

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Studien zur molekularen Evolution
anhand eines präbiotisch plausiblen Katalysatorsystems

Identifikation, Aktivitäts- und Selektivitätsuntersuchungen von Organo- und
Photoredoxkatalysatoren

und

Etablierung und mechanistische Analyse einer neuartigen, lichtinduzierten
C-C-Bindungsknüpfungsreaktion

Elina Hagelskamp (geb. Fuks)

aus

Moskau, Russische Föderation

2020

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn **Prof. Dr. Oliver Trapp** betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den30.11.2020.....

.....
(Elina Hagelskamp)

Dissertation eingereicht am ____13.10.2020____

1. Gutachterin / 1. Gutachter: Prof. Dr. Oliver Trapp

2. Gutachterin / 2. Gutachter: PD Dr. Armin R. Ofial

Mündliche Prüfung am _____25.11.2020_____

Für meine Familie.

Publikationen

Elina Fuks, Laura Huber, Thea Schinkel, Oliver Trapp

Investigation of Straightforward, Photoinduced Alkylations of Electron-Rich Heterocompounds with Electron-Deficient Alkyl Bromides in the Sole Presence of 2,6-Lutidine, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, akzeptiertes Manuskript.

Anna C. Closs, Elina Fuks, Maximilian Bechtel, Oliver Trapp,

Prebiotically Plausible Organocatalysts Enabling a Selective Photoredox α -Alkylation of Aldehydes on the Early Earth, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 10702–10706.

Posterpräsentationen

Science of Early Life, Conference, November 2019, Kloster Seeon

Direct α -methylenation of aldehydes mediated by a dimethoxymethane-derived pyridinium salt.

Emergence of Life Summer School, Juni 2019, Regensburg

NMR kinetics measurements of novel organocatalysts in the photoinduced α -alkylation reaction of aldehydes.

Molecular Origins of Life, CAS Conference, Oktober 2018, München

Probing mechanisms of chirality amplifications by experiments and multi-scale modeling.

Vorträge

CRC 235 Emergence Retreat, Februar 2019, Brixen

Probing mechanisms of chirality amplifications by experiments and multi-scale modeling.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Kurzfassung.....	VI
Abstract	VIII
1 Einleitung	1
2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven	3
2.1 Kenntnisstand	3
2.1.1 Einführung in „Origin of Life“	3
2.1.2 Hypothesen zur Lokalisation der Lebensentwicklung.....	4
2.1.3 „Nukleinsäure-Welt“-Hypothese	6
2.1.4 „Metabolismus-Zuerst“-Hypothese	12
2.1.5 Plausibilisierungsansätze für die Entstehung der Homochiralität	13
2.2 Zielsetzung	15
2.3 Ergebnisse und Diskussion	16
2.3.1 Substituierte Thiazolidine als potentielle Organokatalysatoren.....	16
2.3.2 Stoffklasse der <i>N</i> -Methyl-Imidazolidinone in der Photoredoxkatalyse	20
2.3.3 Stoffklasse der Imidazolidin-4-thione	25
2.4 Zusammenfassung	37
3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung	39
3.1 Kenntnisstand	39
3.1.1 Grundlegende Mechanismen der Photochemie	39
3.1.2 Historische Entwicklung der organischen Photoredoxchemie.....	41
3.1.3 Lichtvermittelte Aktivierungsmodi von organischen Substraten.....	42
3.2 Zielsetzung	47
3.3 Ergebnisse und Diskussion	48
3.3.1 Untersuchung des sterischen Einflusses von 2,6-Lutidin-Derivaten.....	48
3.3.2 Pyridiniumsalze als potentielle Intermediate der Photoreaktion	49
3.3.3 Beteiligung des 2,6-Lutidins an farbigen EDA-Komplexen	54
3.3.4 Substratstudie der EDA-Komplex-Aktivierung	57
3.3.5 Mechanistische Studien	60
3.3.6 Postulierter Reaktionsmechanismus.....	63
3.3.7 Diethylbrommalonat als Substrat in der Photoreaktion	64
3.4 Zusammenfassung	67
4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden.....	69
4.1 Kenntnisstand	69

4.1.1	H-Brücken-Aktivierung	69
4.1.2	Gegenion-Aktivierung.....	71
4.1.3	Carben-Aktivierung.....	72
4.1.4	Amin-vermittelte Aktivierung.....	74
4.1.5	Strategien zur organokatalytischen α -Methylierung von Aldehyden	81
4.2	Zielsetzung	82
4.3	Ergebnisse und Diskussion.....	84
4.3.1	Design und Synthese Thiazolidin-basierter Carbene.....	84
4.3.2	Asymmetrische, organokatalytische α -Methylierung von Carbonylen.....	91
4.4	Zusammenfassung	101
5	Zusammenfassung und Ausblick	103
6	Experimentalteil	110
6.1	Allgemeine Informationen.....	110
6.1.1	Materialien	110
6.1.2	Analytik.....	110
6.2	Experimenteller Teil zu Kapitel 2	111
6.2.1	Synthese von Thiazolidinen 1	111
6.2.2	Katalyse der Aldolreaktion	115
6.2.3	Synthese von <i>N</i> -Methyl-Imidazolidinonen	117
6.2.4	Photoredoxkatalyse mit Diethylbrommalonat.....	123
6.2.5	Photoredoxkatalyse mit Bromacetonitril	126
6.2.6	Kinetische Studien zur lichtinduzierten α -Cyanomethylierung von Propanal	130
6.3	Experimenteller Teil zu Kapitel 3	134
6.3.1	Spektroskopische Analysemethoden	134
6.3.2	Synthese von Pyridiniumsalzen	135
6.3.3	Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 2,6-Lutidinderivaten.....	139
6.3.4	Substratstudie der lichtinduzierten C-C-Bindungsknüpfung	141
6.4	Experimenteller Teil zu Kapitel 4	154
6.4.1	Synthese von Thiazolidinen 47	154
6.4.2	Synthese von Thiazolinsalzen 48	158
6.4.3	Synthese von Thiazolidinthionen 49	160
6.4.4	α -Methylierung von Carbonylen	162
6.4.5	Organokatalytische α -Methylierung von Carbonylen	164
6.5	Kristallographische Daten.....	178
6.5.1	Verbindung 28f	178
6.5.2	Verbindung 36j-2	179

