch ungehinderten Epoxiden als Nebenreaktion bzw. Konkurrenzreaktion beim Einsatz von *Lewis* oder *Brønsted*-Säuren beobachtet (Abbildung 87).[77]

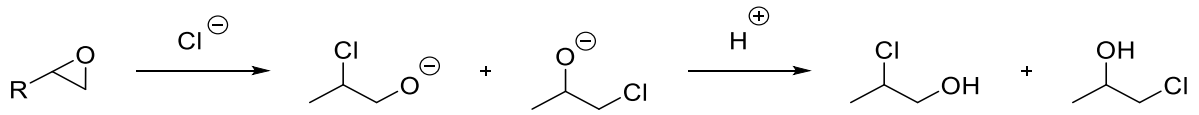


Abbildung 87: Nukleophile Epoxidöffnung durch eine *Brønsted* -Säure.[77,265]

Dies legt nahe, dass hier die Zyklisierung und damit der intramolekulare Angriff des Radikals, zumindest in diesen Lösungsmitteln, nicht so schnell abläuft wie erwartet. Bei *i*PrOH handelt es sich um das Lösungsmittel der Wahl zur radikalischen Photoredox-Hydroarylierung von *Deng* und *Huang*,[236] in der Reaktionslösung sind jedoch weder Nukleophile vorhanden noch besitzt das Substrat eine anfällige Gruppe für nukleophile Angriffe. Daher scheint es für diese Bedingungen passend, hier jedoch nicht. Der Umsatz zu Produkt **H1** ist so gering, dass diesen Lösungsmitteln keine weitere Aufmerksamkeit gewidmet wird.

Dies deutet darauf hin, dass Lösungsmittel zwar einen nicht zu vernachlässigbaren Einfluss auf die Produktbildung und deren Verteilung haben, aber nicht entscheidend für den Umsatz der Reaktion sind. THF liefert die besten Ergebnisse und wird daher weiterhin für diese Reaktion verwendet. Der direkte Einfluss als HAT-Reagenz im Katalysezyklus kann so mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine Überprüfung dieser Annahme mit vollständig deuterierten Lösungsmitteln und Additiven wurde aus Kostengründen nicht realisiert.

5.4 Postulierter Katalysezyklus

Stattdessen werden die anderen Komponenten genauer betrachtet und der Einfluss der Reaktanden als wesentlich wahrscheinlicher erachtet. Es kann folgender Katalysezyklus (Abbildung 88) postuliert werden.

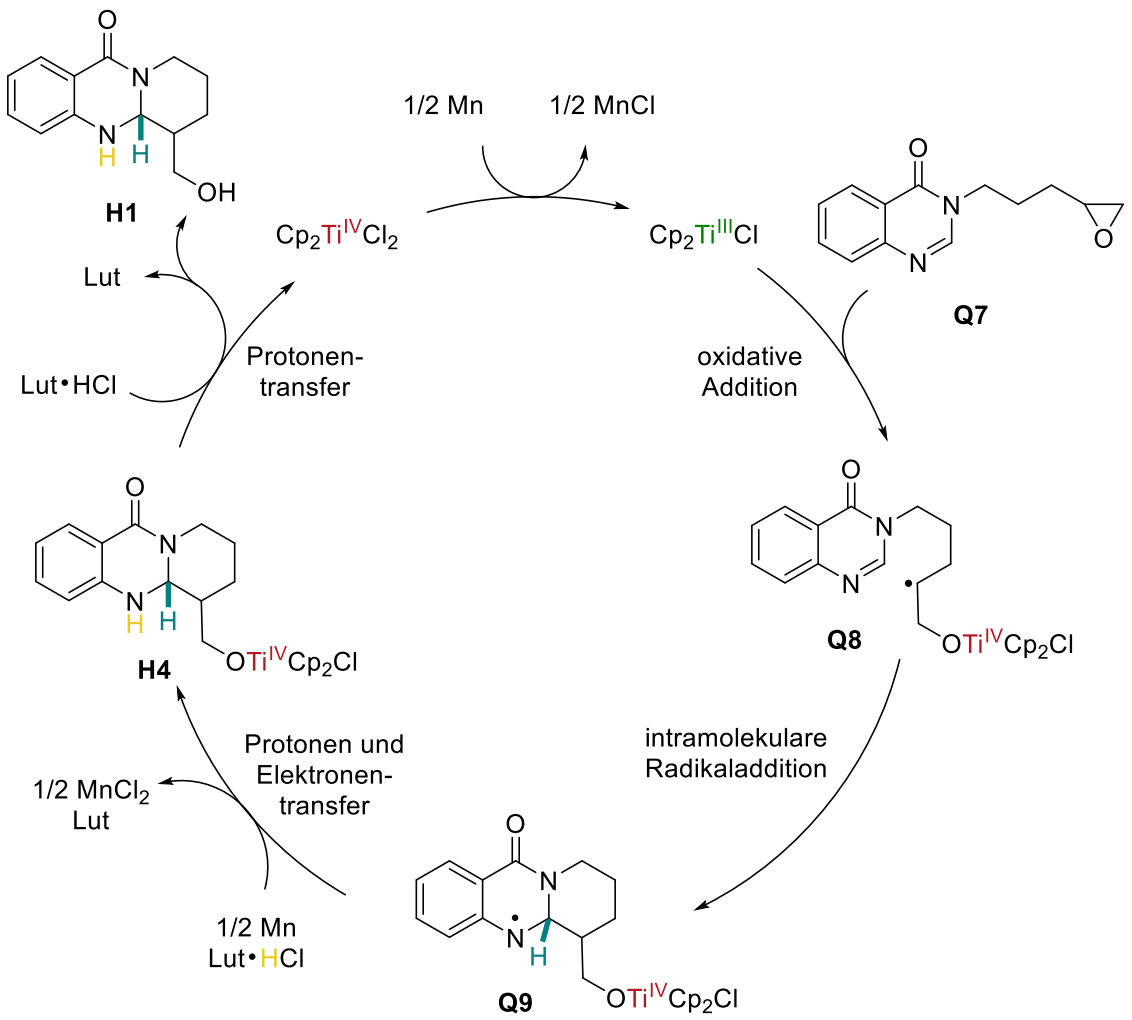


Abbildung 88: Postulierter Reaktionsmechanismus der titanocenkatalysierten Arylierung zu DHQs unter Verwendung überstöchiometrischen Mengen Mangan und Lut·HCl.

Im ersten Schritt wird die katalytisch aktive Spezies gebildet, die anschließend das Epoxid **Q7** in einer oxidativen Addition öffnet. In der intramolekularen Radikaladdition des β-Titanoxyradikals **Q8** entsteht das stickstoffzentrierte Radikal **Q9**. Anfänglich wurde bereits über das Oxidationspotential der Titanocene und die vorliegenden Probleme aufgrund der geringen Elektronendichte berichtet. Wird dieser Schritt als ungünstig betrachtet, ergibt sich die oben abgebildete Alternativroute. Darin wird Mn^0 zu $Mn^{II}Cl_2$ oxidiert und daraufhin ein Elektron auf den Heterozyklus übertragen. Die entstandene negative Ladung wird durch die Protononenquelle Lut·HCl abgesättigt, sodass Intermediat **H4** erhalten wird. Die anschließende Abspaltung des Titanocens unter Ausbildung des Produkts **H1** erfolgt nach Protonierung durch Lutidiniumchlorid. Titan(IV) muss dann erneut reduziert werden um einen weiteren Katalysezyklus durchlaufen zu können, da die Reduktion nicht im Schlüsselschritt, also der Oxidation des Radikals **Q9** zum Kation **Q10** (vgl. Abbildung 14), erfolgt. Die Reaktion ist also nicht redoxneutral, sondern benötigt deswegen überstöchiometrische Mengen des Metalls als Reduktionsmittel. Dieser postulierte Reaktionsmechanismus beantwortet somit, warum sowohl überstöchiometrische Mengen an Reduktionsmittel als auch Additiv erforderlich sind.

Das Produkt **H1** entspricht formal also einer Zyklisierung und Reduktion des Quinazolinongrundgerüsts und somit der Addition von zwei Wasserstoffatomen und einer Umlagerung zur Ausbildung der neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Die Reaktion weist zwar eine schlechtere Atomökonomie als die erwartete Arylierung (vgl. Abbildung 80) auf, ist aber auch wesentlich ungewöhnlicher.

Die Übertragung der Wasserstoffatome erfolgt in zwei Schritten. In einem Schritt wird ein Proton durch die Protonenquelle Lut·HCl übertragen und ein einzelnes Elektron durch die Oxidation des Metalls. Im anderen Schritt wird die Titanocenspezies durch ein Proton zur Ausbildung des Alkohols in **H1** abgespalten. Ein weiteres Elektron ist dann für die erneute Generierung der katalytisch aktiven Spezies erforderlich. In Konsequenz erfordert der Abschluss eines katalytischen Zyklus also insgesamt zwei Elektronen und zwei Protonen. Da Mangan unter Freisetzung von zwei Elektronen zu Mn^{2+} oxidiert wird, reicht ein Äquivalent des Metalls. Im Gegensatz dazu überträgt Lutidinhydrochlorid nur ein Proton, sodass zwei Äquivalente benötigt werden. In weiteren Experimenten werden meist überstöchiometrische Mengen verwendet um den bestmöglichen Umsatz zu verschiedenen Dihydroquinazolinonen zu garantieren.

5.5 Dihydroquinazolinone – *useful or just interesting?*

Dihydroquinazolinone besitzen eine vergleichbare Struktur zu den Quinazolinonen. 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H) ist in Abbildung 89 gezeigt und das dargestellte Grundgerüst wird im Rest dieser Arbeit mit DHQ abgekürzt.

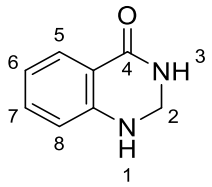


Abbildung 89: Grundstruktur 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H) DHQ.

Sie entsprechen dem formalen Hydrierungsprodukt an der Stelle des Amidins (N1 und C2) und besitzen dementsprechend eine Aminalfunktion. Sie gehören zu der Klasse der *privileged scaffolds* in der Arzneimittelforschung.[240] In diesem Bereich erweisen sie sich als nützliche Werkzeuge um geeignete Leitstrukturen für verschiedene Rezeptoren zu finden und somit potenzielle Arzneimittel hervorzubringen.[266]

Ihre biologischen Eigenschaften mitsamt ihrer potentiellen Anwendungsbereiche ähneln denen der Quinazolinone (vgl. Kapitel 4.4) in einem hohen Maße. Besonders Strukturen mit Substitutionen an Kohlenstoff 2 werden immer populärere Vorläufer für organische Chemiker und Pharmaunternehmen.[240] Durch den Trend hin zu großen Bibliotheken an Grundstrukturen bei der Suche nach neuen Arzneimitteln sind neue Funktionalisierungsmöglichkeiten für die medizinische Chemie von großem Interesse. Diese privilegierten Substanzklassen zeigen unterschiedlichste Wirkungsweisen für verschiedene Krankheitsbilder. Eine Auswahl an vermarkteten Medikamenten mit dieser Grundstruktur ist in der folgenden Abbildung gezeigt.

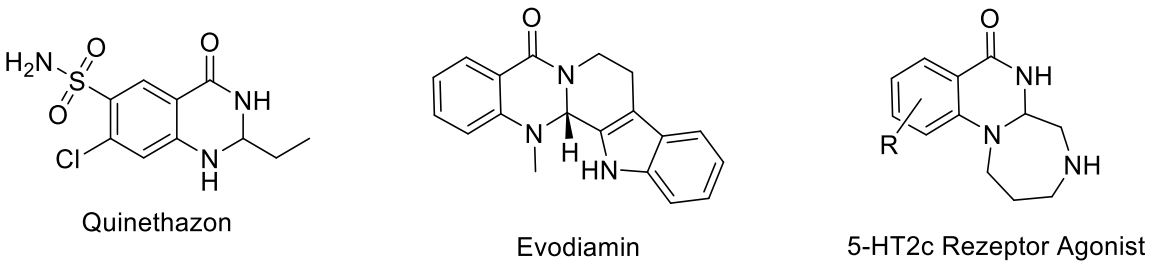


Abbildung 90: Struktur der Arzneimittel *Quinethazon*, *Evodiamin* und Grundstruktur verschiedener 5HT2c Rezeptor Agonisten.

Auch hier sind die Anwendungsbereiche vielseitig, bei *Quinethazon* handelt es sich um ein Diuretikum, zur Verminderung von Ödemen eingesetzt wird. *Evodiamin* findet seit mehreren Jahren Einsatz in Chemotherapien.[267] Die rechte Struktur zeigt das Grundgerüst von 5-HT_{2c}

Rezeptor Agonisten, welche generell bei Übelkeit, Erbrechen oder Migräne verschrieben werden.[268] Je nach Struktur variieren die biologischen Aktivitäten und damit die Anwendungen, aktuelle Forschungen deuten ebenfalls sehr stark auf antidepressive Wirkungen hin und finden außerdem bereits Einsatz bei Angststörungen.[269]

Außerdem wird diesem Strukturmotiv eine weitere interessante Eigenschaft zugesprochen. Sie sollen in der Lage sein, *Sirtuin* (SIRT) Proteine modifizieren zu können und werden daher als *sirtuin modulators* bezeichnet.[270]

Die Familie der SIRT-Proteine selber ist in der Lage, *Nikotin Adenin Dinucleotide* (NAD) zu binden und zeigen in Abhängigkeit der spezifischen biologischen Prozesse der Zelle charakteristische Wirkungsweisen. Sie sind in die wichtige biologische Prozesse wie Entzündung, Stoffwechsel, oxidativem Stress und Apoptose bei Prokaryoten und Eukaryoten verstrickt.[271] In der Folge wird diese Stoffgruppe als potenzielle Heilungsmöglichkeit für eine Reihe von altersbedingten Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Atemwegserkrankungen angesehen.[270] Der Fokus auf diesen Erkrankungen hat den SIRTs den Spitznamen der *Anti-Aging*-Proteine verschafft.[272] Die Identifizierung von SIRT-Modulatoren sowie die Erforschung ihrer Funktionen haben in den letzten 20 Jahren zu verstärkten Bemühungen geführt, neue Moleküle mit dieser Fähigkeit zu identifizieren und so das gesteigerte Interesse an DHQs erweckt.[271]

Es ist also auch in Zukunft wichtig, umfangreiche DHQ-Strukturen nachhaltig aufbauen zu können. Eine breite Bibliothek an potentiellen biologisch aktiven Substanzen durch nachhaltige und ausgefeilte Katalysemethoden zur Verfügung zu haben, ist dabei ein fundamentaler Vorteil.

5.5.1 Syntheseübersicht

DHQs können über verschiedene Wege synthetisiert werden, klassischerweise über die beiden Synthesewege in Abbildung 91.

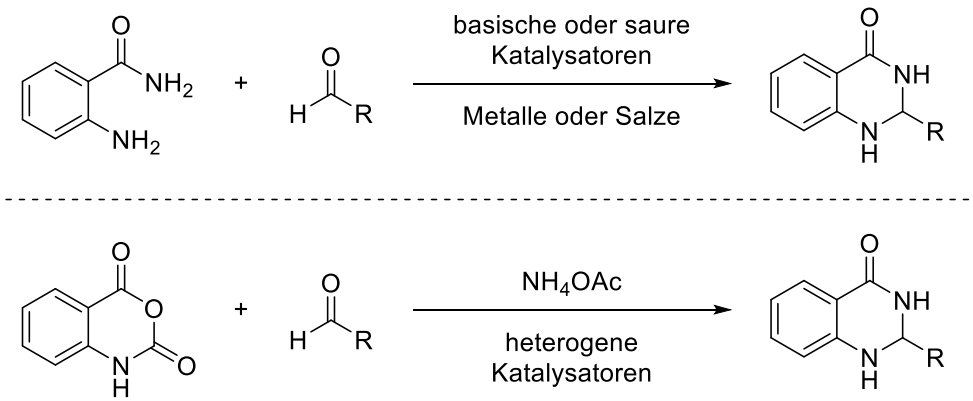


Abbildung 91: Reaktionsübersicht der direkten Zyklokondensation mit Anthranilsäuren und Aldehyden unter Verwendung verschiedener Hilfsmittel (oben) und der *One-Pot* Drei Komponenten Reaktion (Isatosäureanhydrid, Aldehyd und Ammoniumacetat) (unten).[240]

Die direkte Zyklokondensation (oben) ist angelehnt an die *Niementowksi*-Reaktion zur Synthese von Quinazolinonen (vgl. Abbildung 75). Reaktionen mit starken Basen wie NaOH,[273] diversen Brønstedsäuren[274] wie beispielsweise Sulfonsäuren,[275] verschiedenen *Lewis*-Säuren wie I_2,[276] $Sc(OTf)_3$[277] oder Cp_2TiCl_2[278] und diversen Ammoniumsalzen[279] sind darüber hinaus bekannt. Reaktionen mit mehreren Komponenten (unten) glänzen durch eine gute Atomökonomie, hohe Diversifizierungsgrade und geringe Kosten sowie Abfallerzeugung. In Hinsicht grüner Chemie und der zunehmenden Bedeutung nachhaltiger Chemie hat sich die untere Methode bewährt.[240]

Beide Methoden sind zwar mittlerweile sehr weit ausgereift, nutzen recyclebare Katalysatoren, kaum bis gar keine Lösungsmittel und geringe Mengen Energie, die Synthese von funktionalisierten Aminalen selber und spezieller DHQ-Strukturen ist jedoch weitaus weniger trivial.

Aufgrund der zunehmenden Popularität hat sich die Palette an möglichen Ausgangsmaterialien und Reaktionsbedingungen bereits vergrößert.[240] Ein Überblick ist in der folgenden Abbildung gegeben.

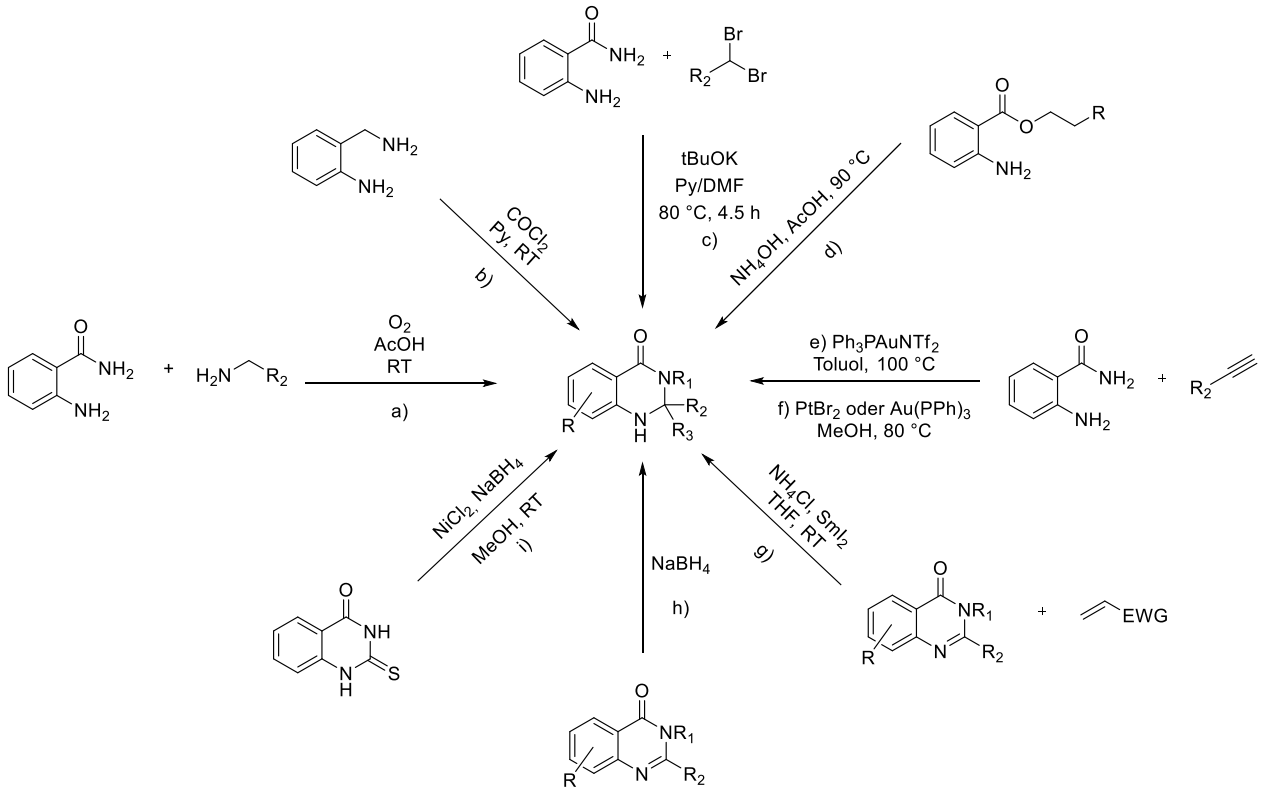


Abbildung 92: Syntheseüberblick von DHQs aus unterschiedlichen Startmaterialien;[240] falls organische Reste bei den jeweiligen Reaktionen nicht angegeben, R_x = H; a) R_2 = Ar, 46 – 76 %;[280] b) 46 – 88 %;[281] c) R_2 = Ar, 60 – 90 %;[282] d) R_1 = H/Me, R_2 = Ph, 76 – 81 %;[283] e) 70 – 98 %;[284] f) R_2 = Me, R_3 = $(CH_2)_n$-OH, 60 – 97 %;[285] g) R_3 = $(CH_2)_n$-EWG, 45 – 99 %;[286] h) R_2 = $(CH_2)_n$-CH_3, 50 – 52 %;[287] i) R_1 = Ar, 79 – 92 %.[288]

Mit oxidativen Reaktionen (a und b), Zyklokondensationen (c und d), übergangsmetallkatalysierten Kupplungen (e und f), verschiedenen Additionen (g und i) sowie Reduktionen (h) ergibt sich eine breite Palette an möglichen Zugangsmöglichkeiten dieser Substanzklasse. Die Ausbeuten der Synthesen variieren in hohem Maße in Abhängigkeit der verwendeten Substrate. Eine häufig angeführte Begründung hierfür ist die unzureichende Stabilität unter den gegebenen Reaktionsbedingungen.[240] Es existiert eine Vielzahl potenzieller Ausgangsstoffe für die Synthese, wobei bereits die verschiedenen Reste auf gewisse Herausforderungen hindeuten, denn häufig sind spezielle Substitutionsmuster bei der Synthese notwendig und geben so bereits die Struktur des DHQ-Produkts vor. Aufgrund der teilweise hohen Toxizität der Reagenzien und Lösungsmittel, die bei diesen Synthesevorschriften zum Einsatz kommen, werden die beiden klassischen Methoden (Abbildung 92) häufig bevorzugt.[240] Nichtsdestotrotz gewinnt die Entwicklung einfacher, sauberer, umweltfreundlicher und ertragreicher, also insgesamt *grünerer* Methoden zunehmend an Momentum.[237,240,289]

5.5.2 Chirale Aminale

Besonders die Synthese enantiomerenreiner Aminalstrukturen ist aufgrund ihrer Labilität eine Herausforderung mit spärlichen Beispielen.[290,291] Eine herausragende Synthese der Experten der asymmetrischen Organokatalyse um *List* ist in Abbildung 93 dargestellt.[292]

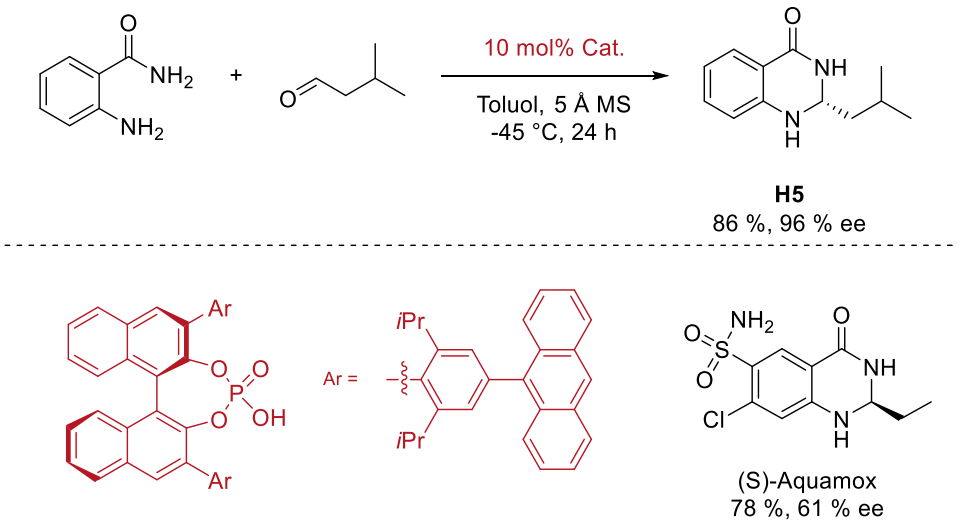


Abbildung 93: Katalytische asymmetrische Synthese zyklischer Aminale von *List* mit DHQ-Grundgerüst.[292]

Bemerkenswerterweise kommt diese Katalyse ohne Übergangsmetalle aus und benötigt lediglich die anthracenyl-modifizierten TRIP-Phosphorsäure als Katalysator um verschiedene DHQs wie beispielsweise **H5** in guten Ausbeuten zu erhalten. Die Enantioselektivitäten variieren stark und sind auf die bekannte Racemisierung familiärer Verbindungen zurückzuführen.[293] Diese Isomerisierung ist bei *(S)-Aquamox* (Mittel zur Regulierung des Blutdruckes) anscheinend besonders ausgeprägt und stellt das schlechteste Beispiel der Veröffentlichung dar.[294] Andere Gruppen berichten ebenfalls über inkonsistente Enantiomerenverhältnisse dieser asymmetrischen Reaktionen.[291]

Die Hydrolyse der Aminale ist, genauso wie ihre Sauerstoffanaloga der Acetale, stark pH-Wert abhängig.[64] Über die Stabilität von Aminalen in wässrigen Lösungen gibt es bisher erstaunlich wenig Daten. Experimente der Gruppen *Engels* und *Decker* gestützt durch DFT- und MM-Studien zeigen die pH-Abhängigkeit der Hydrolyse innerhalb einer Stunde verschiedener Substitutionsmuster in gepufferten Lösungen.[293] Die meisten Strukturen zeigen ab pH 6-7 aufwärts gute Stabilitäten und es ist anzunehmen, dass Verbindungen bei höheren pK_S-Wert des Stickstoffs die Hydrolyseempfindlichkeit dieser Verbindungen aufgrund ihrer schnelleren Protonierung potenziell erhöhen.[293] Aus den DFT-Berechnungen geht ein weiterer Faktor hervor, denn die Größe der Substituenten und die damit einhergehende Abstoßung führt zu einer Verformung der Ringstrukturen. Dies resultiert letztlich in gespannteren und energiereicheren Systemen, die dementsprechend labiler gegenüber einer Racemisierung oder sogar Zersetzung sind.[293]

Zusammenfassend sind DHQs folglich privilegierte Grundgerüste in der Arzneimittelforschung. Synthetisch sowie strukturell stellen sie aufgrund ihrer Labilität insbesondere bei zunehmender

Komplexität eine Herausforderung dar. Es besteht also durchaus Bedarf für nachhaltige Synthesen komplexer DHQ-Strukturen. Es ist also keineswegs vermessen zu behaupten, dass diese Strukturen von hohem Interesse und dazu ebenfalls nützlich sind. Diese Faktoren macht die Entstehung selbiger anstelle der Quinazolinone in der Arylierung keineswegs bedauernswert. Vielmehr repräsentiert die vorgestellte Reaktion eine elegante und vielversprechende Methode zur Synthese dieser komplexen privilegierten Strukturen.

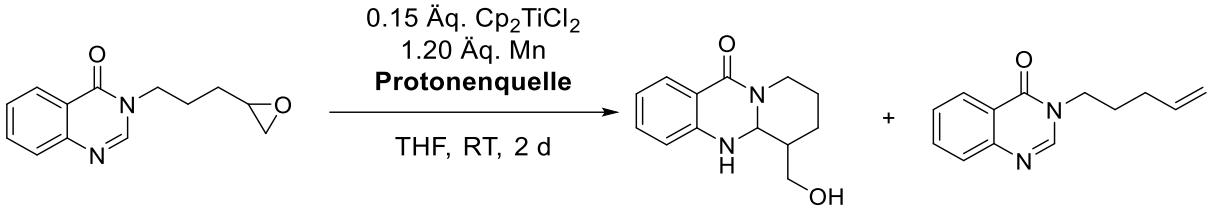
5.6 Screening der radikalischen Arylierung von Quinazolinonen

Deswegen werden im Folgenden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, um ein besseres Verständnis der chemischen Vorgänge zu erlangen. Besonders die Auftrennung von Edukt und Produkt bereiten erhebliche Schwierigkeiten und könnten durch besseres Verständnis der Reaktion, und den möglicherweise daraus resultierenden vollständigen Umsatz, gelöst werden.

5.6.1 Einfluss unterschiedlicher Protonenquellen

Die bisherige Verwendung von optimal abgestimmten Säuren (vgl. Kapitel 2.2.2) in titanocenkatalysierten Epoxidöffnungen verdeutlicht die Signifikanz dieses Reaktionspartners. Die pK_S-Werte von Quinazolinonen, welche in Position 1 protoniert werden, ist im Bereich von 2 bis 3 in wässrigem Medium.[295] Sie können demzufolge durch starke Säuren vollständig protoniert werden. Dies ändert die Reaktivität grundlegend und beeinflusst die zugrundeliegenden Geschwindigkeitsgesetze.[295] Die photokatalytischen Zyklisierungen zu Quinazolinonen sind ohne die anfängliche Protonierung durch TFA nicht möglich und nutzen diese Eigenschaft effektiv aus.[239] Epoxide sind zwar nicht unbedingt für ihre Säurestabilität bekannt, nichtsdestotrotz soll der Einfluss dieser Säuren auf die Katalyse getestet werden.

Tabelle 9: Einfluss unterschiedlicher Protonenquellen.



Eintrag	Protonenquelle	Äq. Protonenquelle	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]	Umsatz Chlorhydrin [%][a]
1	Lut·HOTs	2.00	25	6	-
2	TFA	2.00	-	Spuren	15
3[b]	TFA + Lut·HCl	2.00 + 0.30	11	5	40
4	H_2O·HOTs	2.00	10	Spuren	82[d]
5[b,c]	*N*-metyl-diphenylammonium·HOTs	2.00	-	-	-

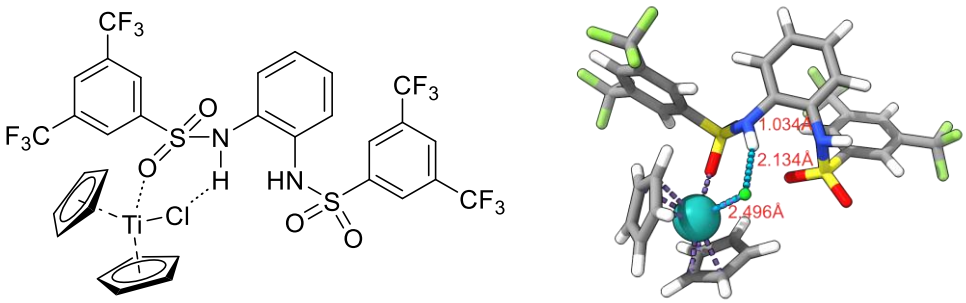
[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] durchgeführt von *Heinrichs*;[247] [c] 0.10 Äq. $Cp_2Ti(OTs)_2$, PQ *Freeze-Pump-Thaw*; [d] Umsatz zu anderen Nebenprodukten.

Es konnte festgestellt werden, dass die Verwendung von Lut·HOTs die Entstehung des nukleophilen Öffnungsprodukts vollständig unterdrückt. Dieser Effekt wird durch die schwache Nukleophilie des Tosylat-Anions hervorgerufen (Eintrag 1). Eine Protonierung durch die starke Säure TFA (pK_S = -0.2)[296] hat keinen positiven Effekt auf die Reaktion, sondern vermittelt lediglich die nukleophile Epoxidöffnung. Dabei passt der Umsatz von 15 % perfekt zu den freiwerdenden Chloridionen bei der Reduktion von Ti(IV) zu Ti(III). Dies bestätigt sich bei der Verwendung einer starken Säure und weiteren Chloridquelle in Eintrag 3, wodurch der Umsatz zum Chlorhydrin um die Menge an vorhandenen Chloridionen in der Reaktionslösung gesteigert wird. Bei der Verwendung von wässriger *p*-Toluolsulfonsäure (Eintrag 4) kann sogar Umsatz festgestellt werden, die Gesamtausbeute der Reaktion ist aber extrem gering und passt nicht zur abgewogenen Masse des Substrates. Ein Großteil des Edukts wurde hier mutmaßlich zum Diol geöffnet und befindet sich daher aufgrund der hohen Polarität zu großen Teilen in der wässrigen Phase nach der wässrigen Aufarbeitung und würde folglich die zu geringe gewogene Masser erklären. Der geringe Umsatz zu dem terminalen Alken (Eintrag 2 und 4) könnte durch die Zersetzung des Katalysators erklärt werden. Der fehlende Umsatz bei Verwendung von *N*-metyl-diphenylammonium·HOTs und $Cp_2Ti(OTs)_2$ (Eintrag 5) könnte auf die zu schnelle Zersetzung des Katalysators zurückzuführen sein, da kein *resting-state* ausgebildet werden kann.

Es besteht kein Zweifel, dass die Protonenquelle einen signifikanten Einfluss auf die Katalyse ausübt. Dennoch scheint die altbewährte Wahl von Lut·HCl (oder Coll·HCl) weiterhin die Beste zu sein.

5.6.2 Effekte von Anionenrezeptoren

Eine weitere Möglichkeit, die Bildung des Chlorhydrins **Q12** zu unterbinden, sind Anionenrezeptoren. Diese sind als molekulare oder supramolekulare Strukturen definiert, die spezifische Anionen durch nicht-kovalente Wechselwirkungen erkennen und binden können.[297] In regiodivergenten Epoxidöffnungen durch Photoredoxkatalyse werden Sulfonamide von *Gansäuer* für effizientere Katalysen eingesetzt.[136] Sie erfüllen eine duale Rolle, denn die Katalysatordesaktivierung wird verhindert und gleichzeitig die Reduktion zur Generierung der katalytisch aktiven Ti^{III}-Spezies erleichtert, indem ein Chlorid-Anion aus dem Präkatalysator abstrahiert wird.[136] Die Koordination des Sulfonamids XX an die aktive katalytische Spezies $Cp_2Ti^{III}Cl$ **T5** ist exemplarisch in der folgenden Abbildung gezeigt.



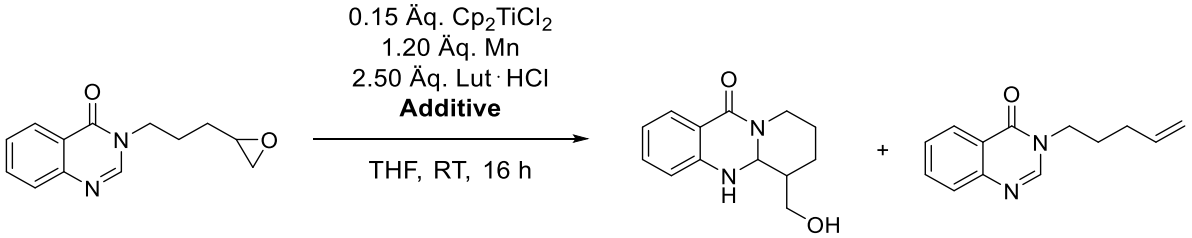
[Cp_2TiCl]·**A1**

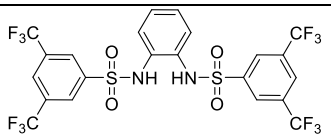
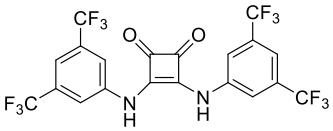
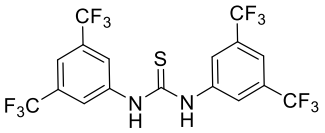
Abbildung 94: Berechnete Struktur des Addukts der katalytisch aktiven Spezies **T5** mit Sulfonamid **A1**.[96,158]

Die freie Koordinationsstelle des Titanocens wird nicht durch das Lösungsmittel THF, sondern durch die Sulfongruppe von **A1** besetzt. Ähnlich zur Ausbildung des *resting-states* **T6** wird so die Konzentration der katalytisch aktiven Spezies herabgesenkt, die Zersetzung des Katalysators verhindert und somit, in Theorie, Nebenreaktionen auf ein Minimum begrenzt.[136] Diese Annahmen können durch DFT-Rechnungen[298] und CV-Experimente bestätigt werden und lieferten exzellente Resultate in radikalischen Arylierungen.[299]

Die verwendeten Anionenrezeptoren sind in der folgenden Tabelle mit ihren Ergebnissen dargestellt.

Tabelle 10: Einfluss von verschiedenen Anionenrezeptoren.



Eintrag	Anionenrezeptoren	Äq. Additiv	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]
1	 A1	0.10	67	11
2	 A2	0.10	72	12
3[b]	 A3	0.10	20	2

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] durchgeführt von *Heinrichs*.[247]

Zwischen der Verwendung des Sulfonamids **A1** (Eintrag 1) und des Quadratamids **A2** (Eintrag 2) sind nur minimale Unterschiede erkennbar. Thioharnstoff **A3** (Eintrag 3) liefert deutlich schlechtere Resultate. Dies deckt sich mit bisherigen Beobachtungen von Harnstoffen oder Thioharnstoffen als Additiv in titanocenkatalysierten Epoxidöffnungen.[299] Der generelle Einsatz der Anionenrezeptoren erweist sich im Vergleich zu Reaktionen ohne Anionenrezeptoren durch den leicht schlechteren Umsatz bei gleichbleibender Nebenproduktbildung als nicht lohnenswert. Nichtsdestotrotz kann die ursprüngliche Erwartung, die Verhinderung der Chlorhydrinbildung, bestätigt werden.

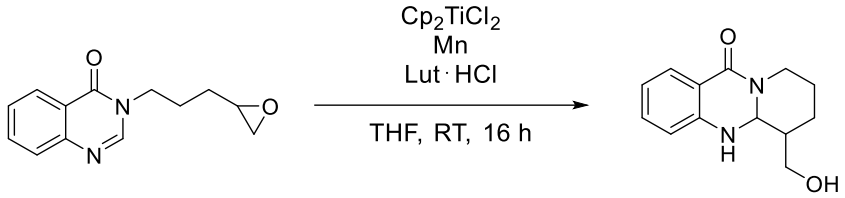
Damit kann ein positiver Effekt von Anionenrezeptoren in der vorliegenden Katalyse ausgeschlossen werden.

5.6.3 Kontrollexperimente

Um den postulierten Reaktionsmechanismus zu unterstützen werden Kontrollexperimente vorgenommen. Im Rahmen dieses Prozesses werden Katalysen durchgeführt, bei denen jeweils

ein Reaktionspartner weggelassen wird, um die Notwendigkeit jedes einzelnen Reaktionspartners zu belegen, zu sehen Tabelle 11.

Tabelle 11: Ergebnisse der durchgeführten Kontrollexperimente.



Eintrag	Äq. Cp_2TiCl_2	Äq. Mn	Äq. Lut·HCl	Umsatz Produkt [%][a]
1	0.15	1.20	2.50	70
2	-	1.20	2.50	-
3	0.15	-	2.50	-
4	0.15	1.20	-	5

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts.

Eintrag 1 zeigt erneut die Katalyse unter normalen Bedingungen mit allen erforderlichen Reaktionspartnern. Ohne die Zugabe des Titanocens erfolgt keine Reaktion zu Produkt **H1** (Eintrag 2) und ist für titanocenvermittelte oder katalysierte Reaktionen zu erwarten. Die Zugabe des Metalls Mn ist ebenfalls eine notwendige Voraussetzung für die Reaktion (Eintrag 3). Diese Tatsache ist logisch nachvollziehbar, denn ohne die Reduktion des Präkatalysators zur katalytisch aktiven Ti^{III}-Spezies kann das Epoxid nicht von der Titanspezies geöffnet werden und somit keine Reaktion ablaufen.

Erstaunlicherweise findet auch ohne Protonenquelle die Reaktion zum DHQ-Zyklisierungsprodukt statt, wobei ein Umsatz von etwa 5 % beobachtet wurde (Eintrag 4). Erwartungsgemäß wäre eine Reaktion zum anfangs postulierten Quinazolinonprodukt unter dem ursprünglichen Katalysezyklus zu beobachten (vgl. Abbildung 80). Einen Grund könnte die Fähigkeit des HAT des Lösungsmittels darstellen. Diese wurden zwar aufgrund der dominanteren Additive ausgeschlossen, scheinen aber zu einem geringen Anteil den Reaktionsverlauf zu beeinflussen und so die Produktbildung zu erklären. Die Formation jeglicher Nebenprodukte konnte bei keiner der durchgeführten Reaktionen festgestellt werden.

5.6.4 Katalysen mit Titan-Salen-Komplexen

Aktueller Forschungsstand im Arbeitskreis *Gansäuer* ist die Verwendung von Titan-Salen-Komplexen in Epoxidöffnungen unter grünen Reaktionsbedingungen.[300] Diese zeigen exzellente

Eigenschaften einer stereoinduzierenden Treppenanordnung (vgl. Abbildung 28). Die Strukturen der verwendeten Katalysatoren sind in der folgenden Abbildung gezeigt.

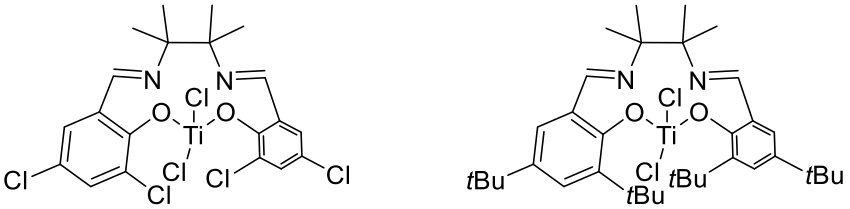
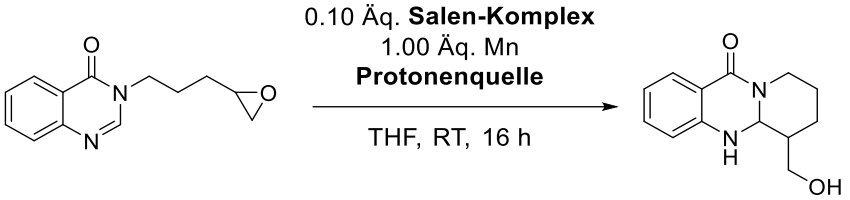


Abbildung 95: Struktur der beiden verwendeten Salen-Komplexe **M3** und **M4**.

Möglicherweise können so Quinazolinone zugänglich gemacht werden. Die Bedingungen werden auch hier getestet und die Ergebnisse in Tabelle 12 gezeigt.

Tabelle 12: Einfluss verschiedener Salen-Katalysatoren.



Eintrag	MX	Protonenquelle	Äq. Protonenquelle	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Chlorhydrin [%][a]
1[b]	**M3**	Lut·HCl	0.50	-	60
2[b]	**M4**	Lut·HOTs	0.50	50	-
3[c]	**M3**	Lut·HCl	2.00	20	80
4	**M4**	Lut·HCl	2.00	-	100
5[d]	**M4**	Lut·HCl	2.00	-	100
6	**M4**	-	-	-	-
7	**M4**	Lut·HOTs	2.00	60	-
8[e]	**M4**	Lut·HOTs	2.00	-	-
9[e]	**M4**	Lut·HCl	2.00	-	100

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] 0.20 Äq. Mn; [c] 2.00 Äq. Mn; [d] 60 °C; [e] 5 mL EE.

Unter den originalen katalytischen Bedingungen (Eintrag 1) läuft lediglich die nukleophile Öffnung des Epoxids ab. Bei Verwendung des Salens **M4** und der Protonenquelle Lut·HOTs kann die nukleophile Öffnung komplett unterdrückt und ein Umsatz von etwa 50 % zum DHQ-Produkt

festgestellt werden (Eintrag 2). Werden überstöchiometrische Mengen des Reduktionsmittels und der Protonenquelle verwendet, kann mit Katalysator **M3** ebenfalls Umsatz zum DHQ-Produkt festgestellt werden (Eintrag 3). Der Reaktionsablauf ist demnach vermutlich analog zu den diskutierten titanocenkatalysierten Reaktionen, wobei **M4** für diese Transformation deutlich überlegen zu sein scheint. Als Ursache hierfür sind vermutlich die sterisch anspruchsvollen *tert*-Bu-Gruppen zu nennen, die die eingenommene Treppenkonfiguration der Salene beeinflussen und diese scheinbar zu einem ungünstigeren Übergangszustand bei Koordination des Epoxids nach sich ziehen. Es ist also denkbar, dass es Komplexe gibt, die noch besser für die zugrundeliegende Reaktion geeignet sind und bessere Ergebnisse erzielen können. Die Salen-Struktur des Backbones erweist sich außerdem als ausreichend sterisch anspruchsvoll, um die Eliminierung zum terminalen Alken zu verhindern. Nichtsdestotrotz ist der Umsatz zu Produkt **H1** mehr als zufriedenstellend und es werden noch weitere Testreaktionen mit Salen **M4** durchgeführt.

Ein positiver Einfluss durch erhöhte Temperatur (Eintrag 5) kann im Vergleich zu Eintrag 4 ausgeschlossen werden. Aus vorigen Katalysen ist bereits bekannt, dass die Umwandlung ohne die Zugabe einer Protonenquelle nicht abläuft und dies bestätigt sich hier (Eintrag 6). Bei Verwendung überstöchiometrischer Mengen an Additiv und Metall (Eintrag 7) kann der Umsatz auf etwa 60 % gesteigert werden, jedoch bleibt eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu katalytischen Bedingungen aus (vgl. Eintrag 2). Das System von *Gerber*, *Hanz* und *Schmickler* nutzt EE als grüne Lösungsmittelalternative zum krebserregenden THF, eine Substitution ist hier jedoch nicht möglich (Eintrag 8 und 9).[300]

Es bleibt festzuhalten, dass die Umwandlung der Quinazolinone unter angepassten Reaktionsbedingungen möglich ist. In Zukunft muss der genaue Einfluss der verschiedenen Katalysatoren auf die Katalyse aufgeklärt werden, um den Umsatz mit den passenden Katalysatoren zu maximieren.

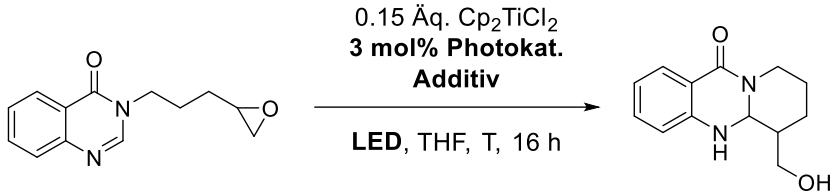
5.6.5 Photoredox-Bedingungen

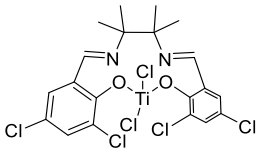
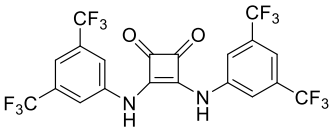
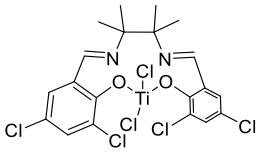
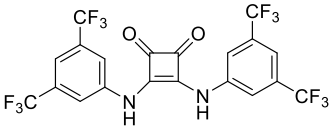
Der Einsatz von Licht als Energiequelle für chemische Transformationen ist aus mehreren Gründen als sehr nachhaltig zu erachten. Die Reaktionsbedingungen sind mild, die Kosten gering und die Verfügbarkeit der Ressource hoch. In den letzten 20 Jahren nahm die Forschung auf dem Gebiet der Photoredoxkatalyse dementsprechend rapide zu. Sie ist eines der am schnellsten wachsenden und aufstrebenden Felder der organischen Chemie.[133] In diesen Reaktionen laufen unter Absorption von Licht durch einen Photoredoxkatalysator [$PRCat^n$] Ein-Elektronen-Transferreaktionen ab.[301] Dabei handelt es sich um Prozesse, die bereits seit einigen Jahren in

titanocenkatalysierten Epoxidöffnungen metallbasierte Reduktionen und Additive substituieren und im Arbeitskreis erfolgreich angewendet werden.[135–137] Selbst ohne den Einsatz zusätzlicher externer Photoredox-Katalysatoren sind photochemische Reaktionen von $TiCp_2Cl_2$ möglich. Dies stellt eine Neuentwicklung im Bereich der Photoredox-Katalyse dar.[302]

Nicht zuletzt ist die Untersuchung aufgrund der Photoredox-Bedingungen in den Veröffentlichungen von *Deng* und *Huang*[238,239] naheliegend und die erzielten Ergebnisse bei der Arylierung von Quinazolinonen in Tabelle 13 aufgelistet.

Tabelle 13: Testreaktionen mit Photoredoxkatalysator, Titanocen und Additiven.



Eintrag	[PRCat^n]	Additiv	LED	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Chlorhydrin [%][a]
1	3DPAFIPN	-	Blau	-	-
2	3DPAFIPN	0.10 Äq. DIPEA	Blau	-	-
3	4CziPN	-	Grün	-	-
4	4CziPN	1.00 Äq. Lut·HCl	Grün	-	100
5	4CziPN	1.00 Äq. Coll·HCl	Grün	-	100
6[b,c]	 **M3**	0.10 Äq.  **A2**	Grün	-	-
7[c]	 **M3**	0.10 Äq.  **A1**	Grün	-	-

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts [b] 5 mL EE; [c] 0.10 Äq. Salen-Komplex anstelle von Titanocen ohne weiteren Photoredoxkatalysator.

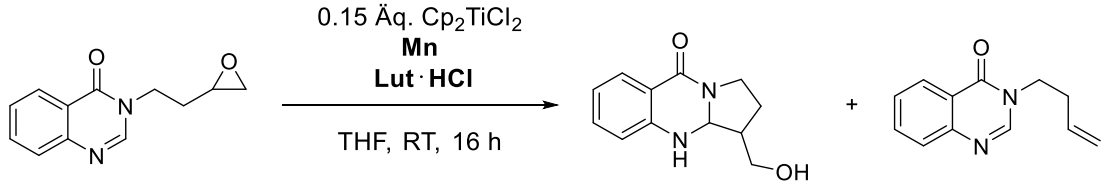
Aufgrund der Seltenheit der Übergangsmetalle sowie der hohen Kosten von Iridium oder Ruthenium wurde auf den Einsatz herkömmlicher Photoredoxkatalysatoren verzichtet. Reaktionen der organischen Photoredoxkatalysatoren 3DPAFIPN (Eintrag 1) und 4CziPN

(Eintrag 3) ohne weitere Additive zeigen jedoch keinen Erfolg. Ein bekanntes Problem ist die photochemische Zersetzung des Katalysators durch Verlust eines Cp-Liganden. Um dem Problem der Zersetzung entgegenzuwirken, empfiehlt sich die Zugabe von reduktiven Quenchern, wie beispielsweise tertiärer Amine. Diese begünstigen die Bildung der aktiven Katalysatorspezies $Cp_2Ti^{III}Cl$. In der Vergangenheit wurde DIPEA im Arbeitskreis mit guten Ergebnissen verwendet, in diesem Fall scheint der Quencher jedoch keinen positiven Effekt zu haben (Eintrag 2). Auch die Verwendung stabilisierender Additive führt nicht zu dem erhofften Ziel (Eintrag 4 und 5), sondern lediglich zur nukleophilen Epoxidöffnung unter Ausbildung des Chlorhydrins **Q12**. Des Weiteren werden die aktuellen Reaktionsbedingungen zur Epoxidöffnung unter Zuhilfenahme von Titan-Salen-Komplexen **M3** und **M4** getestet, jedoch ohne das gewünschte Resultat zu erzielen (Eintrag 6 und 7).[303]

5.7 Aufbau anderer Ringstrukturen

Der Aufbau weiterer Ringstrukturen wird ebenfalls untersucht. Dabei bietet sich Substrat **Q13** an, um infolgedessen den benachbarten Fünfring aufzubauen. Dadurch könnte innerhalb eines Schrittes eine funktionalisierte Form von *Deoxyvascinon* (vgl. Abbildung 72) synthetisiert werden. Die durchgeführten Reaktionen sind in der folgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 14: 3-(2-(Oxiran-2-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-on Screening Reaktionen.



Eintrag	Äq. Mn	Äq. Lut·HCl	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]
1	1.50	1.50	-	100
2[b]	2.00	2.00	-	100
3[c]	1.00	2.00	-	-

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts [b] 0.15 Äq. $(t\text{Bu})_2TiCl_2$; [c] 0.10 Äq. **M4**, 2.00 Äq. Lut·HOTs.

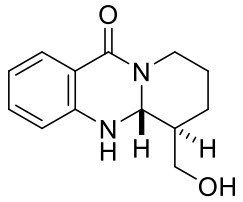
Bedauerlicherweise führt keine der durchgeführten Reaktionen zur Formation des Produkts **H5**. Stattdessen kann für die Einträge 1 und 2 lediglich vollständiger Umsatz zum terminalen Alken **Q14** beobachtet werden. Die sterische Hinderung durch die *tert*-Butyl-Liganden des Titanocens **T17** scheint nicht ausreichend Abstoßung hervorzurufen, um die Koordination an das *β*-Titanoxyradikal zu verhindern. Auch die Verwendung des neuartigen Salen-Katalysesystems

(Eintrag 3) liefert keinen Erfolg. Die Erklärung scheint also erneut mit der Zyklisierung zusammenzuhängen, möglicherweise ist der Angriffswinkel ungünstig und resultiert dementsprechend in keiner neuen Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungsformation. Für eine fundiertere Meinung sind jedoch weitere Experimente oder Berechnungen notwendig.

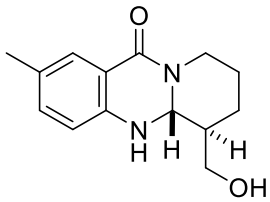
5.8 Übersicht der Zyklisierungsprodukte

Durch die Verwendung von weniger saurem Coll·HCl anstatt von Lut·HCl und einer verlängerten Reaktionszeit auf drei Tage konnte *Heinrichs* den Umsatz der Reaktion weiter um einige Prozentpunkte steigern. Die Verwendung des saureren Collidiniumchlorids scheint dabei entscheidend sein, denn eine wesentliche Erhöhung der Reaktionszeit bei Verwendung von Lut·HCl zeigte keine Steigerung des Umsatzes. Die Diastereomerenverhältnisse wurden anhand der markanten Amin-Signale aus den ^{1}H-NMR-Spektren der Rohprodukte bestimmt (vgl. Abbildung 83). Die Aufreinigungsmethode der Wahl stellt die Säulenchromatographie mit Aluminiumoxid als stationäre Phase dar, um der Azidität der Siliciumoxidoberfläche zu entgehen und somit die Zersetzung des Produkts zu vermeiden. Ein Laufmittelgemisch aus DCM:MeOH 99:1 zeigt meistens gute Resultate und muss je nach Substrat und zugrundeliegendem Trennproblem leicht angepasst werden. Es ist zudem hervorzuheben, dass größere Reaktionsansätze – wie sie im industriellen Maßstab von Bedeutung sind – eine Aufreinigung der Produkte durch Kristallisation ermöglichen. Erste *Up-Scaling*-Versuche zeigen, dass sich das Aufreinigungsproblem in größeren Maßstäben deutlich relativiert. Die Möglichkeit der Kristallisation ist dabei besonders vielversprechend, da sie Unternehmen eine kostengünstige, skalierbare und umweltschonende Alternative zu aufwendigen chromatographischen Methoden bietet. Gerade in der industriellen Produktion sind robuste, automatisierbare und lösungsmittelarme Aufreinigungsverfahren wie die Kristallisation von zentralem Interesse.

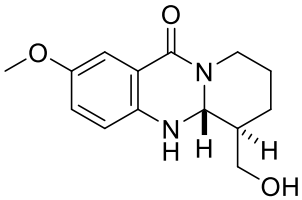
Die folgenden Zyklisierungsprodukte können in guter Reinheit isoliert werden und sind in der folgenden Abbildung dargestellt.



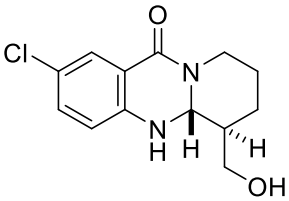
anti-**H1**
72 %
d.r. = 98:2



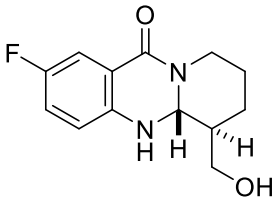
anti-**H6**
66 %
d.r. = 93:7



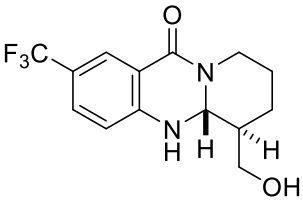
anti-**H7**
61 %
d.r. = 95:5



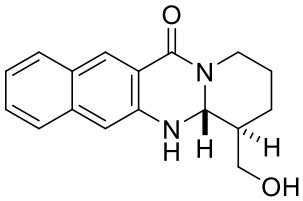
anti-**H8**
69 %
d.r. = 95:5



anti-**H9**
65 %
d.r. = 89:11



anti-**H10**
60 %
d.r. = 95:5



anti-**H11**
61 %
d.r. = 95:5

Abbildung 96: Übersicht der Zyklisierungsprodukte **H1**-**H11**; durchgeführt von *Heinrichs*.[247]

5.9 Funktionalisierungsmöglichkeiten von Alkoholen

Einen immensen Vorteil bei der Synthese von Arzneimitteln oder anderen komplexeren Molekülen stellen funktionelle Gruppen dar. Diese sind meist wesentlich leichter zu aktivieren als herkömmliche C-H-Bindungen[304] und sind Ausgangspunkt unzähliger chemischer Reaktionen. Besonders primäre Alkohole sind exzellente Vorläufer für eine Vielzahl von chemischen Transformationen. Eine Auswahl ist in Abbildung 97dargestellt.

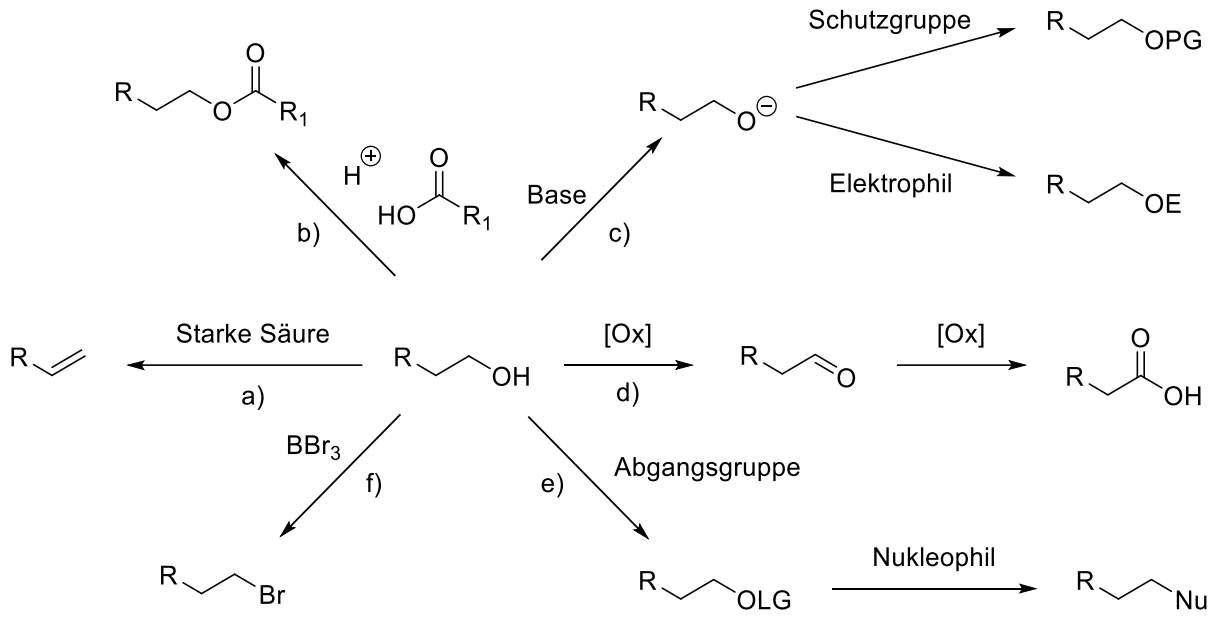


Abbildung 97: Übersicht der immensen Auswahl an Funktionalisierungsmöglichkeiten von Alkoholen.[64]

In Gegenwart von starken Säuren (a) kann unter Wasserabspaltung das Eliminierungsprodukt in Form des Alkens erhalten werden. Diese Reaktionen erfordern traditionell harsche Reaktionsbedingungen,[305] mildere Übergangsmetallkatalysen sind aber ebenfalls bekannt.[306]

Eine weitere klassische Reaktion stellt die Veresterung mit einer Carbonsäure unter sauren Reaktionsbedingungen dar (b), die zum Grundpraktikum jedes Chemiestudiums gehört.[64]

Bei der Deprotonierung des Alkohols mit einer Base ergeben sich direkt mehrere Möglichkeiten. Das Ausfällen eines Salzes ist für medizinischen Anwendung häufig von Interesse.[307] Die Schützung des Alkohols als (Silyl)ether, Ester oder Carbamat ermöglicht die weiteren Funktionalisierungen anderer Bereiche des Moleküls ohne von der Präsenz des Alkohols gestört zu werden. Komplexe Schutzgruppenstrategien sind meist essentiell bei der Totalsynthese von zahlreichen biologisch relevanten Molekülen.[308]

Primäre Alkohole sind außerdem in der Lage als Nukleophil zu fungieren und finden so beispielsweise Einsatz in der *Williamson*-Ethersynthese. Darüber hinaus ist die Reaktion mit anderen Elektrophilen möglich.[64]

Oxidationsmethoden für Alkohole *(D)* sind weit verbreitet und reichen klassischerweise von Chrom(VI)-Verbindungen,[309] hypervalenten Iodverbindungen[310] oder *Swern*-ähnlichen Bedingungen[311] bis hin radikalvermittelten Reaktionen.[312] Moderne Reaktionsbedingungen sind durch Übergangsmetalle,[313] Elektrokatalyse[314] oder Photoanregungen[132] deutlich nachhaltiger und milder geworden.[315] Die erhaltenen Aldehyde können weiter zu

Carbonsäuren[316] oxidiert werden oder auf dieser Stufe als Kupplungsreagenz,[317] Aldolsubstrat[318] oder anderes Elektrophil verwendet werden.

Außerdem können Alkohole durch eine einfache Substitutionsreaktion in gute Abgangsgruppen[319] wie Triflate, Mesylate oder Tosylate überführt werden und anschließend durch Nukleophile in einer Reaktionssequenz ersetzt werden (e).[64]

Eine andere Form der Abgangsgruppen stellen Halogenide dar, wofür stellvertretend die *Appel*-Reaktion aufgrund ihrer Verbindung zu Bonn gezeigt ist (f).[320] Diese Reaktion ist aufgrund ihrer katastrophalen Atomökonomie jedoch nicht für nachhaltige Anwendungen geeignet, es gibt aber zahlreiche Alternativen oder katalytische Varianten.[321] Die Halogenalkane können in Alkylierungen oder organometallischen Kupplungen verwendet werden.[322]

Diese Grundreaktionen der organischen Chemie sind aufgrund der Popularität von Alkoholen durch den Einsatz von Übergangsmetallen, milderen Reaktionsbedingungen oder anderen Aktivierungsmöglichkeiten immer spezifischer geworden und erlauben eine maßgeschneiderte Anwendung für jedes erdenkliche Molekül. Die Möglichkeit weiterer Funktionalisierungen stellt somit einen enormen Vorteil und essentiellen Aspekt im Hinblick auf die Totalsynthese eines Wirkstoffes dar und ist hier gegeben. Funktionalisierungsmöglichkeiten neben den verwendeten Schutzgruppen werden von *Heinrichs* untersucht.

5.10 Synthese der Substrate

Die Synthese der Substrate wurde in Zusammenarbeit mit *Heinrichs* durchgeführt.[247] Eine allgemeine Übersicht des Syntheseweges ist in Abbildung 98 dargestellt.

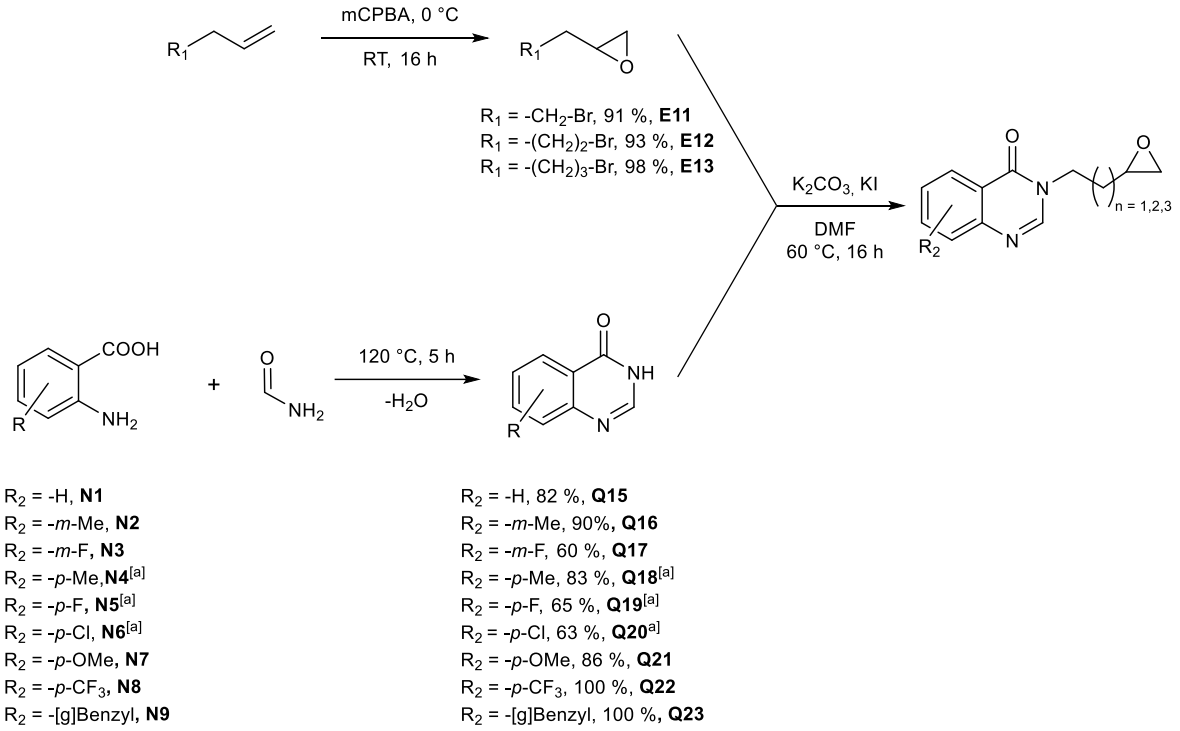


Abbildung 98: Allgemeine Substratsynthese der Quinazolionepoxide; [a] durchgeführt von *Heinrichs*.[247]

Die Epoxidierung mittels *m*CPBA ist ein gutes und weit verbreitetes Werkzeug zur Synthese von Epoxiden und liefert auch hier gute Resultate. Terminale Epoxide können außerdem durch die HKR enantiomerenrein erhalten werden und somit zur Synthese enantiomerenreiner Substrate gewählt werden.[149]

Viele der Quinazolinone sind bereits zu einem erschwinglichen Preis kommerziell erhältlich und werden andernfalls aus den entsprechenden Anthranilsäurederivaten **N1**-**N9** durch die *Niementowski*-Reaktion (vgl. Abbildung 75) erhalten.

Die Ausbeuten variieren hier stark aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit in Formamid und der anschließenden Filtration des ausgefallenen Feststoffs. Die Ausbeute könnte durch zusätzliche Filtrationen oder komplettes Einengen des Rohprodukts mit anschließender Umkristallisation bei Bedarf erhöht werden. In der nachfolgenden S_N2-Reaktion werden *Finkelstein*-ähnliche Bedingungen gewählt.[323] Dabei wird die schlechtere Löslichkeit von KBr im Vergleich zu KI ausgenutzt, um das Reaktionsgleichgewicht so auf die Seite des Iodepoxids zu

verschieben.[64] Die Nukleophilie von Quinazolinonen ist aufgrund der Amidgruppe gering und wird durch anfängliche Deprotonierung mit Kaliumcarbonat deutlich gesteigert.[324] Durch die bessere Abgangsgruppe und die gesteigerte Nukleophilie kann die Reaktion unter relativ harschen Reaktionsbedingungen ablaufen. Die Schwankungen der Ausbeuten sind auf unterschiedlich gute Nukleophile und zu kurze Reaktionszeiten zurückzuführen.

Zuerst wurde ein alternativer Reaktionspfad gewählt, bei dem die Epoxidierung mittels *m*CPBA als letzter Reaktionsschritt durchgeführt wird. Dies hätte den Vorteil von besseren Ausbeuten der nukleophilen Substitution mit den entsprechenden Alkenen.[238] Durch die Oxidationsfähigkeit der Persäure bilden sich jedoch *N*-Oxide des Quinazolinons als Nebenprodukt, welche schwer abzutrennen sind.[325]

Über diese simplen Schritte ist eine breite Auswahl an funktionalisierten Epoxiden erhalten worden, ein Überblick und die dazugehörigen Ausbeuten der Substrate sind in Abbildung 99 gezeigt.

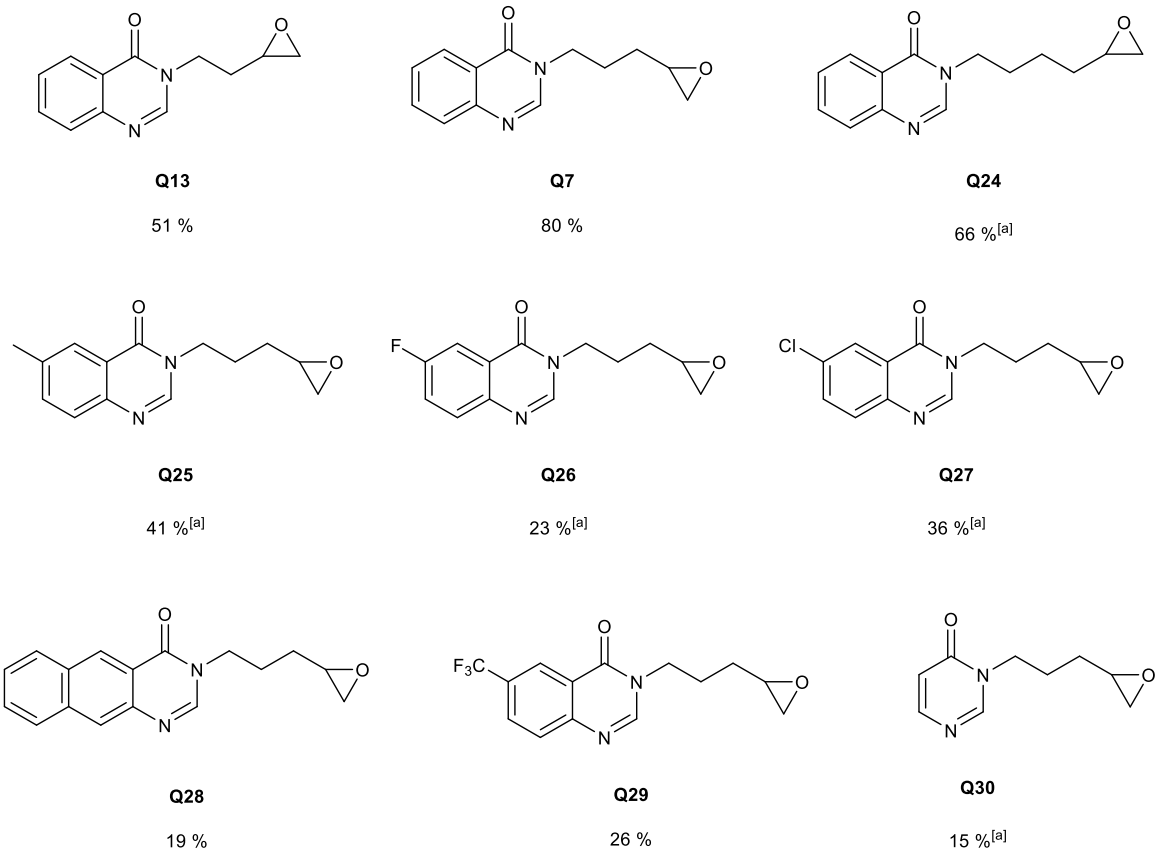


Abbildung 99: Substratüberblick inklusive erzielter Ausbeuten des letzten Reaktionsschrittes; [a] durchgeführt von *Heinrichs*.[247]

5.11 Zusammenfassung der radikalischen Arylierung von Quinazolinonen

In Zusammenarbeit mit *Woitol* konnte der Grundstein der radikalischen Arylierung von Quinazolinonen durch Titanocene gelegt werden.[241] Dabei konnten anstelle der erwarteten Quinazolinonzyklisierungsprodukte eine andere Substanzklasse, die Dihydroquinazolinone, erhalten werden. Diese Zyklisierungsprodukte weisen umfassende biologische Eigenschaften auf und gelten als *privileged Scaffolds*.[240] Die Nachfrage nach dieser Substanzklasse steigt aufgrund der vermehrten Treffer in zielorientierten Synthesen von Medikamenten in den letzten Jahren enorm und ist bereits in heutzutage verwendeten Medikamenten erkennbar.[271]

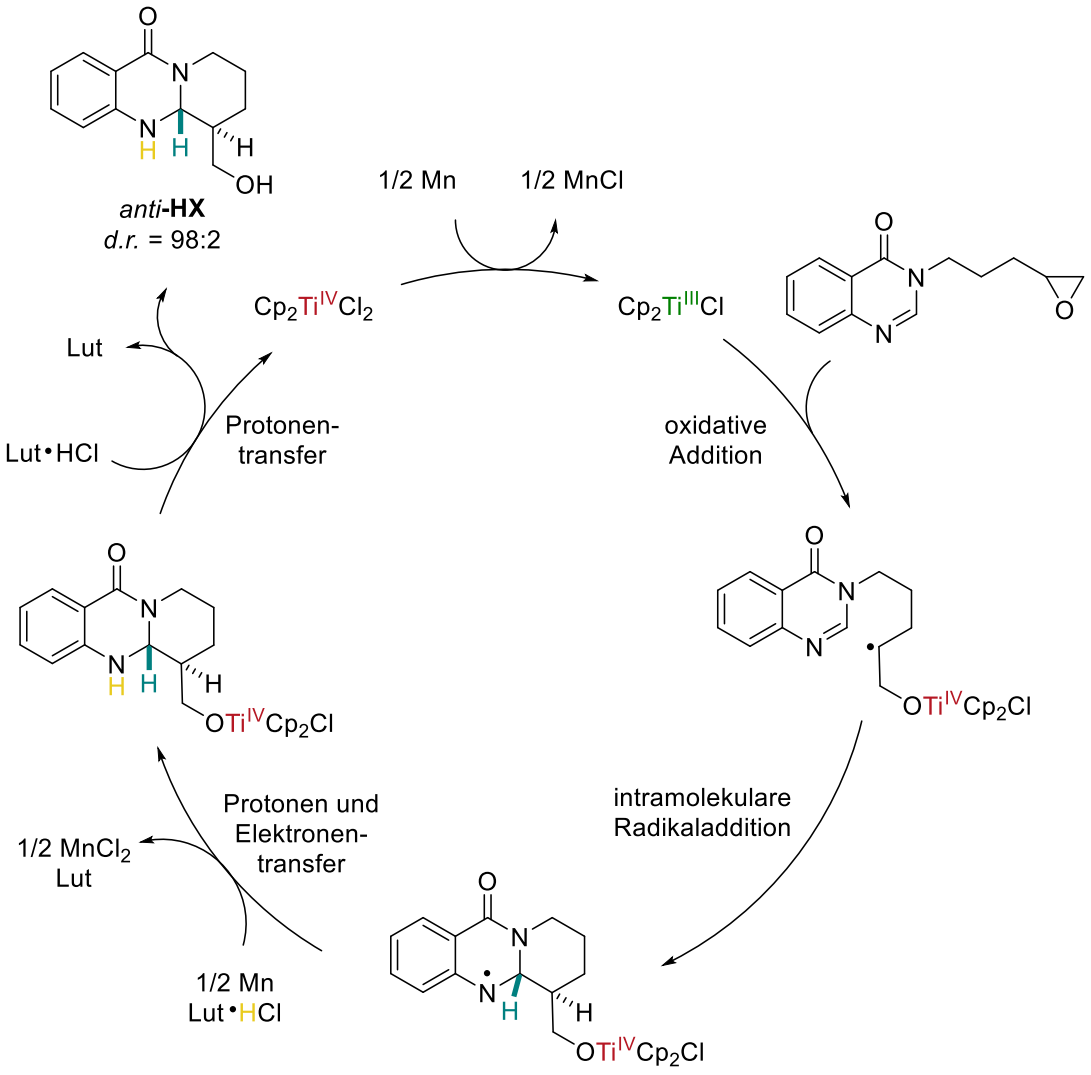


Abbildung 100: Reaktionsübersicht der titanocenkatalysierten Arylierung von Quinazolinonen mit postuliertem Katalysezyklus.

Zugleich wurde der ursprünglich postulierte Reaktionsmechanismus verworfen und ein stimmiger Katalysezyklus postuliert und experimentell bestätigt. Durch die geschickte

Veränderung der Reaktionsbedingungen kann so der Umsatz der Reaktion deutlich verbessert werden. Es wird ein neuartiger Katalyseansatz präsentiert, welcher die Generierung interessanter Aminalstrukturen durch katalytische C-C-Bindungsknüpfungssequenzen ermöglicht. Der Aufbau dieses attraktiven Strukturmotivs inklusive zwei benachbarten Stereozentren ist ein Novum für die Katalyse mit Titanocenen. Es konnte der postulierte Ablauf der Katalyse bestmöglich durch zur Verfügung stehende Mittel bewiesen werden und somit der Zugang zu einer anspruchsvollen Familie an Molekülen durch milde Reaktionsbedingungen ermöglicht werden.

In Zusammenarbeit mit *Heinrichs* konnten die Bedingungen der Reaktion durch zahlreiche Screening-Reaktionen weiter optimiert werden. Die Effizienz verschiedener Titanocenkatalysatoren wird weiterhin untersucht, Lösungsmitteleffekte der radikalischen Reaktion beobachtet und der Einfluss unterschiedlicher Additive bewertet. Zugleich konnten die besten Reaktionsbedingungen identifiziert werden und so der Umsatz zu den Produkten maximiert werden. Es konnten außerdem wertvolle Erfahrungen in der Aufreinigung dieser für uns unbekannten Substanzklasse gesammelt werden.

Auf dem Strukturmotiv der Aminale soll hier ebenfalls Fokus liegen, denn die Synthese der säurelabilen Gruppe ist keineswegs trivial. Bisherige Reaktionen zur weiteren Funktionalisierung deuten auf ein ungewöhnlich hohes Maß an Stabilität hin. Diese Beobachtung lässt sich durch die Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen erklären, die eine weitere Stabilisierung der Moleküle ermöglicht. Somit sind komplizierte DHQ-Gerüste mit drei verknüpften Ringstrukturen in fast diastereomerenreiner Form zugänglich.

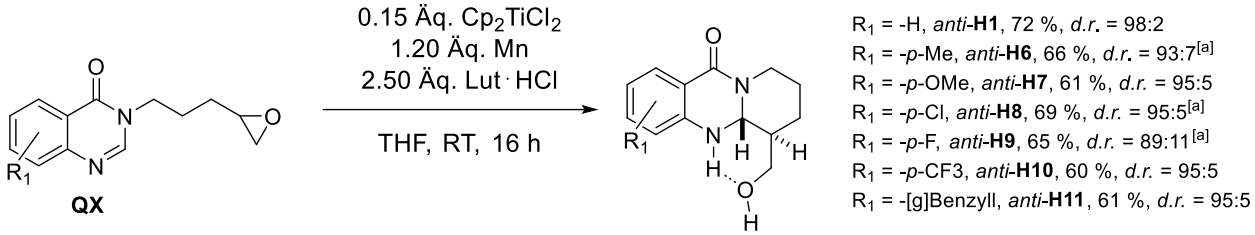


Abbildung 101: Übersicht der Zyklisierungsprodukte; [a] durchgeführt von *Heinrichs*.[247]

5.12 Ausblick

Die Verknüpfung chemischer Bereiche wie der Katalyse und theoretische Chemie werden für das Verständnis komplexerer Transformationen immer wichtiger. In Zukunft können durch theoretische Betrachtungen noch genauere Aussagen über Aspekte der Reaktion getroffen werden. Dies war bereits in Vergangenheit äußerst hilfreich.[94,159,326]

Asymmetrische Katalyse stellt im Allgemeinen die Zukunft des Themengebiets der Katalyse dar und umfangreiche stereodivergente Reaktionen mit Titanocenen deuten bereits auf eine mögliche Anwendung zur Synthese seltener enantiomerenreiner DHQ-Strukturen hin. Die Synthese enantiomerenreiner terminaler Epoxide stellt aufgrund der HKR keine Herausforderung dar und kann auch in großem Maßstab durchgeführt werden und so zur Synthese enantiomerenreiner Substrate für diese Reaktion dienen. Grundvoraussetzung für diese Erweiterung der Reaktionsvielfalt ist die Toleranz funktioneller Gruppen, die in Zukunft weiter untersucht werden soll. Generell ist die Struktur unterschiedlich substituierter Epoxide denkbar oder die Einführung anderer funktioneller Gruppen oder andere Heteroatome zur Erweiterung der Produktpalette.

Erste Katalysen mit dem neuartigen System aus Titan-Salen-Komplex deuten auf einen weiteren Anwendungsbereich hin und können zur Unterdrückung von Nebenreaktionen in Zukunft auch für diese Substanzklasse relevant sein.[303] Möglicherweise kann durch die gezielte Steuerung der Katalysebedingungen in Zukunft zwischen der Entstehung von Quinazolinonen und DHQs unterschieden werden und so ein weiterer großer Schritt im Hinblick auf TOS gemacht werden. Ein ausgereiftes kooperatives Katalysesysteme oder andere Elektronen und/oder Protonenquellen könnten die Nachhaltigkeit dieser Reaktion weiterhin steigern. Eine weitere Möglichkeit wäre die Inkorporation von Photoredoxkatalysatoren, die bereits in vielen Reaktionen generell und auch im Arbeitskreis *Gansäuer* Anwendung finden.[137,302]

Die Forschungen auf dem Gebiet der titanocenkatalysierten Arylierung von Quinazolinonderivaten zur Synthese attraktiver und wertvoller DHQ-Strukturen sind noch nicht abgeschlossen und werden in Zukunft fortgeführt. Idealerweise können durch tiefergehende Untersuchungen nachhaltigere Reaktionsbedingungen zur Synthese komplexer Arzneimittel entwickelt werden.

6. Experimenteller Teil

6.1 Materialien und Methoden

6.1.1 Allgemeine Arbeitsweise

Alle oxidations- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien, Produkte und Reaktionen wurden in zuvor im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre unter Verwendung der *Schlenk*-Technik gelagert und durchgeführt. Flüssige Reagenzien und absolutierte Lösemittel sind mittels vorher mit Argon konditionierten, gasdichten Plastikspritzen oder mit Hilfe von Transferkanülen durch Septen in den Reaktionskolben überführt worden. Feststoffe sind im Argon-Gegenstrom in das Reaktionsgebinde überführt oder in der *Glovebox* gehandhabt worden.

Für die Filtration von sauerstoff- und/oder hydrolyse-empfindlichen Reaktionsmischungen wurden entweder Umkehrfritten oder Filterkanülen in Kombination mit Glasfaserfiltern verwendet. Die Molarität von Organolithium- oder Organomagnesiumlösungen sind nach dem Verfahren von *Suffert*[327] bestimmt worden. Kleine Volumina wurden mit Glasspritzen der Firma *Hamilton* vom Typ *Gastight 1700 Series* abgemessen. Zum Kühlen von stark exothermen Reaktionen wurden je nach benötigter Temperatur Gemische von N_2/EtOH, $CO_{2[s]}$/*i*PrOH, $H_2O_{[s]}$/NaCl oder $H_2O_{[s]}$ verwendet. Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck bei einer Badtemperatur von 40 °C entfernt.

Für photochemische Experimente wurden die *Eurolite* LED IP FL-10 Outdoor LEDs (10 W) als Lichtquellen verwendet.

6.1.2 Verwendete Lösungsmittel und Reagenzien

Absolutierte Lösungsmittel

Tetrahydrofuran: Refluxieren über Natrium oder Kalium/Benzophenon und Destillation unter Argon-Atmosphäre. Alternativ wurde absolutiertes und stabilisatorfreies Tetrahydrofuran aus der Lösungsmittel-Aufreinigungssystem *MB-SPS 800* der Firma *M-Braun* entnommen.

Diethylether: Absolutierter Diethylether wurde aus der Lösungsmittel-Aufreinigungssystem *MB-SPS 800* der Firma *M-Braun* entnommen.

Dichlormethan: Absolutiertes Dichlormethan wurde aus der Lösungsmittel-Aufreinigungssystem *MB-SPS 800* der Firma *M-Braun* entnommen.

Dichlormethan wird über P_2O_5 getrocknet und unter Argon destilliert und über Molsieb (4 Å) gelagert.

Dimethylformamid: Absolutiertes Dimethylformamid wurde aus der Lösungsmittel-Aufreinigungssystem *MB-SPS 800* der Firma *M-Braun* entnommen.

1,4-Dioxan Refluxieren über Natrium/Benzophenon und Destillation unter Argon-Atmosphäre.

Pyridin Absolutiertes Pyridin wurde aus der Lösungsmittel-Aufreinigungssystem *MB-SPS 800* der Firma *M-Braun* entnommen.

Cyclopentadien (CpH)

Cyclopentadien wurde unmittelbar vor Gebrauch unter Argon gecrackt und destilliert.

Cyclohexan (CH)

Cyclohexan wurde durch Destillation unter Normaldruck aufgereinigt.

Essigsäureethylester (EE)

Essigsäureethylester wurde durch Destillation unter Normaldruck aufgereinigt.

Dichloromethan (DCM)

Dichloromethan wurde am Rotationsverdampfer destilliert.

Kaliumcarbonat (K_2CO_3)

Kaliumcarbonat wurde vor Verwendung fein gemörsert.

Diisopropylethylamin (DIPEA)

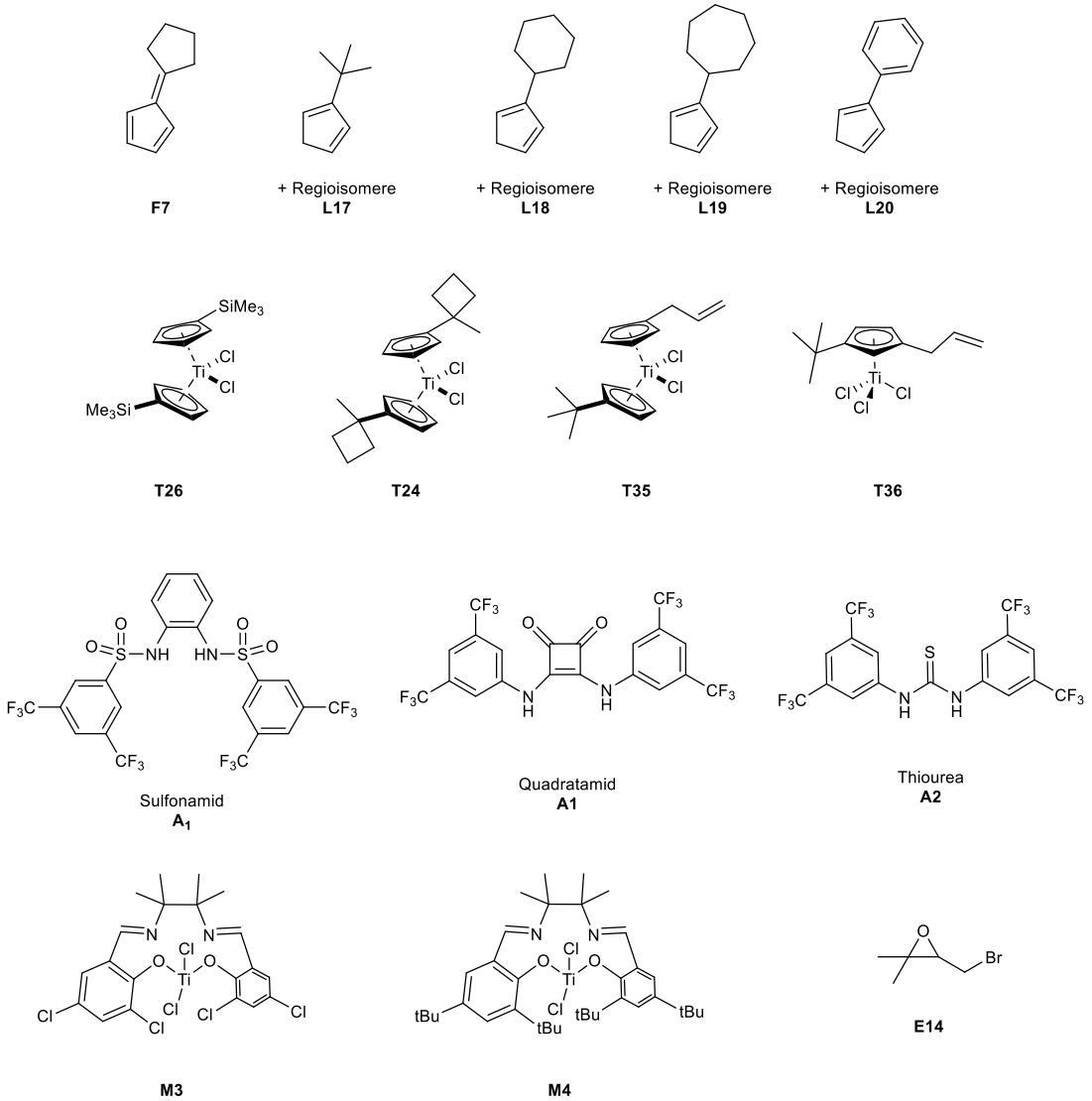
Diisopropylethylamin wurde über Calciumhydrid (CaH_2) getrocknet und anschließend unter Argon destilliert und über Molsieb (4 Å) gelagert

Phosphatpuffer (pH = 7)

Zur Herstellung des Phosphatpuffers wurden in Wasser (400 mL) Phosphorsäure (H_3PO_4 85%, 92 g) und Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4, 54 g) gelöst.

Übernommene Reagenzien

Die folgenden Reagenzien wurden nicht selbst hergestellt, sondern aus dem Bestand im Arbeitskreis übernommen:



F7	Es wurde auf eine von *Weißbarth* dargestellte Probe zurückgegriffen.
L17, L18, L19, T26, T24, T35	Es wurde auf eine von *Krebs* dargestellte Probe zurückgegriffen.
L20	Es wurde auf eine von *Höthker* dargestellte Probe zurückgegriffen.
T36	Es wurde auf eine aus dem Bestand des Arbeitskreises verfügbare Probe zurückgegriffen.

A1, **A2**, **A3**	Es wurde auf eine von *Slak* dargestellte Probe zurückgegriffen.
Titan-Salen-Komplexe **M3** und **M4**	Es wurde auf eine von *Gerber* dargestellte Probe zurückgegriffen.
E14	Es wurde auf eine von *Joest* dargestellte Probe zurückgegriffen.

6.1.3 Chromatographie

Flash-Chromatographie

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (SiO_2) der Firma *Merck* (Korngröße 40-63 µm, 230-400 mesh, ASTM) oder Aluminiumoxid 90 neutral (Al_2O_3) der Firma *Merck* verwendet. Als Eluenten wurde CH/EE, DCM/MeOH oder DCM verwendet. Die verwendete Zusammensetzung ist bei den jeweiligen Reaktionen angegeben. Zur Detektion durch Dünnschichtchromatographie wurden DC Aluminiumfolien Kieselgel 60 F_{254} der Firma *Merck* oder Alumiuniumoxid 60 F_{254} eingesetzt. Die Detektion erfolgte entweder durch UV-Absorption bei einer Wellenlänge von 254 nm oder durch Behandlung mit einem der folgenden Färbereagenzien gefolgt von leichtem Erwärmen.

Seebach-Färbereagenz:	Molybdatophosphorsäure (12.5 g), Cer(IV)sulfattetrahydrat(5.0 g), konzentrierte Schwefelsäure (16.0 mL), H_2O (450 mL).
Kaliumpermanganat:	Kaliumpermanganat (3.0 g), Kaliumcarbonat (20 g), Natronlauge (5 %, 5.0 mL), Wasser (450 mL).

Gel-Permeation-Chromatographie

Für die Gel-Permeationschromatographie wurden *Bio Beads® SX-3* (200–400 Mesh) der Firma *Bio-Rad Laboratories Inc.* verwendet mit Dichlormethan als Eluenten.

Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschuss (*ee*) erfolgte durch analytische Hochleistungsflüssigchromatographie (engl.: *high performance liquid chromatography* HPLC). Die Messung wurden von Herr *Andreas Schneider* an einer Hochdruckgradientenanlage (HPG) aus der *Azura*-Serie der Firma *Knauer* durchgeführt. Die einzelnen Komponenten des Systems sind im Folgenden angegeben.

Auflistung der System-Komponenten:

- Binäre HPG-Pumpe P 6.1 L mit 10 mL Pumpenköpfen (Edelstahl) mit einem maximalen Arbeitsdruck von 700 bar. Integriert: analytischer 2-Kanal-Online Degasser und eine statische Mischkammer (350 µL); Anschlussmöglichkeit von bis zu vier Eluenten
- Autosampler 3950 mit 20 µl Probenschleife
- Säulenofen CT 6.1 mit zwei integrierten 6-Port Ventilen für das Ansteuern unterschiedlicher Säulen; Temperaturbereich: 5-85 °C
- Photodiodenarraydetektor DAD 6.1 L mit Deuterium- und Halogenlampe (190-1020 nm); LightGuide Cartridge-Flußzelle 10 mm (2 µL), Sampling-Rate: bis 100 Hz. Max. 8 frei einstellbare Messwellenlängen
- Brechungsindex-Detektor RID 2.1 L mit Flusszelle 15 µL (bei Bedarf; nachgeschaltet). Sampling-Rate: bis 100 Hz

Die analytische chirale Trennung wurde mit Hilfe der chiralen Säule *Chiralpak* IH-U, (1.6 µm; 100 mm x 3.0 mm) der Firma *Fa. Daicel Industries Ltd.*, *Japan* durchgeführt.