6.5.3	Verbindung 38	180
7	Danksagung.....	181
8	Literaturverzeichnis	183

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Alk	Alkyl
Äq.	Äquivalent
BINOL	2,2'-Biphenol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
DC	Dünnschichtchromatografie
DCM	Dichloromethan
d. h.	das heißt
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMTC	5,5'-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
<i>dv</i>	Diastereomerenverhältnis
EDA Komplex	Elektronen-Donor-Akzeptor Komplex
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (engl. <i>enantiomeric excess</i>)
Et	Ethyl
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gas Chromatographie
HFIP	Hexafluorisopropanol
HOMO	das höchste besetzte Molekülorbital (engl. <i>highest occupied molecular orbital</i>)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. <i>high performance liquid chromatography</i>)
HR-EI	hochauflösende Elektronenstoß-Ionisation (engl. <i>high resolution electron impact ionisation</i>)
HR-ESI	hochauflösende Elektrosprayionisation (engl. <i>high resolution electron spray ionisation</i>)
Hz	Hertz
<i>i</i> Pr	Isopropyl

LDA	Lithiumdiisopropylamid
LUMO	das niedrigste unbesetzte Molekülorbital (engl. <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
M	molar
Me	Methyl
min	Minute(n)
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
NBS	2-Nitrobenzoesäure
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
ppm	ein Millionstel (engl. <i>parts per million</i>)
R_F	Retentionsfaktor
s	Sekunde(n)
SOMO	ein einfach besetztes Molekülorbital (engl. <i>singly occupied molecular orbital</i>)
t	Retentionszeit
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TPP	5,10,15,20-Tetraphenyl-21 <i>H</i> ,23 <i>H</i> -porphyrin
z. B.	zum Beispiel

Kurzfassung

Im Fokus der Erforschung des „Ursprung des Lebens“ stehen Mechanismen zur Darstellung eines sich selbst-erhaltenden Systems ausgehend von primitiven Molekülbausteinen unter präbiotisch plausiblen Rahmenbedingungen. Dabei wird ein gradueller Prozess der Komplexitätssteigerung angenommen, welcher die Polymerisation von präbiotischen Molekülen, sowie die Assemblierung der resultierenden Polymere zu einem interaktiven Netzwerk im Bereich des Metabolismus und der Replikation umfasst. Aufgrund der Vielzahl möglicher Reaktionstypen und Reaktionsprodukte sind für den Existenz Erfolg des Systems effektive Selektionsvorgänge entlang der Synthesepfade von zentraler Bedeutung. Auf molekularer Ebene könnte eine Selektion sowohl in Bezug auf die chemische Ausbeute als auch auf die Enantioselektivität möglich sein. Das Phänomen der Homochiralität von proteinogenen Aminosäuren sowie natürlichen Zuckern verdeutlicht die Wirkmächtigkeit der stattgefundenen Selektionsprozesse und bildet zugleich eine der Kernfragen des interdisziplinären Forschungsgebiets „Ursprung des Lebens“.

Die vorliegende Dissertation beschreibt eine Herangehensweise zu einem chiralen, präbiotisch plausiblen Katalysatorsystem, das fähig ist, seine eigenen Bestandteile zu modifizieren und sich somit im Laufe der Generationen zu optimieren. Die Entwicklung eines solchen sich selbst-amplifizierenden Systems wurde mit dem Ziel verfolgt, Erkenntnisse zum Ursprung der Homochiralität bei natürlich vorkommenden Biomolekülen zu gewinnen.

Das zweite Kapitel dieser Arbeit befasst sich mit der Synthese potentieller Organokatalysatoren, die durch Ringschlussreaktionen aus Aminosäurederivaten und Aldehyden zugänglich sind. Durch Einsatz dieser Katalysatoren in asymmetrischen α -Alkylierungsreaktionen von Aldehyden und der Bestimmung der chiralen Eigenschaften der entstandenen Produkte wurden wirksame funktionelle Gruppen für die Optimierung der Reaktionsparameter identifiziert. Alkyl-substituierte Imidazolidin-4-thione wurden im Rahmen der von MACMILLAN beschriebenen lichtinduzierten α -Funktionalisierung als präbiotisch plausible Analoga der MacMillan-Katalysatoren ermittelt. Untersuchungen zur Stabilität dieser schwefelhaltigen Heterozyklen, die von A. C. CLOSS durchgeführt wurden, zeigten die Möglichkeit des Generationswechsels infolge des Einbaus verzweigter anstelle von linearen Aldehyde auf. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden in dieser Arbeit die Kinetik und Enantioselektivität der α -Cyanomethylierung von Aldehyden mit unterschiedlichen Katalysator-Derivaten mit Hilfe zeitaufgelöster *in situ* NMR-Messungen und chiraler gaschromatographischer Analysen untersucht. Messbare Unterschiede der Reaktionsraten und der Enantiomerenüberschüsse bei Verwendung verschiedener Vertreter der Katalysatorfamilie, unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Bildungswahrscheinlichkeiten einzelner Isomere, belegen die Existenz von Selektionsprozessen. Aufgrund der Inkompatibilität der neu eingeführten Funktionalität von Katalyseprodukten in der Synthese des Imidazolidin-4-thion-Rückgrats, war mit dem beschriebenen System jedoch keine Teilnahme an einem Evolutionszyklus möglich. Um die katalytische Funktion solcher Struktur motive auf der frühzeitlichen Erde weiter zu plausibilisieren, wurden die einzelnen Reaktionskomponenten an das präbiotische Szenario angepasst. Dabei wurde ein neuartiger lichtinduzierter Aktivierungsmechanismus von elektronenarmen Alkylbromiden gefunden, welcher in Abwesenheit externer Photosensibilisatoren wirksam war.

Das darauffolgende Kapitel behandelt die detaillierte mechanistische Untersuchung der neuartigen Photoreaktion. Durch gezielte Einflussnahme auf die sterischen und elektronischen Eigenschaften von 2,6-disubstituierten Pyridinen wurde ein Effekt auf die chemische Ausbeute des alkylierten Aldehyds beobachtet und damit eine Beteiligung der Pyridinderivate am lichtabhängigen Schlüsselschritt

erkannt. Anhand UV-Vis- und NMR-spektroskopischer Analysen wurde ein EDA-Komplex, gebildet aus dem Alkylbromid und 2,6-Lutidin, als die zentrale lichtaktive Spezies ermittelt. Mit der Bestimmung der Quantenausbeute wurde ein effektiver Radikalkettenmechanismus ausgeschlossen. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen sowie der hier gewonnenen Kristallstruktur eines vergleichbaren Charge-Transfer-Komplexes wurde ein Mechanismus postuliert, der mit allen experimentellen Befunden vereinbar ist. Die erfolgreiche Übertragung der Reaktionsbedingungen auf eine Bandbreite von Nukleophilen belegt das Vorliegen eines generellen Aktivierungsmechanismus und ermöglicht die zukünftige breite Anwendung der hier beschriebenen Photoreaktion zur metallfreien C-C-Bindungsknüpfung in der synthetischen organischen Chemie.