6.1.4 Analytik

NMR-Spektroskopie

Die Messungen der ^{1}H-NMR-Spektren wurden an einem *Bruker Avance I 300 MHz*, *Bruker Avance I 400 MHz*, *Bruker Avance I 500 MHz (Oxford Magnet)*, *Bruker Avance III HD Ascend 500 MHz* und *Bruker Avance III HD Ascend 700 MHz* der Firma Bruker Analytische Messtechnik AG (Karlsruhe) durchgeführt. Als interne Standards dienten die nicht deuterierten Verbindungen von Chloroform-d_1 ($CDCl_3$: 7.26 ppm), die stets als „Verunreinigung“ in dem entsprechenden volldeuterierten Lösungsmittel zu finden waren. Die chemischen Verschiebungen (δ) werden in parts per million (ppm) und die Kopplungskonstanten in Hertz (Hz) angegeben. Die getroffenen Zuordnungen stimmten mit den gefundenen ^{1}H-NMR-Integralen überein. Alle Signale wurden nach erster Ordnung ausgewertet. Für die Kalibrierung der ^{13}C-NMR-Spektren wurde als interner Standard die mittlere Linie von Chloroform-d_1 ($CDCl_3$: 77.2 ppm), Dichlormethan-d_2 (CD_2Cl_2, 54.0 ppm) und Benzol-d_6 (C_6D_6, 128.1 ppm) des entsprechenden deuterierten Lösungsmittels verwendet. Die chemischen Verschiebungen (δ) werden in parts per million (ppm) angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte, soweit möglich, per Analogieschluss zu ähnlichen Verbindungen. Die Diastereomerenverhältnisse der anti-/syn-Gemische wurden aus dem Vergleich von klar erkennbaren Signalen im Bereich von 5 oder 7 ppm aus den 1H-NMR-Spektren der Rohprodukte bestimmt

Massenspektrometrie:

- Für die Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV Beschleunigungsspannung) wurden die Sektorfeldgeräten MAT 90 und MAT 95 XL der Firma *Thermo Finnigan* verwendet und die Spektren unter fraktionierter Verdampfung (Fragmentierung, Detektion des Molekülionenpeaks [HRMS]) aufgenommen.
- Die ESI-Messungen wurden mit einem micrOTOF-Q Flugzeitspektrometer der Firma *Bruker Daltonik* durchgeführt.
- Die Massenspektren der Chemischer Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) wurden auf dem Spektrometer Orbitrap XL mit HPLC Autosampler der *Firma Fisher Scientific* gemessen.

  Das Masse-zu-Ladungsverhältnis m/z ist ohne Einheit, die relative Intensität wird in [%] angegeben. Auf die Interpretation der Signale wurde verzichtet.

IR-Spektroskopie

Die Infrarotspektren wurden an einem FT-IR-ATR-Spektrometer Nicolet 380 der Firma *Thermo Scientific* aufgenommen. Die Angabe der Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ erfolgt in ganzen Zahlen in cm^{-1}. Die letzte Stelle wurde auf null oder fünf gerundet.

Polarimetrie

Der spezifischen Drehwinkel $[\alpha]_D^{20}$ der Reinsubstanzen wurde mit dem Kreispolarimeter *MCP150* der Firma *Anton Paar* gemessen. Dafür werden ca. 10 mg der zu vermessenden Substanz exakt eingewogen und in 1.0 mL Dichlormethan (HPLC-Güte) gelöst. Das Gerät ist zunächst auf das reine Lösungsmittel luftblasenfrei geeicht. Die gelöste Substanz ist anschließend in eine Messküvette unter Ausschluss von Luftblasen gefüllt und vermessen worden.

Einkristalldiffraktometrie

Die Einkristallröntgenbeugung wurde von Frau *Charlotte Rödde* und Herr *Dr. Gregor Schnakenburg* am *Anorganisch-Chemischen Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn* durchgeführt Hierfür standen folgende Geräte zur Verfügung.

- *Nonius-KappaCCD*: Mo-K_α Strahlung; Die Betriebstemperatur beträgt 123 K und Kühlung erfolgt durch ein Kühlgerät der *Oxford-Cryostream* 600 Serie.
- *STOE IPDS-2T*: Mo-K_α Strahlung; Die Betriebstemperatur beträgt 123 K und Kühlung erfolgt durch ein Kühlgerät der *Oxford-Cryostream* 700 Serie.

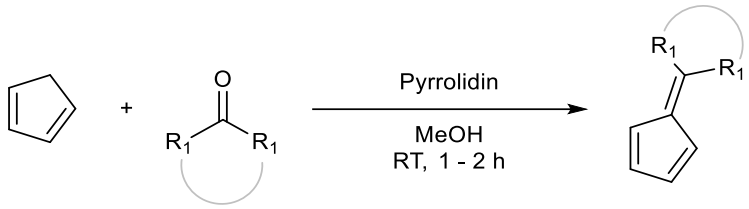
- *X8-KappaApex II*: Mo-K_α Strahlung; Die Betriebstemperatur beträgt 100 K und Kühlung erfolgt durch ein Kühlgerät der Bezeichnung *Bruker Kryoflex*.
- *D8-Venture*: Mo-K_α oder Cu- K_α Strahlung; Die Betriebstemperatur beträgt 100 K und Kühlung erfolgt durch ein Kühlgerät der *Oxford-Cryostream* 800 Serie.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte sind auf dem Gerät *DigiMelt MPA 160* der Firma *SRS* ermittelt und nicht korrigiert worden.

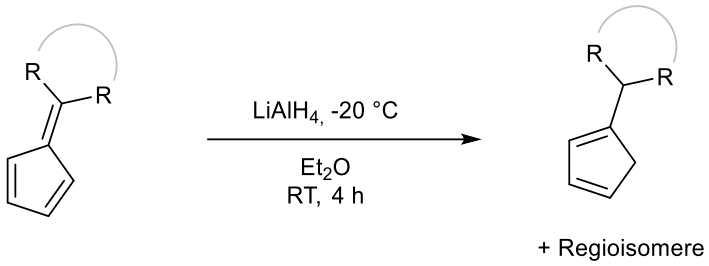
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 1** Synthese von Fulvenen



In einem Rundkolben werden Keton (1.00 Äq.) und frisch gecracktes Cyclopentadien (> 2.00 Äq.) in Methanol (1 mL/mmol Keton) gelöst. Pyrrolidin (1.50 Äq.) wird anschließend langsam unter Rühren hinzugegeben und die Reaktion für 1 bis 2 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung intensiv gelb-orange verfärbt. Die Lösung wird anschließend auf 0 °C gekühlt und Eisessig (1.60 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. *n*Pentan und Wasser werden hinzugegeben und die wässrige Phase wird mit *n*Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Restliche Lösungsmittel werden vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet oder wie angegeben aufgereinigt.[176]

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 2**: Reduktion der Fulvene



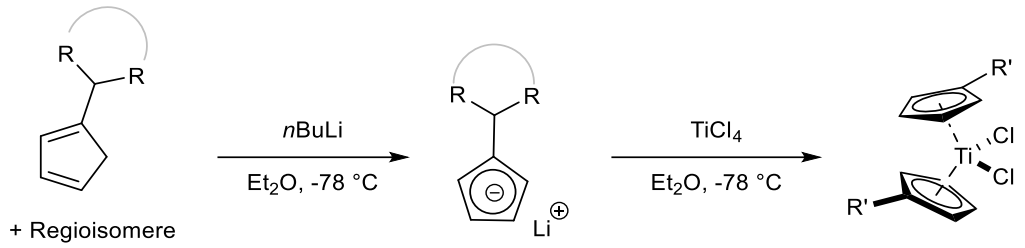
In einem ausgeheizten Schlenkkolben wird unter Schutzgasatmosphäre Et_2O (4ml/mmol Fulven) auf -20 °C gekühlt. Anschließend wird langsam $LiAlH_4$ (1.00 Äq.) hinzugegeben und das entsprechende Fulven (1.00 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktion wird anschließend für 4 h bei Raumtemperatur gerührt und eine Entfärbung der Lösung ist zu beobachten. Die Reaktion wird durch Aufarbeiten nach der *Fieser*-Methode beendet und das Produkt wird nach Vakuumdestillation als Regioisomerengemisch erhalten.[157]

Fieser-Methode:

Die auf 0 °C gekühlte Reaktionsmischung wird unter starkem Rühren mit Et_2O verdünnt und zunächst mit Wasser (1.00 mL/g $LiAlH_4$) tropfenweise unter H_2-Entstehung versetzt. Im nächsten Schritt wird NaOH (15 w%, 1.00 mL/g $LiAlH_4$) tropfenweise hinzugegeben und danach die

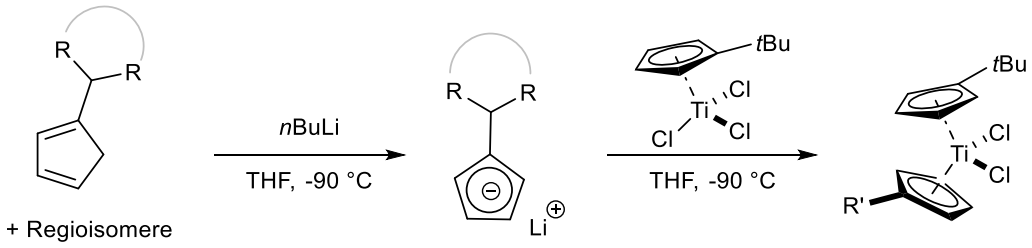
Suspension mit Wasser (3x 1.00 mL/g $LiAlH_4$) aufgelöst. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit reichlich $MgSO_4$ getrocknet und für 15 Min gerührt. Anschließend wird über *Celite*® abfiltriert und restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck vorsichtig entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 3:** Synthese Alkyl-substituierter Titanocendichloride



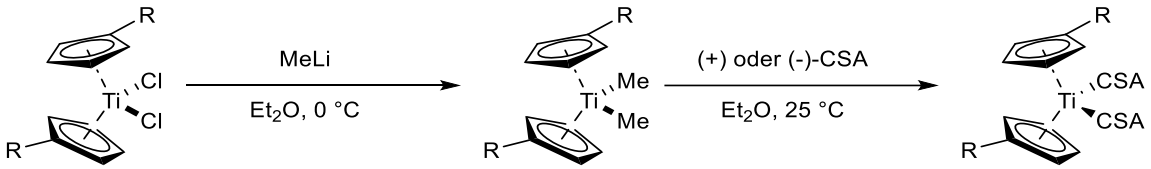
In einem ausgeheiztem Schlenkkolben (Kolben 1) wird Et_2O (6 mL/mmol $TiCl_4$) auf –78 °C gekühlt und substituiertes Cyclopentadien (2.05 Äq.) hinzugegeben. *n*BuLi (2.50 M in *n*Hexan, 2.10 Äq.) wird anschließend langsam über 30 min gleichmäßig hinzugetropft. Währenddessen wird ein zweiter ausgeheizter Schlenkkolben (Kolben 2) mit Et_2O (4.00 mL/mmol $TiCl_4$) gefüllt und auf -78 °C gekühlt. Unter starkem Rühren wird $TiCl_4$ (1.00 Äq.) unter Bildung eines gelben Feststoffes hinzugegeben. Die substituierte Lithium-Cyclopentadienid-Suspension in Kolben 1 wird unter Verwendung einer Transferkanüle zur $TiCl_4$-Suspension in Kolben 2 getropft und mit Et_2O nachgespült und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einiger mL einer 10%iger NaCl-Lösung in 1 M HCl beendet und für eine Stunde gerührt. DCM wird hinzugegeben um ausgefallenes Titanocen zu lösen und die Phasen anschließend getrennt. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet. Restliche Lösungsmittel werden entfernt, der Rückstand vollständig in DCM gelöst und mit CH versetzt. DCM wird am Rotationsverdampfer entfernt, sodass eine Suspension aus Titanocen und restlichem CH entsteht. Die Suspension wird über *Celite*® abfiltriert und mit kaltem *n*Pentan gewaschen bis das Filtrat farblos ist. Der Filterrückstand wird mit DCM heruntergespült und restliche Lösungsmittel entfernt. Wenn nötig wird das erhaltene Rohprodukt umkristallisiert oder anderweitig aufgereinigt. Die jeweiligen Bedingungen sind bei den entsprechenden Komplexen angegeben.[172]

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 4**: Synthese gemischt-substituierter Titanocendichloride



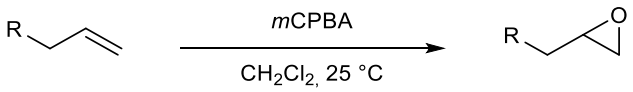
In einem ausgeheizten Schlenkkolben wird eine Lösung des entsprechenden Liganden (1.00 Äq.) in THF (2 ml/mmol Ligand) auf etwa -90 °C abgekühlt und *n*BuLi (2.1 M in *n*Hexan, 1.03 Äq.) tropfenweise unter starkem Rühren hinzugegeben. Nach zwei Stunden wird eine Lösung des Halbsandwichkomplexes **T7** (1.10 Äq.) in THF (6 ml/mmol Ligand) bei gleicher Temperatur über einen Zeitraum von zwei Stunden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit CH versetzt und restliche Lösungsmittel langsam unter vermindertem Druck (40°C, 350-200 mbar) entfernt. Das Gemisch wird über *Celite*® filtriert, mit CH gewaschen und anschließend in DCM gelöst. Das erhaltene Rohprodukt wird nach verschiedenen Reinigungsschritten als Feststoff erhalten. Die jeweiligen Bedingungen sind bei den entsprechenden Komplexen angegeben.

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 5**: Synthese von Titanocendicamphersulfonaten



In einem ausgeheiztem Schlenkkolben wird das substituierte Titanocen (1.00 Äq.) in Et_2O (5.00 mL/mmol Titanocen) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Es wird tropenweise MeLi (1.60 M in Et_2O, 2.00 Äq.) hinzugegeben und die gelbe Lösung für 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von 6 w% wässriger NH_4Cl-Lösung werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Nach sorgfältigen Trocknen über $MgSO_4$ wird die Lösung zurück in einen Rundkolben überführt. Unter Rühren wird (+)- oder (-)-Camphersulfonsäure (2.00 Äq.) hinzugegeben. Nach anfänglicher Gasentwicklung wird die Suspension über 2 d gerührt. Der ausfallende orange Feststoff wird über einem Büchnertrichter abgefiltert und mit *n*Pentan, kaltem Et_2O und erneut mit *n*Pentan gewaschen und letztendlich *in vacuo* getrocknet. Camphersulfonsäurereste können bei Bedarf mit Wasser herausgewaschen und der Komplex anschließend getrocknet werden.[172]

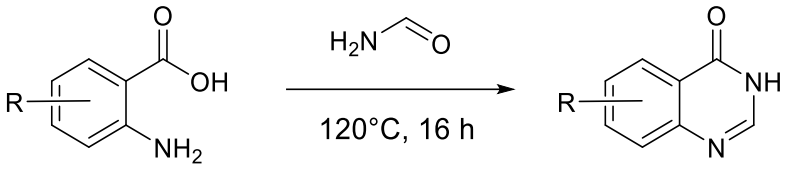
Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 6**: Epoxidierung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA)



Das entsprechende Alken (1.00 Äq.) wird in DCM (10 mL/mmol Alken) gelöst und *m*CPBA (77 %ig in H_2O, 1.50 Äq.) portionsweise über 30 Minuten hinzugegeben. Die Reaktion wird über Nacht oder mehrere Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer 2M NaOH-Lösung beendet und nach Zugabe von H_2O werden die Phasen getrennt. Die wässrige

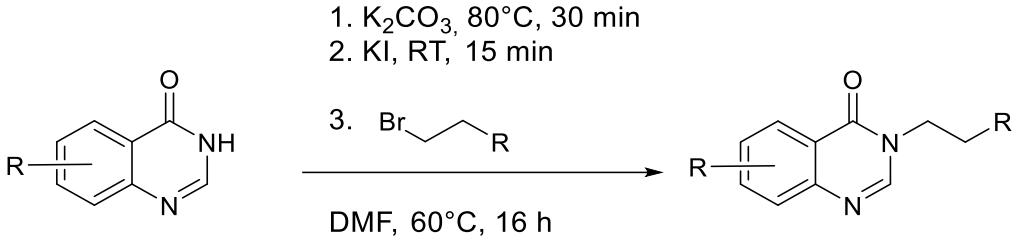
Phase wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 7**: Kondensation zu Quinazolinonen



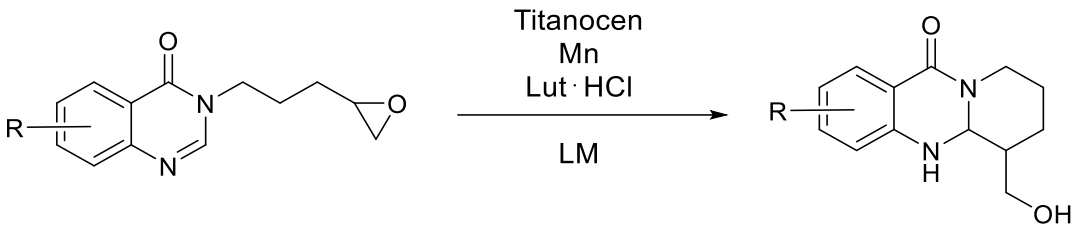
Das entsprechende Anthranilsäure-Derivat (1.00 Äq.) wird in einem Überschuss Formamid (0.5 mL/mmol Anthranilsäure-Derivat) gelöst und bei 120°C über Nacht gerührt. Die Entstehung eines dunkelbraunen Feststoff ist zu beobachten und wird durch Abkühlen der Reaktionslösung auf 0°C vollständig ausgefällt werden kann. Dieser wird anschließend auf einem Büchnertrichter abfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die substituierten 4(3H)-Quinazolinon werden nach Trocknen *in vacuo* erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.[238]

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 8**: Quinazolinone als Nukleophile in S_N2-Reaktionen



Frisch gemörsertes K_2CO_3 (2.00 Äq.), das entsprechende 4(3H)-Quinazolinon-Derivat (1.00 Äq.) und DMF (5 mL/mmol Quinazolinon-Derivat) werden in einem Rundhalskolben vorgelegt. Die Suspension wird 30 Minuten bei 80°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt bis KI (0.10 Äq.) zugegeben wird. Nach weiteren 15 Minuten wird das entsprechende Elektrophil (1.05 Äq.) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h lang bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mehrmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und die erhaltene Lösung mittels Säulenchromatographie (SiO_2, CH:EE = 1:1, 1% NEt_3) aufgereinigt, um das entsprechende 4-Quinazolinon-Derivat zu erhalten.[238]

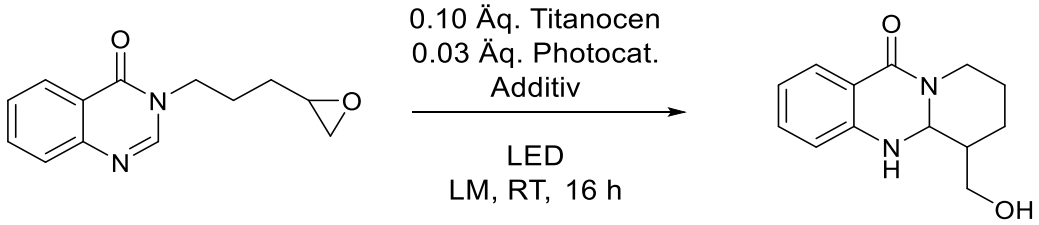
Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 9**: Titanocen-katalysierte Arylierung von Quinazolinonen



Die folgenden Schritte werden unter Schlenk-Bedingungen durchgeführt und die entsprechenden Reaktionsbedingungen sind in den jeweiligen Screening-Tabellen zu finden.

Falls erforderlich, wird die Protonenquelle *in vacuo* sublimiert, um restliche Mengen Wasser zu entfernen. Dazu wird der Boden des Schlenk-Rohres erhitzt und der obere Teil der Röhre durch Herumwickeln eines nassen Tuchs gekühlt. Der sublimierte Feststoff wird anschließend unter Argongegenstrom von der Kolbenwand gekratzt. Das entsprechende Titanocen(IV)-Derivat, Mangan und eventuell weitere Additive werden unter Argongegenstrom zugegeben. Nach Zugabe des entsprechenden Lösungsmittels in der angegebenen Menge färbt sich die Suspension rötlich und verfärbt sich nach erfolgreicher Aktivierung grünlich. Je nach verwendetem Titanocen oder Lösungsmittel können die Farben und Aktivierungsdauer stark voneinander abweichen. Anschließend wird das entsprechende Epoxid-Substrat (0.50 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Nach der angegebenen Reaktionszeit wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und für einige Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO4 getrocknet. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Umsätze und Verhältnisse werden annäherungsweise aus den ^{1}H-Spektren der Rohprodukte abgelesen und Rohprodukte gegebenenfalls durch Säulenchromatographie aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 10**: Photoredox-Arylierung von Quinazolinonen



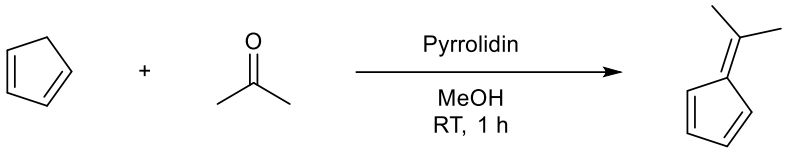
Die folgenden Schritte werden unter Schlenk-Bedingungen durchgeführt und die entsprechenden Reaktionsbedingungen sind in den Screening-Tabellen zu finden.

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr werden Titanocen (0.10 Äq.), der entsprechende Photokatalysator (0.03 Äq.) und gegebenenfalls Additive in Lösungsmittel (5 mL) für 16 h unter Bestrahlung der angegebenen LED gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei den entsprechenden

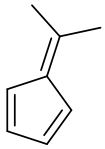
Reaktionen angegeben und die Umsätze und Verhältnisse werden annäherungsweise aus den ^{1}H-Spektren der Rohprodukte abgelesen und Rohprodukte gegebenenfalls durch Säulenchromatographie aufgereinigt.

6.3 Synthese der Fulvene

6.3.1 5-(Propan-2-yliden)cyclopenta-1,3-dien **F1**



Gemäß **AAV 1** werden Aceton (23.2 g, 400 mmol, 1.00 Äq.) und frisch gecracktes Cyclopentadien (52.9 g, 800 mmol, 1.60 Äq.) in Methanol (400 mL) gelöst und mit Pyrrolidin (49.3 g, 600 mmol, 1.6 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von Eisessig (34.3 mL, 600 mmol, 1.6 Äq.) und wässriger Aufarbeitung wird das Produkt **F1** (42.2 g, 398 mmol, 99%) als orangebraunes Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

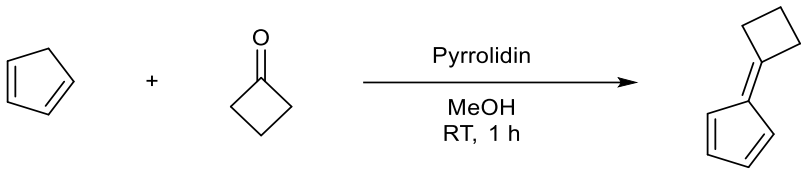


C_8H_{10}
106.17 g/mol

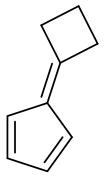
^{1}H-NMR (500 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 6.53 (m, 2H), 1.75 (s, 6H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 148.2, 143.5, 131.1, 121.0, 22.6.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[176]

6.3.2 5-(Cyclobutyliden)cyclopenta-1,3-dien **F2**



Gemäß **AAV 1** werden Cyclobutanon (11.77 g, 168 mmol, 1.00 Äq.) und frisch gecracktes Cyclopentadien (28.3 mL, 336 mmol, 2.00 Äq.) in Methanol (150 mL) gelöst und mit Pyrrolidin (20.7 mL, 252 mmol, 1.50 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von Eisessig (15.4 mL, 269 mmol, 1.60 Äq.) und wässriger Aufarbeitung wird das Produkt **F2** (15.4 g, 130 mmol, 77 %) als orangebraunes Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

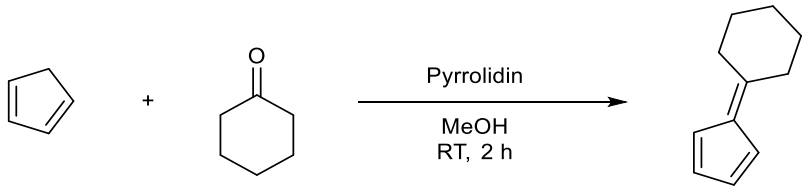


C_9H_{10}
118.18 g/mol

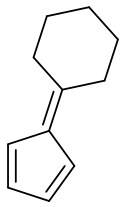
^{1}H-NMR (400 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 6.54 – 6.49 (m, 2H), 6.39 – 6.33 (m, 2H), 2.69 (tt, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 4H), 1.63 (p, *J* = 7.9 Hz, 2H); **^{13}C-NMR** (100 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 150.3, 142.6, 130.8, 120.7, 23.3.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[176]

6.3.3 5-(Cyclohexyliden)cyclopenta-1,3-dien **F3**



Gemäß **AAV 1** werden Cyclohexanon (4.91 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.), frisch gecracktes Cyclopentadien (6.61 g, 100 mmol, 2.00 Äq.) in Methanol (50 mL) gelöst und mit Pyrrolidin (5.53 g, 75.0 mmol, 1.50 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von Eisessig (4.81 mL, 80 mmol, 1.60 Äq.) und wässriger Aufarbeitung wird das Produkt **F3** (6.78 g, 46.3 mmol, 93 %) als orangebraunes Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

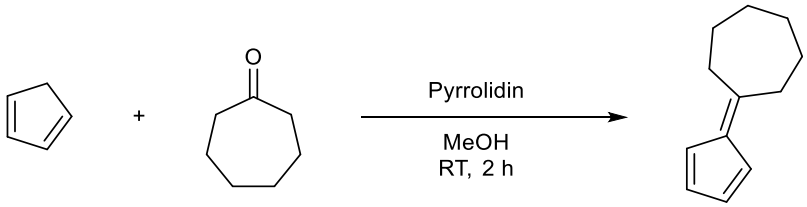


$C_{11}H_{14}$
146.23 g/mol

^{1}H-NMR (499 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 6.52 – 6.46 (m, 2H), 6.45 – 6.39 (m, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 4H), 1.75 – 1.63 (m, 4H), 1.62 – 1.53 (m, 2H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 158.7, 139.8, 131.1, 120.4, 34.2, 29.1, 26.9.

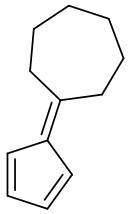
Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[176]

6.3.4 5-(Cycloheptyliden)cyclopenta-1,3-dien **F4**



Gemäß **AAV 1** werden Cycloheptanon (11.2 g, 100 mmol, 1.00 Äq.) und frisch gecracktes Cyclopentadien (13.2 g, 200 mmol, 2.00 Äq.) in Methanol (100 mL) gelöst und mit Pyrrolidin (10.7 g, 150 mmol, 1.50 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von Eisessig (9.61 g, 160 mmol, 1.60 Äq.) und wässriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt unter Vakuumdestillation

(100 – 140 °C, 8 mbar) aufgereinigt. Das Produkt **F4** (9.70 g, 60.6 mmol, 61 %) wird als oranges Öl erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

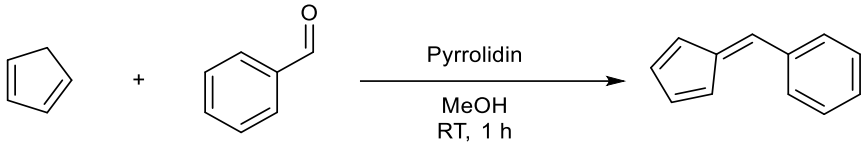


$C_{12}H_{16}$
160.26 g/mol

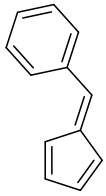
^{1}H-NMR (499 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 6.60 – 6.52 (m, 4H), 2.56 – 2.48 (m, 4H), 1.50 – 1.40 (m, 4H), 1.34 – 1.24 (m, 4H); **^{13}C-NMR** (100 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 158.0, 143.3, 130.9, 120.7, 34.4, 29.1, 28.2.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[176]

6.3.5 5-(Cycloheptyliden)cyclopenta-1,3-dien **F5**



Gemäß **AAV 1** werden Benzaldehyd (10.6 g, 100 mmol, 1.00 Äq.) und frisch gecracktes Cyclopentadien (13.22 g, 200 mmol, 2.00 Äq.) in Methanol (100 mL) gelöst und mit Pyrrolidin (10.7 g, 150 mmol, 1.50 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von Eisessig (9.61 g, 160 mmol, 1.60 Äq.) und wässriger Aufarbeitung wird das Produkt **F5** (13.53 g, 87.7 mmol, 88 %) als oranges Öl erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

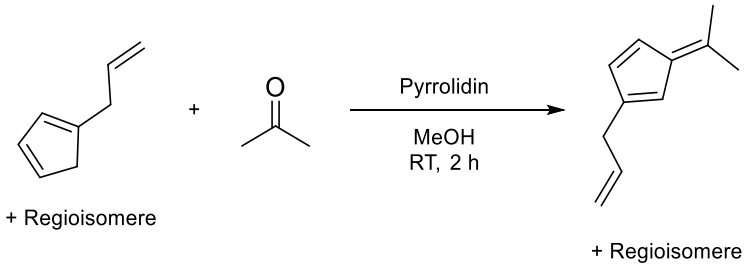


$C_{12}H_{10}$
154.21 g/mol

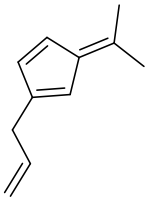
^{1}H-NMR (499 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.10 – 6.98 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.71 (dp, *J* = 5.4, 0.9 Hz, 1H), 6.58 (dq, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.46 (dt, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.28 (dt, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 138.0, 135.9, 131.2, 130.9, 129.1, 128.9, 127.6, 120.8.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[177]

6.3.1 2-Allyl-5-(propan-2-yliden)cyclopenta-1,3-dien **F6**



Gemäß **AAV 1** werden Aceton (5.81 g, 100 mmol, 1.00 Äq.) und Allyl-cyclopentadien (10.7 g, 200 mmol, 2.00 Äq.) in Methanol (100 mL) gelöst und mit Pyrrolidin (10.7 g, 150 mmol, 1.50 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von Eisessig (9.61 g, 160 mmol, 1.60 Äq.) und wässriger Aufarbeitung wird das Produkt F6 (14.6 g, 99.8 mmol, quant.) als oranges Öl erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.



+ Regioisomere

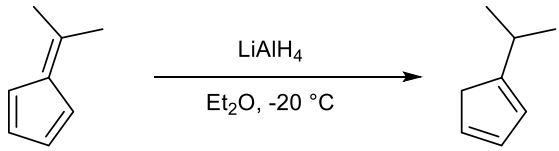
$C_{11}H_{14}$
146:23 g/mol

1H-NMR (400 MHz, Chloroform-d3, RT) δ 6.52 (dd, *J* = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.24 – 6.18 (m, 1H), 5.96 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.15 – 4.94 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[328]

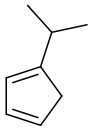
6.4 Synthese Alkyl-substituierter Cyclopentadiene

6.4.1 2-Propyl-cyclopentadien **L9**



+ Regioisomere

Gemäß **AAV 7** wird $LiAlH_4$ (1.90 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) in Et_2O (200 mL) suspendiert und mit **F1** (5.31 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung durch *Fieser*-Methode und Vakuumdestillation (50-60 °C, 50 mbar) wird das Produkt **L9** (3.61 g, 33.5 mmol, 67 %) als hellgelbes Regioisomerengemisch erhalten.



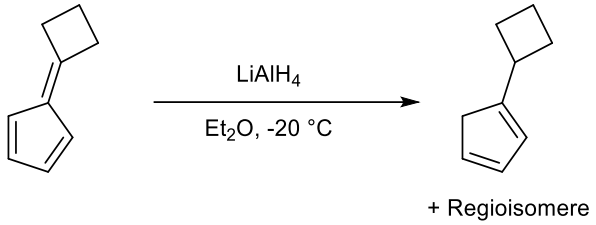
+ Regioisomere

C_8H_{12}
108.09 g/mol

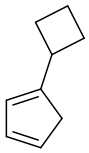
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 6.54 – 6.13 (m, 2H), 6.02 – 5.95 (m, 1H), 2.93 (dq, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 2H), 2.53 – 2.42 (m, 1H), 1.15 (dd, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 6H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 156.8, 153.9, 133.8, 133.8, 132.4, 132.2, 132.2, 130.5, 124.3, 123.5, 41.5, 41.1, 29.8, 28.9, 23.2, 22.3.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[329]

6.4.2 Cyclobutyl-cyclopentadien **L10**



Gemäß **AAV 7** wird $LiAlH_4$ (1.27 g, 33.5 mmol, 1.00 Äq.) in Et_2O (120 mL) suspendiert und mit **F2** (3.96 g, 33.5 mmol, 1.00 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung durch *Fieser*-Methode und Vakuumdestillation (42-44°C, 10 mbar) wird das Produkt **L10** (1.44 g, 11.98 mmol, 36 %) als hellgelbes Regioisomerengemisch erhalten.

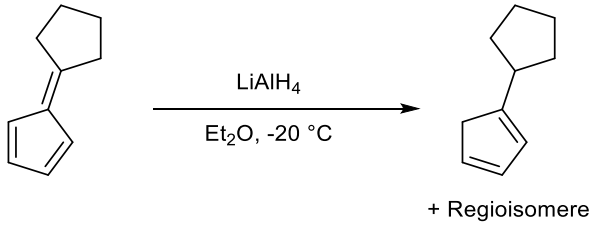


+ Regioisomere
C_9H_{12}
120.20 g/mol

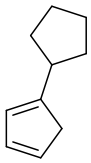
^{1}H-NMR (400 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 6.54 – 5.89 (m, 3H), 2.88 –2.75 (m, 1H), 2.69 (q, *J*=1.5, 1H), 2.19 – 2.00 (m, 4H), 1.83 – 1.67 (m, 2H); **^{13}C-NMR** (101 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 134.3, 127.9, 124.3, 46.6, 41.0, 25.6, 25.4.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[154]

6.4.3 Cyclopentyl-cyclopentadien **L16**



Gemäß **AAV 7** wird $LiAlH_4$ (1.90 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) in Et_2O (200 mL) suspendiert und mit **F7** (6.61 g, 50 mmol, 1.00 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung durch *Fieser*-Methode und Vakuumdestillation (55-60 °C, 10 mbar) wird das Produkt **L16** (2.66 g, 19.8 mmol, 40 %) als hellgelbes Regioisomerengemisch erhalten.

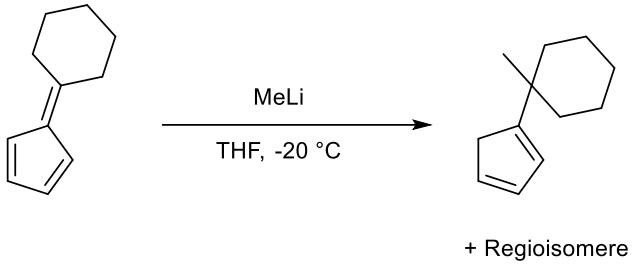


+ Regioisomere
$C_{10}H_{14}$
134.22 g/mol

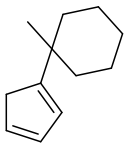
^{1}H-NMR (400 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 6.53 – 6.20 (m, 3H), 2.79 (p, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.72 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.32 (m, 8H); **^{13}C-NMR** (101 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 133.9, 130.4, 128.0, 121.9, 50.6, 41.0, 27.3, 25.6.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[154]

6.4.4 1-(1-Methylcyclohexyl)-cyclopentadien **L13**



In einem ausgeheiztem Schlenkkolben wird **F3** (7.31 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) in THF (80 mL) vorgelegt und auf -20 °C gekühlt. Danach wird langsam MeLi (1.6 M in Et_2O, 31.3 mL, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) hinzugetropft und die Reaktion für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch langsame Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Produkt **L13** (7.66 g, 47.19 mmol, 94 %) wird als hellgelbes Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

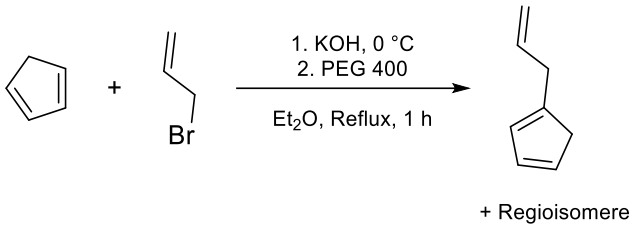


+ Regioisomere
$C_{12}H_{18}$
162.28 g/mol

^{1}H-NMR (300 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 6.60 (dq, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (dq, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (ddt, *J* = 5.3, 2.1, 1.4 Hz, 1H), 6.23 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 0.5H), 6.18 (dq, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 0.5H), 5.95 (dp, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 2.81 (q, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.75 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.53 – 1.30 (m, 7H), 1.12 (s, 3H); **^{13}C-NMR** (101 MHz, Benzol-d_6, RT) δ 133.6, 133.0, 132.5, 130.4, 124.1, 41.3, 38.5, 37.7, 26.8, 23.0, 22.9.

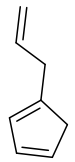
Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[330]

6.4.5 Allyl-cyclopentadien **L8**



Zu frisch gecracktem Cyclopentadien (6.2 mL, 75.0 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Et_2O (20 mL) werden Allylbromid (6.48 mL, 75.0 mmol, 1.00 Äq.) und fein gemörsertes Kaliumhydroxid (7.15 g, 128 mmol, 1.70 Äq.) zugegeben. Nach Abkühlung auf 0 °C werden langsam einige Tropfen PEG-400 zugegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und filtriert. Der feste Rückstand wird mit Et_2O gewaschen und restliche Lösungsmittel des

Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **L8** (3.05 g, 28.7 mmol, 38 %) wird nach Destillation (20 mbar, 27-32 °C) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.



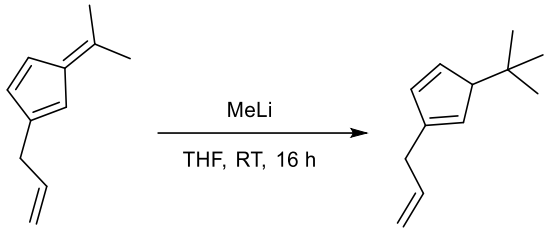
+ Regioisomere

C_8H_{10}
106.17 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d3*, RT) δ [ppm]; 6.56 – 5.40 (m, 3H), 5.14 – 4.83 (m, 4H), 3.27 – 3.03 (m, 2H), 2.95 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.89 (ddt, *J* = 8.9, 3.5, 1.7 Hz, 1H).

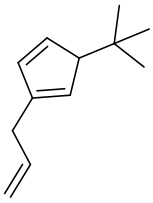
Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[331]

6.4.6 Allyl-*tert*-butyl-cyclopentadien **L14**



+ Regioisomere + Regioisomere

In einem ausgeheiztem Schlenkkolben wird **F6** (5.31 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) in THF (150 mL) vorgelegt und auf -20 °C gekühlt. Danach wird langsam MeLi (1.6 M in Et_2O, 31.2 mL, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) hinzugetropft und die Reaktion für 2 h bei Rautemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch langsame Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Vakuumdestillation (90 °C, 20 mbar) wird das Produkt **L14** (4.94 g, 30.77 mmol, 62 %) als hellgelbes Öl erhalten.

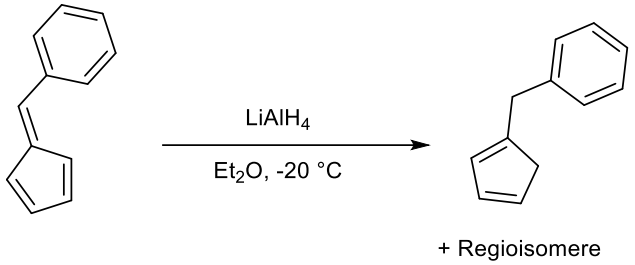


+ Regioisomere

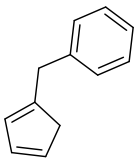
$C_{12}H_{18}$
162.28 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 6.42 – 5.72 (m, 3H), 5.62 – 5.37 (m, 1H), 5.24 – 4.94 (m, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 1.81 (ddq, *J* = 9.2, 6.7, 0.9 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 3.9 Hz, 9H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 149.1, 144.4, 136.5, 136.2, 132.6, 126.1, 125.2, 115.6, 115.5, 115.4, 54.4, 49.8, 49.2, 46.1, 41.8, 37.3, 36.5, 36.1; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+H]^+$ 163.1481gef. 163.1479.

6.4.7 Benzyl-cyclopentadien **L12**



Gemäß **AAV 7** wird $LiAlH_4$ (2.28 g, 60.0 mmol, 1.00 Äq.) in Et_2O (250 mL) suspendiert und mit **F5** (9.62 g, 60.0 mmol, 1.00 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung durch *Fieser*-Methode und Vakuumdestillation (55-60 °C, 10 mbar) wird das Produkt **L12** (7.57 g, 46.7 mmol, 78 %) als hellgelbes Regioisomerengemisch erhalten.

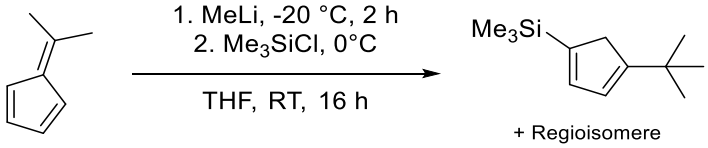


+ Regioisomere
$C_{12}H_{12}$
156.23 g/mol

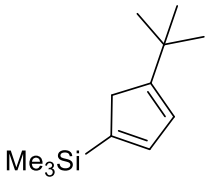
^{1}H-NMR (400 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 6.53 – 6.20 (m, 3H), 2.79 (p, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.72 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.32 (m, 8H); **^{13}C-NMR** (101 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 133.9, 130.4, 128.0, 121.9, 50.6, 41.0, 27.3, 25.6.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[332]

6.4.8 ((*tert*-butyl)cyclopentadienyl)trimethylsilane **L15**



Zu einer Lösung von Fulven **F1** (25.0 g, 329.7 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (350 mL) wird MeLi (1.6 M in Et_2O, 7.61 g, 346.2 mmol, 1.05 Äq.) bei -20 °C tropfenweise zugegeben. Das Eisbad wird entfernt, damit sich das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen kann. Nach 2 Stunden wird die Lösung auf 0 °C abgekühlt, TMSCl (39.4 g, 362.6 mmol, 1.10 Äq.) tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit der Zugabe von Wasser beendet und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3x) extrahiert und die organische Phase mit H_2O (3x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO4 getrocknet und restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Vakuumdestillation (10 mbar, 60-65 °C) wird die hellgelbe Flüssigkeit **L15** (49.2 g, 253.0 mmol, 77%) als Regioisomerengemisch erhalten.



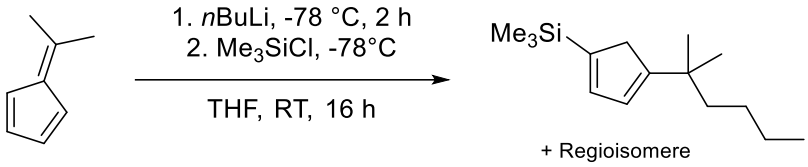
+ Regioisomere

$C_{12}H_{22}Si$
194.39 g/mol

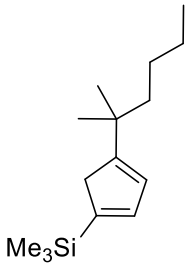
^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 6.64 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.50 – 6.42 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 1.21 – 1.20 (m, 9H), -0.04 (s, 9H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 155.8, 133.8, 130.3, 123.7, 32.3, 30.6, 30.1, -1.9.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[333]

6.4.9 Trimethyl(4-(2-methylhexan-2-yl)cyclopentadienyl)silan **L17**



Zu einer Lösung von Fulven **F1** (7.01 g, 66.0 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (100 mL) wird *n*BuLi (2.5 M in *n*Hexan, 27.7 mL, 69.3 mmol, 1.05 Äq.) bei -78 °C tropfenweise zugegeben. Das Trockeneisbad wird entfernt, damit sich das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen kann. Nach 2 Stunden wird die Lösung erneut auf -78 °C abgekühlt, TMSCl (7.89 g, 72.6 mmol, 1.10 Äq.) tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit der Zugabe von Wasser beendet und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3x) extrahiert und die organische Phase mit H_2O (3x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO4 getrocknet und restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Vakuumdestillation (10 mbar, 50-60 °C) wird die gelbe Flüssigkeit **L17** (7.03 g, 29.7 mmol, 45%) als Regioisomerengemisch erhalten.

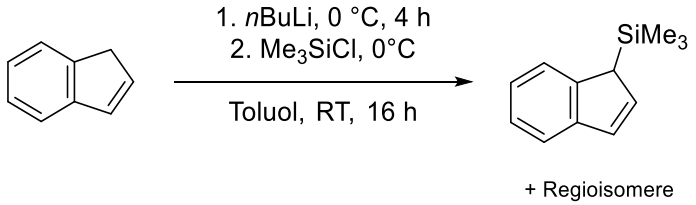


+ Regioisomere

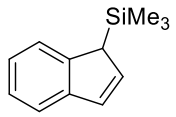
$C_{15}H_{28}Si$
236.47 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 6.64 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.50 – 6.42 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 1.21 – 1.20 (m, 9H), -0.04 (s, 9H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 154.7, 133.6, 130.8, 130.5, 124.9, 120.7, 43.0, 35.3, 27.3, 23.7, 14.3, -1.8; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+H]^+$ 236.1955 gef. 236.1957.

6.4.10 (1H-indenyl)trimethylsilan **L21**



Zu einer Lösung von Inden (8.71 g, 75.0 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (150 mL) wird *n*BuLi (2.5 M in *n*Hexan, 30.0 mL, 75.0 mmol, 1.00 Äq.) bei 0 °C tropfenweise zugegeben. Nach vier Stunden wird das Trockeneisbad entfernt, damit sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen kann. Anschließend wird die Lösung erneut auf -78 °C abgekühlt, TMSCl (8.15 g, 75.0 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit der Zugabe von Wasser beendet und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3x) extrahiert und die organische Phase mit H_2O (3x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO4 getrocknet und die restlichen Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Vakuumdestillation (16 mbar, 106 °C) wird die farblose Flüssigkeit **L21** (10.5 g, 56.2 mmol, 75%) als Regioisomerengemisch erhalten.



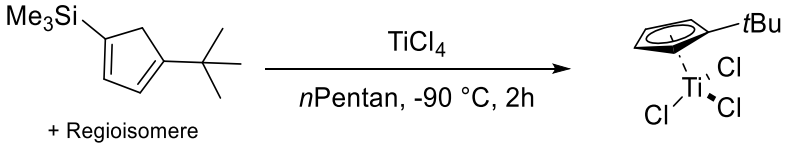
+ Regioisomere
$C_{12}H_{16}Si$
188.35 g/mol

^{1}H-NMR (499 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.22 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddt, *J* = 5.4, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 5.3, 1.9 Hz, 1H), 3.56 (dt, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 0.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 9H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 145.5, 144.2, 135.9, 129.0, 124.9, 123.7, 122.8, 121.1, 46.6, -2.4.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[334]

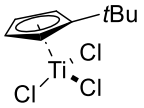
6.5 Synthese Halbsandwich-Komplexe

6.5.1 (η^5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)titantrichlorid **T7**



Zu einer Lösung aus Silan **L15** (19.4 g, 100 mmol, 1.10 Äq.) und trockenem *n*Pentan (330 mL) wird bei -90 °C Titan(IV)-chlorid (17.2 g, 90.9 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden lang bei gleicher Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und der orange-braune Feststoff mehrmals mit trockenem *n*Pentan unter

Inertgasatmosphäre über einer Umkehrfritte gewaschen. Das Produkt wird eine Stunde lang *in vacuo* getrocknet und als orange-brauner Feststoff **T7** (13.8 g, 50.0 mmol, 55 %) erhalten und sofort in der *Glovebox* gelagert. An der Luft verfärbt sich der orange-braune Feststoff nach etwa einer Minute grün.

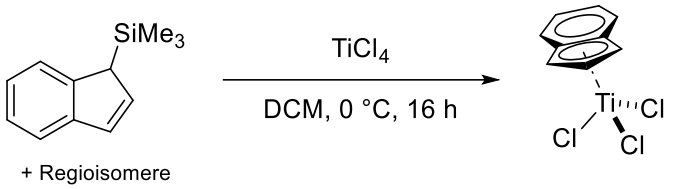


$C_9H_{13}Cl_3Ti$
275.42 g/mol

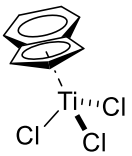
^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 7.04 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H), 6.88 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 156.0, 123.5, 120.9, 30.8; **MS** (8.0 eV, ESI): m/z (%): 265.4 (100), 280.1 (61), 293.4 (46), 309.4 (49), 353.4 (31).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[333]

6.5.2 (η^5-Indenyl)titantrichlorid **T36**



Zu einer Lösung aus Silan **L21** (5.46 g, 29.0 mmol, 1.10 Äq.) in trockenem DCM (70 mL) wird bei 0 °C unter Argon mithilfe einer Transferkanüle eine Lösung aus $TiCl_4$ (4.68 g, 24.7 mmol, 1.00 Äq.) und trockenem DCM (30 mL) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt bis eine dunkelviolette schlammige Lösung entsteht, welche mit trockenem *n*Hexan (100 mL) unter Inertgasatmosphäre bei -30 °C für eine Nacht gelagert wird. Der ausgefallene Feststoff wird über einer Umkehrfritte mit trockenem *n*Pentan gewaschen und anschließend für eine Stunde *in vacuo* getrocknet. Das Produkt wird als orange-brauner Feststoff **T36** (3.47 g, 12.9 mmol, 44 %) erhalten und sofort in einem Braunglasgefäß in der *Glovebox* gelagert.



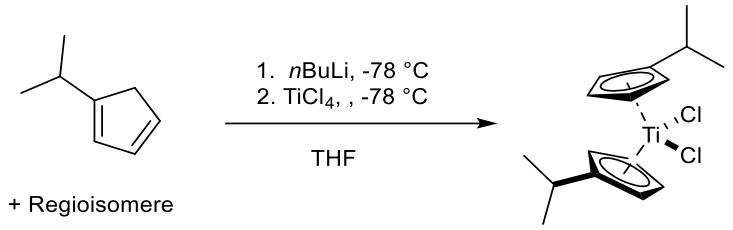
$C_9H_7Cl_3Ti$
269.37 g/mol

^{1}H-NMR (499 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 131.1, 130.1, 127.3, 123.6, 117.3.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[335]

6.6 Synthese einheitlich substituierter Titanocendichloride

6.6.1 Bis(η^5-(*iso*-propyl)cyclopentadienyl)-titandichlorid **T15**



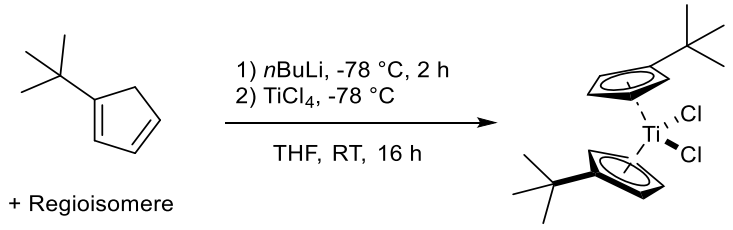
Gemäß **AAV 8** wird **L9** (9.81 g, 90.7 mmol, 2.05 Äq.) mit *n*BuLi (2.50 M in *n*Hexan, 37.0 mL, 92.9 mmol, 2.10 Äq.) in THF (250 mL) deprotoniert und mit $TiCl_4$ (4.85 mL, 44.2 mmol, 1.00 Äq.) in 150 mL Et_2O umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation in DCM:*n*Pentan 2:1 wird das Produkt **T15** (4.99 g, 15.0 mmol, 34 %) als brauner Feststoff erhalten.

$C_{16}H_{22}Cl_2Ti$
333.12 g/mol

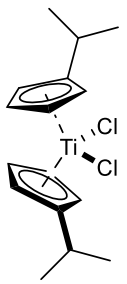
^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 6.39 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 4H), 6.33 (dd, *J* = 2.7, 0.5 Hz, 4H), 3.22 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 146.4, 119.5, 115.8, 29.5, 22.9; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M-Cl]^+$ 297.0886 gef. 297.0882.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[336]

6.6.2 Bis(η^5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titandichlorid **T17**



Gemäß **AAV 8** wird **L17** (11.67 g, 95.5 mmol, 2.05 Äq.) mit *n*BuLi (2.50 M in *n*Hexan, 37.3 mL, 93.2 mmol, 2.05 Äq.) in Et_2O (300 mL) deprotoniert und mit $TiCl_4$ (8.63 g, 45.5 mmol, 1.00 Äq.) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation in DCM:*n*Pentan 2:1 wird das Produkt **T17** (7.13 g, 19.74 mmol, 43 %) als dunkelroter Feststoff erhalten.

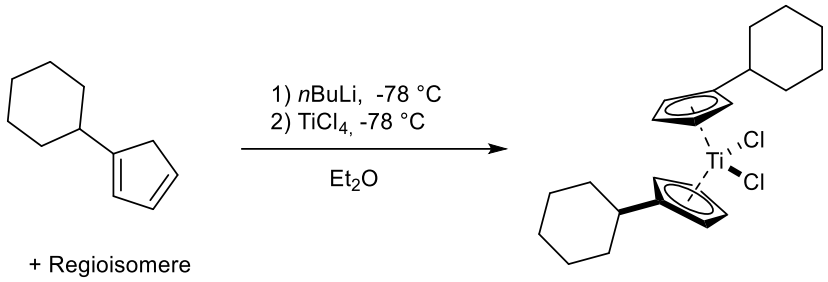


$C_{18}H_{26}Cl_2Ti$
367.17 g/mol

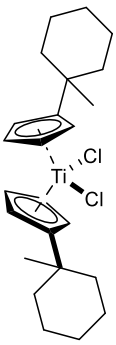
^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 6.53 (dd, *J* = 2.7, 2.7 Hz, 4H), 6.44 (dd, *J* = 2.7, 2.7 Hz, 4H), 1.31 (s, 18H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 149.4, 119.8, 117.3, 34.5, 31.2.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[337]

6.6.3 Bis(η^5-(cyclohexyl)cyclopentadienyl)-titandichlorid **T16**



Gemäß **AAV 8** wird **L11** (13.5 g, 91.0 mmol, 2.07 Äq.) mit *n*BuLi (2.50 M in *n*Hexan, 37.1 mL, 91.0 mmol, 2.07 Äq.) in Et_2O (500 mL) deprotoniert und mit $TiCl_4$ (8.23 g, 44.4 mmol, 1.00 Äq.) in 200 mL Et_2O umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation in DCM:*n*Pentan 2:1 wird das Produkt **T16** (10.5 g, 25.0 mmol, 58 %) als dunkelroter Feststoff erhalten.

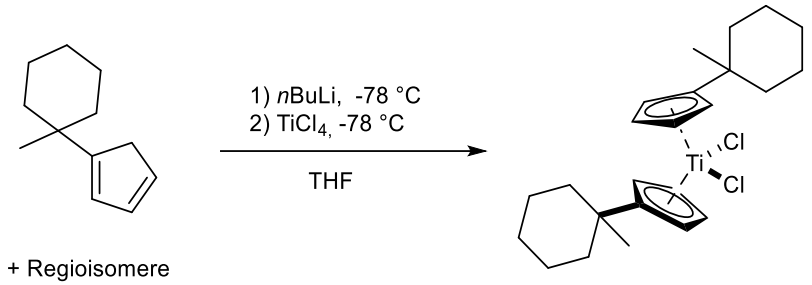


$C_{22}H_{30}Cl_2Ti$
413.25 g/mol

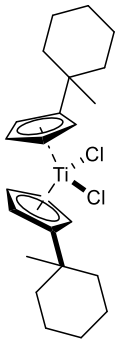
^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 6.35 (dt, *J* =29.9, 2.6 Hz, 8H), 2.88 (tt, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 2H), 1.99 (dddd, *J* = 11.3, 5.7, 3.7, 1.9 Hz, 4H), 1.80 – 1.65 (m, 5H), 1.40 (qt, *J*=12.7, 3.4 Hz, 4H), 1.31 – 1.20 (m, 5H), 1.16 (tt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 145.1, 119.6, 115.8, 38.9, 33.4, 26.3, 26.3.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[338]

6.6.4 Bis(η^5-1-(1-methylcyclohexyl)cyclopentadienyl)-titandichlorid **T25**



Gemäß **AAV 8** wird **L13** (7.66 g, 47.2 mmol, 2.00 Äq.) mit *n*BuLi (2.50 M in *n*Hexan, 19.4 mL, 48.4 mmol, 2.05 Äq.) in THF (200 mL) deprotoniert und mit $TiCl_4$ (4.48 g, 23.6 mmol, 1.00 Äq.) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation in DCM:*n*Pentan 2:1 wird das Produkt **T25** (1.81 g, 4.1 mmol, 17 %) als orangener Feststoff erhalten.



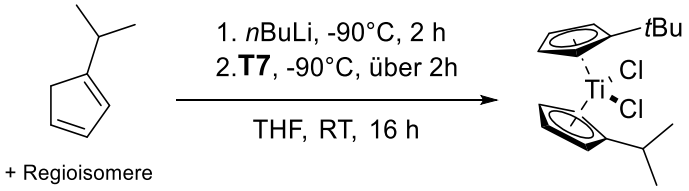
$C_{24}H_{34}Cl_2Ti$
441.30 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 6.58 (t, *J* = 2.7 Hz, 4H), 6.45 (t, *J* = 2.7 Hz, 4H), 1.74 – 1.64 (m, 10H), 1.51 (tt, *J* = 9.5, 4.1 Hz, 10H), 1.34 (s, 6H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 150.5, 120.0, 117.3, 38.7, 37.5, 26.1, 22.2.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[157]

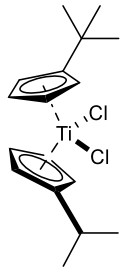
6.7 Synthese gemischt substituierter Titanocendichloride

6.7.1 (η^5-(*iso*-propyl)cyclopentadienyl)(η^5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titandichlorid **T27**



Gemäß **AAV 3** werden Halbsandwichkomplex **T7** (3.86 g, 14.0 mmol, 1.00 Äq.), Ligand **L9** (1.67 g, 15.4 mmol, 1.10 Äq.) und *n*BuLi (2.1 M in *n*Hexan, 6.87 mL, 14.4 mmol, 1.03 Äq.) in THF (50 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Umkristallisation in DCM:Et_2O 2:1 und weiterer mehrmaliger

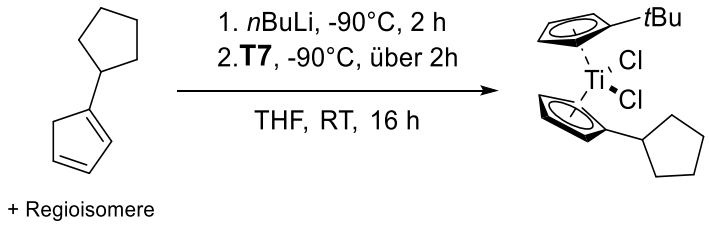
Aufreinigung via Gel-Permeations-Chromatographie (*Bio Beads*® S-X3, LM: DCM) wird das Produkt **T27** (395 mg, 0.98 mmol, 7%) als roter Feststoff erhalten.



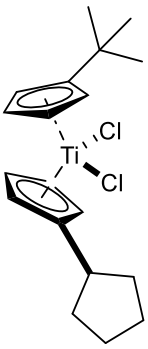
$C_{20}H_{28}Cl_2Ti$
347.15 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 6.56 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.39 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H), 6.32 (dt, *J* = 6.8, 2.7 Hz, 2H), 3.23 (pd, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.22 (dd, *J* = 7.0, 5.5 Hz, 9H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-*d$_3$*, RT) δ [ppm]: 146.6, 146.4, 120.3, 119.8, 119.5, 118.9, 117.6, 117.4, 115.9, 115.8, 31.2, 29.5, 22.9, 22.9; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M-Cl]^+$ 311.1039 gef. 311.1043; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 2952, 860, 824 **Mp**: 135 °C.

6.7.2 (η^5-(cyclopentyl)cyclopentadienyl)(η^5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titanocendichlorid **T28**



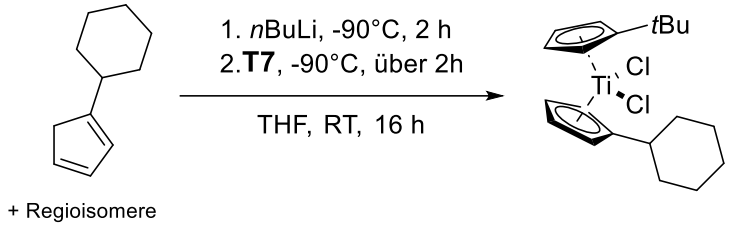
Gemäß **AAV 3** werden Halbsandwichkomplex **T7** (3.86 g, 14.0 mmol, 1.00 Äq.), Ligand **L16** (2.07 g, 15.4 mmol, 1.10 Äq.) und *n*BuLi (2.1 M in *n*Hexan, 6.87 mL, 14.4 mmol, 1.03 Äq.) in THF (42 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Umkristallisation in DCM:Et_2O 2:1 und weiterer Aufreinigung via Gel-Permeations-Chromatographie (*Bio Beads*® S-X3, LM: DCM) wird das Produkt **T28** (1.30 g, 3.48 mmol, 26%) als roter Feststoff erhalten.



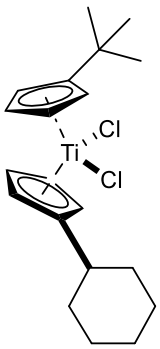
$C_{19}H_{24}Cl_2Ti$
373.18 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 6.58 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.44 (dt, *J* = 3.6, 2.7 Hz, 4H), 6.35 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.31 (tt, *J* = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.69 (tdd, *J* = 7.4, 4.1, 2.1 Hz, 4H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.32 (s, 9H); **^{13}C-NMR** (101 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 149.0, 144.0, 121.2, 118.9, 117.7, 115.9, 41.4, 34.4, 33.3, 31.2, 25.0; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M-Cl]^+$ 337.1203 gef. 337.1199; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 2952, 862, 824; **Smp**: 166 °C-168 °C.

6.7.3 (η^5-(cyclohexyl)cyclopentadienyl)(η^5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titanocendichlorid **T29**



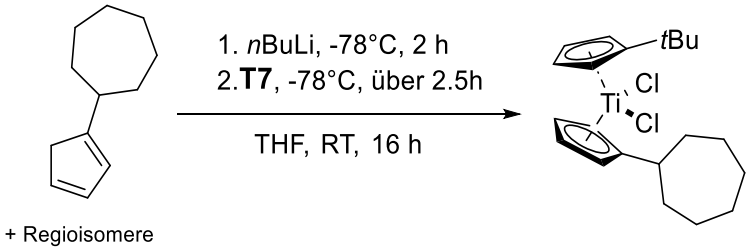
Gemäß **AAV 3** werden Halbsandwichkomplex **T7** (3.86 g, 14.0 mmol, 1.00 Äq.), Ligand **L18** (2.28 g, 15.4 mmol, 1.10 Äq.) und *n*BuLi (2.1 M in *n*Hexan, 5.77 mL, 14.4 mmol, 1.03 Äq.) in THF (40 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Umkristallisation in DCM:Et_2O 2:1 und weiterer Aufreinigung via Gel-Permeations-Chromatographie (*Bio Beads*® S-X3, LM: DCM) wird das Produkt **T29** (1.30 g, 3.48 mmol, 26%) als roter Feststoff erhalten.



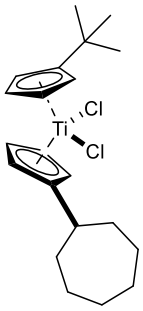
$C_{20}H_{28}Cl_2Ti$
387.21 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 9.78 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 9.65 (t, *J* = 2.8 Hz, 4H), 9.55 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.12 (tt, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 5.25 (dq, *J* = 12.6, 2.8 Hz, 2H), 4.98 (dt, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 2H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 2H), 4.53 (s, 9H), 4.51 – 4.38 (m, 3H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 149.1, 145.5, 120.2, 118.9, 117.5, 116.1, z38.8, 34.5, 33.4, 31.2, 27.1, 26.3; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M-Cl]^+$ 351.1359 gef. 351.1354; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 2922, 868, 822; **Smp**: 183 °C.

6.7.4 (η^5-(cycloheptyl)cyclopentadienyl)(η^5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titanocendichlorid **T30**



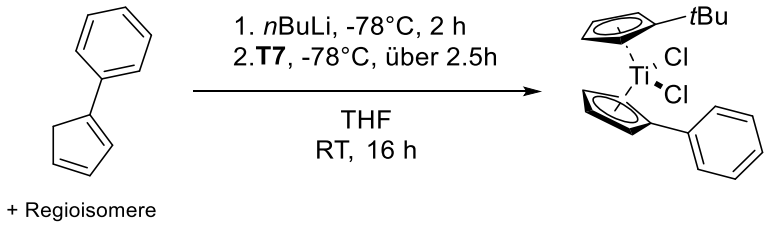
Gemäß **AAV 3** werden Halbsandwichkomplex **T7** (4.13 g, 15.0 mmol, 1.00 Äq.), Ligand **L19** (2.92 g, 18.0 mmol, 1.20 Äq.) und *n*BuLi (2.5 M in *n*Hexan, 6.18 mL, 15.5 mmol, 1.03 Äq.) in THF (50 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Umkristallisation in DCM:Et_2O 2:1 und weiterer Aufreinigung via Gel-Permeations-Chromatographie (*Bio Beads*® S-X3, LM: DCM) wird das Produkt **T30** (1.02 g, 2.54 mmol, 17%) als roter Feststoff erhalten



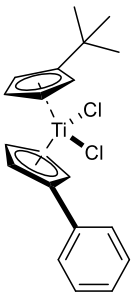
$C_{21}H_{30}Cl_2Ti$
401.24 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ 6.58 – 6.55 (m, 2H), 6.47 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.43 (dt, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 1H), 6.40 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H), 6.31 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.15 (dp, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.69 (qd, *J* = 8.9, 3.3 Hz, 3H), 1.61 – 1.48 (m, 7H), 1.34 (s, 9H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 149.4, 147.4, 119.8, 118.9, 117.3, 116.0, 40.8, 35.1, 34.5, 31.2, 28.4, 26.4; **Smp**: 183 °C.

6.7.5 (η^5-(Benzyl)cyclopentadienyl)(η^5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titanocendichlorid **T31**



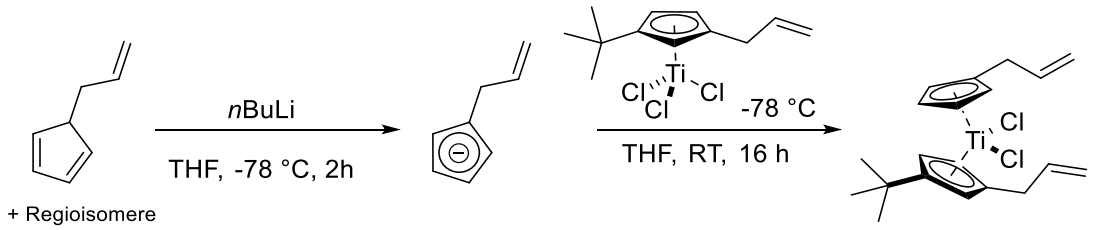
Gemäß **AAV 3** werden Halbsandwichkomplex **T7** (3.03 g, 11.0 mmol, 1.00 Äq.), Ligand **L20** (1.72 g, 12.1 mmol, 1.10 Äq.) und *n*BuLi (2.5 M in *n*Hexan, 4.53 mL, 11.3 mmol, 1.03 Äq.) in THF (25 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Umkristallisation in DCM:*n*Pentan 2:1, Toluol und weiterer Aufreinigung via Gel-Permeations-Chromatographie (*Bio Beads*® S-X3, LM: DCM) wird das Produkt **T31** (1.57 g, 4.12 mmol, 37%) als grauer Feststoff erhalten.



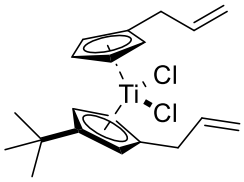
$C_{20}H_{22}Cl_2Ti$
381.16 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.57 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.19 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H); **^{13}C-NMR** (101 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 150.2, 133.1, 130.1, 129.0, 129.0, 128.9, 126.8, 126.7, 120.9, 120.1, 119.6, 119.4, 119.1, 118.9, 34.5, 31.1; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+NH_4]^+$ 398.0915 gef. 398.0917; **Smp**: 191 °C.

6.7.6 (η^5-(1-Allyl) (3-*tert*-butyl)cyclopentadienyl) (η^5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titanocendichlorid **T37**



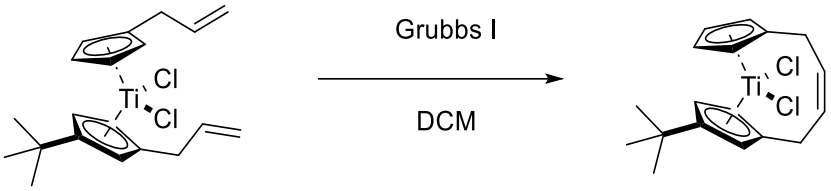
Gemäß **AAV 3** werden Halbsandwichkomplex **T36** (1.26 g, 4.00 mmol, 1.00 Äq.), Ligand **L8** (4.80 g, 4.80 mmol, 1.20 Äq.) und *n*BuLi (2.5 M in *n*Hexan, 1.76 mL, 4.40 mmol, 1.10 Äq.) in THF (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Umkristallisation in DCM:*n*Pentan 1:1, DCM:*n*Pentan 1:2 und DCM:*n*Pentan 1:3 und weiterer Aufreinigung via Gel-Permeations-Chromatographie (*Bio Beads*® S-X3, LM: DCM) wird das Produkt **T37** (331 mg, 0.86 mmol, 22%) als roter Feststoff erhalten.



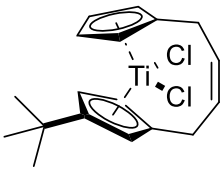
$C_{20}H_{26}Cl_2Ti$
385.20 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 6.50 (dt, *J* = 4.9, 2.5 Hz, 3H), 6.40 (q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.29 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.24 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.91 (dddt, *J* = 35.1, 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 2H), 5.12 – 4.98 (m, 4H), 3.60 – 3.20 (m, 4H), 1.24 (s, 9H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 149.2, 138.4, 136.7, 136.2, 136.0, 123.2, 122.2, 120.3, 116.7, 116.6, 115.8, 115.4, 114.4, 114.4, 36.2, 35.2, 34.6, 31.1; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M\text{-}Cl^-]^+$ 349.1197, gef: 349.1196; **Smp**: 188 °C.

6.7.7 *ansa*-but-2,3-enyl-(*tert*-Butyl) -titanocendichlorid **T38**



Titanocen **T37** (205 mg, 0.53 mmol, 1.00 Äq.) und *Grubbs* I (24.5 mg, 0.32 mmol, 0.06 Äq.) werden in 200 DCM (200 mL) für 52 h bei 42 °C gerührt. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und die Suspension über *Celite*® abfiltriert und mit DCM heruntergespült. Nach Aufreinigung via Gel-Permeations-Chromatographie (*Bio Beads*® S-X3, LM: DCM) wird das Produkt **T38** (108 mg, 0.30 mmol, 57 %) als dunkelroter Feststoff erhalten.

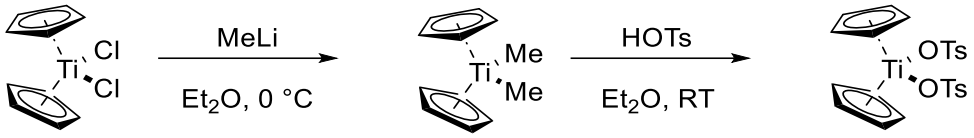


$C_{18}H_{22}Cl_2Ti$
357.14 g/mol

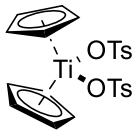
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 7.01 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.85 (m, 3H), 6.66 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 – 6.16 (m, 2H), 5.74 (td, J = 3.0, 2.1 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 3.16 – 3.12 (m, 2H), 1.20 (s, 9H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 143.6, 134.2, 132.5, 130.4, 129.8, 128.7, 127.8, 125.8, 125.5, 114.2, 113.3, 112.2, 34.2, 31.4, 27.2, 26.7; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M\text{-}Cl^-]^+$ 321.0885, gef: 321.0883; **Smp**: 178 °C.

6.8 Synthese von Titanocendisulfonaten

6.8.1 Titanocen-di(toluolylsulfonat) **S2**



Gemäß **AAV 5** wird **T1** (2.49 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 16.0 mL, 25.0 mmol, 2.50 Äq.) in Et_2O (50 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion gebracht. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit HOTs·H_2O (4.00 g, 21.0 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt **S2** (4.49 g, 8.63 mmol, 86 %) als orangener Feststoff erhalten.

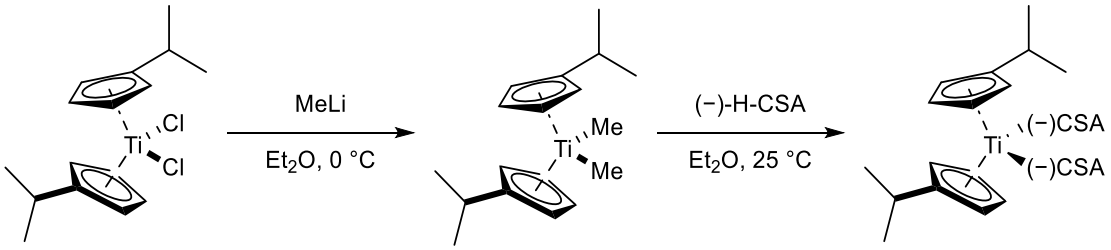


$C_{24}H_{24}SO_6Ti$
520.44 g/mol

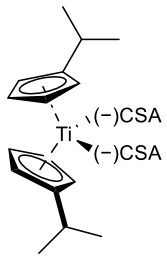
^{1}H-NMR (400 MHz, Dichlormethan-d_2) δ [ppm]: 7.68 – 7.61 (m, 4H), 7.32 – 7.21 (m, 6H), 6.78 (s, 8H), 2.42 (s, 6H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Dichlormethan-d_2) δ [ppm]: 142.4, 138.6, 129.4, 126.1, 121.5, 21.2.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[102]

6.8.2 Bis(η^5-(*iso*-propyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(1*R*)-camphersulfonat (–)-**S11**



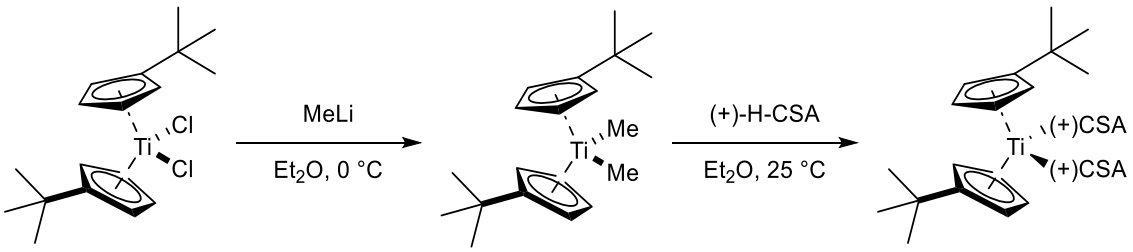
Gemäß **AAV 5** wird **T15** (333 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 1.88 mL, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion gebracht. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit (–)-Camphersulfonsäure (465 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt (–)-**S11** (244 mg, 0.33 mmol, 33 %) als orangener Feststoff erhalten.



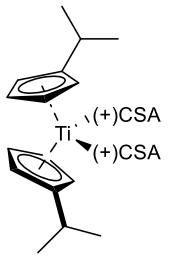
$C_{36}H_{52}O_8S_2Cl_2Ti$
724.79 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]: 6.80 – 6.76 (m, 6H), 6.73 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.98 (dt, *J* = 13.8, 7.2 Hz, 2H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.35 (ddd, *J* = 18.3, 4.9, 3.2 Hz, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 4H), 1.91 (d, *J* = 18.2 Hz, 2H), 1.65 (ddd, *J* = 13.8, 9.3, 4.5 Hz, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.16 (dd, *J* = 6.9, 1.0 Hz, 12H), 1.13 (s, 6H), 0.88 (s, 6H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ 215.4, 150.9, 119.6, 119.3, 119.2, 119.2, 58.7, 49.1, 48.2, 43.3, 43.0, 29.5, 27.3, 25.4, 23.0, 22.8, 20.2, 20.0; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 1290, 985, 930, 830, 610, 580, 520, 495, 425, 415; **HRMS** (ESI) m/z ber. für [M-CSA]$^+$ 493.1889 gef. 493.1888; **Smp**: 170-174 °C; **[α]$_D^{20}$** (1M CH_2Cl_2) = +1.3°.

6.8.3 Bis(η^5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(1*S*)-camphersulfonat (+)-**S6**



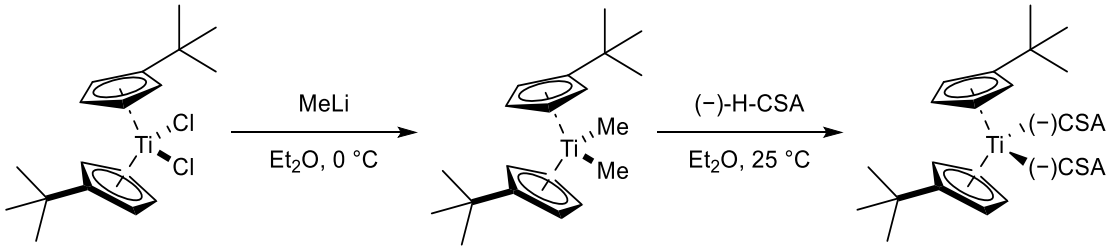
Gemäß **AAV 5** wird **T17** (361 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 1.88 mL, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion gebracht. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit (+)-Camphersulfonsäure (465 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt (+)-**S6** (405 mg, 0.54 mmol, 54 %) als orangener Feststoff erhalten.



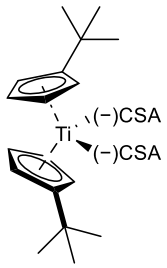
$C_{36}H_{52}O_8S_2Cl_2Ti$
724.79 g/mol

^{1}H-NMR (300 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]: 6.95 – 6.86 (m, 8H), 3.58 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.13 – 1.96 (m, 4H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.64 (ddd, *J* = 13.7, 9.3, 4.3 Hz, 2H), 1.50 – 1.31 (m, 2H), 1.21 (s, 18H), 1.15 (s, 6H), 0.90 (s, 6H); **^{13}C-NMR** (75 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm] 215.4, 152.7, 120.3, 120.0, 119.8, 119.4, 58.8, 49.1, 48.1, 43.5, 43.0, 34.4, 30.8, 27.3, 25.6, 20.4, 20.0; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 2960, 1735, 1300, 1145, 975, 925, 855, 835, 575, 495, 425; **HRMS** (ESI) m/z ber. für [M-CSA]$^+$ 521.2202 gef. 521.2204; **Smp**: 170-174 °C; **$[\alpha]_D^{20}$** (CH_2Cl_2) = +0.8°.

6.8.4 Bis(η5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(1R)-camphersulfonat (–)-**S6**



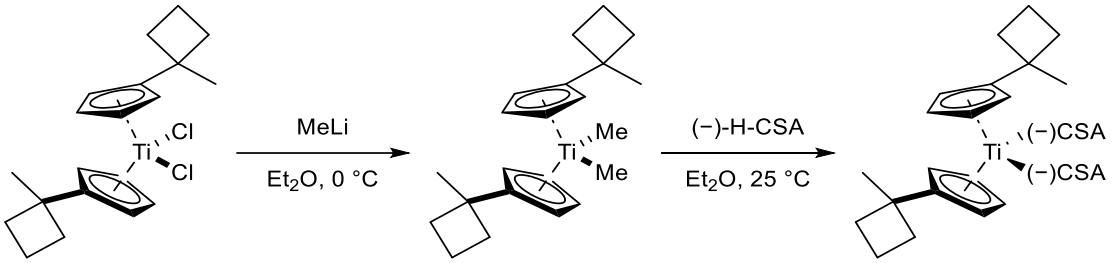
Gemäß **AAV 5** wird **T24** (361 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 1.88 mL, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion gebracht. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit (–)-Camphersulfonsäure (465 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt (–)-**S6** (393 mg, 0.52 mmol, 52 %) als orangener Feststoff erhalten.



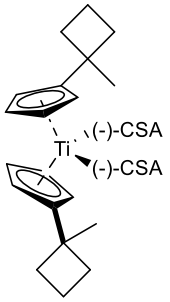
$C_{38}H_{56}O_8S_2Cl_2Ti$
752.85 g/mol

^{1}H-NMR (300 MHz, Dichloromethane-d_2, RT) δ [ppm]: 6.98 – 6.83 (m, 8H), 3.58 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.67 – 2.51 (m, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 4H), 1.89 (d, *J* = 18.2 Hz, 2H), 1.64 (ddd, *J* = 13.6, 9.3, 4.3 Hz, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 2H), 1.21 (s, 18H), 1.15 (s, 6H), 0.90 (s, 6H); **^{13}C-NMR** (75 MHz, Dichloromethane-d_2, RT) δ [ppm]: 214.9, 152.3, 119.8, 119.6, 119.4, 119.0, 58.4, 48.7, 47.7, 43.0, 42.6, 34.0, 30.4, 26.9, 25.2, 20.0, 19.6; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 2960, 1735, 1300, 1145, 975, 925, 855, 835, 575, 495, 425; **HRMS** (ESI) m/z ber. für [M-CSA]$^+$ 521.2202 gef. 521.2204; **Mp**: 172-174 °C; **$[\alpha]_D^{20}$** (CH_2Cl_2) = -4.0°.

6.8.5 Bis(η^5-(1-methylcyclobutyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(1*R*)-camphersulfonat (–)-**S16**



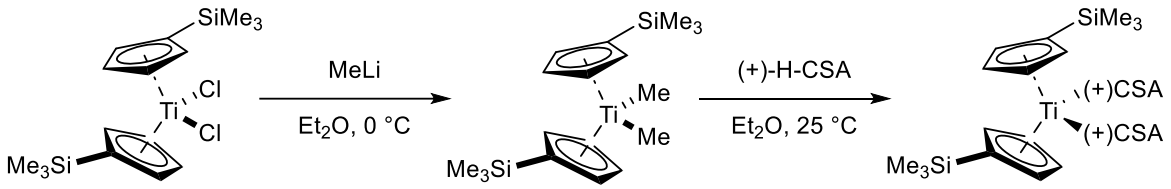
Gemäß **AAV 5** wird **T24** (441 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 1.88 mL, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion gebracht. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit (–)-Camphersulfonsäure (465 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt (–)-**S16** (301 mg, 0.39 mmol, 39 %) als orangener Feststoff erhalten.



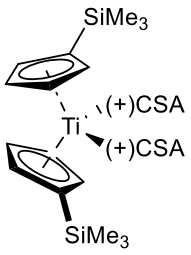
$C_{40}H_{56}O_8S_2Cl_2Ti$
776.87 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Dichlormethan-d_2) δ [ppm]: 6.91 (dt, *J* = 3.1, 2.3 Hz, 2H), 6.88 (td, *J* = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 6.86 – 6.82 (m, 4H), 3.49 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.24 (dddd, *J* = 21.8, 15.3, 8.6, 5.1 Hz, 3H), 2.11 – 1.96 (m, 9H), 1.95 – 1.82 (m, 4H), 1.62 (ddt, *J* = 13.5, 8.4, 4.7 Hz, 2H), 1.47 (s, 5H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.14 (s, 6H), 0.89 (s, 6H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ 215.4, 152.1, 120.5, 119.4, 118.3, 118.3, 58.7, 48.7, 48.1, 43.4, 43.0, 40.2, 36.4, 36.1, 27.3, 25.6, 25.5, 20.3, 20.0, 15.7; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 1745, 1290, 1145, 975, 925, 835, 585, 490, 425, 415; **HRMS** (ESI) m/z ber. für [M-CSA]$^+$ 545.2199 gef. 545.2203; **Smp**: 179 °C; **$[\alpha]_D^{20}$** (CH_2Cl_2) = +18.3°.

6.8.6 Bis(η^5-(trimethylsilyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(1*S*)-camphersulfonat (+)-**S15**



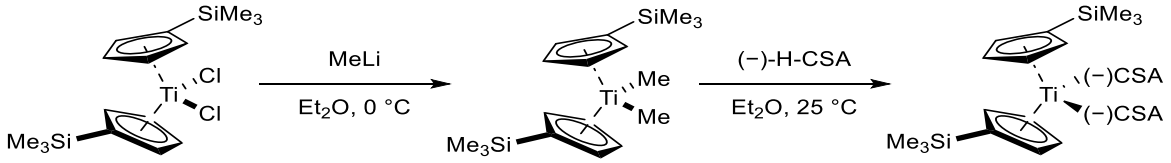
Gemäß **AAV 5** wird **T26** (361 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 3.12 mL, 5.00 mmol, 5.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit (+)-Camphersulfonsäure (465 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt (+)-**S15** (611 mg, 0.78 mmol, 78 %) als orangener Feststoff erhalten.



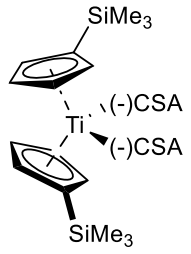
$C_{36}H_{56}O_8S_2Si_2Cl_2Ti$
784.99 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Dichlormethan-d$_2$, RT) δ [ppm]: 7.23 (ddd, *J* = 3.3, 3.1, 1.8 Hz, 4H), 6.91 (ddd, *J* = 2.9, 2.8, 1.9 Hz, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 2.8, 2.8, 1.9 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.68 – 2.50 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 4H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.66 (ddd, *J* = 13.8, 9.3, 4.4 Hz, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.13 (s, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.35 (s, 18H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Dichlormethan-d$_2$, RT) δ [ppm]: 215.4, 133.5, 132.0, 130.2, 123.9, 123.7, 58.7, 48.9, 48.2, 43.3, 43.0, 27.3, 25.3, 20.2, 20.0, -0.3; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 2365, 1145, 995, 930, 895, 830, 755, 580, 425; **HRMS** (ESI) m/z ber. für [M-CSA]$^+$ 553.1739 gef. 553.1742; **Smp**: 146 °C; **$[\alpha]_D^{20}$** (CH_2Cl_2) = -11.8°.

6.8.7 Bis(η^5-(trimethylsilyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(1*R*)-camphersulfonat (–)-**S15**



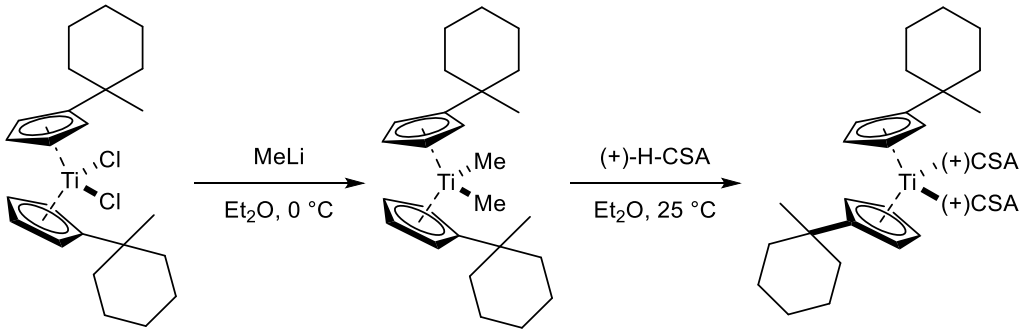
Gemäß **AAV 5** wird **T26** (361 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 3.12 mL, 5.00 mmol, 5.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion gebracht. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit (–)-Camphersulfonsäure (465 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt (-)-**S15** (181 mg, 0.23 mmol, 23 %) als orangener Feststoff erhalten.



$C_{36}H_{56}O_8S_2Si_2Cl_2Ti$
784.99 g/mol

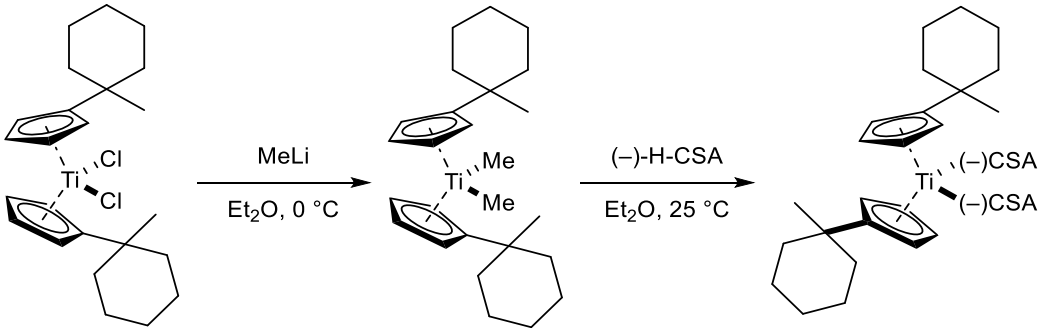
^{1}H-NMR (500 MHz, Dichlormethan-d$_2$, RT) δ [ppm]: 7.22 (tt, *J* = 3.5, 1.9 Hz, 4H), 6.91 (td, *J* = 2.8, 1.9 Hz, 2H), 6.85 (td, *J* = 2.8, 1.9 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.35 (ddd, *J* = 18.0, 4.9, 3.2 Hz, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 4H), 1.93 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.66 (ddd, *J* = 13.8, 9.3, 4.4 Hz, 2H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.13 (s, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.35 (s, 18H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Dichlormethan-d$_2$, RT) δ [ppm]: 215.4, 133.5, 132.0, 130.2, 123.9, 123.7, 58.7, 48.9, 48.2, 43.3, 43.0, 27.3, 25.3, 20.2, 20.0, -0.3; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 2365, 1145, 995, 930, 895, 830, 755, 580, 425; **HRMS** (ESI) m/z ber. für [M-CSA]$^+$ 553.1739 gef. 553.1742; **Smp**: 145 °C; **$[\alpha]_D^{20}$** (CH_2Cl_2) = +12.3°.

6.8.8 Bis(η^5-(1-methylcyclohexyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(1*S*)-camphersulfonat (+)-**S17**



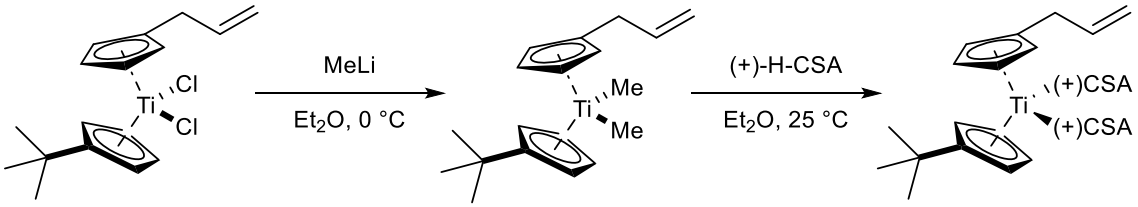
Gemäß **AAV 5** wird **T25** (441 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 1.88 mL, 3.00 mmol, 3.00 Äq) in Et_2O (5 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion gebracht. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit (+)-Camphersulfonsäure (465 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt (+)-**S17** nicht erhalten.

6.8.9 Bis(η^5-(1-methylcyclohexyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(1*R*)-camphersulfonat (–)-**S17**

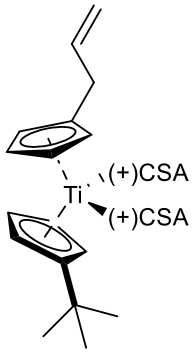


Gemäß **AAV 5** wird **T25** (441 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 1.88 mL, 3.00 mmol, 3.00 Äq) in Et_2O (5 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion gebracht. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit (–)-Camphersulfonsäure (465 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt (–)-**S17** nicht erhalten.

6.8.10 (η^5-(Allyl)cyclopentadienyl)(η^5-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(1*S*)-camphersulfonat (+)-**S18**



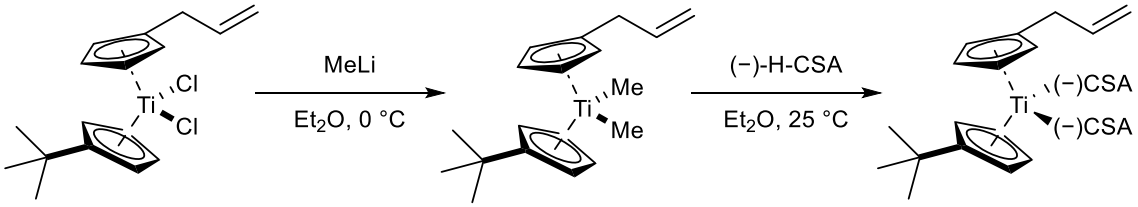
Gemäß **AAV 5** wird **T33** (165 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 0.65mL, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in Et_2O (3 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion gebracht. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit (+)-Camphersulfonsäure (232 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt (+)-**S18** (198 mg, 0.26 mmol, 52 %) als orangener Feststoff erhalten.



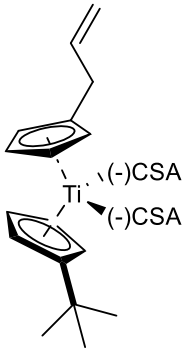
$C_{37}H_{52}O_8S_2Cl_2Ti$
736.80 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]: 6.94 (ddd, *J* = 3.2, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 3.2, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 3.2, 3.2, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 2.5, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 5.87 (ddt, *J* = 17.5, 9.7, 6.7 Hz, 1H), 5.11 (dddd, *J* = 14.8, 3.3, 1.7, 1.7 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.35 (dt, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.57 (ddt, *J* = 14.9, 10.1, 4.2 Hz, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 4H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.66 (dddd, *J* = 13.8, 9.1, 4.5, 1.5 Hz, 2H), 1.50 – 1.32 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (s, 4H), 0.89 (s, 3H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]: 215.4, 215.4, 152.7, 140.7, 135.5, 122.1, 121.9, 121.0, 120.2, 120.1, 119.9, 119.8, 119.1, 117.7, 58.7, 49.1, 49.0, 48.2, 48.2, 43.3, 43.3, 43.0, 34.8, 34.4, 30.9, 27.3, 27.3, 25.5, 25.4, 20.2, 20.2, 20.0; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 1750, 1735, 1300, 1145, 975, 925, 865, 845, 835, 595, 575, 520, 495, 425; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M\text{-}CSA]^+$ 505.1887 gef. 505.1878; **Smp**: 160-162°C; **$[\alpha]_D^{20}$** (CH_2Cl_2) = -5.0°.