Das vierte Kapitel knüpft an die Thematik des zweiten Kapitels an und beschreibt die Synthese von präbiotisch plausiblen Carbenkatalysatoren mit dem Ziel der alternativen Aktivierung von Aldehyden durch Umpolung. Es werden drei Herangehensweisen zur Darstellung des gesättigten Thiazolidin-Carbens diskutiert, die auf der Deprotonierung, Thermolyse oder Reduktion des Heterozyklus basieren. Ergänzend zu den Studien an Imidazolidin-4-thionen des zweiten Kapitels wird ein neuartiger Zugang zu chiralen α -methylierten Aldehyden vorgestellt. Der Einsatz Aldehyd-abgeleiteter Katalysatoren in den Modifizierungsprozess derselben Aldehyde, sodass geeignete Bausteine für die nächste Katalysatorgeneration geschaffen werden, bildet das letzte fehlende Glied für die Realisierung eines molekularen Evolutionszyklus. Der synthetische Ansatz basierte auf einer zweistufigen Reaktionssequenz, welche in die säurekatalysierte Methylierung sowie die anschließende organokatalytische Hydrierung unterteilt war. Mit Imidazolidin-4-thion-Katalysatoren wurde keine Stereokontrolle unter den getesteten Bedingungen erreicht. Hingegen konnte im Rahmen einer umfassenden Optimierungsstudie von Reaktionsbedingungen, Additiven und Organokatalysatoren für den Jørgensen-Hayashi-Katalysator eine Balance gegenläufiger Katalyseparameter, d. h. der chemischen Ausbeute und der Enantioselektivität, erzielt werden. Mit dem hier vorgestellten katalytischen Protokoll, das die Darstellung von chiralen, nicht-modifizierten Reaktionsprodukten ermöglicht, wurde erstmals eine Lösungsstrategie für die direkte, organokatalytische α -Methylierung von Aldehyden aufgezeigt.

Abstract

Research in the field of "origin of life" focusses on the formation mechanisms of a self-sustaining system based on primitive molecular building blocks under prebiotically plausible conditions. A gradual process of increasing complexity is assumed, which includes the polymerization of prebiotic molecules and the assembly of the resulting polymers into an interactive network in the field of metabolism and replication. Due to the variety of possible reaction types and reaction products, effective selection processes along the synthesis paths are of central importance for the success of the system. At the molecular level, selection could be possible both in terms of chemical yield and enantioselectivity. The phenomenon of the homochirality of proteinogenic amino acids and natural sugars illustrates the effectiveness of the selection processes that have taken place and is also one of the core questions of the interdisciplinary research area "origin of life".

The present dissertation describes an approach to a chiral, prebiotically plausible catalyst system that is capable of modifying its own components and thus optimizing itself over the course of generations. The development of such a self-amplifying system was pursued with the aim of gaining insights into the origin of homochirality in naturally occurring biomolecules.

Chapter 2 deals with the synthesis of potential organocatalysts accessible by ring-closure reactions from amino acid derivatives and aldehydes. By using these catalysts in asymmetric α -alkylation reactions of aldehydes and by determining the chiral properties of the resulting products, effective functional groups for the optimization of reaction parameters were found. Alkyl-substituted imidazolidine-4-thiones were identified as prebiotically plausible analogues of MacMillan-catalysts in the light-induced α -functionalization described by MACMILLAN. Stability studies of these sulfur-containing heterocycles performed by A. C. CLOSS showed the possibility of a generation change due to the incorporation of branched aldehydes instead of linear ones. Based on these results, the present work deals with kinetics and enantioselectivity of the α -cyanomethylation of aldehydes with different catalyst derivatives, which were determined by time-resolved *in situ* NMR measurements or chiral GC analysis. Measurable differences of reaction rates and of enantiomeric excesses, when using different representatives of the catalyst family and the different formation probability of individual catalyst isomers proved the existence of selection processes. However, due to the incompatibility of the newly introduced nitrile-functionality of catalyst products with the synthesis of the imidazolidine-4-thione backbone, the described system was not capable of participating in the first amplification step. To further plausibilize the catalytic function of such structural motifs on primitive earth, the individual reaction components were adapted to the prebiotic scenario. A novel, light-induced activation mechanism of electron-deficient alkyl bromides was found, which operated in the absence of external photosensitizers.

The following chapter deals with the mechanistic investigation of the novel photoreaction. By influencing the steric and electronic properties of 2,6-disubstituted pyridines, an effect on the chemical yield of the alkylated aldehyde was observed and thus the participation of pyridine derivatives in the light-dependent key step was recognized. Using various UV-Vis- and NMR-spectroscopic analyses, an EDA complex formed from the alkyl bromide and 2,6-lutidine was identified as the central light-active species. By determining the quantum yield, an effective radical chain mechanism could be excluded. Based on the obtained findings and the crystal structure of a comparable, isolated charge-transfer complex, a mechanism was postulated that is compatible with all experimental observations. The successful transfer of reaction conditions to a broad range of nucleophiles confirms the existence of a general activation mechanism and enables the prospective broad application of the photoreaction described herein for metal-free C-C-bond formation in synthetic organic chemistry.

Chapter 4 connects to the topic of chapter 2 and describes the synthesis of prebiotic plausible carbene precursors with the aim to establish a further activation mode of aldehydes by umpolung. Three approaches for the formation of a saturated thiazolidine carbene, based on deprotonation, thermolysis or reduction, are discussed.