6.8.11 (η⁵-(Allyl)cyclopentadienyl)(η⁵-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(1*R*)-camphersulfonat (–)-**S18**



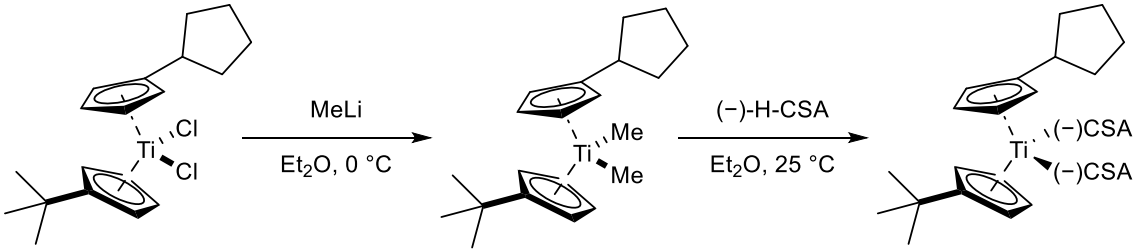
Gemäß **AAV 5** wird **T33** (361 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 1.88 mL, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) bei 0 °C zu zur Reaktion gebracht. Nach Abfiltrieren wird die Lösung anschließend mit (–)-Camphersulfonsäure (465 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 2 d gerührt. Nach Filtrieren, Waschen und Trocknen wird das Produkt (–)-**S18** (368 mg, 0.50 mmol, 50 %) als orangener Feststoff erhalten.



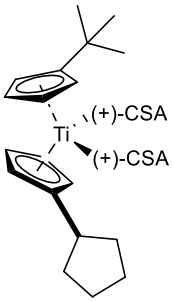
$C_{37}H_{52}O_8S_2Cl_2Ti$
736.80 g/mol

¹H-NMR (500 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]: 6.94 (ddd, *J* = 3.2, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 3.2, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 3.2, 3.2, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 2.5, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 5.87 (ddt, *J* = 17.5, 9.7, 6.7 Hz, 1H), 5.11 (dddd, *J* = 14.8, 3.3, 1.7, 1.7 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.35 (dt, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.57 (ddt, *J* = 14.9, 10.1, 4.2 Hz, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 4H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.66 (dddd, *J* = 13.8, 9.1, 4.5, 1.5 Hz, 2H), 1.50 – 1.32 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (s, 4H), 0.89 (s, 3H); **¹³C-NMR** (126 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]: 215.4, 215.4, 152.7, 140.7, 135.5, 122.1, 121.9, 121.0, 120.2, 120.1, 119.9, 119.8, 119.1, 117.7, 58.7, 49.1, 49.0, 48.2, 48.2, 43.3, 43.3, 43.0, 34.8, 34.4, 30.9, 27.3, 27.3, 25.5, 25.4, 20.2, 20.2, 20.0; **IR** [cm⁻¹] $\tilde{\nu}_{max}$ 1750, 1735, 1300, 1145, 975, 925, 865, 845, 835, 595, 575, 520, 495, 425; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M-CSA]^+$ 505.1887 gef. 505.1884; **Smp**: 161°C; $[\alpha]_D^{20}$ (1M CH_2Cl_2) = +6.2°.

6.8.12 (η⁵-(Cyclopentyl)cyclopentadienyl)(η⁵-(*tert*-butyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(-)-camphersulfonat (–)-**S19**



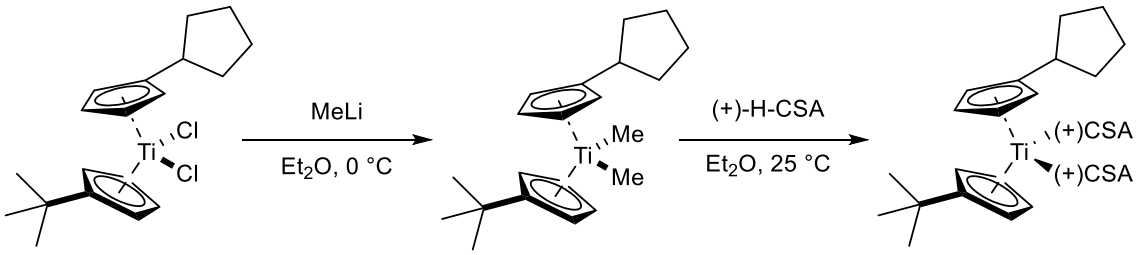
Gemäß **AAV 5** wird **T29** (361 mg, 1.28 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 2.41 mL, 3.85 mmol, 3.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) zur Reaktion gebracht. Dann wird (–)-Camphersulfonsäure (595 mg, 2.56 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und für 2 d gerührt. Das Produkt (–)-**S19** (724 mg, 0.74 mmol, 74 %) wird als orangener Feststoff erhalten.



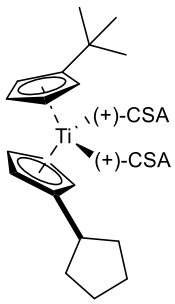
$C_{39}H_{56}O_8S_2Ti$
764.86 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]: 6.92 (ddd, *J* = 3.2, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 4H), 6.80 – 6.73 (m, 3H), 3.51 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 2H), 2.64 – 2.50 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 4H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 6H), 1.52 – 1.35 (m, 4H), 1.24 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]: 215.4, 215.4, 152.6, 147.8, 120.7, 120.4, 120.4, 120.2, 119.7, 119.7, 119.5, 119.3, 58.7, 58.7, 49.0, 49.0, 48.2, 43.4, 43.3, 43.0, 43.0, 41.4, 34.4, 33.7, 33.4, 30.8, 27.3, 27.3, 25.5, 25.4, 25.3, 20.3, 20.2, 20.0, 20.0; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 1736, 1146, 982, 929, 852, 832, 578; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M\text{-}CSA]^+$ 533.2220 gef. 533.2205; **Smp**: 190 °C; **$[\alpha]_D^{20}$** (0.1M CH_2Cl_2) = +13.8°.

(η^5-(Cyclopentyl)cyclopentadienyl)(η5-(tert-butyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(-)-camphersulfonat (+)-**S19**



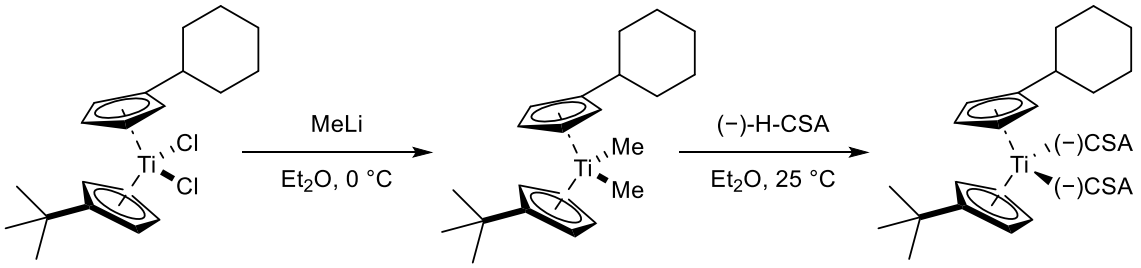
Gemäß **AAV 5** wird **T29** (361 mg, 1.28 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 2.41 mL, 3.85 mmol, 3.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) zur Reaktion gebracht. Dann wird (+)-Camphersulfonsäure (595 mg, 2.56 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und für 2 d gerührt. Das Produkt (+)-**S19** (724 mg, 0.74 mmol, 74 %) wird als orangener Feststoff erhalten.



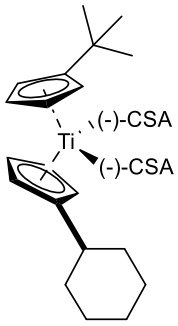
$C_{39}H_{56}O_8S_2Ti$
764.86 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Dichlormethan-d$_2$, RT) δ [ppm]: 6.92 (ddd, *J* = 3.2, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 4H), 6.80 – 6.73 (m, 3H), 3.51 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 2H), 2.64 – 2.50 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 4H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 6H), 1.52 – 1.35 (m, 4H), 1.24 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Dichlormethan-d$_2$, RT) δ [ppm]: 215.4, 215.4, 152.6, 147.8, 120.7, 120.4, 120.4, 120.2, 119.7, 119.7, 119.5, 119.3, 58.7, 58.7, 49.0, 49.0, 48.2, 43.4, 43.3, 43.0, 43.0, 41.4, 34.4, 33.7, 33.4, 30.8, 27.3, 27.3, 25.5, 25.4, 25.3, 20.3, 20.2, 20.0, 20.0; **IR** [cm^1] $\tilde{\nu}_{max}$ 1736, 1287, 1150, 994, 930, 862, 832, 578, 427; **HRMS** (ESI) m/z ber. für [M-CSA]$^+$ 533.2200 gef. 533.2203; **Smp**: 188-189 °C; **[α]$_D^{20}$** (0.1M CH_2Cl_2) = -20.8°.

6.8.13 (η5-(Cyclohexyl)cyclopentadienyl)(η5-(tert-butyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(-)-camphersulfonat (-)-**S20**



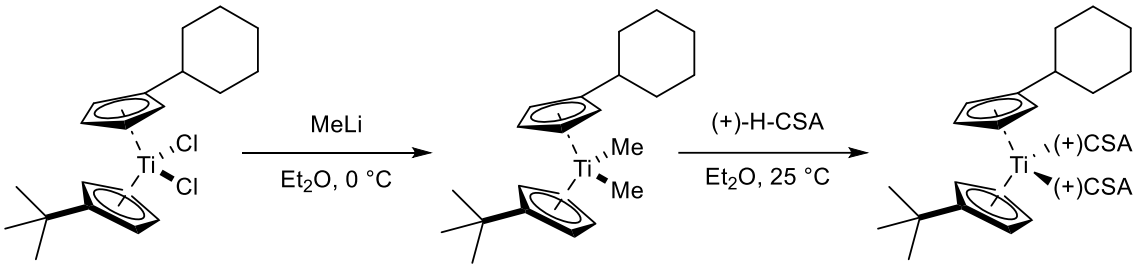
Gemäß **AAV 5** wird **T30** (387 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 1.88 mL, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) zur Reaktion gebracht. Dann wird (-)-Camphersulfonsäure (464 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und für 2 d gerührt. Das Produkt (-)-**S20** (293 mg, 0.38 mmol, 38 %) wird als orangener Feststoff erhalten.



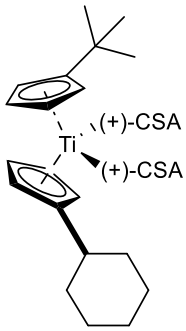
$C_{40}H_{58}O_8S_2Ti$
778.88 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Dichloromethan-d$_2$, RT) δ [ppm]: 6.93 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (ddt, *J* = 4.8, 3.1, 2.0 Hz, 4H), 6.82 – 6.70 (m, 3H), 3.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.58 (dddd, *J* = 19.6, 11.6, 7.7, 4.3 Hz, 3H), 2.35 (dt, *J* = 18.2, 4.1 Hz, 2H), 2.10 – 1.98 (m, 4H), 1.87 – 1.60 (m, 10H), 1.48 – 1.34 (m, 4H), 1.23 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).**^{13}C-NMR** (126 MHz, Dichloromethan-d$_2$, RT) δ [ppm]: 215.4, 152.5, 149.9, 121.0, 120.2, 119.8, 119.4, 119.3, 119.2, 118.8, 58.7, 58.7, 49.1, 49.0, 48.2, 48.1, 43.4, 43.0, 43.0, 39.1, 34.4, 33.7, 33.2, 30.8, 27.3, 27.3, 26.6, 26.5, 26.3, 25.5, 25.4, 20.3, 20.3, 20.0, 20.0; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 1746, 1146, 993, 915, 847, 827, 580, 488; **HRMS** (ESI) m/z ber. für [M-CSA]$^+$ 547.2362 gef. 547.2354; **Mp**: 175 °C; **[α]$_D^{20}$** (0.1M CH_2Cl_2) = +13.7°.

6.8.14 (η5-(Cyclohexyl)cyclopentadienyl)(η5-(tert-butyl)cyclopentadienyl)-titan-di-(-)-camphersulfonat (+)-**S20**



Gemäß **AAV 5** wird **T30** (387 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) mit MeLi (1.60 M in Et_2O, 1.88 mL, 3.00 mmol, 3.00 Äq.) in Et_2O (5 mL) zur Reaktion gebracht. Dann wird (+)-Camphersulfonsäure (464 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und für 2 d gerührt. Das Produkt (+)-**S20** (273 mg, 0.35 mmol, 35 %) wird als orangener Feststoff erhalten.

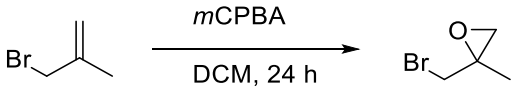


$C_{40}H_{58}O_8S_2Ti$
778.88 g/mol

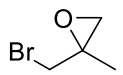
^{1}H-NMR (499 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]: 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.86 (ddd, *J*=5.8, 4.3, 2.6, 4H), 6.82 – 6.71 (m, 3H), 3.51 (dd, *J*=14.7, 2.3, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 3H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.35 (dt, *J*=18.3, 3.9, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 6H), 1.90 (dd, *J*=18.3, 2.6, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 4H), 1.46 – 1.33 (m, 4H), 1.23 (s, 9H), 1.15 (d, *J*=5.0, 6H), 0.89 (d, *J*=4.5, 6H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]: 215.4, 152.5, 149.9, 121.0, 120.2, 119.8, 119.4, 119.3, 119.3, 119.2, 118.8, 58.7, 58.7, 49.1, 49.0, 48.2, 48.1, 43.4, 43.0, 43.0, 39.1, 34.4, 33.7, 33.2, 30.8, 27.3, 27.3, 26.6, 26.5, 26.3, 25.5, 25.4, 20.3, 20.3, 20.0, 20.0; **IR** (ν [cm^{-1}]): 1746, 1146, 995, 916, 847, 827,580,432; **Mp**: 175-176 °C; **$[\alpha]_D^{20}$** (0.1M CH_2Cl_2) = -15.7°.

6.9 Synthese verschiedener Epoxide

6.9.1 3-Brom-2-methylpropyloxiran **E15**



Gemäß **AAV 6** wird 3-Brom-2-methylpropen (3.56 g, 26.4 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (100 mL) mit *m*CPBA (77 %ig in H_2O, 6.90 g, 26.4 mmol, 1.00 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Produkt **E15** (1.75 g, 11.6 mmol, 44 %) als farblose Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

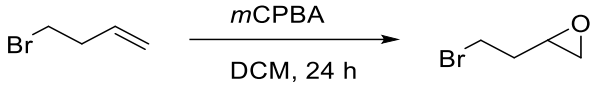


C_4H_7BrO
151.00 g/mol

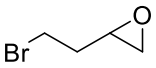
^{1}H-NMR (300 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 2.89 – 2.73 (m, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 55.0, 54.0, 38.0, 18.5.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur. [339]

6.9.2 2-(2-Bromethyl)oxiran **E11**



Gemäß **AAV 6** wird 4-Brombuten (2.70 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (100 mL) mit *m*CPBA (77 %ig in H_2O, 7.40 g, 30.0 mmol, 1.50 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Produkt **E11** (2.46 g, 16.2 mmol, 81 %) als farblose Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

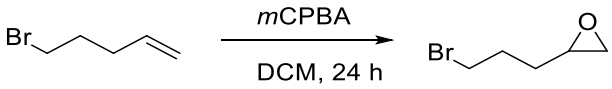


C_4H_7BrO
151.00 g/mol

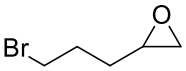
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 2.90 (qdd, J = 10.0, 7.5, 5.5 Hz, 2H), 2.54 (dddd, J = 6.4, 4.6, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 5.2, 3.9 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 1.58 – 1.37 (m, 2H).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[340]

6.9.3 2-(3-Brompropyl)oxiran **E12**



Gemäß **AAV 6** wird 5-Brompenten (6.26 g, 42.0 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (250 mL) mit *m*CPBA (70 %ig in H_2O, 10.9 g, 63.0 mmol, 1.50 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Produkt **E12** (6.45 g, 39.1 mmol, 93 %) als farblose Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

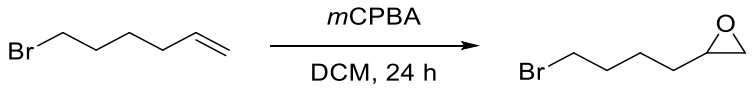


C_5H_9BrO
165.03 g/mol

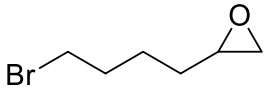
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 3.54 – 3.40 (m, 2H), 2.94 (dtd, J = 6.8, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 5.0, 3.9 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H), 2.04 (tq, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 1.82 (dddd, J = 13.7, 9.0, 6.2, 4.5 Hz, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 1H); **^{13}C NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 51.5, 47.0, 33.2, 31.1, 29.4.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[340]

6.9.1 2-(4-Brombutyl)oxiran **E13**



Gemäß **AAV 6** wird 6-Bromhexen (6.85 g, 42.0 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (200 mL) mit *m*CPBA (70 %ig in H_2O, 10.9 g, 63.0 mmol, 1.50 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Produkt **E13** (7.37 g, 41.1 mmol, 98 %) als farblose Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.



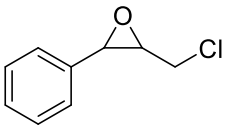
$C_6H_{12}BrO$
179.06 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Dichlormethan-d_2, RT) δ [ppm]= 3.48 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 2.03 – 1.84 (m, 2H), 1.72 – 1.46 (m, 3H).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[341]

6.9.2 2-(Chlormethyl)-3-phenyloxiran **E15**

Gemäß **AAV 6** wird Alken (3.05 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (150 mL) mit *m*CPBA (70 %ig in H_2O, 4.83 g, 28.0 mmol, 1.40 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Produkt **E15** (3.14 g, 18.6 mmol, 93 %) als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

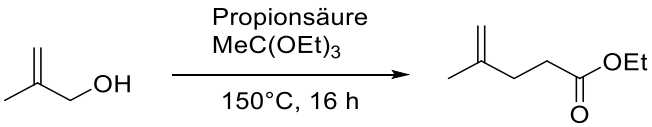


C_9H_9ClO
168.62 g/mol

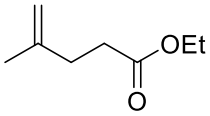
^{1}H-NMR (400 MHz, Benzeol-d_6, RT) δ [ppm]: 7.11 – 7.00 (m, 5H), 3.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 5.3, 2.7 Hz, 2H), 2.79 (ddd, *J* = 5.6, 4.9, 1.8 Hz, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 136.8, 128.7, 125.9, 61.1, 58.2, 44.6.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur. [342]

6.9.3 Ethyl 4-methylpent-4-enoate **I28**



In einem Rundhalskolben werden 2-Methylprop-2-en-1-ol (3.61 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.), Propionsäure (3.70 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) und Orthoessigsäuretriethylester (8.11 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) über Nacht bei 150 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird die Lösung mit Et_2O (40 mL) und 2M HCl (40 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Anschließend wird die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit $NaHCO_3$-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ werden restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **I28** (7.00 g, 49.2 mmol, 98 %) als farblose Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

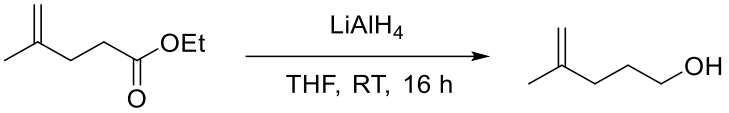


$C_8H_{14}O_2$
142.20 g/mol

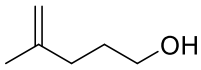
^{1}H-NMR (400 MHz, Benzeol-d_6, RT) δ [ppm]: 4.97 (dt, *J* = 2.9, 1.4 Hz, 2H), 4.85 (p, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 2.50 – 2.25 (m, 2H), 1.77 – 1.71 (m, 7H), 1.25 (td, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 4H), 1.14 (dt, *J* = 13.5, 7.6 Hz, 2H); **^{13}C NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 171.3, 145.1, 60.4, 32.8, 27.8, 22.6, 14.4.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur. [343]

6.9.4 4-Methylpent-4-en-1-ol **I29**



In einem Schlenkkolben wird $LiAlH_4$ (1.14 g, 30.0 mmol, 1.50 Äq.) in THF (50 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Ethyl-4-methylpent-4-enoate (2.80 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) wird tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionslösung unter Aufwärmen auf Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach Aufarbeitung durch *Fieser*-Methode (s. **AAV 2**) wird das Produkt **I29** (750 mg, 7.49 mmol, 37 %) als farblose Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

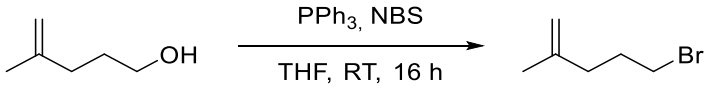


$C_6H_{12}O$
100.16 g/mol

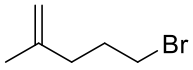
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 4.97 (qq, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 4.85 (hept, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 3H).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur. [343]

6.9.5 5-Brom-2-methylpent-1-en **I30**



In einem Rundhalskolben werden 4-Methylpent-4-en-1-ol (751 mg, 7.50 mmol, 1.00 Äq.), PPh_3 (1.97 g, 7.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (200 mL) vorgelegt und NBS (1.33 g, 7.50 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise bei Raumtemperatur hinzugegeben und für 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über eine kurze Filtersäule (SiO_2, *n*Pentan) filtriert und restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **I30** (764 mg, 4.69 mmol, 63 %) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

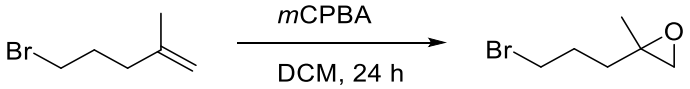


$C_6H_{11}Br$
163.03 g/mol

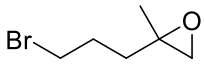
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 5.11 (dq, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 4.94 (h, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 2.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 5H); **^{13}C NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]:141.7, 115.9, 38.3, 36.2, 27.0, 20.3.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[344]

6.9.6 2-(3-Bromopropyl)-2-methyloxirane **E16**



Gemäß **AAV 6** wird 5-Brom-2-methylpenten (2.41 g, 14.8 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (100 mL) mit *m*CPBA (70 %ig in H_2O, 3.83 g, 22.2 mmol, 1.50 Äq.) zur Reaktion gebracht. Nach wässriger und säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, *n*Pentan:Et_2O 1:1; R_f = 0.4) wird das Produkt **E16** (1.90 g, 10.7 mmol, 72 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.



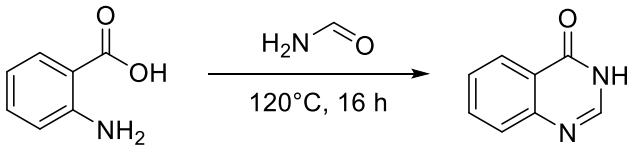
C_5H_9BrO
165.03 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 3.45 – 3.39 (m, 2H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 53.8, 35.3, 33.5, 28.6, 21.1, 15.4.

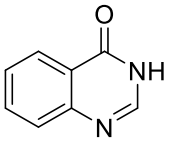
Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[345]

6.10 Synthese von Quinazolinonen

6.10.1 4(3H)Quinazolinon **Q15**



Gemäß **AAV 7** werden Anthranilsäure (6.86 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) und Formamid (20 mL) bei 120 °C zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung wird das Produkt **Q15** (6.31 g, 41.1 mmol, 82 %) als weißer Feststoff erhalten.

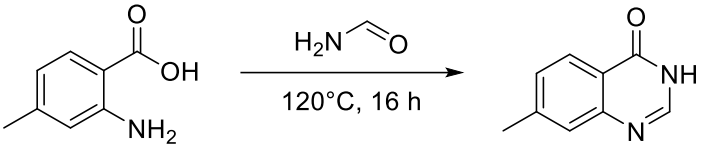


$C_8H_6N_2O$
146.15 g/mol

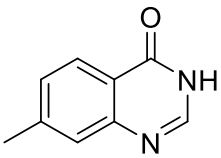
^{1}H-NMR (499 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 8.40 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 3H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 165.5, 149.0, 143.3, 134.4, 128.6, 127.1, 126.7, 120.1; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+H]^+$ 147.0553 gef. 147.0553.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur. [346]

6.10.2 7-Methyl-4(3H)Quinazolinon **Q16**



Gemäß **AAV 7** wird das Anthranilsäure-derivat (7.56 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) und Formamid (20 mL) bei 120 °C zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung wird das Produkt **Q16** (7.23 g, 45.0 mmol, 90 %) als blassgelber Feststoff erhalten.

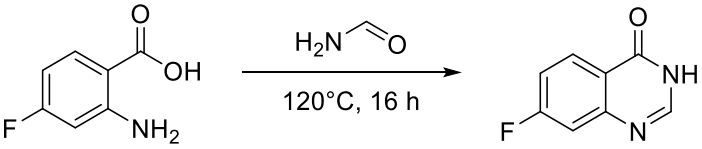


$C_9H_8N_2O$
160.18 g/mol

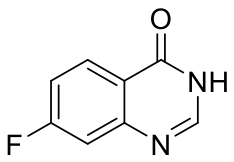
^{1}H-NMR (499 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 8.27 – 8.16 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 162.8, 149.0, 146.3, 143.7, 129.2, 127.5, 126.4, 120.2, 22.1.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur. [346]

6.10.3 7-Fluor-4(3H)Quinazolinon **Q17**



Gemäß **AAV 7** wird das Anthranilsäure-derivat (1.55 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und Formamid (4 mL) bei 120 °C zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung wird das Produkt **Q17** (987 mg, 6.00 mmol, 60 %) als blassgelber Feststoff erhalten.

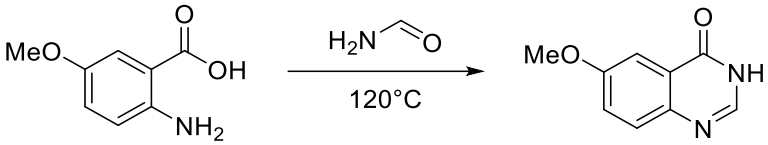


$C_8H_5FN_2O$
164.14 g/mol

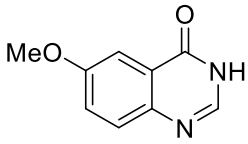
^{1}H-NMR (700 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 8.15 (dd, *J*=8.8, 6.2, 1H), 7.32 (dd, *J*=9.6, 2.5, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (td, *J*=8.5, 2.5, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 164.8, 161.2, 149.0, 146.0, 129.2, 116.6, 114.7, 110.1.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur. [347]

6.10.4 6-Methoxy-4(3H)Quinazolinon **Q21**



Gemäß **AAV 7** wird das Anthranilsäure-derivat (8.36 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) und Formamid (20 mL) bei 120 °C zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung wird das Produkt **Q21** (7.55 g, 42.9 mmol, 86 %) als blassgelber Feststoff erhalten.

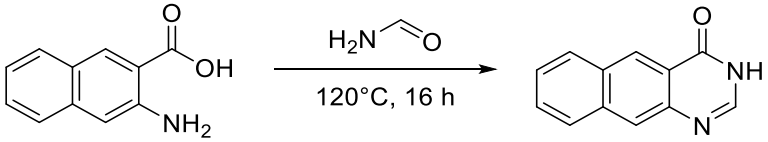


$C_9H_8N_2O_2$
176.18 g/mol

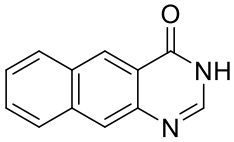
^{1}H-NMR (499 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 161.9, 158.7, 143.1, 140.7, 129.1, 125.1, 123.2, 105.6, 55.7, 0.8.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[348]

6.10.5 Benzyl[g]-4(3H)Quinazolinon **Q23**



Gemäß **AAV 7** wird das Anthranilsäure-derivat (5.00 g, 26.7 mmol, 1.00 Äq.) und Formamid (12 mL) bei 120 °C zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung wird das Produkt **Q23** (5.40 g, 27.5 mmol, quant.) als oranger Feststoff erhalten.

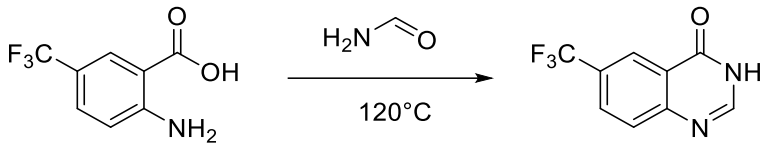


$C_{12}H_8N_2O$
196.21 g/mol

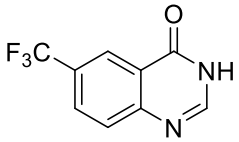
^{1}H-NMR (499 MHz, DMSO-d_6, RT) δ [ppm]: 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 – 8.19 (m, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.2 Hz, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, DMSO-d_6, RT) δ [ppm]: 162.9, 144.6, 136.1, 130.9, 129.2, 128.5, 127.8, 127.3, 126.4, 124.7, 124.7, 121.6.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[346]

6.10.6 6-Trifluoromethyl-4(3H)Quinazolinon **Q22**



Gemäß **AAV 7** wird das Anthranilsäure-derivat (9.91 g, 48.3 mmol, 1.00 Äq.) und Formamid (20 mL) bei 120 °C zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung wird das Produkt **Q22** (10.3 g, 48.0 mmol, quant.) als gelber Feststoff erhalten.

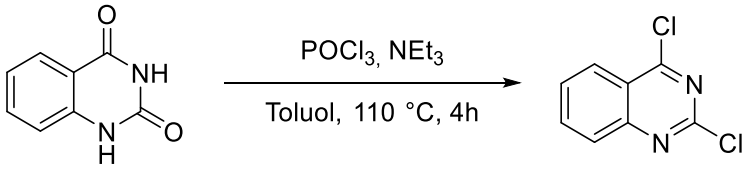


$C_9H_5F_3N_2O$
214.15 g/mol

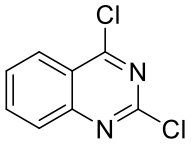
^{1}H-NMR (499 MHz, DMSO-d_6, RT) δ [ppm]: 8.35–8.31 (m, 1H), 8.11 – 8.06 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.00–7.93 (dd, *J*= 13.6, 1.8 Hz, 1H), 7.87–7.81 (d, 1H, H-9, 3J9,10= 8.6 Hz); **^{13}C-NMR** (126 MHz, DMSO-d_6, RT) δ [ppm]: 163.2, 160.3, 151.3, 148.0, 128.8, 126.8, 125.0, 123.3, 122.8.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[349]

6.10.7 2,4-Dichloroquinazolin **I31**



In einem Schlenkkolben werden Quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (2.00 g, 12.3 mmol, 1.00 Äq.) und $POCl_3$ (4.34 g, 28.3 mmol, 2.30 Äq.) in Toluol (80 mL) auf 0 °C gekühlt. Trockenes Triethylamin (2.55 g, 25.2 mmol, 2.05 Äq.) wird tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionslösung für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Danach wird die Reaktionslösung zuerst auf 80 °C erhitzt, bis eine Farbänderung zu gelbbraun zu beobachten ist und anschließend für 4 h bei 110 °C unter Reflux erhitzt. Bei Raumtemperatur werden 150 mL H_2O hinzugegeben und für 15 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit H_2O gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **I31** (1.88 g, 9.42 mmol, 77 %) als gelber Feststoff erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

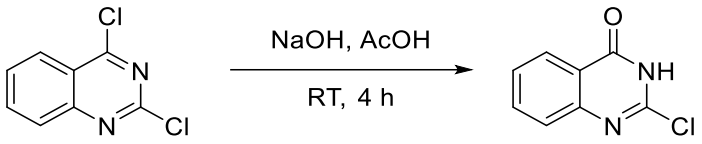


$C_8H_4Cl_2N_2$
199.03 g/mol

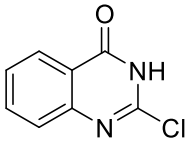
^{1}H-NMR (499 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.06 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 163.3, 155.3, 152.3, 134.9, 129.0, 128.2, 125.4, 122.0.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[350]

6.10.8 2-Chloroquinazolin-4(3H)-on **Q24**



Zu 2M NaOH (15.0 mL, 30.0 mmol, 3.00 Äq.) wird 2,4-Dichloroquinazolin (1.88 g, 9.42 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise hinzugegeben und in einem Wasserbad für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. H_2O (10 mL) wird tropfenweise hinzugegeben und anschließend Eisessig (2.57 mL, 45 mmol, 4.50 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und die Suspension für 30 Minuten gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit H_2O gewaschen und anschließend *in vacuo* getrocknet. Das Produkt **Q24** (1.67 g, 9.25 mmol, 92 %) wird als gelber Feststoff erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.



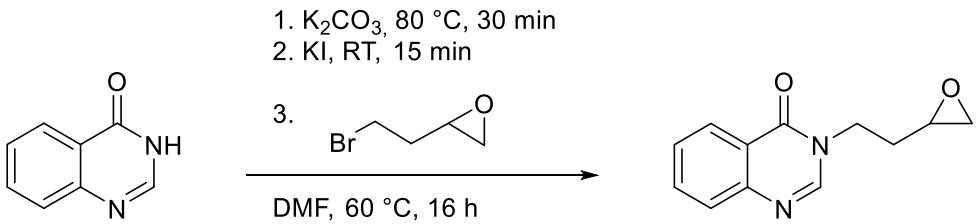
$C_8H_5ClN_2O$
199.03 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 8.28 (ddd, J = 8.0, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.72 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.51 (ddd, J = 8.2, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 4.19 – 4.14 (m, 1H), 3.98 – 3.76 (m, 2H), 1.61 – 1.43 (m, 3H), 1.34 – 1.19 (m, 2H).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[350]

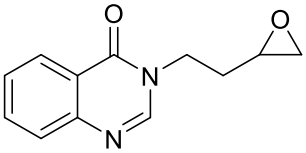
6.11 Quinazolinon als Nukleophile in S_N2-Reaktionen

6.11.1 3-(3,4-Epoxybutanyl)-4(3H)-quinazolinon **Q13**



Gemäß **AAV 8** werden 4(3H)-Quinazolinon (2.19 g, 15.0 mmol, 1.00 Äq.), K_2CO_3 (4.15 g, 30.0 mmol, 2.00 Äq.), KI (249 mg, 0.15 mmol, 0.10 Äq.) und 2-(2-Bromoethyl)oxiran **E11** (2.49 g,

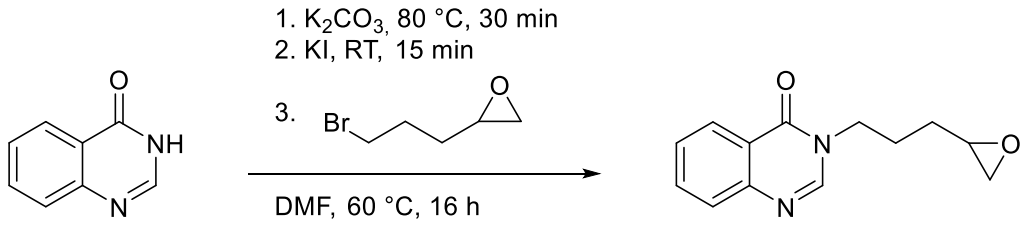
16.5 mmol, 1.05 Äq.) in DMF (50 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Aufreinigung via Säulenchromatographie (SiO_2, CH:EE = 50:50, 1% NEt_3) wird das Produkt **Q13** (1.67 g, 7.71 mmol, 51%) als weißes Pulver erhalten.



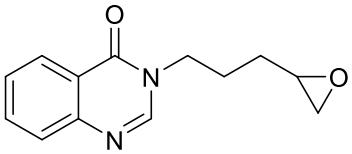
$C_{12}H_{12}N_2O_2$
216.24 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Benzol-d_6, 298 K) δ [ppm]: (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 2.30 (dtd, *J* = 6.6, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 5.1, 2.5 Hz, 1H), 1.63 (dtd, *J* = 14.5, 7.4, 4.0 Hz, 1H), 1.18 (dtd, *J* = 14.3, 7.2, 5.8 Hz, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, 298 K) δ [ppm]: 160.8, 149.1, 146.8, 134.0, 128.4, 127.1, 126.9, 123.0, 49.0, 46.2, 44.0, 31.9; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+H]^+$ 217.0972, gef. 217.0966; **Smp**: 91 °C.

6.11.2 3-(4,5-Epoxypentanyl)-4(3H)-quinazolinon **Q7**



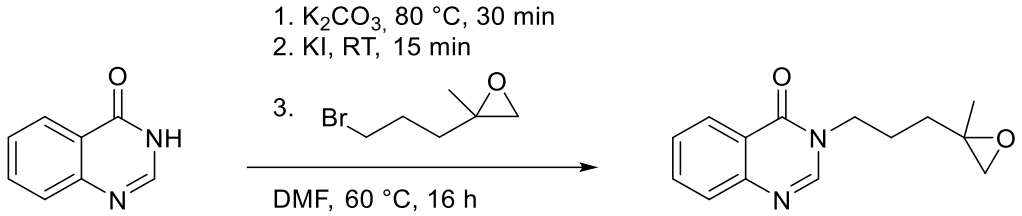
Gemäß **AAV 8** werden 4(3H)-Quinazolinon (2.92 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.), frisch gemörsertes K_2CO_3 (5.53 g, 40.0 mmol, 2.00 Äq.), KI (332 mg, 2.00 mmol, 0.10 Äq.) und 2-(3-Bromopropyl)oxiran **E12** (4.37 g, 22.0 mmol, 1.05 Äq.) in DMF (200 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Aufreinigung via Säulenchromatographie (SiO_2, CH:EE = 50:50, 1% NEt_3) wird das Produkt **Q7** (2.83 g, 7.71 mmol, 80 %) als weißes Pulver erhalten.



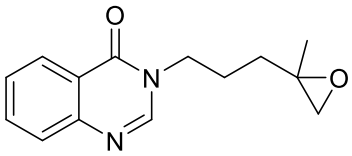
$C_{13}H_{14}N_2O_2$
230.27 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Benzol-d_6, 298 K) δ [ppm]: 8.50 (ddd, *J* = 8.1, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 8.2, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 1H), 2.38 (ddt, 1H, H2, *J* = 6.6, 4.0, 2.6 Hz), 2.22 (dd, *J* = 5.1, 4.0 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 1H), 1.52 – 1.28 (m, 2H), 1.16 – 1.07 (m, 1H), 0.96 – 0.85 (m, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, 298 K) δ [ppm]: 160.4, 148.8, 146.6, 133.6, 128.0, 127.6, 126.8, 126.6, 50.8, 45.7, 45.6, 28.9, 25.5; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+H]^+$ 231.1128, gef. 231.1123; **IR** [cm^{-1}] $\tilde{\nu}_{max}$ 3317, 2927, 2870, 1642, 1580, 1463, 1376, 1304, 986, 835, 773, 554; **Smp**: 93 °C.

6.11.3 3-(3-(2-Methyloxiran-2-yl)propyl)quinazolin-4(3H)-on **Q25**



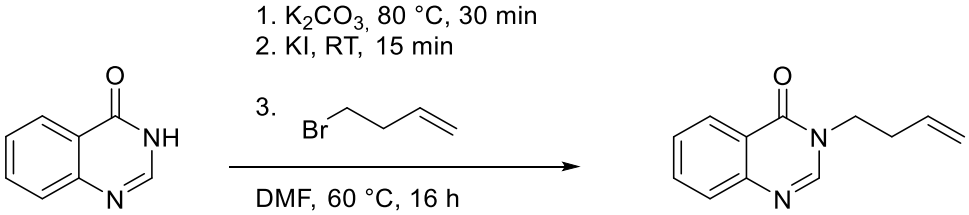
Gemäß **AAV 8** werden 4(3H)-Quinazolinon (1.02 g, 7.00 mmol, 1.00 Äq.), frisch gemörsertes K_2CO_3 (1.93 g, 14.0 mmol, 2.00 Äq.), KI (116 mg, 0.70 mmol, 0.10 Äq.) und 2-(3-bromopropyl)-2-methyloxiran **E16** (1.25 g, 7.00 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (40 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, CH:EE = 40:60, 1% NEt_3; R_f = 0.1) wird das Produkt **Q25**(471 mg, 1.93 mmol, 28 %) als farbloses Öl erhalten.



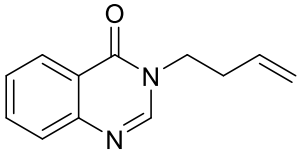
$C_{14}H_{16}N_2O_2$
244.29 g/mol

1H-NMR (400 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 8.50 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 3.44 – 3.27 (m, 2H), 2.10 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.52 – 1.35 (m, 2H), 1.19 (ddd, *J* = 14.1, 9.0, 6.1 Hz, 1H), 1.08 (ddd, *J* = 13.9, 9.3, 6.6 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, 298 K) δ [ppm]: 160.8, 149.1, 147.0, 134.0, 128.0, 127.1, 127.0, 123.0, 55.6, 52.8, 46.4, 33.1, 24.8, 20.8.; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+H]^+$ 244.1212 gef. 244.1210.

6.11.4 3-Butenyl-quinazolin-4(3H)-on **Q26**



Gemäß **AAV 8** werden 4(3H)-Quinazolinon (3.65 g, 25.0 mmol, 1.00 Äq.), frisch gemörsertes K_2CO_3 (6.91 g, 50.0 mmol, 2.00 Äq.), KI (415 mg, 2.50 mmol, 0.10 Äq.) und 4-Brombut-1-en (4.05 g, 30.0 mmol, 1.05 Äq.) in DMF (200 mL) zur Reaktion gebracht. Das Produkt **Q26** (4.43 g, 20.0 mmol, 88 %) wird als weißes Pulver erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

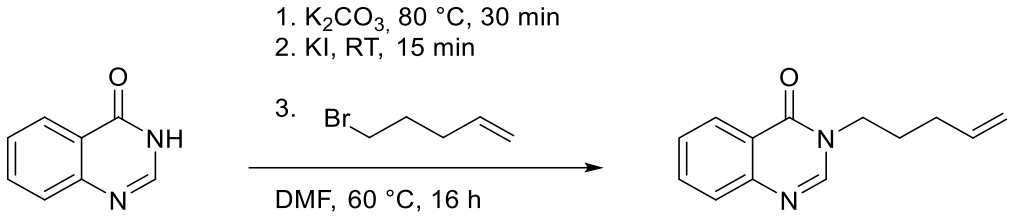


$C_{12}H_{12}N_2O$
218.23 g/mol

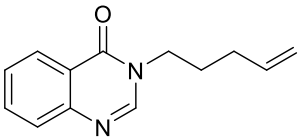
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 8.32 (ddd, *J* = 8.0, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 5.81 (ddt, *J* = 17.3, 10.4, 7.0 Hz, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (qt, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 2H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 161.0, 146.6, 134.2, 133.5, 127.4, 127.3, 126.7, 118.7, 46.5, 33.4.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[238]

6.11.5 3-Pentenyl-quinazolin-4(3H)-on **Q27**



Gemäß **AAV 8** werden 4(3H)-Quinazolinon (1.32 g, 9.00 mmol, 1.00 Äq.), frisch gemörsertes K_2CO_3 (2.49 g, 18.0 mmol, 2.00 Äq.), KI (149 mg, 0.90 mmol, 0.10 Äq.) und 5-Brompent-1-en (1.61 g, 10.8 mmol, 1.05 Äq.) in DMF (100 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Aufreinigung via Säulenchromatographie (SiO_2, CH:EE = 50:50, 1% NEt_3; R_f = 0.18) wird das Produkt **Q27** (1.26 g, 5.90 mmol, 65 %) als weißes Pulver erhalten.

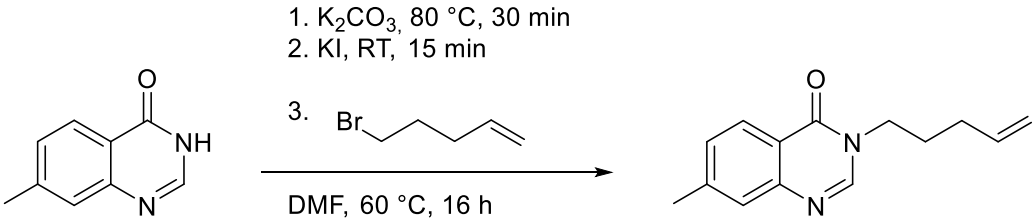


$C_{13}H_{14}N_2O$
214.27 g/mol

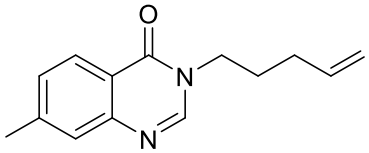
^{1}H-NMR (500 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 8.32 (ddd, *J* = 8.0, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.52 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 5.82 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.14 – 5.00 (m, 2H), 4.06 – 3.99 (m, 2H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 1.93 (tt, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 2H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d$_3$, RT) δ [ppm]: 161.1, 147.7, 146.8, 137.0, 134.5, 127.6, 127.3, 126.9, 122.2, 116.2, 46.8, 30.7, 28.3.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[238]

6.11.6 5-Methyl-3-pentenyl-quinazolin-4(3H)-on **Q28**



Gemäß **AAV 8** wird das Quinazolinon-derivat (7.23 g, 45.1 mmol, 1.00 Äq.), frisch gemörsertes K_2CO_3 (12.47 g, 90.2 mmol, 2.00 Äq.), KI (750 mg, 4.51 mmol, 0.10 Äq.) und 5-Brompent-1-en (7.32 g, 54.2 mmol, 1.20 Äq.) in DMF (250 mL) zur Reaktion gebracht. Das Produkt **Q28** (8.64 g, 37.8 mmol, 84 %) als weißes Pulver erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

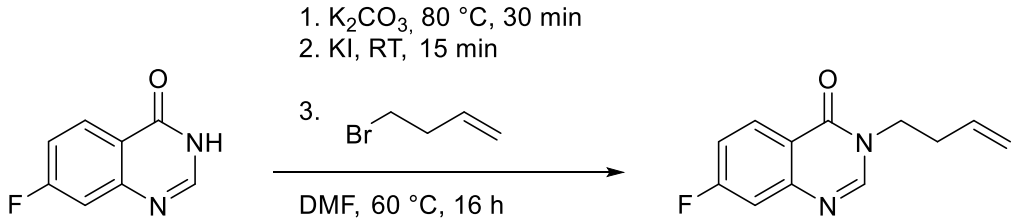


$C_{14}H_{16}N_2O$
228.30g/mol

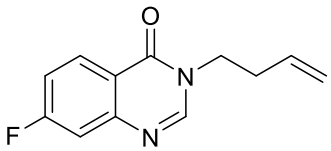
^{1}H NMR (499 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.48 (dt, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* 8.1, 1.7 Hz, 1H), 5.80 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.12 – 4.99 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 1.90 (tt, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 2H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 162.6, 161.2, 148.4, 146.8, 145.3, 137.0, 129.0, 127.2, 126.6, 119.9, 116.1, 46.5, 30.7, 28.3, 22.0.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[238]

6.11.7 5-Fluor-3-butenyl-quinazolin-4(3H)-on **Q29**



Gemäß **AAV 8** wird das Quinazolinon-Derivat (328 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.), frisch gemörsertes K_2CO_3 (552 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äq.), KI (33.2 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äq.) und 4-Brombut-1-en (324 mg, 2.40 mmol, 1.05 Äq.) in DMF (20 mL) zur Reaktion gebracht. Das Produkt **Q29** (369 mg, 1.69 mmol, 85 %) wird als weißes Pulver erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

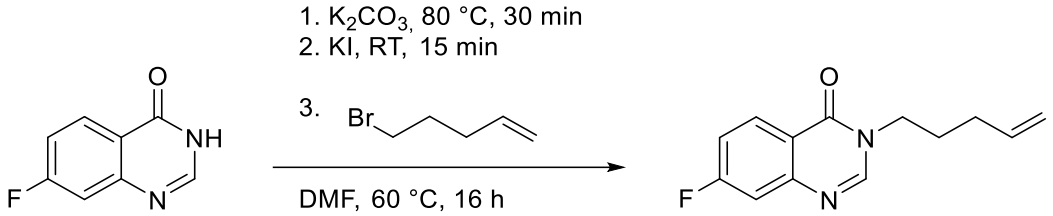


$C_{12}H_{11}N_2OF$
218.23 g/mol

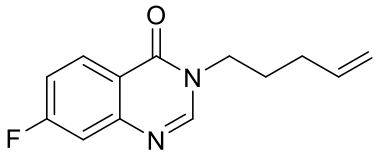
^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]; 8.32 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 5.80 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 7.0 Hz, 1H), 5.15 – 5.03 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.56 (qt, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 2H);

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[238]

6.11.8 5-Fluor-3-pentenyl-quinazolin-4(3H)-on **Q30**



Gemäß **AAV 8** wird das Quinazolinon-derivat (328 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.), frisch gemörsertes K_2CO_3 (552 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äq.), KI (33.2 mg, 0.2 mmol, 0.10 Äq.) und 5-Brompent-1-en (358 mg, 2.40 mmol, 1.20 Äq.) in DMF (20 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Aufreinigung via Säulenchromatographie (SiO_2, CH:EE = 75:25, 1% NEt_3; R_f = 0.15; Gradient zu CH:EE = 50:50) wird das Produkt **Q30** (384 mg, 1.67 mmol, 84 %) als weißes Pulver erhalten.

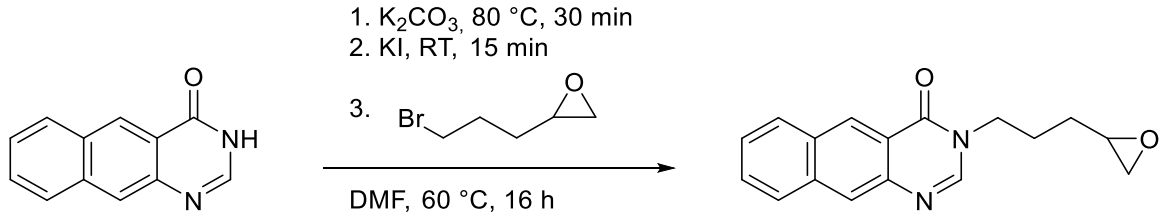


$C_{13}H_{13}N_2OF$
232.26 g/mol

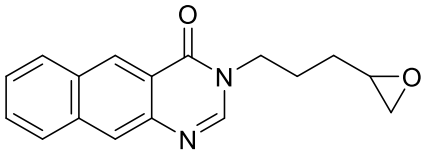
^{1}H NMR (499 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 8.32 (dd, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 9.0, 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.81 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.13 – 5.02 (m, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 1.92 (p, J = 7.4 Hz, 2H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 167.5, 165.5, 160.4, 150.1, 150.0, 148.0, 136.9, 129.7, 129.6, 119.0, 119.0, 116.4, 116.3, 116.2, 112.9, 112.7, 46.7, 30.7, 28.3.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[238]

6.11.9 3-(3-(oxiran-2-yl)propyl)benzo[g]quinazolin-4(3H)-on **Q23**



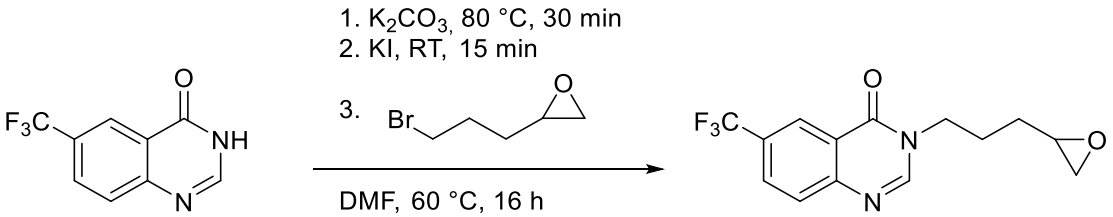
Gemäß **AAV 8** wird das Quinazolinon-derivat (5.24 g, 26.7 mmol, 1.00 Äq.), frisch gemörsertes K_2CO_3 (7.38 g, 59.4 mmol, 2.00 Äq.), KI (443 mg, 2.67 mmol, 0.10 Äq.) und 2-(3-Bromoethyl)oxiran **E12** (4.85 g, 29.4 mmol, 1.10 Äq.) in DMF zur Reaktion gebracht. Nach Aufreinigung via Säulenchromatographie (SiO_2, CH:EE = 50:50, 1 % NEt_3; R_f = 0.13) wird das Produkt **Q23** (1.43 g, 4.99 mmol, 19 %) als oranges Pulver erhalten.



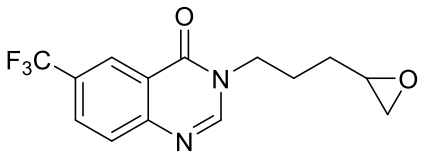
$C_{17}H_{16}N_2O_2$
280.33 g/mol

^{1}H-NMR (499 MHz, Benzol-d$_6$, RT) δ [ppm]: 9.14 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 3.47 (ddd, *J* = 14.1, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 3.35 (ddd, *J* = 13.5, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 2.42 (dtd, *J* = 6.7, 4.0, 2.6 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 5.2, 3.8 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 1.57 – 1.34 (m, 2H), 1.17 (dddd, *J* = 14.6, 8.7, 6.1, 4.1 Hz, 1H), 0.98 (ddt, *J* = 13.7, 8.7, 6.7 Hz, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d$_6$, RT) δ [ppm]: 161.0, 145.9, 144.3, 136.5, 131.8, 129.2, 128.2, 128.0, 128.0, 126.1, 125.6, 121.6, 50.8, 45.7, 45.6, 29.0, 25.6; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+H]^+$281.1280, gef. 281.1285.

6.11.10 3-(3-(oxiran-2-yl)propyl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4(3H)-on **Q22**



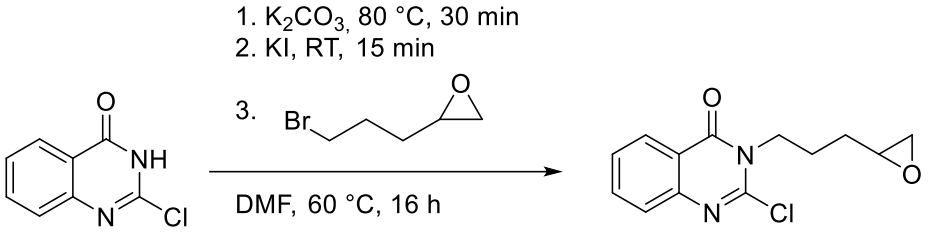
Gemäß **AAV 8** wird das Quinazolinon-derivat (10.4 g, 29.7 mmol, 1.00 Äq.), K_2CO_3 (13.4 g, 96.7 mmol, 2.00 Äq.), KI (802 mg, 4.83 mmol, 0.10 Äq.) und 2-(3-Bromoethyl)oxiran **E12** (8.77 g, 53.16 mmol, 1.10 Äq.) in DMF zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, CH:EE = 50:50, 1% NEt_3; R_f = 0.2) wird das Produkt **Q22** (3.80 g, 10.4 mmol, 21%) als gelbes Öl erhalten.



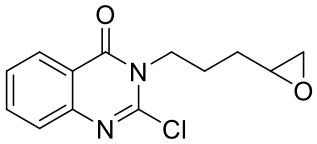
$C_{14}H_{13}F_3N_2O_2$
298.27 g/mol

^{1}H-NMR (499 MHz, Benzol-d$_6$, RT) δ [ppm]: 8.77 (dq, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.38 (ddd, *J* = 14.0, 8.1, 6.0 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 13.4, 8.0, 6.9 Hz, 1H), 2.39 (dtd, *J* = 6.5, 3.8, 2.5 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 5.1, 2.5 Hz, 1H), 1.45 (dtdd, *J* = 14.1, 8.2, 6.8, 6.0 Hz, 1H), 1.36 (dtdd, *J* = 13.9, 8.2, 6.9, 6.0 Hz, 1H), 1.15 (dddd, *J* = 14.3, 8.4, 5.9, 3.8 Hz, 1H), 0.86 (ddt, *J* = 14.1, 8.4, 7.0 Hz, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d$_6$, RT) δ [ppm]: 159.9, 151.0, 148.7, 130.1, 128.9, 125.5, 124.9, 123.4, 122.7, 51.1, 46.1, 46.0, 29.1, 25.8; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+H]^+$298.0929, gef. 298.0921; **IR** [cm^{-1}]: $\tilde{\nu}_{max}$ = 3057, 2990, 2946, 2868, 1679, 1605, 1311, 1261, 1118, 1061, 842, 796, 601, 413.

6.11.11 2-Chloro-3-(3-(oxiran-2-yl)propyl)quinazolin-4(3H)-on **Q31**



Gemäß **AAV 8** wird Quinazolinon-derivat (451 mg, 2.50 mmol, 1.00 Äq.), frisch gemörsertes K_2CO_3 (688 mg, 5.00 mmol, 2.00 Äq.), KI (41.7 mg, 0.25 mmol, 0.10 Äq.) und 2-(3-Bromoethyl)oxiran **E12** (432 mg, 2.62 mmol, 1.05 Äq.) in DMF (15 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Aufreinigung via Säulenchromatographie (SiO_2, *n*Pentan:Et_2O = 60:40, 1% NEt_3) wird das Produkt **Q31** (388 mg, 1.47 mmol, 59 %) als weißes Pulver erhalten.

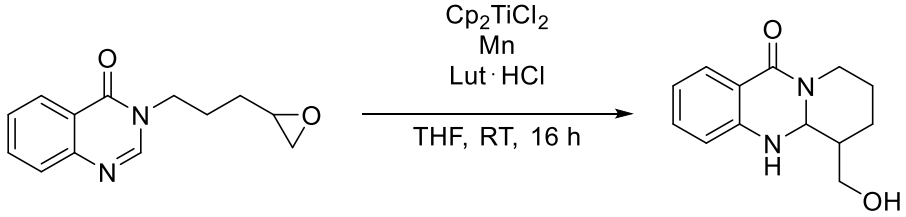


$C_{13}H_{13}N_2O_2Cl_2$
264.71 g/mol

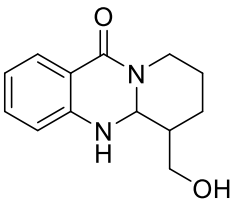
^{1}H-NMR (500 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 8.29 (dt, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 3.91 – 3.76 (m, 2H), 2.48 (tt, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.26 (td, *J* = 4.4, 1.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.61 – 1.43 (m, 2H), 1.28 – 1.18 (m, 1H), 1.11 (ddt, *J* = 13.3, 8.2, 6.5 Hz, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 147.2, 144.6, 134.6, 132.6, 125.8, 124.1, 121.1, 51.1, 46.1, 46.1, 41.2, 29.7, 25.1; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+H]^+$ 265.0738, gef: 265.0736; **Smp**: 80 – 82 °C.

6.12 Titanocenkatalysierte Arylierung von Quinazolinonen

6.12.1 6-(Hydroxymethyl)-5,5a,6,7,8,9-hexahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazolin-11-on **H1**



Gemäß **AAV 9** wird **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mangan (8.24 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) und Lut·HCl (21.5 mg, 150 µmol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt erhalten und säulenchromatographisch (Al_2O_3, DCM:MeOH:NEt_3 97:2:1; R_f = 0.12) aufgereinigt. Das Produkt *anti*-**H1** (42.0 mg, 182 µmol, 36 %) wird als farbloser Feststoff erhalten.

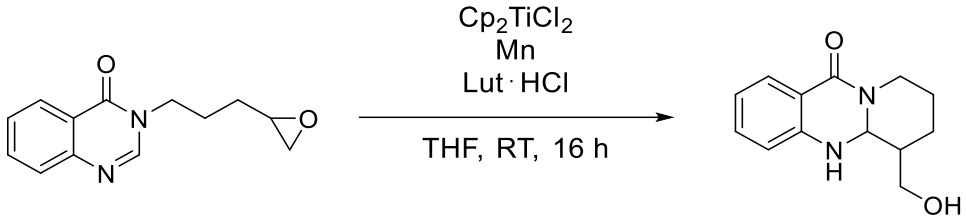


$C_{13}H_{16}N_2O_2$
232.28 g/mol

^{1}H-NMR (500 MHz, Benzol-d$_6$, RT) δ [ppm]: 8.30 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.64 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.68 (ddt, *J* = 13.4, 4.3, 2.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 11.2, 3.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.11 1.05 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d$_6$, RT) δ [ppm]: 164.6, 146.9, 133.5, 128.6, 118.1, 114.9, 114., 73.4, 65.7, 42.7, 41.9, 25.3, 23.3; **HRMS** (ESI) m/z ber. für $[M+H]^+$ 233.1279, gef: 233.1285.

6.12.1 Kontrollexperimente

Tabelle 15: Ergebnisse der durchgeführten Kontrollexperimente.



Eintrag	Äq. Cp_2TiCl_2	Äq. Mn	Äq. Lut·HCl	Umsatz Produkt [%][a]
1	-	1.20	2.50	-
2	0.15	-	2.50	-
3	0.15	1.20	-	5

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts.

Eintrag 1: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz zum gewünschten Produkt festgestellt werden. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

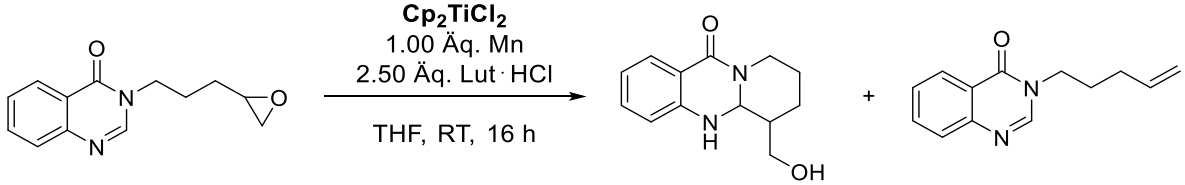
Eintrag 2: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (6.48 mg, 25.0 µmol, 0.05 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz zum gewünschten Produkt festgestellt werden. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (6.48 mg, 25.0 µmol, 0.05 Äq.) und Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion

gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 5 % zum gewünschten Produkt festgestellt werden. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

6.12.2 Screening Katalysatorbeladung

Tabelle 16: Einfluss unterschiedlicher Katalysatorbeladungen.



Eintrag	Äq. Cp_2TiCl_2	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]
1[b]	0.05	69	10
2[c]	0.10	72	19
3[d]	0.15	69	9
4[e]	0.15+0.05	75	10
5	0.30	50	10

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] 2.00 Äq. Mn, 2.00 Äq. Lut·HCl; [c] durchgeführt von *Heinrichs*;[247] [d] 1.50 Äq. Mn, 1.50 Äq. Lut·HCl; [e] 1.2 Äq. Mn, 2 d+1 d, durchgeführt von *Heinrichs*.[247]

Eintrag 1: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (6.48 mg, 25.0 µmol, 0.05 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 69 % zum gewünschten Produkt und 10 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

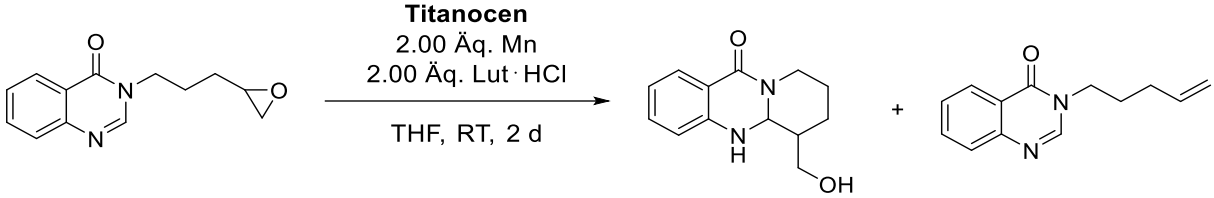
Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (41.2 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) und Lut·HCl (108 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 69 % zum gewünschten Produkt und 9 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Nach

säulenchromatographischer Aufreinigung (Al_2O_3, DCM:MeOH:NEt_3 97:2:1; R_f = 0.12) wird das Produkt (42.0 mg, 182 µmol, 36 %) als farbloser Feststoff erhalten.

Eintrag 5: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (38.9 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 3 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 50 % zum gewünschten Produkt und 10 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (RP-Silica, Acetonitril:H_2O 1:4; R_f = 0.1) verbessert sich das Verhältnis von Produkt:Substrat auf 80:20. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

6.12.3 Screening Präkatalysatoren

Tabelle 17: Einfluss unterschiedlicher Titanocene.



Eintrag	Titanocen	Äq. Titanocen	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]	Umsatz Chlorhydrin [%][a]
1[b]	$(EtCp)_2TiCl_2$	0.15	70	9	-
2	$(tBuCp)_2TiCl_2$	0.15	70	10	-
3	$(tBuCp)_2TiCl_2$	0.05	22	10	-
4[c,d]	$(tBuCp)_2TiCl_2$	0.10	24	10	65
5[d]	$(tBuCp)_2TiCl_2$	0.10	28	10	28
6	*(L)-Kagan*-Cl_2	0.15	Spuren	8	65
7[c]	*(L)-Kagan*-Cl_2	0.05	Spuren	Spuren	95
8[b]	$Cp_2Ti(OTs)_2$	0.15	Spuren	Spuren	90
9	$Cp_2Ti(OTf)_2$	0.15	Spuren	Spuren	-

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] 1.50 Äq. Mn, 1.50 Äq. Lut·HCl; [c] 2 d, 60 °C; [d] 1.20 Äq. Mn.

Eintrag 1: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), $(EtCp)_2TiCl_2$ (23.6 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (41.2 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) und Lut·HCl (108 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 70 % zum gewünschten Produkt und 9 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 2: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), $(t\text{BuCp})_2TiCl_2$ (27.0 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 70 % zum gewünschten Produkt und 10 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Das Rohprodukt wurde auf eine Filtersäule mit SiO_2 und einer Schicht $MgSO_4$ aufgetragen und mit DCM:MeOH 95:5 heruntergespült. Es konnte keine Verbesserung des Verhältnisses aus Produkt und Substrat festgestellt werden.

Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), $(t\text{BuCp})_2TiCl_2$ (9.03 mg, 25.0 µmol, 0.05 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 22 % zum gewünschten Produkt und 10 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 4: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), $(t\text{BuCp})_2TiCl_2$ (18.0 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei 60 °C für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 24 % zum gewünschten Produkt, 65 % zum Chlorhydrin und 10 % zum terminalen Alken und geringe Mengen eines unbekannten Nebenprodukts festgestellt werden. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 5: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), $(t\text{BuCp})_2TiCl_2$ (18.0 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 28 % zum gewünschten Produkt, 28 % zum Chlorhydrin und 10 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche

Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 6: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), L-*Kagan* (40.2 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein geringer Umsatz zum gewünschten Produkt und 10 % zum terminalen Alken festgestellt werden, sowie 65 % eines bis dahin unbekannten Nebenprodukts. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Al_2O_3, CH:EE:NEt_3 50:50:1; R_f = 0.05) konnte das Chlorhydrin eindeutig identifiziert werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat zusammen.

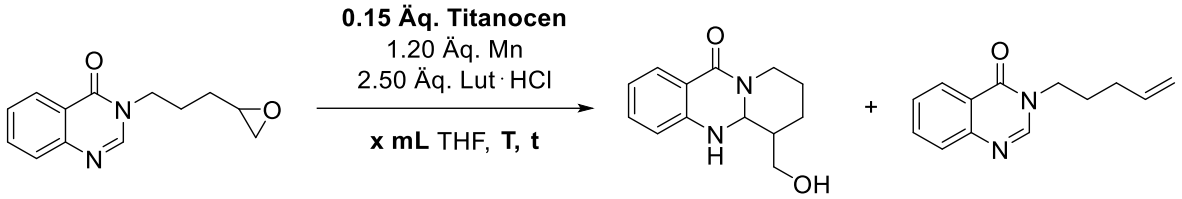
Eintrag 7: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), L-*Kagan* (13.4 mg, 25.0 µmol, 0.05 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei 60 °C für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein geringer Umsatz zum gewünschten Produkt und zum terminalen Alken festgestellt werden, sowie 65 % des Chlorhydrins. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 8: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (23.6 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein geringer Umsatz zum gewünschten Produkt und zum terminalen Alken, sowie 90 % des Chlorhydrins festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 9: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), $(OTf)_2TiCl_2$ (36.5 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein geringer Umsatz zum gewünschten Produkt und zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat zusammen.

6.12.4 Screening Konzentrationen

Tabelle 18: Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen.



Eintrag	Titanocen	x [mL]	T [°C]	t [h]	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]
1	Cp_2TiCl_2	5	RT	16	69	9
2	Cp_2TiCl_2	1	RT	16	60	Spuren
3[b]	Cp_2TiCl_2	10	RT	16	50	8
4	$(t\text{BuCp})_2TiCl_2$	1	RT	96	37	53
5[c]	$(t\text{BuCp})_2TiCl_2$	1	45	16	33	7

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] durchgeführt von *Heinrichs*;[247] [c] 56 % Umsatz zu Chlorhydrin.

Eintrag 1: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (6.48 mg, 25.0 µmol, 0.05 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 69 % zum gewünschten Produkt und 9 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 2: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (6.48 mg, 25.0 µmol, 0.05 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in 1 mL THF zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 60 % zum gewünschten Produkt und ein geringer Umsatz zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (6.48 mg, 25.0 µmol, 0.05 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in 1 mL THF zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 60 % zum gewünschten

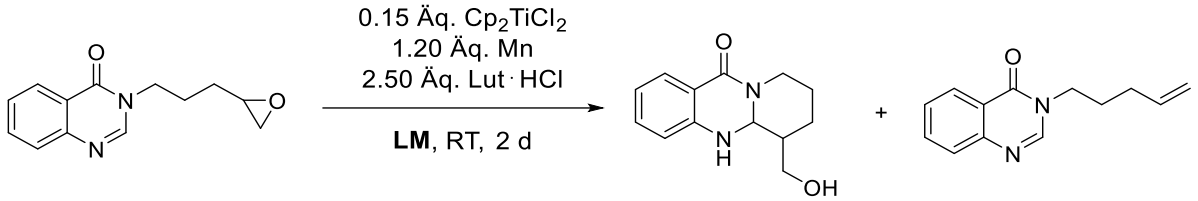
Produkt und ein geringer Umsatz zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 4: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), (*t*BuCp)$_2$TiCl$_2$ (27.0 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in 1 mL THF zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 96 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 37 % zum gewünschten Produkt und 53 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 5: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), (*t*BuCp)$_2$TiCl$_2$ (27.0 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in 1 mL THF zur Reaktion gebracht und bei 45 °C für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 33 % zum gewünschten Produkt, 56 % zum Chlorhydrin und 7 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

6.12.5 Screening Lösungsmittel

Tabelle 19: Einfluss unterschiedlicher Lösungsmittel.



Eintrag	Lösungsmittel	x [mL]	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]	Umsatz Chlorhydrin [%][a]
1	THF	5	69	9	-
2	THF:Dioxan	2.5:2.50	7	Spuren	-
3	1,4-Dioxan	5	40	4	-
4	DCM	5	23	Spuren	-
5	Benzotrifluorid	5	-	-	-
6[b]	EE	5	11	5	-
7	DMSO	5	-	-	-
8	Toluol	5	-	-	-
9	*i*PrOH	5	Spuren	-	77
10[b]	Et_2O	5	-	-	-
11[b]	DMA	5	15	2	40
12[b]	DMF	5	3	Spuren	50
13	THF:H_2O	4.5+0.5	-	-	-

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] durchgeführt von *Heinrichs*.[247]

Eintrag 1: s. Tabelle 1, Eintrag 3.

Eintrag 2: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in THF (2.5 mL) und 1,4-Dioxan (2.5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 7 % zum gewünschten Produkt und Spuren des terminalen Alkens festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol,

2.50 Äq.) in 1,4-Dioxan (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 40 % zum gewünschten Produkt und 4 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 4: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in DCM (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 40 % zum gewünschten Produkt und 4 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 5: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in Benzotrifluorid (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 7: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in DMSO (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 8: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in Toluol (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

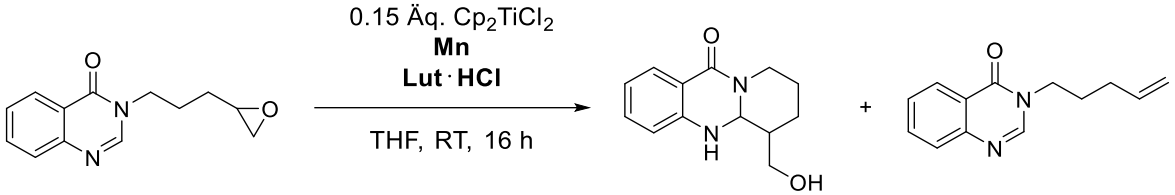
Eintrag 9: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in *i*PrOH (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein geringer Umsatz zum Produkt und 77 % zum Chlorhydrin festgestellt werden.

Eintrag 13: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) in THF (4.5 mL) und 0.5 mL H_2O zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d

gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

6.12.6 Screening Menge Reduktionsmittel und Protonenquelle

Tabelle 20: Einfluss unterschiedlicher Mengen Mn und Lut·HCl.



Eintrag	Äq. Mn	Äq. Lut·HCl	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]
1[b]	0.30	-	-	-
2[b]	0.30	0.30	20	4
3[c]	1.50	-	-	-
4	1.00	2.00	50	10
5	1.00	5.00	50	10
6	1.20	2.00	70	11
7	1.50	1.50	69	11
8	2.00	2.00	80	19
9	3.00	1.00	70	10
10	3.00	3.00	68	11

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] durchgeführt von *Woitol*;[241] [c] 0.15 Äq. $Cp_2Ti(OTs)_2$.

Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), $Cp_2Ti(OTs)_2$ (23.6 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 4: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 73 % zum gewünschten Produkt und 18 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus

Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Al_2O_3, DCM:MeOH 98:2; R_f = 0.12) wird das Produkt (60.0 mg, 261 µmol, 52 %) mit einer Verunreinigung von etwa 13 % durch das Substrat erhalten.

Eintrag 5: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) und Lut·HCl (359 mg, 2.50 mmol, 5.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 50 % zum gewünschten Produkt und 11 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 6: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 70 % zum gewünschten Produkt und 10 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 7: s. Tabelle 18, Eintrag 1.

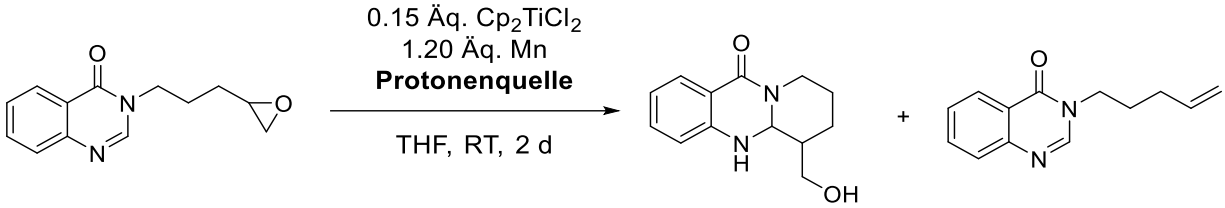
Eintrag 8: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 80 % zum gewünschten Produkt und 19 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, DCM:Et_2O 60:40, 1 % NEt_3) wird das Produkt mit einer Verunreinigung von etwa 10% durch das Substrat erhalten.

Eintrag 9: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (87.6 mg, 1.50 mmol, 3.00 Äq.) und Lut·HCl (76.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 70 % zum gewünschten Produkt und 10 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 10: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (87.6 mg, 1.50 mmol, 3.00 Äq.) und Lut·HCl (232 mg, 1.50 mmol, 3.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 68 % zum gewünschten Produkt und 11 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

6.12.7 Screening Protonenquellen

Tabelle 21: Einfluss unterschiedlicher Protonenquellen.



Eintrag	Protonenquelle	Äq. Protonenquelle	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]	Umsatz Chlorhydrin [%][a]
1	Lut·HOTs	2	25	6	-
2	TFA	2	-	Spuren	15
3	H_2O·HOTs	2	10	Spuren	82[d]
4[b]	TFA + Lut·HCl	2 + 0.3	11	5	40
5[b,c]	*N*-metyl-diphenylammonium·HOTs	2	-	-	-

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts [b] durchgeführt von *Heinrichs.*[247] [c] 0.10 Äq. $Cp_2Ti(OTs)_2$, PQ *Freeze-Pump-Thaw;* [d] Umsatz zu anderen Nebenprodukten.

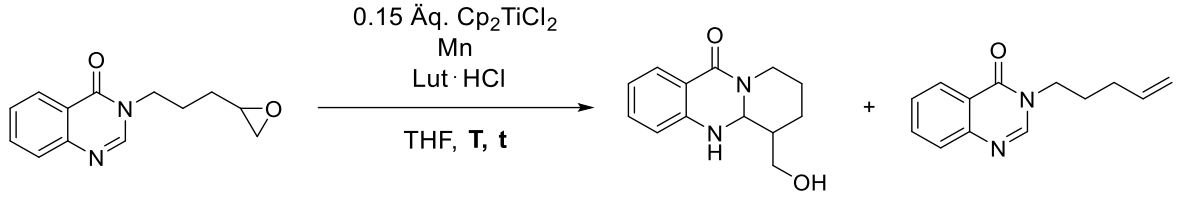
Eintrag 1: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und Lut·HOTs (279 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 25 % zum gewünschten Produkt und 6 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 2: In einem ausgeheizten Schlenkrohr werden Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.) und Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) in THF (5 mL) gerührt, bis eine Farbänderung sichtbar ist. Anschließend werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) und TFA (114 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung gemäß **AAV 9** konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz zum gewünschten Produkt, sondern nur ein geringer Umsatz zum terminalen Alken und 15 % zum Chlorhydrin festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.) und $H_2O{\cdot}HOTs$ (190 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 10 % zum gewünschten Produkt und ein geringer Anteil zum terminalen Alken, sowie 82 % zu anderen Nebenprodukten festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

6.12.8 Screening Temperatur und Reaktionszeit

Tabelle 22: Einflüsse unterschiedlicher Temperaturen und Reaktionsdauern.



Eintrag	T [°C]	t [h]	Äq. Mn	Äq. Lut·HCl	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]
1[b]	RT	24	0.30	0.30	20	Spuren
2[b]	45	24	0.30	0.30	20	15
3[b]	60	24	0.30	0.30	20	Spuren
4	RT	24	1.50	1.50	70	10
5[b]	45	24	1.50	1.50	64	12
6	60	16	2.00	2.00	70	10
7[b, c]	45	16	0.30	-	-	-
8[b, c]	60	24	0.30	0.30	17	10
9	RT	168	1.50	1.50	70	11
10	RT	1.5	2.00	2.00	15	Spuren

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] durchgeführt von *Woitol*;[241] [c] 0.15 Äq. $Cp_2Ti(TFA)_2$.

Eintrag 1: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (8.24 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) und Lut·HCl (21.5 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 20 % zum gewünschten Produkt und zu einem geringen Anteil zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 2: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (8.24 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) und Lut·HCl (21.5 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei 45 °C für 24 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 20 % zum gewünschten Produkt und zu 15 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (8.24 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) und Lut·HCl (21.5 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei 60 °C für 24 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 20 % zum gewünschten Produkt und zu 1 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 4: s. Tabelle 18, Eintrag 1.

Eintrag 5: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) und Lut·HCl (108 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei 45 °C für 24 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 20 % zum gewünschten Produkt und zu 15 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 6: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei 60 °C für 24 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 70 % zum gewünschten Produkt und 10 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 7: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), $Cp_2Ti(TFA)_2$ (30.3 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.) und Mn (8.24 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei 45 °C für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

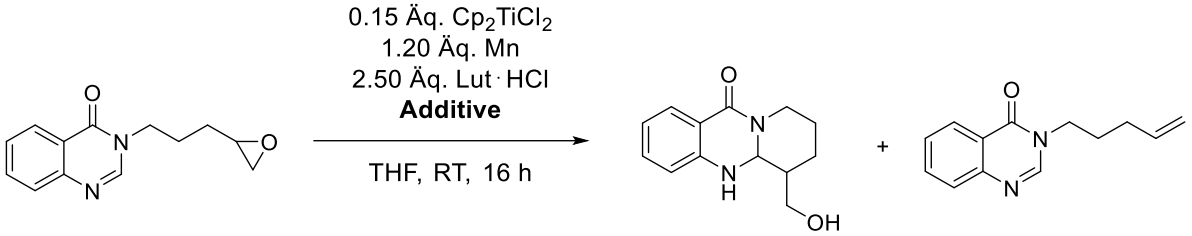
Eintrag 8: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), $Cp_2Ti(TFA)_2$ (30.3 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (8.24 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) und Lut·HCl (21.5 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei 60 °C für 24 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 16 % zum gewünschten Produkt und 6 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

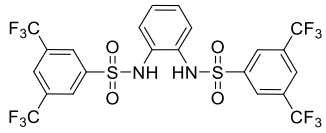
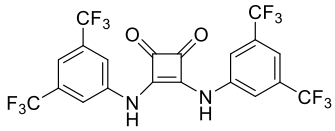
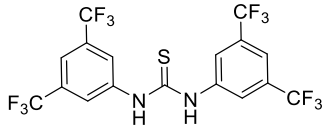
Eintrag 9: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (41.2 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) und Lut·HCl (108 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 96 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 70 % zum gewünschten Produkt und 11 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen.

Eintrag 10: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 90 min gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 12 % zum gewünschten Produkt und 2 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

6.12.9 Screening Additive

Tabelle 23: Einfluss unterschiedlicher Additive.



Eintrag	Additiv	Äq. Additiv	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]	Umsatz Chlorhydrin [%][a]
1	CHD	1.00	63	14	-
2	*p*-Benzochinon	1.00	-	-	
3	Bu_3SnH	2.20	-	33	-
4	 **A1**	0.10	67	11	-
5	 **A2**	0.10	72	12	-
6[b]	 **A3**	0.10	20	2	-
7[b]	LiCl	0.10	60	4	20

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] durchgeführt von *Heinrichs*.[247]

Eintrag 1: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.), CHD (41.0 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 63 % zum gewünschten Produkt und 14 % zum terminalen Alken festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 2: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.), Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) und p-Benzochinon (54.0 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

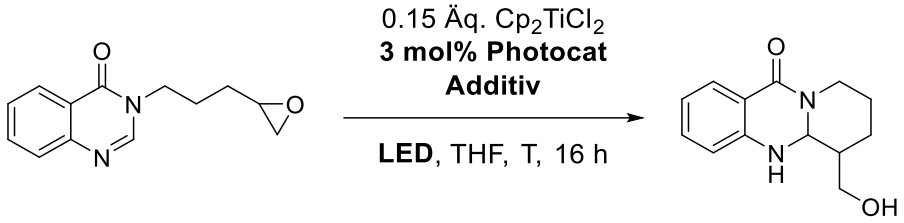
Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.), Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) und Bu_3SnH (321 mg, 1.1 mmol, 2.20 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 33 % zum terminalen Alken festgestellt werden.

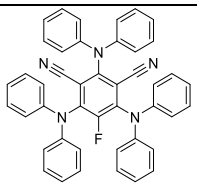
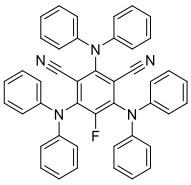
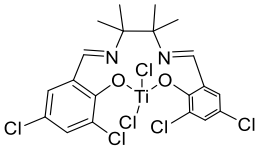
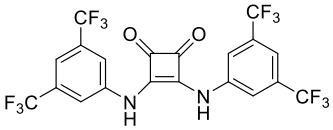
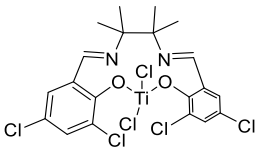
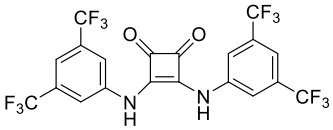
Eintrag 4: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.), Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) und Sulfonamid **A1** (33.0 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 67 % zum gewünschten Produkt und 11 % zum terminalen Alken festgestellt werden.

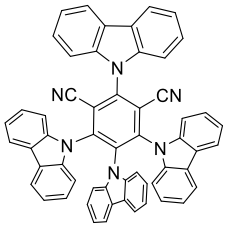
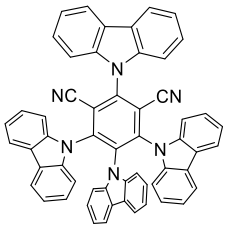
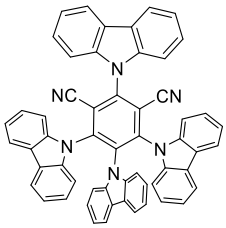
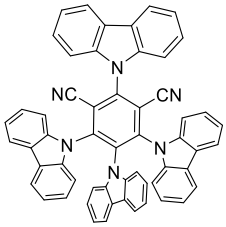
Eintrag 5: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (33.0 mg, 600 µmol, 1.20 Äq.), Lut·HCl (180 mg, 1.25 mmol, 2.50 Äq.) und Quadratamid **A2** (26.8 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 72 % zum gewünschten Produkt und 12 % zum terminalen Alken festgestellt werden.

6.12.10 Screening Photoredox-Bedingungen

Tabelle 24: Photoredox-Testreaktionen.



Eintrag	[PRCat^n]	Additiv	LED	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Chlorhydrin [%][a]
1	 3DPAFIPN	-	Blau	-	-
2	 3DPAFIPN	0.10 Äq. DIPEA	Blau	-	-
3[b,c]	 **M3**	0.10 Äq.  **A2**	Grün	-	-
4[c]	 **M3**	0.10 Äq.  **A2**	Grün	-	-

5	 4CziPN	-	Grün		
6	 4CziPN	1.00 Äq. Lut·HCl	Grün	-	100
7	 4CziPN	1.00 Äq. Coll·HCl	Grün	-	100
8	 4CziPN	1.00 Äq. CF_3AcOH	Grün		100

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts [b] 5 mL EE; [c] 0.10 Äq. Salen-Komplex anstelle von Titanocen ohne weiteren Photoredoxkatalysator.

Eintrag 1: Gemäß **AAV 10** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.) und 3DPAFIPN (10.0 mg, 15.0 µmol, 0.03 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei 60 °C unter Einstrahlung einer blauen LED für 16 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser werden die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x) extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Mittels ^{1}H-NMR-Analyse kann kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 2: Gemäß **AAV 10** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), 3DPAFIPN (10.0 mg, 15.0 µmol, 0.03 Äq.) und DIPEA (6.46 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur unter Einstrahlung einer blauen LED für 16 h gerührt. Lösungsmittel werden anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Mittels ^{1}H-NMR-Analyse kann kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 3: Gemäß **AAV 10** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M3** (29.0 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.) und Quadradamid **A2** (26.8 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.) in EE (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur unter Einstrahlung einer grünem LED für 16 h gerührt. Lösungsmittel werden anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Mittels ^{1}H-NMR-Analyse kann kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 4: Gemäß **AAV 10** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M3** (29.0 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.) und Quadradamid **A2** (26.8 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur unter Einstrahlung einer grünem LED für 16 h gerührt. Lösungsmittel werden anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Mittels ^{1}HNMR-Analyse kann kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 5: Gemäß **AAV 10** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.) und 4CzIPN (11.8 mg, 15.0 µmol, 0.03 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur unter Einstrahlung einer grünen LED für 16 h gerührt. Lösungsmittel werden anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Mittels ^{1}H-NMR-Analyse kann kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 6: Gemäß **AAV 10** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), 4CzIPN (11.8 mg, 15.0 µmol, 0.03 Äq.) und frisch sublimiertes (s. **AAV 9**) Lut·HCl (71.8 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur unter Einstrahlung einer grünen LED für 16 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser werden die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x) extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Mittels ^{1}H-NMR-Analyse kann vollständiger Umsatz zum Chlorhydrin festgestellt werden.

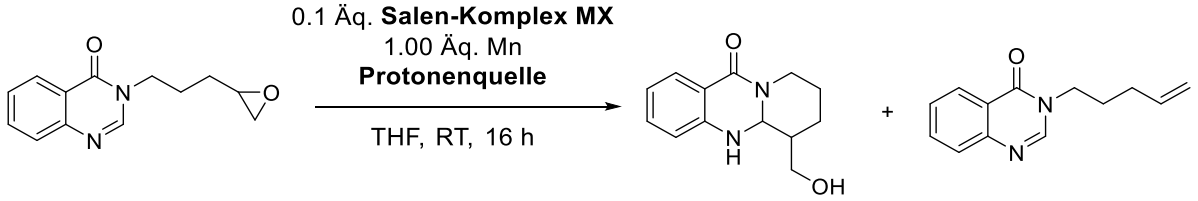
Eintrag 7: Gemäß **AAV 10** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), 4CzIPN (11.8 mg, 15.0 µmol, 0.03 Äq.) und frisch sublimiertes (s. **AAV 9**) Coll·HCl (78.8 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur unter Einstrahlung einer grünen LED für 16 h gerührt. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Mittels ^{1}H-NMR-Analyse kann vollständiger Umsatz zum Chlorhydrin festgestellt werden.

Eintrag 8: Gemäß **AAV 10** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), 4CzIPN (11.8 mg, 15.0 µmol, 0.03 Äq.) und CF_3AcOH (57.0 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur unter Einstrahlung einer grünen LED für 16 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser werden die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x) extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Mittels ^{1}H-NMR-Analyse kann vollständiger Umsatz zum Chlorhydrin festgestellt werden, welcher nach

säulenchromatographischer Aufreinigung (Al_2O_3, DCM:MeOH 99:1; R_f = 0.1) als weißer Feststoff erhalten wird.

6.12.11 Screening Salen-Präkatalysatoren

Tabelle 25: Einfluss verschiedener Salen-Katalysatoren.



Eintrag	MX	Protonenquelle	Äq. Protonenquelle	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Chlorhydrin [%][a]
1	**M3**	Lut·HCl	0.50	-	60
2[c]	**M3**	Lut·HCl	2.00	20	80
3	**M4**	Lut·HCl	2.00	-	100
4[d]	**M4**	Lut·HCl	2.00	-	100
5	**M4**	-	-	-	-
6 [b]	**M4**	Lut·HOTs	0.50	50	-
7	**M4**	Lut·HOTs	2.00	60	-
8[e]	**M4**	Lut·HOTs	2.00	-	-
9[e]	**M4**	Lut·HCl	2.00	-	100

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts; [b] 0.20 Äq. Mn; [c] 2.00 Äq. Mn; [d] 60 °C; [e] 5 mL EE.

Eintrag 1: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M3** (29.0 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (5.50 mg, 100 µmol, 0.20 Äq.) und Lut·HCl (35.9 mg, 250 µmol, 0.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 60 % zum Chlorhydrin festgestellt werden.

Eintrag 2: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M3** (29.0 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (55.0 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 20 % zum Produkt und 80 % zum Chlorhydrin festgestellt werden. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M4** (33.3 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein vollständiger Umsatz zum Chlorhydrin festgestellt werden.

Eintrag 4: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M4** (33.3 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei 60 °C für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein vollständiger Umsatz zum Chlorhydrin festgestellt werden.

Eintrag 5: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M4** (33.3 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.) und Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 6: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M4** (33.3 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (5.50 mg, 100 µmol, 0.20 Äq.) und Lut·HOTs (70.0 mg, 250 µmol, 0.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 50 % zum Produkt festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

Eintrag 7: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M4** (33.3 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) und Lut·HOTs (280 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse ein Umsatz von 60 % zum Produkt und ein geringer Anteil zum Chlorhydrin festgestellt werden. Der restliche Anteil setzt sich aus Substrat sowie geringen Mengen an unbekannten Nebenprodukten zusammen. Es wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.

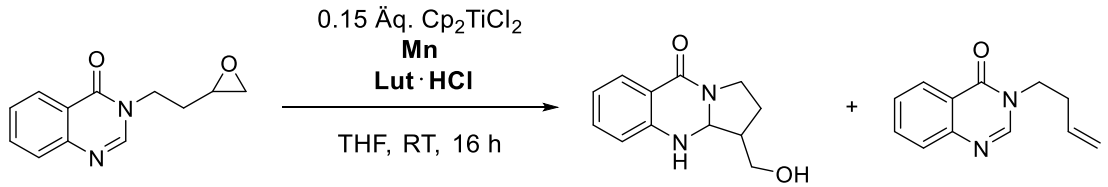
Eintrag 8: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M4** (33.3 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) und Lut·HOTs (280 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in EE (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 9: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q7** (115 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M4** (33.3 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in EE (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger

Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse vollständiger Umsatz zum Chlorhydrin festgestellt werden.

6.12.12 Screening unterschiedlicher Substrate

Tabelle 26: 3-(2-(Oxiran-2-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-on **Q13** Screening Reaktionen.



Eintrag	Äq. Mn	Äq. Lut·HCl	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]
1	1.50	1.50	-	100
2[b]	2.00	2.00	-	100
3	2.00	-	-	-
4[c]	1.00	2.00	-	-
5[d]	1.00	2.00	-	-

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts [b] 0.15 Äq. $(t\text{Bu})_2\text{TiCl}_2$; [c] 2.00 Äq. Lut·HOTs; [d] 0.10 Äq. **M4**, 2.00 Äq. Lut·HOTs.

Eintrag 1: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q13** (108 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) und Lut·HCl (108 mg, 750 µmol, 1.50 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse vollständiger Umsatz zum terminalen Alken festgestellt werden.

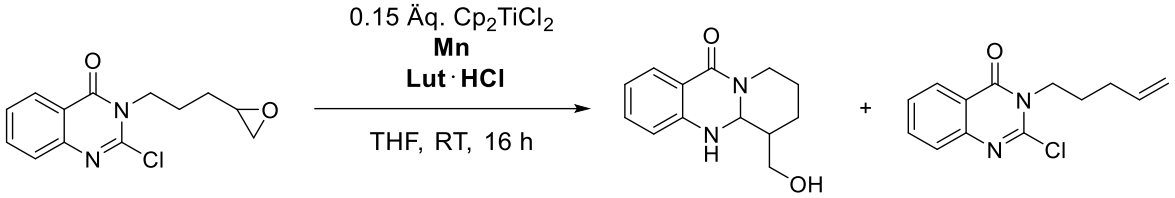
Eintrag 2: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q13** (108 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), $(t\text{BuCp})_2\text{TiCl}_2$ (27.1 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (55.0 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse vollständiger Umsatz zum terminalen Alken festgestellt werden.

Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q13** (108 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.) und Mn (55.0 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 4: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q13** (108 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) und Lut·HOTs (280 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

Eintrag 5: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q13** (108 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), **M4** (33.3 mg, 50.0 µmol, 0.10 Äq.), Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) und Lut·HOTs (280 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse kein Umsatz festgestellt werden.

Tabelle 27: 2-Chloro-3-(3-(oxiran-2-yl)propyl)quinazolin-4(3H)-on **Q31** Screening Reaktionen.



Eintrag	Äq. Mn	Äq. Lut·HCl	Umsatz Produkt [%][a]	Umsatz Alken [%][a]
1[b]	2.00	2.00	-	100
2[b]	3.00	2.00	-	100
3	0.30	0.30	-	10
4	2.00	3.00	-	30
5[b]	1.00	2.00	-	100

[a] bestimmt durch Analyse der ^{1}H-Spektren des Rohprodukts [b] Spuren Chlorohydrin.

Eintrag 1: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q31** (106 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse vollständiger Umsatz zum terminalen Alken festgestellt werden.