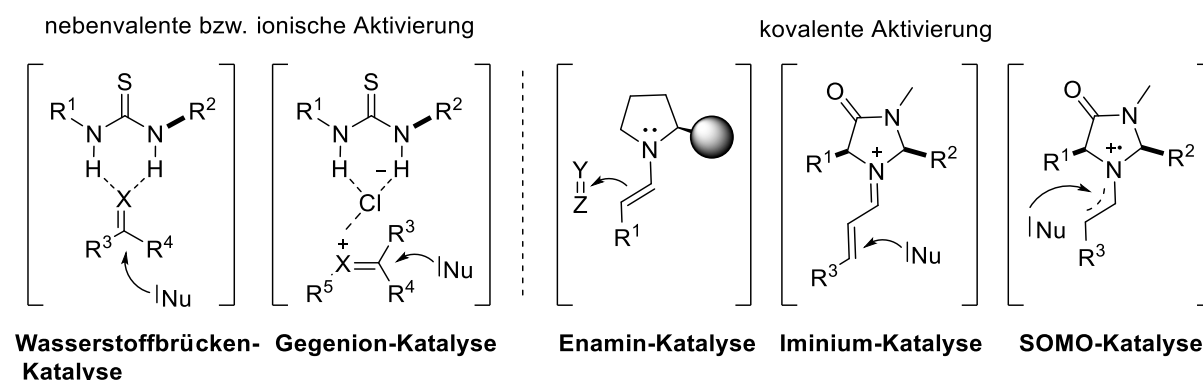
In addition, a novel approach to chiral α -methylated aldehydes is presented to supplement the studies on imidazolidine-4-thione catalysts of chapter 2. The integration of aldehyde-derived catalysts into the modification process of the same aldehydes, so that suitable building blocks for the next catalyst generation are created, was the last missing link for the realization of a molecular evolution cycle. The synthetic approach was based on a two-stage reaction sequence, consisting of acid-catalyzed methylation and subsequent organocatalytic hydrogenation. With imidazolidine-4-thione catalysts stereocontrol could not be achieved under the tested conditions. In contrast, a balance of opposite catalytic parameters, i. e. chemical yield and enantioselectivity, could be realized for the Jørgensen-Hayashi-catalyst within optimization studies of reaction conditions, additives and organocatalysts. With the novel catalytic protocol, which enables the synthesis of chiral, non-modified reaction products, a solution strategy for the direct, organocatalytic α -methylation of aldehydes was disclosed.

1 Einleitung

Die Wurzeln der katalytischen Prozesse, die von Menschen genutzt oder entwickelt wurden, lassen sich nicht auf ein festes Ereignis datieren, sondern gehen auf eine Reihe nicht dokumentierter Fortschritte der Zivilisation zurück. So wurden beispielsweise im 16. und 17. Jahrhundert mehrere katalytische Verfahren, ohne als solche wahrgenommen zu werden, täglich bei der Alkoholvergärung und bei der Herstellung von Essig und Seife angewendet.¹

Erst im Jahr 1836 erkannte BERZELIUS bei diesen als „Katalyse“ bezeichneten Vorgängen das Mitwirken eines zusätzlichen Stoffes, der während der Reaktion nicht verbraucht wurde. Über 50 Jahre später formulierte OSTWALD eine moderne, physikalisch-chemische Definition des Katalysators, welche die Beschleunigung einer chemischen Reaktion ohne Veränderung des thermodynamischen Gleichgewichts umfasst.² Für seine grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiet wurde er 1909 mit einem Nobelpreis ausgezeichnet. Im Jahr 1928 wurde der Begriff „organischer Katalysator“ von LANGENBECK eingeführt, um Stoffe mit enzymatischer Wirkung einordnen zu können.³ So erwähnt er beispielsweise die katalytische Wirkung von Cyanidionen in der Benzoin-Addition aus Benzaldehyd.⁴

Die Geburtsstunde der enantioselektiven Organokatalyse fand um die Jahrtausendwende statt, als diese zum eigenständigen Konzept neben Enzym- und Metallkatalyse erklärt wurde.^{5,6} Angefangen mit der asymmetrischen Epoxidierung von Alkenen durch chirale Ketone,⁷ wurde erstmals das Potential einfacher Moleküle in der präparativen Synthese aufgezeigt. Zu den Pionieren zählen insbesondere JACOBSEN und COREY, die unabhängig voneinander über die erfolgreiche Darstellung von α -Aminonitrilen mittels der Wasserstoffbrücken-vermittelten Katalyse berichteten.⁸ Zuvor herrschte die generelle Meinung, dass die Stärke von Wasserstoffbrücken unzureichend für eine gezielte Ausrichtung von Substraten sei.⁵ Der Durchbruch der asymmetrischen Organokatalyse gelang im Jahr 2000 mit den Publikationen zur Prolin-basierten Enaminkatalyse von LIST sowie der Iminiumkatalyse von MACMILLAN.⁹ Der nach wie vor anhaltende Aufwärtstrend ist auf die einfache und meist kostengünstige Darstellung der Organokatalysatoren, ihre leichte Handhabung unter atmosphärischen Bedingungen, als auch auf die weitgehend atoxischen Eigenschaften zurückzuführen. Kürzlich wurde in der anspruchsvollen Mukaiyama Aldol-Reaktion die Notwendigkeit einer hohen Katalysatormenge von 20-30 % umgangen,¹⁰ womit der Einsatz des Konzeptes für industrielle Prozesse geebnet ist.



Schema 1-1: Die Hauptmodi der asymmetrischen Organokatalyse basierend auf nebervalenter und ionischer, sowie kovalenter Aktivierungen. R¹-R⁵ sind Alkyl- oder Arylreste und X steht für O- und N-, Y und Z für C-,N-,O- und S-Atom. Nu = Nukleophil. Angepasst aus [5].

1 Einleitung

Über die Zeit haben sich fünf Hauptmechanismen für asymmetrische Transformationen in der Organokatalyse herauskristallisiert, welche sich auf eine große Bandbreite von Reaktionen übertragen lassen. Hierzu zählen die Wasserstoffbrücken-, die Gegenion-, die Enamin-, die Iminium- und die SOMO-Aktivierung, die in Schema 1-1 dargestellt sind.¹¹ Während die Stereoinduktion bei den ersten beiden Modi auf der Ausbildung von nebervalenten bzw. ionischen Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Substrat beruht, stellen kovalente Zwischenprodukte die Schlüsselstruktur in den übrigen Aktivierungen dar.