Eintrag 2: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q31** (106 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (82.1 mg, 1.50 mmol, 3.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse vollständiger Umsatz zum terminalen Alken und Spuren des Chlorohydrins festgestellt werden.

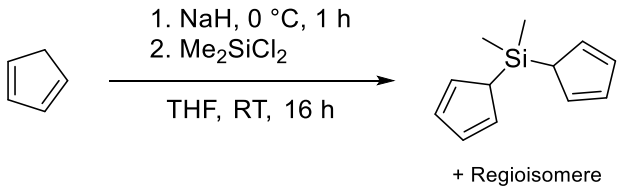
Eintrag 3: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q31** (106 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (8.24 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) und Lut·HCl (21.5 mg, 150 µmol, 0.30 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse 10 % Umsatz zum terminalen Alken festgestellt werden.

Eintrag 4: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q31** (106 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (54.9 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) und Lut·HCl (215 mg, 1.50 mmol, 3.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse 30 % Umsatz zum terminalen Alken festgestellt werden.

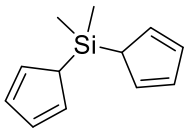
Eintrag 5: Gemäß **AAV 9** werden Quinazolinon **Q31** (106 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.), Cp_2TiCl_2 (19.4 mg, 75.0 µmol, 0.15 Äq.), Mn (27.5 mg, 500 µmol, 1.00 Äq.) und Lut·HCl (143 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktion gebracht und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte mittels ^{1}H-NMR-Analyse vollständiger Umsatz zum terminalen Alken festgestellt werden.

6.13 Verschiedene Moleküle

6.13.1 Di-(cyclopentadienyl)-dimethylsilan **L23**



Frisch gecracktes Cp (3.31 g, 50.0 mmol, 2.00 Äq.) und trockenes THF (75 mL) werden in einem Schlenkkolben auf 0 °C gekühlt. NaH (60 % in Mineralöl, 2.00 g, 50 mmol, 2.00 Äq.) wird portionsweise zugegeben und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Dichlor(dimethyl)silan (3.02 mL, 25.0 mmol, 1.00 Äq.) wird tropfenweise hinzugegeben und die Reaktionslösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit der Zugabe von Wasser beendet und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird 3x mit Et_2O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO4 getrocknet. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **L23** (4.57 g, 31.9 mmol, 97 %) ohne weitere Aufreinigung verwendet.



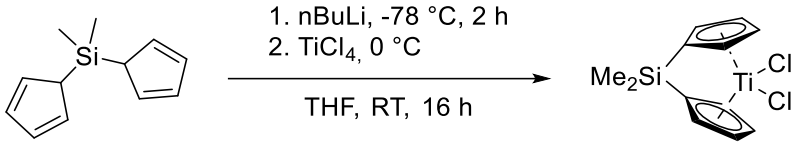
+ Regioisomere

$C_{12}H_{16}Si$
188.35 g/mol

^{1}H-NMR (499 MHz, Benzene-d_6) δ [ppm]: 6.93 – 5.90 (m, 8H), 1.38 – 1.28 (m, 5H), 0.01 (s, J = 9.2 Hz, 3H), -0.29 (s, 3H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Benzol-d_6, RT) δ [ppm]: 143.3, 138.3, 133.1, 132.5, 132.3, 70.9, 67.8, 55.2, 50.6, 46.6, 45.8, 45.6, 41.6, 35.0, 32.4, 30.2, 29.8, 27.2, 25.8, 23.1, 14.4, 0.5, -3.4, -5.1.

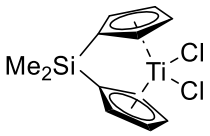
Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[351]

6.13.2 Dimethylsilyl-*ansa*-titanocendichlorid **T39**



+ Regioisomere

In einem ausgeheizten Schlenkkolben (Kolben 1) wird Silan **L23** (1.88 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) in 150 mL THF auf -78 °C gekühlt und *n*BuLi (2.5 M in *n*Hexan, 8.20 mL, 20.5 mmol, 2.05 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird dann für 2 h unter Aufwärmen auf Raumtemperatur gerührt. In einem anderen Schlenkkolben (Kolben 2) wird $TiCl_4$ (1.04 mL, 9.5 mmol, 0.95 Äq.) in 30 mL THF gelöst und mithilfe einer Transferkanüle bei 0 °C in Kolben 1 überführt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird über *Celite*® abfiltriert und mehrmals mit CH und Et_2O gewaschen und schließlich mittels DCM runtergespült und ebenfalls eingeengt. Die Et_2O- und DCM-Phase werden zusammen in $CHCl_3$ umkristallisiert und anschließend das Produkt **T39** (242 mg, 0.78 mmol, 8 %) als dunkelroter Feststoff erhalten.

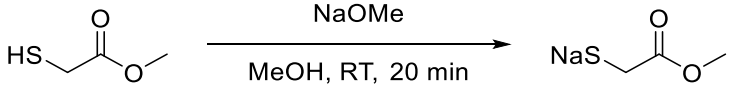


$C_{12}H_{14}Cl_2SiTi$
305.10 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm:]7.22 (t, J = 2.3 Hz, 4H), 5.96 (t, J = 2.3 Hz, 4H), 0.76 (s, 6H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 135.6, 120.3, 118.9, -5.3.

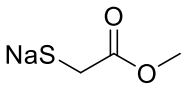
Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[351]

6.13.3 Natriumthioglycolat



In einem Rundkolben wird Methylthioglycolat (1.06 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und Natriummethanolat (0.54 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (10 mL) für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt

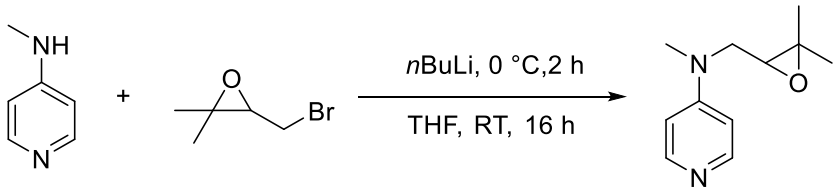
und das Produkt (1.28 g, 10.0 mmol, quant.) als dunkelgelber Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.



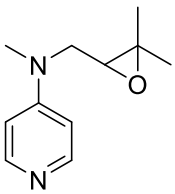
$C_3H_5O_2SNa$
128.12 g/mol

^{1}H-NMR (499 MHz, D_2O-d_2, RT) δ [ppm]: 8.47 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.37 (s, 1H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, D_2O-d_2, RT) δ [ppm]: 171.1, 52.5, 48.9.

6.13.4 *N*-((3,3-Dimethyloxiran-2-yl)methyl)-*N*-methylpyridin-4-amin **E17**



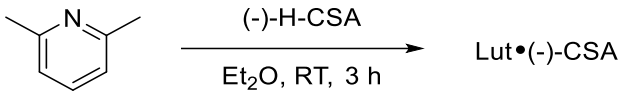
In einem ausgeheizten Schlenkrohr wird *N*-Methylpyridine-4-amin (216 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. *n*BuLi (2.5 M in *n*Hexan, 0.80 mL, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) wird tropfenweise hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Epoxid **E14** (330 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) wird anschließend bei 0 °C hinzugegeben und die Reaktionsmischung unter Aufwärmen auf Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktion wird mit der Zugabe von H_2O gestoppt und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, MeOH, R_f = 0.3) aufgereinigt. Das Produkt **E17** (189 mg, 0.98 mmol, 49 %) wird als gelbes Öl erhalten.



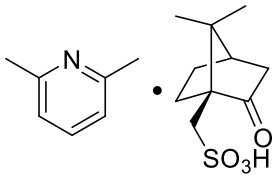
$C_{11}H_{16}N_2O$
192.26 g/mol

^{1}H-NMR (499 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 8.25 – 8.20 (m, 2H), 6.58 – 6.53 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 15.7, 4.1 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (dd, *J* = 6.1, 4.1 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 22.9 Hz, 6H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 153.7, 150.2, 106.9, 61.4, 57.9, 50.9, 37.8, 24.6, 19.1. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[352]

6.13.5 2,6-Lutidiniumhydro-(-)-camphersulfonat



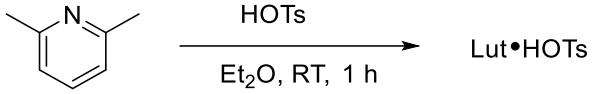
Eine Lösung aus 2,6-Lutidin (1.07 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und Et_2O (50 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird (-)-H-CSA (2.32 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt (3.37 g, 9.93 mmol, 99 %) wird als hygroskopischer, weißer Feststoff erhalten.



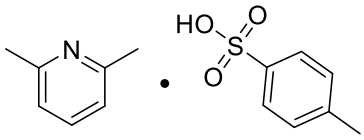
$C_{17}H_{25}NO_4S$
339.45 g/mol

^{1}H-NMR (499 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ 8.11 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.41 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 13H), 2.73 (dddd, *J* = 13.5, 10.0, 4.5, 3.1 Hz, 2H), 2.29 (ddd, *J* = 18.2, 4.9, 3.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 4H), 1.85 (d, *J* = 18.2 Hz, 2H), 1.72 (ddd, *J* = 14.0, 9.3, 3.8 Hz, 2H), 1.35 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 4.0 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H), 0.83 (s, 6H); **^{13}C-NMR** (126 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ [ppm]: 217.0, 154.4, 144.8, 124.5, 58.6, 48.0, 47.6, 43.0, 42.8, 27.1, 24.7, 20.1, 19.9, 19.9.

6.13.6 2,6-Lutidiniumhydro-*p*-Toluolsulfonat



Eine Lösung aus 2,6-Lutidin (861 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) und Et_2O (10 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird HOTs (535 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Restliche Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt (999 mg, 3.58 mmol, 72 %) wird als hygroskopischer, weißer Feststoff erhalten.

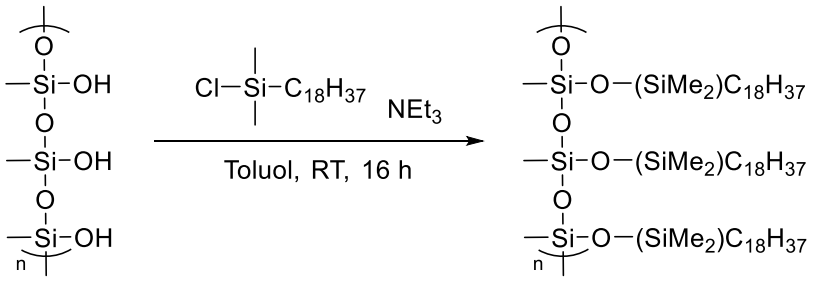


$C_{14}H_{17}NO_3S$
279.35 g/mol

^{1}H-NMR (400 MHz, Chloroform-d_3, RT) δ 8.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.39 (s, 3H).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.[353]

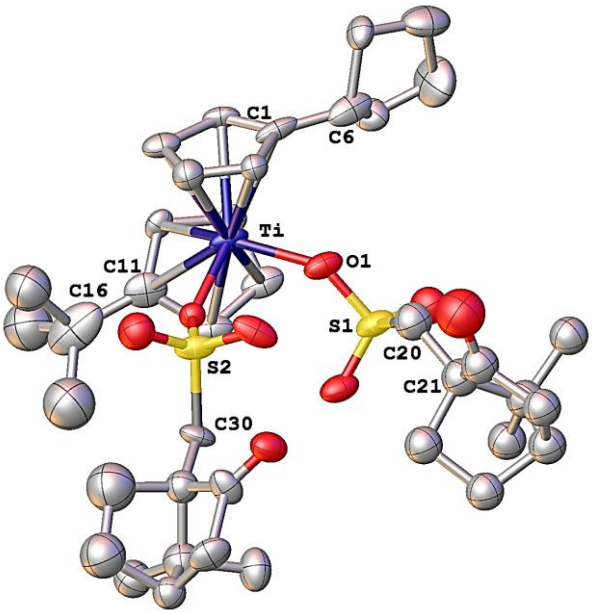
6.13.7 (Si(Me$_2$)C$_{18}$H$_{37}$)-*Reverse-Phase*-Kieselgel



40 g kommerziell erwerbliches Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040 0.063 mm, 230 400 mesh) werden in einem Trockenschrank bei 100 °C für 2 h ausgeheizt und anschließend in einen Schlenkkolben gegeben. Dieser wird vorsichtig unter Schwenken *in vacuo* mittels *Heatgun* erhitzt, bis keine Aufwirbelungen des Kieselgels durch entweichende Luft oder Wasser zu beobachten ist. Trockenes Toluol (100 mL), trockenes NEt_3 (12 mL) und Silan (12 mL) werden zugegeben und die Suspension bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der entstandene gelbliche Feststoff wird über einem Büchnertrichter abfiltriert und mehrmals mit Toluol und MeOH (je 100 mL) gewaschen und anschließend *in vacuo* getrocknet, sodass 54.4 g des farblosen RP-Kieselgel erhalten werden.[354] Durch die erhöhte Masse und die erneute Färbung zu weiß und von einer umgekehrten Polarität einer Test-Säule wird von einer erfolgreichen Herstellung ausgegangen. Vor Benutzung wird das RP-Kieselgel über Nacht getrocknet.

7. Kristallstrukturen

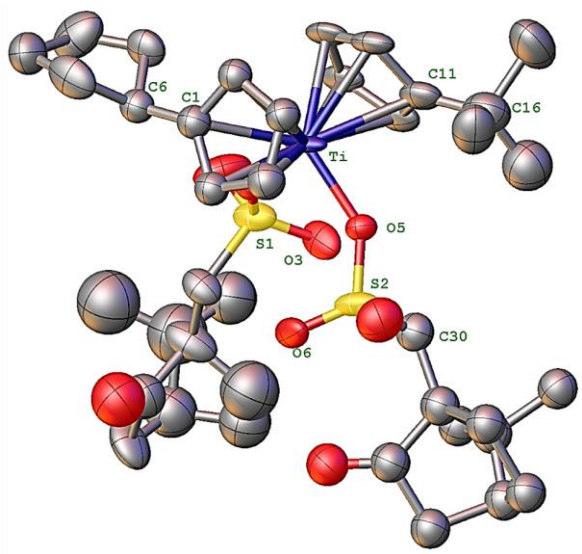
7.1 Kristallstrukturdaten (+)-**S19**



Identifikationscode	GGAN123, FL-64-(+) // GXray6673	
Kristallhabitus	Klarer orangener Block	
Gerätetyp	STOE IPDS-2T	
Summenformel	$C_{39}H_{56}O_8S_2Ti$	
Molmasse [gmol^{-1}]	764.85	
Temperatur [K]	180	
Kristallsystem	monoklinisch	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Zelldimension	a [Å]	11.813(7)
	b [Å]	14.919(5)
	c [Å]	22.042(9)
	α [°]	90
	β [°]	96.97(4)
	γ [°]	90
Zellvolumen [Å^3]	3856(3)	
Z	4	
ρ_{calc} [gcm^{-3}]	1.318	
μ [mm^{-1}]	0.380	

F(000)	1632.0
Kristallgröße [mm^3]	0.18 × 0.12 × 0.12
Absorptionskorrektur	Integration
T_{min}; T_{max}	0.6531; 0.9289
Strahlung	MoKα (λ = 0.71073)
Gemessener 2Θ Bereich [°]	5.392 bis 55.998°
Vollständigkeit für Θ	1.040
Indexgrenzen	$-15 \leq h \leq 15$, $-19 \leq k \leq 19$, $-26 \leq l \leq 29$
Anzahl gemessener Reflexe	28643
Unabhängige Reflexe	9650 [R_{int} = 0.5904, R_{sigma} = 0.3322]
Daten/Einschränkungen/Parameter	9650/232/470
Güte des Fits für F^2	1.273
Endgültige R Indexe [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.2989, wR_2 = 0.4675
Endgültige R Indexe [alle Daten]	R_1 = 0.4197, wR_2 = 0.5305
Größte Differenz. Peak/Hole [$eÅ^{-3}$]	0.92/-0.80

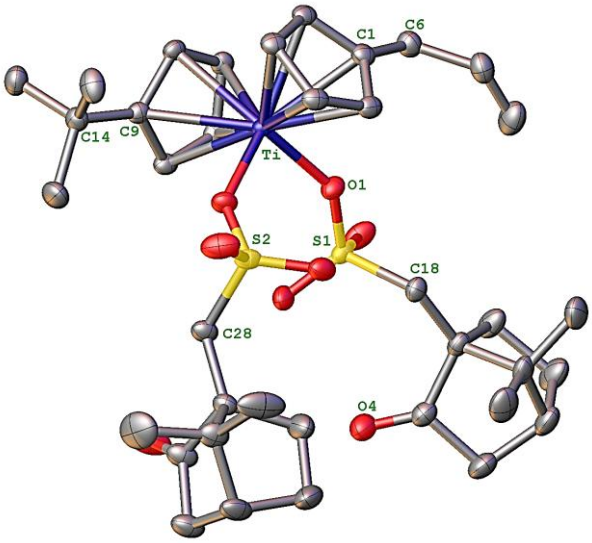
Kristallstrukturdaten (–)-**S19**



Identifikationscode	GGAN125, TK-239(-) // GXray6702f	
Gerätetyp	Bruker D8 Venture	
Summenformel	$C_{39}H_{56}O_8S_2Ti$	
Molmasse [gmol^{-1}]	764.85	
Temperatur [K]	100	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Zelldimensionen	a [Å]	11.7716(15)
	b [Å]	14.8669(15)
	c [Å]	21.875(2)
	α [°]	90
	β [°]	96.723(4)
	γ [°]	90
Zellvolumen [Å^3]	3802.0(7)	
Z	4	
ρ_{calc} [gcm^{-3}]	1.336	
μ [mm^{-1}]	0.386	
F(000)	1632.0	
Absorptionskorrektur	Empirisch	
T_{min}; T_{max}	0.2539; 0.7541	
Strahlung	MoKα (λ = 0.71073)	

Gemessener 2Θ Bereich [°]	4.146 bis 55.984
Vollständigkeit für Θ	1.000
Indexgrenzen	$-14 \leq h \leq 15$, $-19 \leq k \leq 19$, $-28 \leq l \leq 28$
Anzahl gemessener Reflexe	46009
Unabhängige Reflexe	9159 [R_{int} = 0.0840, R_{sigma} = 0.0600]
Daten/Einschränkungen/Parameter	9159/285/458
Güte des Fits für F^2	2.337
Endgültige R Indexe [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.2072, wR_2 = 0.5475
Endgültige R Indexe [alle Daten]	R_1 = 0.2472, wR_2 = 0.5778
Größte Differenz. Peak/Hole [e·Å^{-3}]	2.33/-2.67

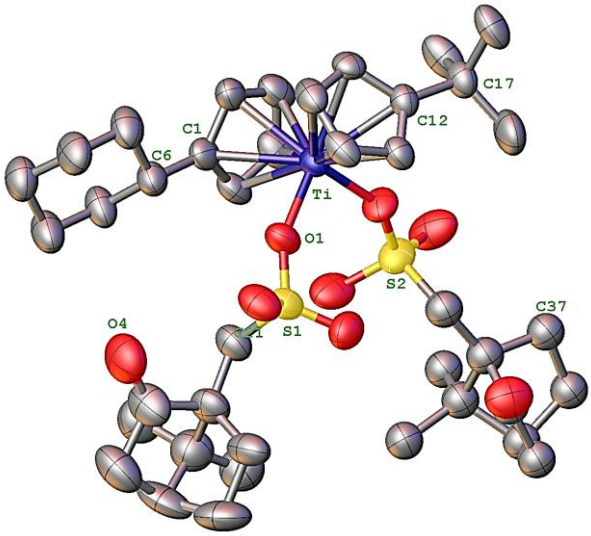
Kristallstrukturdaten (+)-**S18**



Identifikationscode	GGAN130, FL-77-(+) // GXray6874	
Kristallhabitus	Klare orangene Prismen	
Gerätetyp	STOE IPDS-2T	
Summenformel	$C_{37}H_{52}O_8S_2Ti$	
Molmasse [gmol^{-1}]	736.80	
Temperatur [K]	123(2)	
Kristallsystem	monoklinisch	
Raumgruppe	$P2_1$	
Zelldimension	a [Å]	11.5409(3)
	b [Å]	14.6320(4)
	c [Å]	11.8373(3)
	α [°]	90
	β [°]	114.396(2)
	γ [°]	90
Zellvolumen [Å^3]	1820.44(9)	
Z	2	
ρ_{calc} [gcm^{-3}]	1.344	
μ [mm^{-1}]	0.400	

F(000)	784.0
Kristallgröße [mm^3]	0.6 × 0.58 × 0.48
Absorptionskorrektur	Multi-Scan
T_{min}; T_{max}	0.5802; 0.7603
Strahlung	MoKα (λ = 0.71073)
Gemessener 2Θ Bereich [°]	3.778 bis 56.698°
Vollständigkeit für Θ	0.997
Indexgrenzen	-15 ≤ h ≤ 15, -19 ≤ k ≤ 19, -15≤ l ≤ 15
Anzahl gemessener Reflexe	18101
Unabhängige Reflexe	9041 [R_{int} = 0.0200, R_{sigma} = 0.0203]
Daten/Einschränkungen/Parameter	9041/1/440
Güte des Fits für F^2	1.056
Endgültige R Indexe [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0290, wR_2 = 0.0766
Endgültige R Indexe [alle Daten]	R_1 = 0.0313, wR_2 = 0.0787
Größte Differenz. Peak/Hole [$eÅ^{-3}$]	0.72/-0.41
Flack-Parameter	0.008(10)

Kristallstrukturdaten (-)-**S20**



Identifikationscode	GGAN129, FL-60-(-) // GXray6873	
Kristallhabitus	Klarer orangener Block	
Gerätetyp	STOE IPDS-2T	
Summenformel	$C_{40}H_{58}O_8S_2Ti$	
Molmasse [gmol^{-1}]	778.88	
Temperatur [K]	123	
Kristallsystem	monoklinisch	
Raumgruppe	$P2_1$	
Zelldimension	a [Å]	11.9195(8)
	b [Å]	14.6954(1)
	c [Å]	12.0835(7)
	α [°]	90
	β [°]	112.793(5)
	γ [°]	90
Zellvolumen [Å^3]	1951.3(2)	
Z	2	
ρ_{calc} [gcm^{-3}]	1.326	
μ [mm^{-1}]	0.377	
F(000)	832.0	
Kristallgröße [mm^3]	0.16 × 0.07 × 0.07	

Absorptionskorrektur	Gauß-Verteilung
T_{min}; T_{max}	0.9282; 0.9712
Strahlung	MoKα (λ = 0.71073)
Gemessener 2Θ Bereich [°]	3.656 bis 55.998°
Vollständigkeit für Θ	0.999
Indexgrenzen	$-15 \leq h \leq 15$, $-19 \leq k \leq 19$, $-15 \leq l \leq 15$
Anzahl gemessener Reflexe	18597
Unabhängige Reflexe	9397 [R_{int} = 0.1054, R_{sigma} = 0.1252]
Daten/Einschränkungen/Parameter	9397/417/588
Güte des Fits für F^2	0.918
Endgültige R Indexe [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0800, wR_2 = 0.2001
Endgültige R Indexe [alle Daten]	R_1 = 0.1381, wR_2 = 0.2247
Größte Differenz. Peak/Hole [eÅ^{-3}]	0.42/-0.68
Flack-Parameter	0.04(6)

8. Anhang

8.1 Einheiten- und Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°	Grad
$[a]_D^{20}$	spezifischer Drehwert bei 20 °C
E_1^0	Standardpotential
°C	Grad Celsius
1,4-CHD	1,4-Cyclohexadien
3DPAFIPN	2,4,6-Tris(diphenylamino)-5-fluorisophthalonitril
Å	Angström
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
ACDC	*Asymmetric Counterion-directed Catalysis*
AIBN	Azabisisobutylnitril
ansa	Verbrückung
APCI	*atmospheric pressure chemical ionizations*
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalente
ArS_R	radikalische Substitution am Aromaten
ATPH	Aluminium tris(2,6-diphenylphenoxid)
bar	Druckeinheit
ber.	berechnet
BINOL	1,1'Bi-2-naphthol
boc	*tert*-Butyloxycarbonyl
C_1	C_1-Gruppensymbol
C_2	C_2-Drehachse
C_2	C_1-Gruppensymbol
C_{2v}	C_{2v}-Gruppensymbol
ca.	circa
CH	Cyclohexan
Coll	1,3,5-Trimethylpyridin
COSMO	Conductor-like Screening Model
Cp	Cyclopentadienyl
CREST	Conformer–Rotamer Ensemble Sampling Tool
CSA	Camphersulfonat
CV	Cyclovoltammetrie
Cy	Cyclohexyl
CyBu	Cyclobutyl

CyHept	Cyclohept
CyHex	Cyclohexyl
CyPent	Cyclopentyl
d	Tage
d.r.	Diastereomerenverhältnis
DCM	Dichlormethan
DET	Diethyltatrat
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DHQ	2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)
DIAD	Diisopropylazodicarbonsäure
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOS	Diversity-Oriented Synthesis
e.r.	Enantiomerenverhältnis
ebthi	1,2-Bis(4,5,6,7-tetrahydro-1H-inden-2-yl)ethan
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisierung
ENSO	*Energetic Sorting of Comformers*
ent	Enantiomer
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
g	Gramm
GBSA	Generelle Born und Oberflächenkontinuierliche Solvatisierung
gef.	gefunden
HAT	Wasserstoffatomtransfer
HKR	Hydrolytische Kinetische Racematspaltung
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
*i*Pr	Isopropyl
IR	Infrarotspektroskopie
K	Kelvin
cal	Kalorie
L	Ligand
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LED	Light Emitting Diod

LM	Lösungsmittel
Lut	1,5-Diemethylpyrdin
M	Molarität
m	*meta*
m	Multiplett
m/z	Masse/Ladung
*m*CPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeLi	Methyllithium
Mes	Mesityl
MM	Molekulare Mechanik
mol	Stoffmenge
mol%	Stoffmengenanteil
MS	Molsieb
MW	Mikrowelle
*n*Bu	*n*Butyl
NHC	*N*-Hetereozyklische Carbene
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nu	Nukleophil
OTs	Tosylat
p	*para*
PCET	Protonengekoppelter Elektronentransfer
PEG	Polyethylengylkol
PFA	Perfluoralkoxy-Polymere
Ph	Phenyl
pK_s	Säurekonstante
ppm	parts per million
PRC	Photoredoxkatalysator
R	Rest
r.r.	Regioisomerenverhältnis
rac.	racemisch
REO	Regiodivergente Epoxidöffnung
ROMP	Ringöffnende Metathese-Polymerisation
RT	Raumtemperatur
SET	Ein-Elektronentransfer
SIRT	Sirtuin
Smp.	Schmelzpunkt
S_N2	Nukleophile Substitution zweiter Ordnung
S_RAr	radikalische aromatische Substitution
S-X_2	Sulfonamid-X_2

stöch.	stöchiometrisch
t	Zeit
THQ	Tetrahydrochinolin
TBDMS	*tert*-Butyldimethylsilyl
TBHP	*tert*-Butylhydroperoxid
*t*Bu	*tert*-Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethysilyl
TON	Wechselzahl / eng. *Turnover Number*
TOS	Target-Oriented Synthesis
Ts	Tosyl
TRIP	Triisopropylphenyl
UV	Ultraviolett
V	Volt
W	Watt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
w%	Massenanteil
X	Halogen, Pseudoholgen, Sulfonsäuren
Z	Formeleinheit
Δ	Erhitzen
δ	chemische Verschiebung
ΔG	*Gibbs*-Energie
σ	Spiegelebene

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einfluss elektronischer Eigenschaften des Katalysators auf den Umsatz am Beispiel der titanocenkatalysierten Arylierung nach Gansäuer.[91] 20

Tabelle 2: Ausbeuten der Titanocen(IV)-Sulfonate, dazugehörige elektrochemischen Potentiale der Zink-reduzierten Lösungen gemessen gegen Fc/Fc⁺.[103] 21

Tabelle 3: Resultate der Desymmetrisierung von meso-Epoxiden, katalysiert durch verschiedene chirale Titanocene.[121] 28

Tabelle 4: Übersicht parallele Racematspaltung und regiodivergente Epoxidöffnung.[124,125] 30

Tabelle 5: Bindungslängen d(CH–O) intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen aus Kristallstrukturdaten. Differenz von Van-der-Waals-Längen Δd(vdW) und Atomabstände d(C—O) der diastereomerenreinen Interaktionspaare von (+)-S16.[159] 75

Tabelle 6: Erste getestete Bedingungen der Katalyse zur Arylierung von Q7.[241] 92

Tabelle 7: Ergebnisse der Katalysen mit Lutidiniumchlorid als Additiv.[241] 94
Tabelle 8: Einfluss unterschiedlicher Lösungsmittel. 102
Tabelle 9: Einfluss unterschiedlicher Protonenquellen. 112
Tabelle 10: Einfluss von verschiedenen Anionenrezeptoren. 114
Tabelle 11: Ergebnisse der durchgeführten Kontrollexperimente. 115
Tabelle 12: Einfluss verschiedener Salen-Katalysatoren. 116
Tabelle 13: Testreaktionen mit Photoredoxkatalysator, Titanocen und Additiven. 119
Tabelle 14: 3-(2-(Oxiran-2-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-on Screening Reaktionen. 120
Tabelle 15: Ergebnisse der durchgeführten Kontrollexperimente. 187
Tabelle 16: Einfluss unterschiedlicher Katalysatorbeladungen. 188
Tabelle 17: Einfluss unterschiedlicher Titanocene. 189
Tabelle 18: Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen. 192
Tabelle 19: Einfluss unterschiedlicher Lösungsmittel. 194
Tabelle 20: Einfluss unterschiedlicher Mengen Mn und Lut·HCl. 196
Tabelle 21: Einfluss unterschiedlicher Protonenquellen. 198
Tabelle 22: Einflüsse unterschiedlicher Temperaturen und Reaktionsdauern. 200
Tabelle 23: Einfluss unterschiedlicher Additive. 203
Tabelle 24: Photoredox-Testreaktionen. 205
Tabelle 25: Einfluss verschiedener Salen-Katalysatoren. 208
Tabelle 26: 3-(2-(Oxiran-2-yl)ethyl)quinazolin-4(3H)-on Q13 Screening Reaktionen. 210
Tabelle 27: 2-Chloro-3-(3-(oxiran-2-yl)propyl)quinazolin-4(3H)-on Q31 Screening Reaktionen. 211

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 12 Prinzipien der Grünen Chemie vereinen Innovation und Effizienz mit Umweltverantwortung für eine nachhaltigere Zukunft.[10] 3
Abbildung 2: (L)-Menthol Produktion von Takasago im Wandel der Zeit.[35] 5
Abbildung 3: Asymmetrische Katalysen zur Reduktion von β-Ketoestern sowie Olefinen und die hochselektive Epoxidierung von Allylalkoholen.[39,40,41] 7
Abbildung 4: Übersichtsschema der Olefinmetathese mitsamt eines Schrock-Carbens und eines Grubbs-Katalysators der ersten Generation.[43,44] 8
Abbildung 5: Nobelpreisprämierte Kreuzkupplungsreaktionen zur Bildung neuer Kohlenstoffbindungen; EWG bspw. Ester oder Keton, X = I, Br, Cl.[43,54] 9
Abbildung 6: Asymmetrische Katalyse mit kleinen organischen Molekülen als stereoinduzierender Katalysator.[57,58] 10
Abbildung 7: Stereoselektive Addition des Sauerstoffs im Übergangszustand Ü1 der Sharpless-Epoxidierung; Zur Veranschaulichung sind Teile des Übergangszustandes passend zum Reagenz auf dem Reaktionspfeil eingefärbt.[63,64] 11
Abbildung 8: Salzmetathese von Titantetrachlorid und Natriumcyclopentadienid zu Titanocendichlorid T1.[73] 12

Abbildung 9: Generierung des Tebbe- T2 und Petasis-Reagenz T3 und deren Anwendung in ROMP (oben) und Methylidierungen (unten).[74] 13

Abbildung 10: Vergleich zwischen nukleophiler (links) und radikalischer Epoxidöffnung vermittelt durch Ti^{III} (rechts).[64,77] 14

Abbildung 11: Übersicht der etablierten Hydroborierung/Oxidations-Sequenz (oben) und neuartigen Ti^{III}-katalysierten Epoxidöffnung (unten) zur Synthese von anti-Markownikow-Alkoholen aus Alkenen.[64] 14

Abbildung 12: Mechanismus der Titanocen-katalysierten reduktiven Epoxidöffnung von Gansäuer.[88] 15

Abbildung 13: Resting-state T6 von $Cp_2Ti^{III}Cl$ T5 mit Lutidinhydrochlorid Lut·HCl.[91] 16

Abbildung 14: Mechanismus der radikalischen Arylierung nach Gansäuer zur Bildung von Indolinderivaten I8.[94] 18

Abbildung 15: Mögliche Muster von Liganden L und Substituenten X.[95] 19

Abbildung 16: Synthese des Racemats rac-T8 und anschließende Racematspaltung mit Auxilliar I9 nach Tirouflet.[105] 22

Abbildung 17: Beispiele für homotope, enantiotope und diastereotope Liganden.[108] 23

Abbildung 18: Optimierte Synthese des (L)-Kagan-Komplexes nach Gansäuer.[112] 24

Abbildung 19: Verschiedene Reaktionsabfolgen zur Synthese von (-)-Neomenthol.[112,113] 25

Abbildung 20: Synthese des ansa-Titanocenes T12 von Brintzinger; [a] Ausbeute der Bestrahlung unbekannt; [b] Ausbeute des Diastereomerengemisches.[114,118] 26

Abbildung 21: Photolytische Umwandlung der meso-Verbindung zum Racemat des Brintzinger-Katalysators rac-T11. 27

Abbildung 22: Veranschaulichung der unterschiedlichen Wechselwirkung in Übergangszustand Ü2 zur regioselektiven Epoxidöffnung von meso-Epoxiden mittels Kagan-Komplex.[125] 29

Abbildung 23: Struktur von (+)-Roxaticin und Amphotericin B; 1,3-Diolstrukturen in blau hervorgehoben und 1,4-Diolstrukturen in rot hervorgehoben. 31

Abbildung 24: REO-Übersicht zur Synthese von 1,3- und 1,4-(funktionalisierten) Alkoholen.[130] 32

Abbildung 25: Übersicht REO-Arylierung zur selektiven Bildung von Indolinen I17 oder THQs I19.[92] 33

Abbildung 26: Möglicher Katalyseglobus der kooperativen, katalytischen Öffnung von Epoxiden zur Konvertierung von E10 in I20.[93] 34

Abbildung 27: Beispielreaktion der katalytischen asymmetrischen α-Allylierung von Aldehyden nach List mit (R)-TRIP-PA.[147] 37

Abbildung 28: Mögliche Isomerisierung (oben) von M1 und Verhinderung der Racemisierung (unten) der Salen-Stufe durch rigides und chirales Diamingerüst (blau) in M2.[149] 38

Abbildung 29: Enantioselektive Epoxidierung von I27 katalysiert durch Mn-Salen-Komplex (S)-M3 in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure.[150] 38

Abbildung 30: Konzept der gegenionengesteuerten Rotationshinderung durch sterisch anspruchsvolle und enantiomerenreine Anionen. 39

Abbildung 31: Kristallstrukturen ausgewählter Titanocendichloride; Molekülstrukur an Kristallstrukturen angepasst; Synthese durch Krebs und Weißbarth.[151–154] 41

Abbildung 32: ^{13}C-NMR Spektrum des di-tert-Butylkomplexes T17; tert-Butyl-Gruppe (rot) und Cp-Ring (orange) farblich hervorgehoben. 42

Abbildung 33: Rechnungen von Hilche;[158] Konformere von T17 in THF mit Boltzmann-Anteil > 3 %; angegeben sind Gibbs-Energien und Boltzmann-Gewichtungen. Suche der Konformere mittels CREST und ENSO zur Berechnung der Energien. Eingesetzte Funktionale: Präoptimierung der Geometrie durch GFN2-xTB [GBSA]; Geometrie: B97-3c/def2-mTZVP[DCOSMO-RS]; Single-point-Energien: PW6B95-D3/def2-TZVPP; RRHO: GFN2-xTB; G_{solv}: COSMO-RS.[158,159] 44

Abbildung 34: Struktur der beiden Enantiomere der Camphersulfonsäure und eingezeichnete Spiegelebene σ in der Mitte. 45

Abbildung 35: Kristallstrukturen von (+)-S5 (links) und (–)-S5 (rechts); [a] erhalten von Weißbarth;[157] [b] erhalten von Krebs.[172] 47

Abbildung 36: Kristallstrukturen von (+)-S5 und (-)-S5; Definition Chiralitätsbestimmung von Hilche.[158] 48

Abbildung 37: ^{13}C-NMR-Spektrum von (+)-S5; Bereich der Kohlenstoffatome des Cyclopentadienylliganden zur Übersicht hervorgehoben. 48

Abbildung 38: Vergleich der ^{13}C-NMR-Spektren von 1:1 Gemisch aus (+)-S6 und (-)-S6 (oben) und Komplexsynthese mit racemischem H-CSA rac-S6 (unten); zur Übersicht nur aromatischer Bereich dargestellt; Spektren bereitgestellt von Weißbarth.[157] 49

Abbildung 39: Rechnungen von Hilche;[158] Konformere von (+)-S6 in THF bei 298.15 K mit Boltzmann-Anteil > 3 % (oben); Energetisch niedrigstes Konformer mit invertierter Konformation (unten); angegeben sind Gibbs-Energien und Boltzmann-Gewichtungen.[159] 50

Abbildung 40: Schrittweise Bildung der Titanocen-dicamphersulfonate am Beispiel von S6; CSA vereinfacht für ein Enantiomer angegeben.[159] 51

Abbildung 41: Rechnungen von Hilche;[158] Konformere von T18 in THF bei 298.15 K mit Boltzmann-Anteil > 3 %; angegeben sind Gibbs-Energien und Boltzmann-Gewichtungen. 52

Abbildung 42: Rechnungen von Hilche;[158] Konformere von T19 in THF bei 298.15 K mit Boltzmann-Anteil > 3 %; angegeben sind Gibbs-Energien und Boltzmann-Gewichtungen. 53

Abbildung 43: Rechnungen von Hilche;[158] Konformere von S7 in THF bei 298.15 K mit Boltzmann-Anteil > 3 %; angegeben sind Gibbs-Energien und Boltzmann-Gewichtungen. 54

Abbildung 44: Rechnungen von Hilche;[158] Konformere von S8 in THF bei 298.15 K mit Boltzmann-Anteil > 3 %; angegeben sind Gibbs-Energien und Boltzmann-Gewichtungen. 55

Abbildung 45: Rechnungen von Hilche;[158] Konfiguration (+) von CSA weggelassen; Gesamtübersicht zur Dynamik von S6 in THF bei 298.15 K; Aktivierungsbarrieren an den Pfeilen in kcal mol^{-1}; Enthalpien von S8 (unten) enthalten Energie eines separaten (+)-CSA-Anions, zur besseren Übersichtlichkeit weggelassen; Reaktionspfadanalysen zur Bestimmung der Aktivierungsbarrieren mittels GSM auf GFN2-xTB-Niveau; Verfeinerungen durch BP86-D3[CPCM]/def2-TZVP-Level; Übergangszustand erhalten durch r^2SCAN-3c-Funktional in THF (COSMO).[159] 56

Abbildung 46: Energiediagramm der verschiedenen Reaktionspfade zu Abbildung 45.[159,175] 57

Abbildung 47: Allgemeiner Syntheseüberblick für (cyclische) alkylierte Titanocene. 58

Abbildung 48: Syntheseüberblick der Fulvene F1-F4. 59

Abbildung 49: Synthese der Fulvene F5 (oben) und F6 (unten). 59

Abbildung 50: Reduktion von Fulvenen mit $LiAlH_4$ zur Synthese der unterschiedlichen Cyclopentadienylliganden L9-L12. 60

Abbildung 51: Methylierung der Fulvene zu den Regioisomerengemischen von L13 und L14. 61

Abbildung 52: Übersicht der hergestellten Titanocendichloride T14-T26; [a] Synthese durch Krebs;[172] [b] Synthese durch Weißbarth.[157] 62

Abbildung 53: Übersicht der hergestellten Titanocendicamphersulfonate; (+) und (−) beziehen sich auf das eingesetzte H-CSA-Enantiomer; [a] Synthese durch Krebs;[172] [b] Synthese durch Weißbarth.[157] 63

Abbildung 54: Vergleich Kristallstrukturen; [a] erhalten von Weißbarth;[157] [b] erhalten von Krebs.[172] 64

Abbildung 55: Rechnungen von Hilche;[158] Diastereomere (+)-(P)-S5 und (+)-(M)-S5 (oben), sowie Übergangsstruktur (+)-S5‘ (unten) in THF bei 298.15 K mit Boltzmann-Anteil > 3 %; angegeben sind Gibbs-Energien; Präoptimierung der Geometrie durch GFN2-xTB [GBSA]; vollständige Optimierung PW6B95-D3/def2-TZVPP//B97-3c[DCOSMO-RS]-Niveau mit mRRHO-Näherung (GFN2-xTB[GBSA]) und Solvatationsenthalpie (DCOSMO-RS).[158,159] 65

Abbildung 56: Energiediagramm für die Umwandlung von (M)- S5 in (P)-S5.[159,175] 66

Abbildung 57: Route zur Synthese asymmetrisch substituierter Titanocendichloride (oben); erhaltene Titanocene (unten); [a] Synthese durch Krebs; [b] Aufreinigung nicht möglich, Verunreinigung durch T17.[172] 67

Abbildung 58: Synthese des Halbsandwichkomplexes T7 ausgehend von Fulven F1 über die Silylzwischenstufe L15.[159] 68

Abbildung 59: Synthese des gemischt substituierten Titanocendichlorids T33.[159] 69

Abbildung 60: Synthese des gemischt substituierten Titanocens T35 durch Krebs.[172] 69

Abbildung 61: Erhaltene gemischt substituierte Titanocendicamphersulfonate; [a] Synthese durch Krebs.[172] 70

Abbildung 62: ^{13}C-NMR-Spektrum von (+)-S19; Bereich der Kohlenstoffatome des Cyclopentadienylliganden zur Übersicht hervorgehoben. 70

Abbildung 63: Kristallstruktur von (+)-S18 (oben); Kristallstrukturen von (+)-S19 und (-)-S20 (unten); [a] erhalten von Krebs.[172] 71

Abbildung 64: Rechnungen von Hilche;[158] Diastereomere (-)-(P)-S5 und (-)-(M)-S5 in THF bei 298.15 K; angegeben sind Gibbs-Energien; durch 52GFN2-xTB [GBSA]; Geometrie BP97-3c-[DCOSMO-RS(THF)]/def2-TZVP; Single-point-Energien: PW6B95-D3/def2-TZVPP; RRHO: GFN2-xTB; G_{solv}: COSMO-RS.[159] 72

Abbildung 65: Rechnungen von Hilche;[158] Diastereomere (+)-(P)-S16 und (+)-(M)-S16 in THF bei 298.15 K; angegeben sind Gibbs-Energien; durch 52GFN2-xTB [GBSA]; Geometrie BP97-3c-[DCOSMO-RS(THF)]/def2-TZVP; Single-point-Energien: PW6B95-D3/def2-TZVPP; RRHO: GFN2-xTB; G_{solv}: COSMO-RS.[159] 73

Abbildung 66: Ausschnitt der Kristallstruktur zweiter Moleküle (+)-(M)-S16 von benachbarten Einheitszellen der Kristallstruktur von (+)-S16; kürzeste CH–O-Wasserstoffbrückenbindung zwischen O6 und H24C von 2.342 Å hervorgehoben.[159] 74

Abbildung 67: Industrielle Herstellung von Ammoniak nach dem Haber-Bosch-Verfahren.[189] 77

Abbildung 68: Struktur von (-)-Morphin (links); Grundstruktur der Peniciline (Mitte); Struktur von Prontosil oder Sulfamidochrysoidin (rechts). 79

Abbildung 69: Strukturen der verschiedenen Heterozyklen. 80

Abbildung 70: Auswahl an zugelassenen Arzneimitteln; N-Heterozyklen farblich hervorgehoben; Namen, Zulassungsdaten und medizinische Anwendungen neben den Strukturen angegeben.[201] 81
Abbildung 71: Strukturen der verschiedenen Quinazolinone.[215] 82
Abbildung 72: Auswahl an Arzneimitteln mit Quinazolinongrundgerüst (farblich hervorgehoben); Name und Anwendung unter Struktur angegeben.[215] 82
Abbildung 73: Biologische Aktivität von Quinazolinon nach Substitutionsmuster.[215] 83
Abbildung 74: Diagramm mit der Anzahl der Publikationen pro Jahr mit quinazolinone im Titel.[224] 85
Abbildung 75: Reaktionsübersicht der Niementowski-Reaktion zur Synthese von Quinazolinonen.[225] 85
Abbildung 76: Reaktionsübersicht zur Synthese von Quinazolinonen;[227] organische Reste bei den jeweiligen Reaktionen angegeben; a) R = NO_2, R_1 = H, 85 – 95 %;[228] b) R_2 = Me, 80 – 86 % über zwei Schritte;[229] c) R_2 = Ar, 55 – 89 %;[230] d) 61 – 97 %;[231] e) R_1 = H, 65 – 93 %;[232] f) R_1 = H, 60 – 93 %;[233] g) R_1 = H, R_2 = Ar, 72 – 90 %;[234] h) R_1 = H, R_2 = Ar, 55 – 90 %;[233] i) X = Br oder I, R_1 = H, 40 – 97 %;[235] 86
Abbildung 77: Reaktionsbedingungen der radikalischen Photoredox-Hydroarylierung von Deng und Huang.[238] 87
Abbildung 78: Postulierter Reaktionsmechanismus der radikalischen Photoredox-Hydroarylierung von Quinazolinonen.[238] 88
Abbildung 79: Vergleich der Reaktionen; radikalische Hydroarylierung (oben); postulierter Ablauf der titanocenkatalysierten Arylierung von Quinazolinonen (unten). 90
Abbildung 80: Hypothetischer Katalysezyklus der Arylierung von Quinazolinonen unter Annahme eines vergleichbaren Verlaufs zur titanocenkatalysierten Arylierung.[91] 91
Abbildung 81: Bildung der terminalen Doppelbindung durch die Desoxygenierung vermittelt durch zwei Titanocen-Katalysatoren.[77,242] 93
Abbildung 82: Ausschnitt der NMR-Spektren des Substrats Q7 (oben) und des unbekannten Produkts (unten) in d_6-Benzol (400 MHz); restlicher Alkylbereich ausgelassen. 96
Abbildung 83: ^{1}H-NMR-Spektrum von H1, gemessen in d_6-Benzol (500 MHz). 97
Abbildung 84: Postulierte Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindung in H1 zwischen NH···O (links); sterische Abstoßung zwischen NH und der sterisch anspruchsvollen TBDMS-Gruppe in H2 (Mitte); geringe sterische Abstoßung zwischen NH und Carbamatrest in H3 (rechts); Synthese durch Heinrichs.[247] 98
Abbildung 85: Struktur von syn-H1 und anti-H1 in der angenommenen Sesselkonfiguration (links und Mitte); angenommene Struktur durch Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen Amin und Alkoholfunktion (rechts). 99
Abbildung 86: Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstante ^3J und des Diederwinkels ϕ nach Karplus.[243] 100
Abbildung 87: Nukleophile Epoxidöffnung durch eine Brønsted -Säure.[77,265] 103
Abbildung 88: Postulierter Reaktionsmechanismus der titanocenkatalysierten Arylierung zu DHQs unter Verwendung überstöchiometrischen Mengen Mangan und Lut·HCl. 104
Abbildung 89: Grundstruktur 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H) DHQ. 106
Abbildung 90: Struktur der Arzneimittel Quinethazon, Evodiamin und Grundstruktur verschiedener 5HT2c Rezeptor Agonisten. 106

Abbildung 91: Reaktionsübersicht der direkten Zyklokondensation mit Anthranilsäuren und Aldehyden unter Verwendung verschiedener Hilfsmittel (oben) und der One-Pot Drei Komponenten Reaktion (Isatosäureanhydrid, Aldehyd und Ammoniumacetat) (unten).[240] _____ *108*

Abbildung 92: Syntheseüberblick von DHQs aus unterschiedlichen Startmaterialien;[240] falls organische Reste bei den jeweiligen Reaktionen nicht angegeben, R_x = H; a) R_2 = Ar, 46 – 76 %;[280] b) 46 – 88 %;[281] c) R_2 = Ar, 60 – 90 %;[282] d) R_1 = H/Me, R_2 = Ph, 76 – 81 %;[283] e) 70 – 98 %;[284] f) R_2 = Me, R_3 = $(CH_2)_n$-OH, 60 – 97 %;[285] g) R_3 = $(CH_2)_n$-EWG, 45 – 99 %;[286] h) R_2 = $(CH_2)_n$-CH_3, 50 – 52 %;[287] i) R_1 = Ar, 79 – 92 %.[288] _____ *109*

Abbildung 93: Katalytische asymmetrische Synthese zyklischer Aminale von List mit DHQ-Grundgerüst.[292] _ *110*

Abbildung 94: Berechnete Struktur des Addukts der katalytisch aktiven Spezies T5 mit Sulfonamid A1.[96,158] _ *113*

Abbildung 95: Struktur der beiden verwendeten Salen-Komplexe M3 und M4. _____ *116*

Abbildung 96: Übersicht der Zyklisierungsprodukte H1-H11; durchgeführt von Heinrichs.[247] _____ *122*

Abbildung 97: Übersicht der immensen Auswahl an Funktionalisierungsmöglichkeiten von Alkoholen.[64] ___ *123*

Abbildung 98: Allgemeine Substratsynthese der Quinazolionepoxide; [a] durchgeführt von Heinrichs.[247] ___ *125*

Abbildung 99: Substratüberblick inklusive erzielter Ausbeuten des letzten Reaktionsschrittes; [a] durchgeführt von Heinrichs.[247] _____ *126*

Abbildung 100: Reaktionsübersicht der titanocenkatalysierten Arylierung von Quinazolinonen mit postuliertem Katalysezyklus. _____ *127*

Abbildung 101: Übersicht der Zyklisierungsprodukte; [a] durchgeführt von Heinrichs.[247] _____ *128*

8.4 Literaturverzeichnis

[1] C. E. Mortimer, U. Müller, *Chemie*. Das Basiswissen der Chemie, 9. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2007**.