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

2.1 Kenntnisstand

2.1.1 Einführung in „Origin of Life“

Die rasante Entwicklung der Technologie seit dem Ende des 20. Jahrhunderts hat im industriellen, privaten und wissenschaftlichen Bereich große Fortschritte erzielt. Somit hat sie zu unserem tiefen Verständnis der Umwelt, unseres Seins und der Lebewesen, die uns umgeben, beigetragen. Die menschliche Neugier reicht jedoch über den Planeten Erde hinaus, weshalb die Erforschung des Universums durch den ersten Pionierflug ins All 1961 von GAGARIN und die Mondlandung 1969 von ARMSTRONG aus nächster Nähe begann. Die Frage nach der Existenz von lebensfreundlichen Exoplaneten und extraterrestrischen Lebensformen ist nach wie vor offen und lässt sich mit modernsten Raumfahrzeugen mit einer Reichweite bis zu den Nachbarplaneten nicht beantworten.¹² Hingegen könnte das sich noch im Bau befindliche ELT-Teleskop (engl. *Extremely Large Telescope*), direkt von der Erde aus einen Aufschluss über die Atmosphäre und Biosignaturen entfernter Planeten geben. Dieses Teleskop wird mit hochauflösenden Instrumenten zur IR-Spektroskopie und Bildgebung ausgestattet.¹³ Durch die Vermessung des von einem Planeten reflektierten Lichts eines nahen Sterns könnten beispielsweise Sauerstoff- und Methankonzentration bestimmt werden, deren gleichzeitige Existenz auf das Vorhandensein eines Metabolismus hindeutet. In Abwesenheit von biologischen Stoffwechselfvorgängen wird das vorhandene Methan vollständig durch Sauerstoff verbrannt und nicht mehr nachgebildet.¹⁴ Weiterhin lassen sich durch die Analyse von Transmissionspektren Schlussfolgerungen über die atmosphärische Zusammensetzung, wie z. B. das Vorkommen von Wasser, ableiten.¹⁵ Letztendlich liefert die Untersuchung der zirkulären Polarisation dieses Lichts Hinweise auf die Anwesenheit von Pflanzen, die aufgrund des eingebauten/potentiell vorhandenen Chlorophylls Zirkulardichroismus zeigen (d.h. eine Anisotropie bezüglich der Absorption des polarisierten Lichts).¹⁶

Der Nachweis einzelner lebenswichtiger, organischer Moleküle auf Exoplaneten reicht jedoch nicht aus, um auf Lebensformen zu schließen. Zur Identifizierung von Faktoren, die für die Entstehung des Lebens notwendig sind bzw. auf der primitiven Erde vorhanden waren, hat sich ein interdisziplinäres Forschungsgebiet mit dem Titel „Origin of Life“ etabliert. Der chemische Beitrag konzentriert sich auf der präbiotische Synthese von Zellenbestandteilen, welche essentiell für Metabolismus, Informationsübertragung und Zellteilung sind. Als „heiliger Gral“ in diesem Gebiet gilt die Zusammenführung aller Teilkomponenten zu einem autarken chemischen System, welches die Darwinische Evolution durchlaufen kann.¹⁷ Diese Definition impliziert eine Energieaufnahme und -umwandlung aus der Umwelt zur Selbsterhaltung und Fortpflanzung. Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts kam die Vorstellung auf, dass die Darstellung von Lebensformen aus einfachen Molekülen möglich wäre, wenn geeignete Reaktionsbedingungen herrschen.¹⁸ Tatsächlich gelang MILLER und UREY die Synthese von wichtigen Biomolekülen wie Harnstoff und proteinogener Aminosäuren durch elektrische Entladungen von Wasserdampf und Gasgemischen. Diese "Ursuppen"-Strategie, bei der Reaktionsgemische bestimmten Reaktionsbedingungen unterworfen und anschließend auf die Bildung von Biomolekülen untersucht werden, erscheint plausibel. Allerdings sind die so gewonnenen Produktmischungen aufgrund der Fülle an organischen Substanzen äußerst schwer zu analysieren. Der alternative "Bottom-up"-Ansatz geht ebenfalls von einfachen organischen Molekülen aus, beschränkt sich aber auf eine kleine Auswahl reaktiver Substrate. Umgekehrt kann beim "Top-down"-Ansatz die Komplexität von existierenden Organismen herabgesetzt werden, um zu möglichst primitiven und präbiotisch plausiblen Zellen zu gelangen. HUTCHISSON III ist es durch diese Vorgehensweise gelungen, ein bakterielles Genom auf eine Anzahl von nur 531 Kilobasen zu

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

reduzieren und gleichzeitig die Lebensfunktionen zu erhalten.¹⁹ Aber selbst das vereinfachte synthetische Bakterium ist chemisch hochkomplex und weit von der angestrebten Gestalt des Einzellers entfernt. Statt von Bakterien auszugehen, könnte die Einbeziehung der Genomanalyse unseres letzten universellen und gemeinsamen Urvorfahren (LUCA, engl. *Last Universal Common Ancestor*) neue Erkenntnisse über die chemische Entwicklung und Zusammensetzung von Zellkomponenten bringen.²⁰

Die Schwierigkeit, mögliche Reaktionswege auf der jungen Erde zu postulieren, resultiert aus der langen Zeitspanne von mehreren hundert Millionen Jahren zwischen den einzelnen Entwicklungsstadien. Dazu zählen die Entstehung der Erde, die Bildung der Atmosphäre und einfacher organischer Moleküle sowie deren Zusammensetzung zu Polymeren und zur Urzelle (Abb. 2-1).²¹

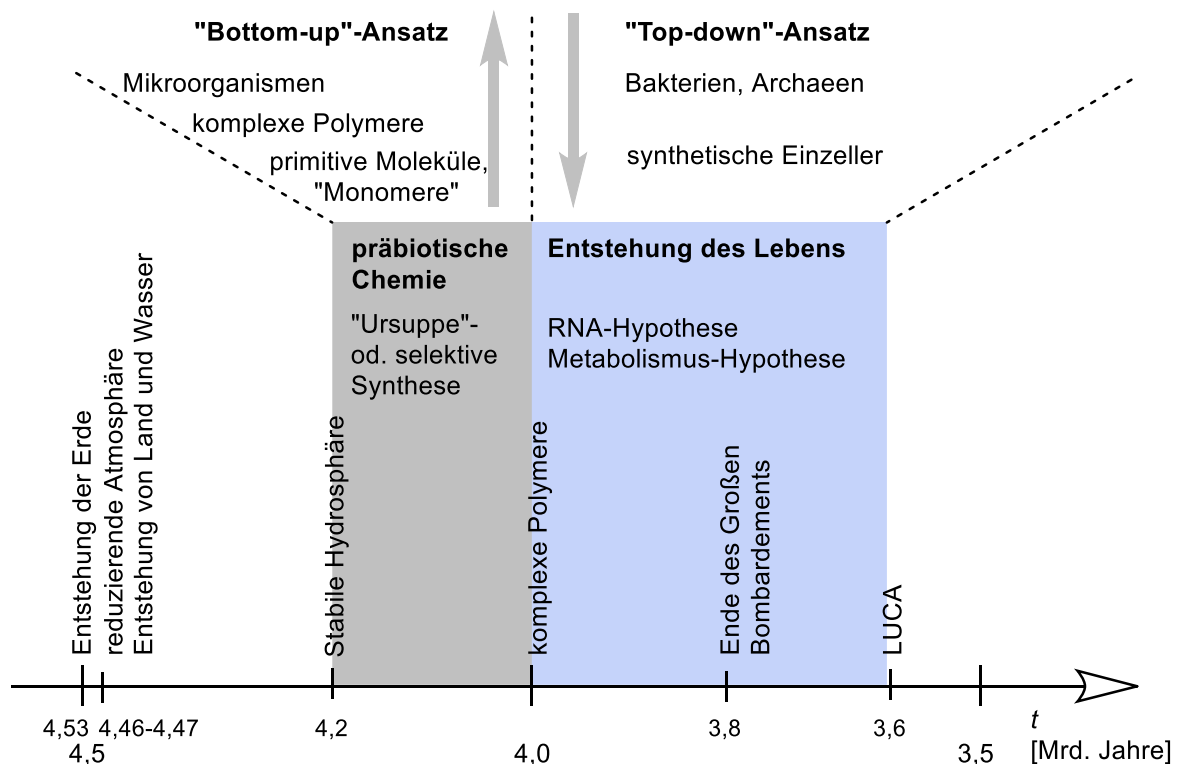


Abbildung 2-1: Zeitachse mit postulierten Entwicklungsschritten auf der primitiven Erde. Im „Bottom-up“-Ansatz wird die Bildung erster Mikroorganismen aus einfachen organischen Molekülen angestrebt. Der „Top-down“-Ansatz basiert auf der Reduktion der Komplexität gegenwärtiger Einzeller wie z. B. Bakterien, bis hin zu einer primitiven Lebensform.

Die Gemeinsamkeit der genannten Ansätze besteht in der Berücksichtigung der Uratmosphäre und der astrophysikalischen Ereignisse sowie in der Einordnung der vorgeschlagenen Mechanismen in ein mögliches geochemisches Szenario. Auf diese Weise wird die Festlegung auf Substrate und Reaktionsbedingungen erleichtert und sie steht im Einklang mit den aktuellen interdisziplinären Erkenntnissen.

2.1.2 Hypothesen zur Lokalisation der Lebensentwicklung

Aktuell existieren mehrere Hypothesen bezüglich des zentralen Reaktionsorts für die Anreicherung der Substrate und ihre anschließende Umwandlung zu komplexen Molekülen und ersten Zellen, die im Folgenden diskutiert werden (Abb. 2-2).

Die Panspermie-Theorie befasst sich mit dem Austausch von extraterrestrischem Material durch Meteoriten. Dies erfordert gewisse Voraussetzungen, wie eine hohe Anzahl von einfallenden Meteoriten mit darin eingeschlossenen Lebensformen, eine lebenserhaltende Temperatur beim Durchqueren der Atmosphäre des Ursprungs- und Zielplaneten und kompatible Lebensbedingungen

auf der langen Reise und auf dem neuen Planeten. Eine weitere Herausforderung stellt die stark destruktive, kosmische Strahlung dar, welche zu einer Ausrottung von Organismen während des Fluges führen könnte.²² Tatsächlich findet ein erheblicher Austausch von mineralischen Feststoffen in unserem Sonnensystem statt, wobei für die Erde der Stofftransport vom Mars von besonderer Bedeutung ist. Schätzungen zufolge ist eine Anzahl von 10 Mio. Marsmeteoriten während des Großen Bombardements sowie weitere 1 Mio. in den letzten 4 Mio. Jahren eingetroffen.²² Theoretische Studien kommen zum Ergebnis, dass bei manchen Meteoriteneinschlägen geringe Temperaturen von 100 °C vorherrschten und damit eine „Umsiedlung“ von thermophilen Mikroorganismen möglich wäre.²³ Auch die hohe Strahlungsresistenz mehrerer Bakterienstämme, welche ihre Lebenschancen selbst bei einer Exposition im Weltraum über einen Zeitraum von 6 Jahren nicht einschränkt, wird zur Validierung der Panspermie-Hypothese angeführt.²⁴ Nicht strahlungsbeständige Bakterien sind ebenfalls in der Lage zu überleben, wenn die energiereiche Strahlung durch ein Schutzschild von wenigen Zentimetern, wie z. B. dem Meteoritengestein, abgeschirmt wird.²⁵ Manche Bakterienkolonien können sich zum Eigenschutz vor UV-Strahlung mit einem Biofilm umgeben.²⁶ 1996 wurde zudem die umstrittene Behauptung eines mikrofossilen Fundes auf dem Meteoriten ALH 84001 vom Mars aufgestellt, deren Richtigkeit bis heute nicht geklärt ist.²⁷ Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Oberfläche zeigen u. a. sphärische Carbonatstrukturen, die bakteriell bedingten Ablagerungen auf der Erde ähneln. Die Herkunft solcher Strukturen als Folge anorganischer Prozesse oder eines Messartefakts ist allerdings ebenfalls glaubwürdig. Anhand der genannten Untersuchungen sind einige Wissenschaftler davon überzeugt, dass die Entstehung des Lebens auf dem Mars wahrscheinlicher ist als auf der Erde.^{22,28} Insgesamt wird die Panspermie-Hypothese in Fachkreisen als kontrovers angesehen, da sie das Eintreten einer Reihe seltener Ereignisse voraussetzt. Zudem wird die Frage nach der Entstehung des Lebens an einen anderen Ort verlagert, ohne dass eine Lösung des Kernproblems aufgezeigt wird. Die Antwort auf die Frage, ob Lebensformen auf dem Mars existieren, wird frühestens mit den geplanten Landungen der nächsten Jahre erwartet.²⁹