[2] D. Ropeik, *Hum. Exp. Toxicol.* **2015**, *34*, 1272–1278.

[3] A. Cornwall, *Dev. Pract.* **2007**, *17*, 471–484.

[4] J. Mittelstraß, *Chem. Ing. Tech.* **1994**, *66*, 309–315.

[5] J. H. Clark, *Green Chem.* **1999**, *1*, 1–8.

[6] P. N. Rosenstein-Rodan, *Econ. J.* **1943**, *53*, 202.

[7] J. Mokyr, *A Culture of Growth*, Princeton University Press, Princeton, **2017**.

[8] G. Rothenberg, *Catalysis*. Concepts and green applications, 2. Aufl., Wiley VCH, Weinheim, **2017**.

[9] N. Bautista-Puig, M. Barreiro-Gen, G. Statulevičiūtė, V. Stančiauskas, G. Dikmener, D. Akylbekova, R. Lozano, *Sci. Total Environ.* **2024**, *912*, 169114.

[10] P. Anastas, T. C. Williamson, *Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*, American Chemical Society, Washington, DC, **1996**.

[11] A. Rustam, Y. Wang, H. Zameer, *J. Clean. Prod.* **2020**, *268*, 122016.

[12] D. Tilbury, R. B. Stevenson, *Education and sustainability*. Responding to the global challenge, IUCN, Gland, **2002**.

[13] V. Hase, D. Mahl, M. S. Schäfer, T. R. Keller, *Glob. Environ. Change* **2021**, *70*, 102353.

[14] Kooperation Global, 'Die Zukunft der Entwicklungszusammenarbeit gestalten: Analyse der Wahlprogramme zur Bundestagswahl 2025', 2025, zu finden unter: https://www.kooperationglobal.de/post/die-zukunft-der-entwicklungszusammenarbeit-gestalten-analyse-der-wahlprogramme-zur-bundestagswahl-2?utm_source=chatgpt.com, zuletzt geprüft am 06.03.25.

[15] Umweltbundesamt, 'Umweltbewusstsein in Deutschland 2022 – Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsumfrage', 2023, zu finden unter: https://www.umweltbundesamt.de/themen/nachhaltigkeit-strategien-internationales/umweltbewusstsein-in-deutschland, zuletzt geprüft am: 06.03.25.

[16] BUND, Brot für die Welt, Evangelischer Entwicklungsdienst, Wuppertal Institut für Klima, Umwelt, Energie, *Zukunftsfähiges Deutschland in einer globalisierten Welt*. Ein Anstoß zur gesellschaftlichen Debatte, FISCHER, Frankfurt am Main, **2008**.

[17] K. Abbass, M. Z. Qasim, H. Song, M. Murshed, H. Mahmood, I. Younis, *Environ Sci Pollut Res* **2022**, *29*, 42539–42559.

[18] G. S. Malhi, M. Kaur, P. Kaushik, *Sustainability* **2021**, *13*, 1318.

[19] E. A. Lloyd, T. G. Shepherd, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2020**, *1469*, 105–124.

[20] J. K. Debrah, D. G. Vidal, M. A. P. Dinis, *Recycling* **2021**, *6*, 6.

[21] S. Atapattu, *JHRE* **2020**, *11*, 86–113.

[22] R. E. Baker, A. S. Mahmud, I. F. Miller, M. Rajeev, F. Rasambainarivo, B. L. Rice, S. Takahashi, A. J. Tatem, C. E. Wagner, L.-F. Wang, A. Wesolowski, C. J. E. Metcalf, *Nat. Rev. Microbiol.* **2022**, *20*, 193–205.

[23] A. G. Olabi, M. A. Abdelkareem, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2022**, *158*, 112111.

[24] F. Aftalion, *A history of the international chemical industry,* 2. Aufl., Chemical Heritage Press, Philadelphia, PA, **2001**.

[25] M. Patel, *Energy* **2003**, *28*, 721–740.

[26] Verband der deutschen Chemischen Industrie e.V., 'Energiestatistik im Überblick', 2023, zu finden unter: https://www.vci.de/ergaenzende-downloads/energiestatistik-gesamt.pdf, zuletzt geprüft am 29.10.24.

[27] R. Cayuela Valencia, *The Future of the Chemical Industry by 2050*, Wiley, Weinheim, **2013**.

[28] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312.

[29] J. B. Manley, P. T. Anastas, B. W. Cue, *J. Clean. Prod.* **2008**, *16*, 743–750.

[30] J. M. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 913–937.

[31] G. Ertl, T. Gloyna, *Z. Phys.Chem.* **2003**, *217*, 1207–1220.

[32] R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233–1246.

[33] T. Bligaard, R. M. Bullock, C. T. Campbell, J. G. Chen, B. C. Gates, R. J. Gorte, C. W. Jones, W. D. Jones, J. R. Kitchin, S. L. Scott, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2590–2602.

[34] G. P. P. Kamatou, I. Vermaak, A. M. Viljoen, B. M. Lawrence, *Phytochem.* **2013**, *96*, 15–25.

[35] D. Dylong, P. J. C. Hausoul, R. Palkovits, M. Eisenacher, *Flavour Fragr. J.* **2022**, *37*, 195–209.

[36] M. Emura, H. Matsuda, *Chem. Biodiversity* **2014**, *11*, 1688–1699.

[37] A. Behr, L. Johnen, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 1072–1095.

[38] Y. Gao, Y. Ding, *Chemistry* **2020**, *26*, 8845–8856.

[39] W. S. Knowles, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3–13.

[40] K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

[41] a) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998; b) R. Noyori, M. Kitamura, T. Ohkuma, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5356–5362.

[42] R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15–32.

[43] C. Elschenbroich, *Organometallchemie,* 6. Aufl., Vieweg+Teubner, Wiesbaden, **2008**.

[44] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.

[45] Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740–3747.

[46] R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.

[47] R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759.

[48] P. Raveendran, J. Fu, S. L. Wallen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13940–13941.

[49] E. Negishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233–257.

[50] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.

[51] E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764.

[52] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722–6737.

[53] S. J. Firsan, V. Sivakumar, T. J. Colacot, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 16983–17027.

[54] J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710.

[55] C. Torborg, M. Beller, *Adv Synth Catal* **2009**, *351*, 3027–3043.

[56] A. S. Kashin, V. P. Ananikov, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11117–11125.

[57] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

[58] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.

[59] O. García Mancheño, M. Waser, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202200950.

[60] P. J. Bania, *JOM* **1994**, *46*, 16–19.

[61] P. Pino, R. Mülhaupt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 857–875.

[62] M. Manßen, L. L. Schafer, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6947–6994.

[63] I. D. Williams, S. F. Pedersen, K. B. Sharpless, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6430–6431.

[64] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*. Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden, 3. Aufl., Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, **2015**.

[65] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.

[66] S. K. Sartori, I. L. Miranda, M. A. N. Diaz, G. Diaz-Muñoz, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2021**, *18*, 606–620.

[67] H. Brintzinger, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6182–6185.

[68] M. D. Rausch, E. O. Fischer, H. Grubert, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 76–82.

[69] G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125–2126.

[70] NobelPrize.org, *The Nobel Prize in Chemistry 1973*.

[71] H. Werner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6052–6058.

[72] P. W. Causey, M. C. Baird, S. P. C. Cole, *Organometallics* **2004**, *23*, 4486–4494.

[73] G. Wilkinson, J. M. Birmingham, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4281–4284.

[74] L. Kürti, B. Czakó, E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, **2005**.

[75] T. Takeda, *Modern Carbonyl Olefination*, Wiley VCH Verlag, Weinheim, **2004**.

[76] S. Höthker, A. Gansäuer, *Global Chall.* **2023**, *7*, 2200240.

[77] T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.

[78] M. Yan, J. C. Lo, J. T. Edwards, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692–12714.

[79] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368–3398.

[80] G. Zweifel, K. Nagase, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 183–189.

[81] H. E. Suess, H. C. Urey, *Rev. Mod. Phys.* **1956**, *28*, 53–74.

[82] W. G. Woods, *Environ. Health Perspect.* **1994**, *102*, 5–11.

[83] L. Bolaños, K. Lukaszewski, I. Bonilla, D. Blevins, *Plant Physiol. Biochem.* **2004**, *42*, 907–912.

[84] M. J. Gázquez, J. P. Bolívar, R. Garcia-Tenorio, F. Vaca, *Mater. Sci. App.* **2014**, *05*, 441–458.

[85] R. R. Boyer, *Mater. Sci. Eng. A* **1996**, *213*, 103–114.

[86] E. P. Lautenschlager, P. Monaghan, *Int. Dent. J.* **1993**, *43*, 245–253.

[87] A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859.

[88] A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465–475.

[89] T. Klawonn, A. Gansäuer, I. Winkler, T. Lauterbach, D. Franke, R. J. M. Nolte, M. C. Feiters, H. Börner, J. Hentschel, K. H. Dötz, *Chem. Commun.* **2007**, 1894–1895.

[90] A. Gansäuer, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 2673–2676.

[91] A. Gansäuer, M. Behlendorf, D. von Laufenberg, A. Fleckhaus, C. Kube, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4739–4742.

[92] A. Gansäuer, F. Mühlhaus, H. Weißbarth, G. Schnakenburg, T. Dahmen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14208-14212.

[93] M. Heinz, G. Weiss, G. Shizgal, A. Panfilova, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202308680.

[94] A. Gansäuer, D. von Laufenberg, C. Kube, T. Dahmen, A. Michelmann, M. Behlendorf, R. Sure, M. Seddiqzai, S. Grimme, D. V. Sadasivam, G. D. Fianu, R. A. Flowers, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 280–289.

[95] Y. Qian, J. Huang, M. D. Bala, B. Lian, H. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2633–2690.

[96] T. Hilche, S. L. Younas, A. Gansäuer, J. Streuff, *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200530.

[97] D. P. Debecker, K. Kuok Hii, A. Moores, L. M. Rossi, B. Sels, D. T. Allen, B. Subramaniam, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 4936–4940.

[98] J. Meurig Thomas, R. Raja, *Annu. Rev. Mater. Res.* **2005**, *35*, 315–350.

[99] B. G. Conway, M. D. Rausch, *Organometallics* **1985**, *4*, 688–693.

[100] E. A. Anslyn, R. H. Grubbs, C. Felten, D. Rehder, *Inorg. Synth.* **1992**, *29*, 198–201.

[101] G. A. Luinstra, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *517*, 209–215.

[102] R. Richrath, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, Bonn, **2019**.

[103] R. B. Richrath, T. Olyschläger, S. Hildebrandt, D. G. Enny, G. D. Fianu, R. A. Flowers, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6371–6379.

[104] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385–415.

[105] C. Moise, J. C. Leblanc, J. Tirouflet, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6272–6274.

[106] S. L. Colletti, R. L. Halterman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1005–1008.

[107] H. H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mülhaupt, B. Rieger, R. Waymouth, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1255–1283.

[108] R. L. Halterman, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 965–994.

[109] E. Cesarotti, H. B. Kagan, R. Goddard, C. Krüger, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, 297–309.

[110] H. Oertling, A. Reckziegel, H. Surburg, H.-J. Bertram, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2136–2164.

[111] T. Patel, Y. Ishiuji, G. Yosipovitch, *J. Am. Acad. Dermatol.* **2007**, *57*, 873–878.

[112] A. Gansäuer, S. Narayan, N. Schiffer-Ndene, H. Bluhm, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, M. Nieger, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2327–2331.

[113] N. Funken, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, Bonn, **2016**.

[114] F. R. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233–247.

[115] J. Yun, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5640–5644.

[116] J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8661–8664.

[117] X. Verdaguer, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784–6785.

[118] M. A. Bau, S. Wiesler, S. L. Younas, J. Streuff, *Chemistry* **2019**, *25*, 10531–10545.

[119] B. Chin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5650–5651.

[120] A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909–2910.

[121] A. Gansäuer, H. Bluhm, B. Rinker, S. Narayan, M. Schick, T. Lauterbach, M. Pierobon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531–542.

[122] R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, *Organometallics* **1988**, *7*, 883–892.

[123] A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, M. Keller, *Organometallics* **2001**, *20*, 914–919.

[124] A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, J. Keil, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3484–3485.

[125] A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, P. Karbaum, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084–8090.

[126] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58.

[127] D. A. Evans, B. T. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899–10905.

[128] H. A. Gallis, R. H. Drew, W. W. Pickard, *Rev. Infect. Dis.* **1990**, *12*, 308–329.

[129] H. A. Kirst, *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 101–111.

[130] N. Funken, F. Mühlhaus, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12030–12034.

[131] A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989–16999.

[132] Z. Shen, Y. Hu, B. Li, Y. Zou, S. Li, G. Wilma Busser, X. Wang, G. Zhao, M. Muhler, *J. Energy Chem.* **2021**, *62*, 338–350.

[133] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Ing. Tech.* **2016**, *116*, 10075–10166.

[134] N. Holmberg-Douglas, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1925–2016.

[135] J. Schmidt, L. I. Domenianni, M. Leuschner, A. Gansäuer, P. Vöhringer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202307178.

[136] Z. Zhang, D. Slak, T. Krebs, M. Leuschner, N. Schmickler, E. Kuchuk, J. Schmidt, L. I. Domenianni, J. B. Kleine Büning, S. Grimme, P. Vöhringer, A. Gansäuer, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 26667–26677.

[137] Z. Zhang, R. B. Richrath, A. Gansäuer, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3208–3212.

[138] G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 803.

[139] D.-S. Kim, W.-J. Park, C.-H. Jun, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8977–9015.

[140] J. M. Gil-Negrete, E. Hevia, *Chem. Sci.* **2020**, *12*, 1982–1992.

[141] U. Habib, F. Ahmad, M. Awais, N. Naz, M. Aslam, M. Urooj, A. Moqeem, H. Tahseen, A. Waqar, M. Sajid, M. J. Shabbir, *J. Chem. Environ* **2023**, *2*, 14–53.

[142] J.-F. Brière, S. Oudeyer, V. Dalla, V. Levacher, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696–1707.

[143] M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533.

[144] R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614.

[145] S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195.

[146] B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.

[147] S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336–11337.

[148] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.

[149] D. D. Ford, L. P. C. Nielsen, S. J. Zuend, C. B. Musgrave, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15595–15608.

[150] S. Liao, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 628–631.

[151] J. L. Petersen, L. F. Dahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6422–6433.

[152] R. A. Howie, G. P. McQuillan, D. W. Thompson, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *268*, 149–154.

[153] R. A. Howie, G. P. McQuillan, D. W. Thompson, *Acta Crystallogr. C* **1985**, *41*, 1045–1047.

[154] Q. Huang, Y. Qian, Y. Tang, S. Chen, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 179–185.

[155] M. T. Huggins, T. Kesharwani, J. Buttrick, C. Nicholson, *J. Chem. Educ.* **2020**, *97*, 1425–1429.

[156] A. D. Bain, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2003**, *43*, 63–103.

[157] H. Weißbarth, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, Bonn, **2021**.

[158] T. Hilche, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, Bonn, **2023**.

[159] T. Hilche, T. Krebs, H. Weißbarth, F. Lang, G. Schnakenburg, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301645.

[160] R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475–1490.

[161] E. Wojaczyńska, F. Steppeler, D. Iwan, M.-C. Scherrmann, A. Marra, *Molecules* **2021**, *26*.

[162] N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000.

[163] a) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495; b) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666–1688.

[164] A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262–5276.

[165] P. Jakubec, M. E. Muratore, I. Aillaud, A. L. Thompson, D. J. Dixon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 251–261.

[166] G. Kaur, K. Bala, S. Devi, B. Banerjee, *Curr. Green Chem.* **2018**, *5*, 150–167.

[167] W. Chen, I. Vermaak, A. Viljoen, *Molecules* **2013**, *18*, 5434–5454.

[168] H. U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952.

[169] M. J. O'Neil, *The Merck index*. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 14. Aufl., Merck, Whitehouse Station, **2006**.

[170] R. Croteau, F. Karp, *Arch. Biochem. Biophys.* **1979**, *198*, 523–532.

[171] a) TCI Germany, *(+)-10-Camphorsulfonic Acid,* https://www.tcichemicals.com/DE/de/search/?text=3144-16-9, 52€/100g, zuletzt geprüft am 03.01.2025; b) TCI Germany, *(-)-10-Camphorsulfonic Acid,* https://www.tcichemicals.com/DE/de/search/?text=35963-20-3, 59€/100g, zuletzt geprüft am 03.01.2025.

[172] T. Krebs, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, Bonn, **2022**.

[173] H. D. Flack, *Acta Crystallogr. A: Found. Adv.* **1983**, *39*, 876–881.

[174] T. A. Jones, M. Kjeldgaard, *Methods Enzymol.* **1997**, *277*, 173–208.

[175] Y. Li, *Energy Diagram Plotter (CDXML)*, Zenodo, **2023**.

[176] K. J. Stone, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1849–1853.

[177] N. Coşkun, I. Erden, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8607–8614.

[178] Z.-J. Liu, G.-B. Rong, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 871–875.

[179] B. Uebersax, M. Neuenschwander, H.-P. Kellerhals, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 74–88.

[180] H. P. G. Thompson, G. M. Day, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3173–3182.

[181] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry,* 2. Aufl., Wiley, Chichester, UK, **2009**.

[182] S. Scheiner, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 16132–16141.

[183] C. L. Perrin, J. B. Nielson, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1997**, *48*, 511–544.

[184] C. Allègre, G. Manhès, É. Lewin, *Earth Planet. Sci. Lett.* **2001**, *185*, 49–69.

[185] B. Marty, L. Zimmermann, M. Pujol, R. Burgess, P. Philippot, *Science* **2013**, *342*, 101–104.

[186] R. Aversa, V. Petrescu, A. Apicella, I. T. Petrescu, *Am. J. Appl. Sci.* **2016**, *9*, 1189–1197.

[187] RSC, 'Periodic Table: Nitrogen', zu finden unter: https://www.rsc.org/periodic-table/element/7/nitrogen, zuletzt geprüft am 16.01.25.

[188] R. L. Myers, *The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide,* 1. Aufl., Greenwood Press, London, **2007**.

[189] X. Liu, A. Elgowainy, M. Wang, *Green Chem.* **2020**, *22*, 5751–5761.

[190] F. Schüth, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, *40*, 92–103.

[191] C. Smith, A. K. Hill, L. Torrente-Murciano, *Energy Environ. Sci.* **2020**, *13*, 331–344.

[192] International Energy Agency, 'Ammonia Technology Roadmap. Towards more sustainable nitrogen fertiliser production', zu erreichen unter: https://www.iea.org/reports/ammonia-technology-roadmap, zuletzt geprüft am: 25.03.25.

[193] J. N. Galloway, A. R. Townsend, J. W. Erisman, M. Bekunda, Z. Cai, J. R. Freney, L. A. Martinelli, S. P. Seitzinger, M. A. Sutton, *Science* **2008**, *320*, 889–892.

[194] J. W. Erisman, M. A. Sutton, J. Galloway, Z. Klimont, W. Winiwarter, *Nat. Geosci* **2008**, *1*, 636–639.

[195] Statista, *Production Capacity of Ammonia worldwide from 2018 to 2022, with a forecast for 2026 and 2030,* zu finden unter: https://www.statista.com/statistics/1065865/ammonia-production-capacity-globally/, zuletzt geprüft am 03.01.2025.

[196] J. Nørskov, J. Chen, R. Miranda, T. Fitzsimmons, R. Stack, *Sustainable Ammonia Synthesis – Exploring the scientific challenges associated with discovering alternative, sustainable processes for ammonia production*. Report, US DOE Office of Science, 2016.

[197] D. R. MacFarlane, P. V. Cherepanov, J. Choi, B. H. Suryanto, R. Y. Hodgetts, J. M. Bakker, F. M. Ferrero Vallana, A. N. Simonov, *Joule* **2020**, *4*, 1186–1205.

[198] S. Ghavam, M. Vahdati, I. A. G. Wilson, P. Styring, *Front. Energy Res.* **2021**, *9*.

[199] a) J. Meessen, *Chem. Ing. Tech.* **2014**, *86*, 2180–2189; b) Y. Wang, Y. Yu, R. Jia, C. Zhang, B. Zhang, *Natl. Sci. Rev.* **2019**, *6*, 730–738.

[200] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.

[201] C. M. Marshall, J. G. Federice, C. N. Bell, P. B. Cox, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2024**, *67*, 11622–11655.

[202] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, *RSC advances* **2020**, *10*, 44247–44311.

[203] S. Baroniya, Z. Anwer, P. K. Sharma, R. Dudhe, N. Kumar, *Pharm. Sin.* **2010**, *1*, 172–182.

[204] World Health Organisation, 'List of Essential Medicines', zu finden unter: https://list.essentialmeds.org/, zuletzt geprüft am 13.01.25.

[205] F. Sertürner, *Ann. Phys.* **1817**, *55*, 56–89.

[206] S. Benyhe, *Life Sci.* **1994**, *55*, 969–979.

[207] A. Fleming, *BMJ* **1941**, *2*, 386.

[208] E. Chain, H. W. Florey, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings, J. Orr-Ewing, A. G. Sanders, *Lancet* **1940**, *236*, 226–228.

[209] R. Bentley, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *36*, 775–786.

[210] Nobel Laureates in Medicine, *Nature* **1945**, *156*, 564–565.

[211] E. Crawford, *Hist. Stud. Phys. Biol.* **2000**, *31*, 37–53.

[212] A. Weddige, *J. prakt. Chem.* **1887**, *31*, 124.

[213] M. M. Hann, A. R. Leach, G. Harper, *J. Chem. Inf. Comput.* **2001**, *41*, 856–864.

[214] O. Méndez-Lucio, J. L. Medina-Franco, *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 120–126.

[215] A. M. Alsibaee, H. M. Al-Yousef, H. S. Al-Salem, *Molecules* **2023**, *28*.

[216] Y. Jahng, *Arch. Pharmacal Res.* **2013**, *36*, 517–535.

[217] H. Du, X. Liu, J. Xie, F. Ma, *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10*, 2397–2407.

[218] H. Zhou, L. Sun, X.-L. Yang, P. Schimmel, *Nature* **2013**, *494*, 121–124.

[219] N. P. McLaughlin, P. Evans, M. Pines, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1993–2004.

[220] A. Cagir, S. H. Jones, R. Gao, B. M. Eisenhauer, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13628–13629.

[221] Y. Hao, K. Wang, Z. Wang, Y. Liu, D. Ma, Q. Wang, *J. Agric. Food Chem* **2020**, *68*, 8764–8773.

[222] T. C. Moon, M. Murakami, I. Kudo, K. H. Son, H. P. Kim, S. S. Kang, H. W. Chang, *Inflamm. res.* **1999**, *48*, 621–625.

[223] J. A. Inger, E. R. Mihan, J. U. Kolli, C. W. Lindsley, A. M. Bender, *ACS Chem. Neurosci.* **2023**, *14*, 340–350.

[224] Web of Science, 'Publikationen mit quinazolinone im Titel', zu finden unter: https://www.webofscience.com/wos/woscc/analyze-results/808250dc-f84e-4328-9179-e82b595c8957-c5dd30ac, zuletzt geprüft am: 25.03.25.

[225] J. F. Meyer, E. C. Wagner, *J. Org. Chem.* **1943**, *8*, 239–252.

[226] F.-R. Alexandre, A. Berecibar, T. Besson, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3911–3913.

[227] L. He, H. Li, J. Chen, X.-F. Wu, *RSC advances* **2014**, *4*, 12065–12077.

[228] A. R. Desai, K. R. Desai, *Chem. Ind. J.* **2005**, *2*, 216–220.

[229] A. Kamal, E. Vijaya Bharathi, M. Janaki Ramaiah, D. Dastagiri, J. Surendranadha Reddy, A. Viswanath, F. Sultana, S. N. C. V. L. Pushpavalli, M. Pal-Bhadra, H. K. Srivastava, G. Narahari Sastry, A. Juvekar, S. Sen, S. Zingde, *Bioorg. Med. Chem* **2010**, *18*, 526–542.

[230] X.-H. Yang, M.-H. Wu, S.-F. Sun, J.-L. Xie, M.-W. Ding, Q.-H. Xia, *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1365–1369.

[231] B. Wang, Z. Li, X. N. Wang, J. H. Tan, L. Q. Gu, Z. S. Huang, *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 951–953.

[232] J. Zhou, J. Fang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7730–7736.

[233] M. Sharif, J. Opalach, P. Langer, M. Beller, X.-F. Wu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8–17.

[234] H. Hikawa, Y. Ino, H. Suzuki, Y. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7046–7051.

[235] X. Liu, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 348–351.

[236] M. Wang, W. Ye, N. Sun, W. Yu, J. Chang, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 1061–1074.

[237] D.-J. Cheng, Y. Tian, S.-K. Tian, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 995–999.

[238] X. Wan, D. Wang, H. Huang, G.-J. Mao, G.-J. Deng, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 2767–2770.

[239] X. Wang, X. Li, L. Zou, Q. Lu, C. Zao, Q. Ou, R. Fan, J. Xu, B. Fan, *Tetrahedron* **2024**, *158*, 133990.

[240] M. Badolato, F. Aiello, N. Neamati, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 20894–20921.

[241] K. Woitol, *Bachelorarbeit*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, Bonn, **2023**.

[242] T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408–6409.

[243] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie,* 7. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2005**.

[244] M. Barfield, P. Fagerness, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8699–8711.

[245] C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snijders, E. J. Baerends, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4117–4128.

[246] H.-J. Schmidt, B. Kaufmann, D. F. Treagust, *Chem. Educ. Res. Pract.* **2009**, *10*, 265–272.

[247] T. Heinrichs, *Masterarbeit*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, Bonn, **2024**.

[248] M. N. C. Zarycz, C. Fonseca Guerra, *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 3720–3724.

[249] K. Sutter, G. A. Aucar, J. Autschbach, *Chemistry* **2015**, *21*, 18138–18155.

[250] L. Yao, A. Grishaev, G. Cornilescu, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10866–10875.

[251] J. E. Del Bene, S. A. Perera, R. J. Bartlett, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 8121–8124.

[252] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11–15.

[253] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2915–2925.

[254] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Acta Crystallogr. A* **1999**, *55*, 908–915.

[255] A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771–2788.

[256] S. Rayne, K. Forest, *Nat. Preced.* **2010**.

[257] J. Lalevée, X. Allonas, J.-P. Fouassier, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9613–9621.

[258] I. I. Marochkin, O. V. Dorofeeva, *Comput. Theor. Chem.* **2012**, *991*, 182–191.

[259] M. Woźnica, N. Chaoui, S. Taabache, S. Blechert, *Chemistry* **2014**, *20*, 14624–14628.

[260] S. Mitroka, S. Zimmeck, D. Troya, J. M. Tanko, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2907–2913.

[261] J. L. Jeffrey, J. A. Terrett, D. W. C. MacMillan, *Science* **2015**, *349*, 1532–1536.

[262] J. H. Schacht, S. Wu, S. Klare, S. Höthker, N. Schmickler, A. Gansäuer, *ChemCatChem* **2022**, *14*.

[263] Y.-R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC Press, **2002**.

[264] R. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375–382.

[265] a) G. C. Andrews, T. C. Crawford, L. G. Contillo, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3803–3806; b) M. A. Loreto, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 287–293.

[266] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. Chang, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246.

[267] Y. Kobayashi, Y. Nakano, M. Kizaki, K. Hoshikuma, Y. Yokoo, T. Kamiya, *Planta Med.* **2001**, *67*, 628–633.

[268] A. Chagraoui, F. Thibaut, M. Skiba, C. Thuillez, M. Bourin, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2016**, *66*, 120–135.

[269] M. J. Millan, *Thérapie* **2005**, *60*, 441–460.

[270] H. Yamamoto, K. Schoonjans, J. Auwerx, *Mol. Endocrinol.* **2007**, *21*, 1745–1755.

[271] Q.-J. Wu, T.-N. Zhang, H.-H. Chen, X.-F. Yu, J.-L. Lv, Y.-Y. Liu, Y.-S. Liu, G. Zheng, J.-Q. Zhao, Y.-F. Wei, J.-Y. Guo, F.-H. Liu, Q. Chang, Y.-X. Zhang, C.-G. Liu, Y.-H. Zhao, *Signal Transduct. Target. Ther.* **2022**, *7*, 402.

[272] I. K. M. Law, L. Liu, A. Xu, K. S. L. Lam, P. M. Vanhoutte, C.-M. Che, P. T. Y. Leung, Y. Wang, *Proteomics* **2009**, *9*, 2444–2456.

[273] H. L. Yale, M. Kalkstein, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 334–336.

[274] M. Sarfraz, N. Sultana, U. Rashid, M. S. Akram, A. Sadiq, M. I. Tariq, *Bioorg. Chem.* **2017**, *70*, 237–244.

[275] J. J. Naleway, C. M. Fox, D. Robinhold, E. Terpetschnig, N. A. Olson, R. P. Haugland, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8569–8572.

[276] X.-S. Wang, K. Yang, J. Zhou, S.-J. Tu, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 417–421.

[277] P. Sivaguru, K. Parameswaran, A. Lalitha, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2549–2553.

[278] Y. Luo, Y. Wu, Y. Wang, H. Sun, Z. Xie, W. Zhang, Z. Gao, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 66074–66077.

[279] a) A. Shaabani, A. Maleki, H. Mofakham, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3751–3759; b) R. Venkatesh, S. Kasaboina, H. K. Gaikwad, S. Janardhan, R. Bantu, L. Nagarapu, G. N. Sastry, S. K. Banerjee, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 22–29.

[280] T. B. Nguyen, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2713.

[281] M. J. Kornet, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 103–105.

[282] K. H. Narasimhamurthy, S. Chandrappa, K. S. Sharath Kumar, K. B. Harsha, H. Ananda, K. S. Rangappa, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 34479–34486.

[283] P. Hradil, L. Kvapil, J. Hlaváč, T. Weidlich, A. Lyčka, K. Lemr, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 831–837.

[284] N. T. Patil, P. G. V. V. Lakshmi, V. Singh, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 4719–4731.

[285] N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Raut, V. S. Shinde, B. Sridhar, *J. Med. Chem.* **2010**, *75*, 1277–1280.

[286] D. A. Schiedler, J. K. Vellucci, Y. Lu, C. M. Beaudry, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1448–1465.

[287] J. I. Levin, P. S. Chan, T. Bailey, A. S. Katocs, A. M. Venkatesan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1141–1146.

[288] J. M. Khurana, G. Kukreja, *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 677–679.

[289] M. Dabiri, P. Salehi, M. Baghbanzadeh, *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 1191–1194.

[290] M. Prakash, V. Kesavan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1896–1899.

[291] D. Huang, X. Li, F. Xu, L. Li, X. Lin, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2244–2247.

[292] X. Cheng, S. Vellalath, R. Goddard, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15786–15787.

[293] E. Sawatzky, A. Drakopoulos, M. Rölz, C. Sotriffer, B. Engels, M. Decker, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2280–2292.

[294] B. M. Verdel, P. C. Souverein, A. C. Egberts, H. G. Leufkens, *Ann. Pharmacother.* **2006**, *40*, 1040–1046.

[295] O. S. Tee, G. V. Patil, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 838–845.

[296] J. B. Milne, T. J. Parker, *J. Solution Chem.* **1981**, *10*, 479–487.

[297] P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 486–516.

[298] T. Hilche, P. H. Reinsberg, S. Klare, T. Liedtke, L. Schäfer, A. Gansäuer, *Chemistry* **2021**, *27*, 4903–4912.

[299] T. Liedtke, T. Hilche, S. Klare, A. Gansäuer, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 3166–3171.

[300] A. Gansäuer, N. Schmickler, S. Gerber, L. Hanz, S. Grimme, Z.-W. Qu, I. Siewert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, e202507673.

[301] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.

[302] Z. Zhang, T. Hilche, D. Slak, N. R. Rietdijk, U. N. Oloyede, R. A. Flowers, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 9355–9359.

[303] N. Schmickler, S. Gerber, L. Hanz, I. Siewert, A.Gansäuer, *unveröffentlichtes Manuskript* **2025**.

[304] T. Rogge, N. Kaplaneris, N. Chatani, J. Kim, S. Chang, B. Punji, L. L. Schafer, D. G. Musaev, J. Wencel-Delord, C. A. Roberts, R. Sarpong, Z. E. Wilson, M. A. Brimble, M. J. Johansson, L. Ackermann, *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*.

[305] H. Knözinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 791–805.

[306] D. J. Ward, D. J. Saccomando, G. Walker, S. M. Mansell, *Catal. Sci. Technol.* **2023**, *13*, 2638–2647.

[307] S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1–19.

[308] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056–2083.

[309] R. Ratcliffe, R. Rodehorst, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4000–4002.

[310] A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.

[311] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, *1981*, 165–185.

[312] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.

[313] C. Parmeggiani, F. Cardona, *Green Chem.* **2012**, *14*, 547.

[314] W. Chen, S. Luo, M. Sun, X. Wu, Y. Zhou, Y. Liao, M. Tang, X. Fan, B. Huang, Z. Quan, *Adv. Mater.* **2022**, *34*, e2206276.

[315] R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijksman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774–781.

[316] G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids,* 1. Aufl., Springer New York, New York, **2007**.

[317] A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1182–1195.

[318] R. Mahrwald, *Modern Aldol Reactions,* 1. Aufl., Wiley, Weinheim, **2004**.

[319] T. A. Hamlin, M. Swart, F. M. Bickelhaupt, *ChemPhysChem* **2018**, *19*, 1315–1330.

[320] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811.

[321] H. A. van Kalkeren, S. H. A. M. Leenders, C. R. A. Hommersom, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Chemistry* **2011**, *17*, 11290–11295.

[322] D. J. Weix, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1767–1775.

[323] H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528–1535.

[324] M. Breugst, T. Tokuyasu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5250–5258.

[325] D. Bernier, U. K. Wefelscheid, S. Woodward, *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 173–210.

[326] A. Gansäuer, C. Kube, K. Daasbjerg, R. Sure, S. Grimme, G. D. Fianu, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1663–1671.

[327] J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509–510.

[328] T. A. Tumay, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Dalton Trans.* **2009**, *41*, 8923–8928.

[329] S. M. Rehbein, M. J. Kania, S. R. Neufeldt, *Organometallics* **2023**, *42*, 1179–1189.

[330] T. Leigh, *J. Chem. Soc.* **1964**, *0*, 3294–3302.

[331] K. Knebel, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, Bonn, **2011**.

[332] M. Hatano, T. Sakamoto, T. Mizuno, Y. Goto, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16253–16263.

[333] A. Miyazawa, T. Kase, K. Soga, *Macromolecules* **2000**, *33*, 2796–2800.

[334] J. S. Merola, R. T. Kacmarcik, *Organometallics* **1989**, *8*, 778–784.

[335] M. Masnadi, R. Jamjah, S. Ahmadjo, M. Nekoomanesh, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* **2006**, *36*, 543–547.

[336] P. C. Möhring, N. Vlachakis, N. E. Grimmer, N. J. Coville, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *483*, 159–166.

[337] J. Martin, M. Fauconet, C. Moïse, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 87–99.

[338] A. Gansäuer, B. Rinker, A. Barchuk, M. Nieger, *Organometallics* **2004**, *23*, 1168–1171.

[339] C. Yao, A. D. N. Williams, Y. Gu, J. R. Norton, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4991–4997.

[340] P. A. Cruickshank, M. Fishman, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4060–4065.

[341] P. T. Marcyk, L. R. Jefferies, D. I. AbuSalim, M. Pink, M.-H. Baik, S. P. Cook, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1727–1731.

[342] Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.

[343] F.-D. Boyer, P.-H. Ducrot, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 1201–1211.

[344] P. H. Mazzocchi, P. Wilson, F. Khachik, L. Klingler, S. Minamikawa, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2981–2989.

[345] M. Yoshitake, M. Yamamoto, S. Kohmoto, K. Yamada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1991**, 2161–2167.

[346] L. Orfi, F. Wáczek, J. Pató, I. Varga, B. Hegymegi-Barakonyi, R. A. Houghten, G. Kéri, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2549–2553.

[347] L. F. Hennequin, A. P. Thomas, C. Johnstone, E. S. Stokes, P. A. Plé, J. J. Lohmann, D. J. Ogilvie, M. Dukes, S. R. Wedge, J. O. Curwen, J. Kendrew, C. Lambert-van der Brempt, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5369–5389.

[348] X. Wang, S. Shang, Q. Tian, Y. Wang, H. Wu, Z. Li, S. Zhou, H. Liu, Z. Dai, W. Luo, D. Li, X. Xiao, S. Wang, J. Yuan, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131480.

[349] M. Elsocht, P. Giron, L. Maes, W. Versées, G. J. Gutierrez, J. de Grève, S. Ballet, *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*.

[350] M. Prashad, D. Har, B. Hu, H.-Y. Kim, M. J. Girgis, A. Chaudhary, O. Repič, T. J. Blacklock, W. Marterer, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 330–340.

[351] S. Zhang, C. Cao, W. Guo, Y. Zhang, M. Sun, W. Yang, L. He, Q. Huang, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2022**, *61*, 17017–17026.

[352] A. Gansäuer, S. Hildebrandt, A. Michelmann, T. Dahmen, D. von Laufenberg, C. Kube, G. D. Fianu, R. A. Flowers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7003–7006.

[353] J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687–2688.

[354] F. Ortega, E. Velez, R. Somanathan, *J. Chem. Educ.* **1996**, *73*, A26.

9. Kurzzusammenfassung

Stichworte: Organometallchemie, Titanocene, Stereochemie, Radikalchemie, Ti^{III}-Katalyse, Nachhaltigkeit

Im ersten Teil dieser Arbeit wird ein neues Konzept für die Synthese von enantiomerenreinen Titanocenen vorgestellt. Dabei wird die Rotation um die (C_5H_4R)-Ti-Achse ausgenutzt, welche eigentlich die schnelle Racemisierung der Komplexe nach sich zieht. Sterisch anspruchsvolle Gegenionen verhindern diese Rotation allerdings vollständig. Achirale Komplexe können so in einem simplen Schritt durch die Einführung der kommerziell erhältlichen enantiomerenreinen Camphersulfonsäure desymmetrisiert werden. In Abhängigkeit des verwendeten Sulfonsäure-Enantiomers entsteht so ein enantiomerenreines planar chirales Titanocen. Umfangreiche Analytik der Titanocene und den gebildeten Komplexen durch NMR-Spektroskopie, Einkristallstrukturanalyse und DFT-Berechnungen bestätigt dieses Konzept eindeutig. Der selektivitätsbestimmende Schritt der Bildung dieser chiralen Titanocene ist ermittelt worden und außerdem konnte die Auswirkung der verschiedenen Cp-Substituenten auf die absolute Konfiguration der Komplexe geklärt werden. Der höhere Substitutionsgrad am α-Kohlenstoff des Cp-Substituenten ist entscheidend für die absolute Konfiguration des Titanzentrums.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der titanocenkatalysierten Arylierung und der Stoffgruppe der Quinazolinone und Dihydroquinazolinone. Die Nachfrage nach diesen Substanzklassen steigt aufgrund ihrer vielversprechenden biologischen Aktivitäten kontinuierlich und ist Ansporn für die Entwicklung simpler und nachhaltiger Synthesemethoden. Die atomökonomische, titanocenkatalysierte Arylierung zur Umlagerung von Epoxiden erweist sich dabei als besonders geeigneter Ansatz. Sie ermöglicht nicht nur eine Erweiterung des Anwendungsbereichs dieser Methodik, sondern erlaubt zugleich das Ausloten der Grenzen der Titanocenchemie und die Erschließung einer neuen Strukturklasse. Anfängliche Ungereimtheiten konnten geklärt werden und der bisher ungewöhnliche Reaktionsablauf durch geschickte Screeningreaktionen aufgeklärt und so der Zugang zu wertvollen Dihydroquinazolinon-Motiven ermöglicht werden. Die gewonnenen Erkenntnisse über die jeweiligen Reaktionspartner wurden zur Anpassung der Reaktionsbedingungen genutzt und so ein stimmiger neuartiger Katalysezyklus postuliert. NMR-Studien geben Aufschluss über das bevorzugt gebildete Diastereomer der Zyklisierung und mehrere tolerierte Substitutionsmuster und die Möglichkeit weiterer Funktionalisierungen deuten mögliche Anwendungen bei der Synthese von Arzneimitteln an. Die Forschung innerhalb dieser Arbeit kann somit in Zukunft als Grundstein für die Weiterentwicklung dieses Systems genutzt werden.

9. Abstract

Keywords: organometallic chemistry, titanocenes, stereochemistry, radicals, Ti^{III}-catalysis, sustainability

In the first part of this work, a new concept for the synthesis of enantiomerically pure titanocenes is presented. This approach utilizes the rotation around the (C_5H_4R)-Ti axis, which typically leads to rapid racemization of the complexes. However, sterically demanding counterions rise the energy barriers drastically and therefore completely prevent the rotation. As a result, achiral complexes can be desymmetrized in a simple step by introducing commercially available enantiomerically pure camphorsulfonic acid, thereby generating an enantiomerically pure, planar chiral titanocene. The absolute conformation of the complex depends on the enantiomer of the sulfonic acid. Extensive analysis of the titanocenes and the resulting complexes by NMR-spectroscopy, X-ray crystallography and DFT calculations confirms this concept undoubtedly. The selectivity-determining step in the formation of these chiral titanocenes has been identified and the influence of various Cp substituents on the absolute configuration of the complexes has also been elucidated. A higher degree of substitution at the α-carbon of the Cp substituent is decisive for the absolute configuration at the titanium center.

The second part of this thesis deals with the well-known titanocene-catalyzed arylation and the compound classes of quinazolinones and dihydroquinazolinones. The demand for these compound classes continues to rise due to their promising biological activities, providing motivation for the development of simple and sustainable synthetic methods. The atom-economical, titanocene-catalyzed arylation leading to the rearrangement of epoxides proves to be a particularly suitable approach. It not only allows for the expansion of the applicability of this methodology but also enables the exploration of the limits of titanocene chemistry and the access to a new structural class. Initial inconsistencies could be resolved and the previously unusual reaction pathway was clarified through strategic screening reactions, thereby enabling access to valuable dihydroquinazolinone motifs. A novel catalytic cycle is proposed and NMR-studies provide information about the preferentially formed diastereomer in the cyclization. Several tolerated substitution patterns as well as the possibility of further functionalization suggest potential applications in the synthesis of pharmaceuticals. The research conducted in this work can thus serve as a foundation for the further development of this catalytic system.

10. Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei *Prof. Dr. Andreas Gansäuer* für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, das entgegengebrachte Vertrauen und die stetige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit bedanken. Ebenso danke ich *Prof. Dr. Sigurd Höger* für die freundliche Übernahme der Zweitkorrektur sowie *Prof. Dr. Thomas Bredow* und *Prof. Dr. Matthias Wüst* für ihren wertvollen Beitrag als weitere Mitglieder meiner Promotionskommission.

Für die Durchführung zahlreicher NMR-spektroskopischer, massenspektrometrischer Untersuchungen sowie Einkristallstrukturanalysen gilt mein Dank den Mitarbeitenden der *analytischen Abteilung*.

Ein ganz besonderer Dank geht an *Tim*, der mich seit der Betreuung meiner Bachelorarbeit über die Masterarbeit im Labor und darüber hinaus mit einzigartiger (chemischer) Unterstützung begleitet hat. *Sergei* als langjähriger Arbeitskollege und bester Bier-Pong-Partner, sowie *Niklas* und *Harie* danke ich für die unvergesslichen Urlaube und gemeinsamen Erlebnisse.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei *Thomas*, *Chris* und *Niklas* für das Korrekturlesen dieser Arbeit sowie bei *Tim*, *Hendrik*, *Tobi*, *Thomas* und *Konstantin* für die angenehme Zusammenarbeit in unseren verschiedenen Projekten.

Ein großes Dankeschön auch an meine 2nd Lab-Kollegen *Grigoriy*, *Daniel*, *Michael*, *Chris* und *Thomas* für die harmonische Zeit im besten Labor. *Sebastian* und *Niklas* danke ich für viele spannende (chemische) Diskussionen – und noch vielversprechendere Ideen. Danke an *Jonathan*, *Gregor*, *Dan, Nick* und *Anika* für viele lustige Tee- und Kaffeepausen. Danke auch an die beste Gattermann-Co-Assistentin *Kathi*.

Ihr alle seid mir in dieser Zeit so unfassbar ans Herz gewachsen und habt maßgeblich dazu beigetragen, dass ich mich hier so wohlgefühlt habe.

Auch bei allen weiteren aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des *Arbeitskreises* möchte ich mich herzlich für die offene Aufnahme, die familiäre Arbeitsatmosphäre und einzigartige Zeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner *Familie*, vor allem meinem *Papa*, für die bedingungslose Unterstützung in jeglicher Hinsicht während meines gesamten Studiums und der Promotion.

Und zu guter Letzt: *Meine Freunde* – ihr seid großartig! Ohne euch wäre ich heute nicht da, wo ich bin.

Vielen lieben Dank!