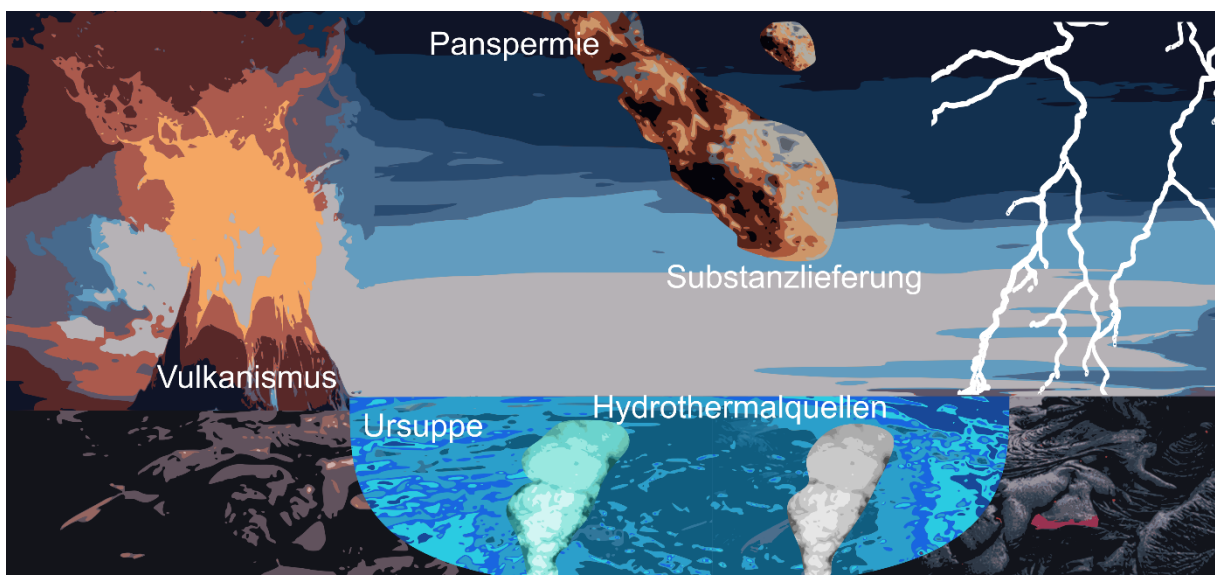


Abbildung 2-2: Plausible geologische Gegebenheiten auf der primitiven Erde. Die Abbildung vereint Szenarien zur Entstehung des Lebens wie Panspermie, Hydrothermalquellen und die Ursuppe. Als Energiequellen sind die Blitze sowie die vulkanische Aktivität auf der Erdoberfläche und in der Tiefsee dargestellt. Die Anreicherung des organischen und anorganischen Materials ist über Meteoritenlieferung, den Vulkanismus und die Ursuppe wahrscheinlich.

Mit der Entdeckung der hydrothermalen Quellen in der Tiefsee wurde eine alternative chemische Umgebung für präbiotische Reaktionen gefunden. Diese sind global verteilt und befinden sich in der Nähe von Kontaktstellen auseinanderdriftender Erdplatten. Die Schwarzen Raucher, benannt nach der

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

Farbe des austretenden Wassers, sind eine von zwei bekannten Varianten solcher Quellen. Sie werden durch das Wasser gespeist, das über Risse und Spalten tief in die Erdkruste eindringt und von heißem Magma erwärmt wird. Die 350 °C heißen Schwarzen Raucher zeichnen sich durch einen niedrigen pH-Wert von 2-3 und einen hohen Gehalt an gelösten Übergangsmetallionen und vulkanischen Gasen wie H₂S, CO₂, H₂ und CH₄ aus. Trotz der drastischen Bedingungen bildet dieser Ort einen Nährboden für Archaeen.³⁰ Sie sind thermisch so widerstandsfähig, dass ihre Zellteilung bei Temperaturen von 121 °C stattfindet.³¹ Aufgrund der hohen Schwefelkonzentration und der Reichhaltigkeit an Mineralien, könnten sich in der Tiefsee metabolische Prozesse nach WÄCHTERSCHÄUSER abgespielt haben.³² In seiner Theorie werden hohe Energiebarrieren für die CO₂-Fixierung durch die Katalyse an der Oberfläche von Übergangsmetall-Schwefel-Clustern überwunden. Bei dieser zentralen Reaktion autotropher Organismen wird das CO₂ in Gegenwart starker Reduktionsmittel zu C₁- und C₂-Metaboliten reduziert. Wächtershäuser postulierte, dass die dazu benötigte Reduktionskraft aus der oxidativen Bildung von Pyrit (FeS₂) aus Eisen(II)sulfid und H₂S resultiert.³²

Im Jahr 2000 wurde ein Beispiel des Weißen Rauchers entdeckt, bei welchem es sich um ein komplementäres hydrothermales System des Schwarzen Rauchers handelt.³³ Da dieser abseits von der vulkanisch aktiven Krustenspalte liegt, weist das Wasser keinen direkten Kontakt zum Magma auf und zeichnet sich beim Austritt durch geringere Temperaturen von 40-91 °C aus. Die chemische Zusammensetzung der Gesteine weicht aufgrund der schwefelarmen Umgebung ebenfalls von seinem Gegensystem ab. Eisen- und magnesiumhaltige Mineralien dominieren im alkalischen Milieu der Weißen Raucher und bedingen infolge der Hydratation von Olivingestein zu Serpentiniten (Serpentinisierung) erhöhte H₂- und CH₄-Konzentrationen. Unter diesen relativ milden und mineralstoffreichen Bedingungen wurde eine Fülle von Mikroorganismen wie sulfatreduzierende und -oxidierende Bakterien sowie dicht besiedelte Biofilme aus Archaeen nachgewiesen.³⁴ Die starke Strömung des austretenden Wassers und der Wärmeaustausch mit dem umgebenden Meereswasser erzeugen in unmittelbarer Nähe beider Unterwasserquellen Temperatur-, pH- und Konzentrationsgradienten. Diese Gradienten bilden im präbiotischen Szenario die Motoren chemischer Reaktionen.

Andere, nicht ortsgebundene Szenarien erklären die Anreicherung von Substraten durch Akkumulation an Gezeitentümpeln, in Eis, in riesigen Ölfeldern oder durch Adsorption an Tonstein.³³ Plausibel erscheint auch die Synthese von Ausgangsverbindungen an der Übergangsmetall-reichen Oberfläche von Meteoriten, nach ihrem Eintritt in die Erdatmosphäre.³⁵

2.1.3 „Nukleinsäure-Welt“-Hypothese

Neben der Debatte nach dem Geburtsort der Zelle, gibt es Kontroversen über die Entstehungsreihenfolge von Replikations- und Stoffwechselvorgängen. Obwohl die beiden Prozesse in der gegenwärtigen Form stark miteinander verflochten sind, sind ihre gleichzeitige Entwicklung aus einfachen Vorläufern und die zeitnahe Verschmelzung schwer vorstellbar. Ende der 1960er Jahre ergab sich daher der Ansatz, beide Prozesse zu entkoppeln und die unabhängigen Überlebensstrategien zu untersuchen. Zu Beginn wurde spekuliert, dass Nukleinsäuren zuerst entstanden seien, da sie den Vorteil der enzymfreien Replikation mittels Elongation nach der Watson-Crick-Basenpaarung und anschließender Denaturierung besitzen.³⁶ Das Konzept wurde ausgeweitet, indem präzise Vorstellungen von RNA-basierten Coenzymen und Ribosomen formuliert wurden.^{36b,37} Unterstützt wurde diese Theorie durch die Entdeckung der katalytischen, enzymatischen Funktion von RNA-Einheiten in lebenden Zellen.³⁸ Für das Auffinden dieser Ribozyme wurden CECH und ALTMAN 1989 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Aufgrund der weiten Verbreitung der RNA und ihrer Multifunktionalität im Bereich der Informationsspeicherung und der Katalyse chemischer Reaktionen wurden die anfänglichen Spekulationen als zutreffend erachtet. In der Folge wurde 1986 die „RNA-Welt“-Hypothese definiert, die eine alleinige Beteiligung der RNA an der Schnittstelle zwischen

abiotischen und biotischen Prozessen impliziert.³⁹ Es wird zudem angenommen, dass die Entwicklung von DNA und Proteinen über eine natürliche Selektion im Laufe der Evolution stattfand. Mit der Identifizierung eines aus der RNA bestehenden Ribosoms, sahen sich die Verfechter dieser Hypothese in ihren Annahmen über einen proteinfreien Ursprung bekräftigt,⁴⁰ sodass zahlreiche Studien zu einer präbiotischen, enzymfreien RNA-Synthese folgten. Die Letztere lässt sich in drei Reaktionssequenzen unterteilen, worunter die Darstellung der Nucleosidbausteine (A, G, C, U), die Phosphorylierung zu Nucleotiden und die anschließende Polymerisation zu einer Sequenz zählen (vgl. Abb. 2-3).

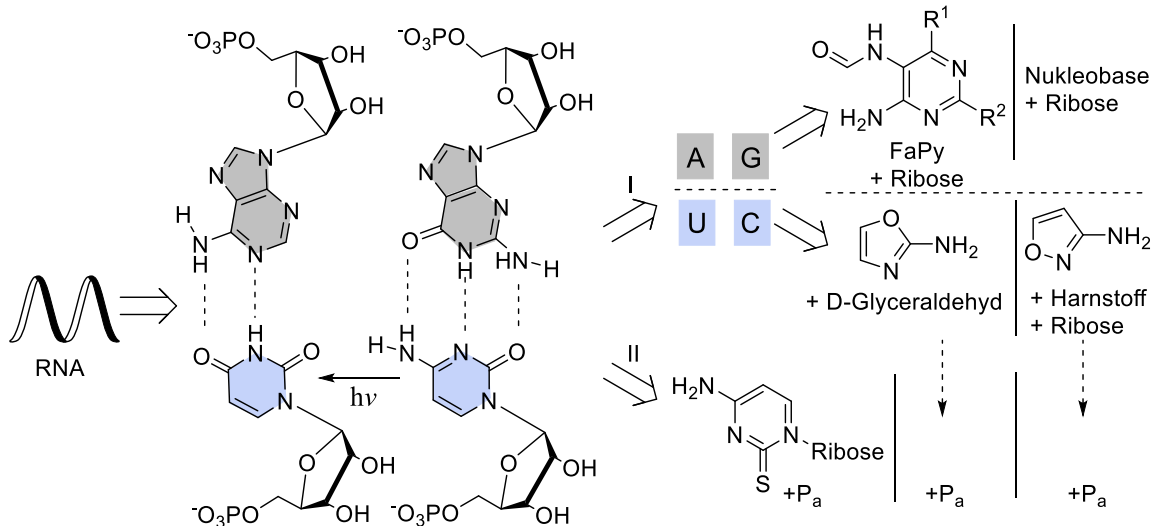


Abbildung 2-3: Übersicht zur präbiotisch plausiblen Retrosynthese der RNA, bestehend aus realisierten Reaktionsschritten zur schrittweisen Darstellung der Nucleoside und anschließend der Nucleotide. Die Bildung von Purin- bzw. Pyrimidinnucleosiden erfolgt ausgehend von unterschiedlichen Molekülvorläufern. Durchgezogene Trennlinien implizieren mehrere mögliche Reaktionswege. Gestrichelte Pfeile veranschaulichen den Einsatz der gleichen Reaktionsmischung. P_a steht für eine anorganische Phosphatquelle. Durchgezogener Pfeil steht für mögliche Umwandlung der Verbindung.

2.1.3.1 Präbiotisch plausible Synthese von Nucleosiden

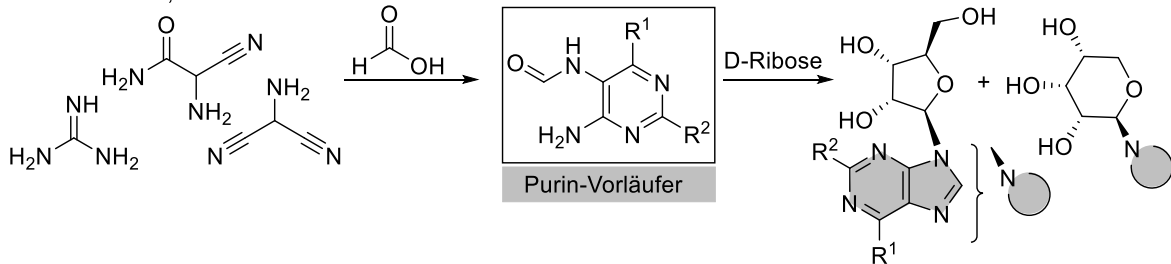
Aufgrund des Strukturunterschieds im chemischen Grundgerüst von Purin- und Pyrimidin-basierter Nucleoside, werden sie in der Literatur und im Folgenden getrennt behandelt. Als Reaktanden dienen ein Set von einfachen, meist aus C-, H-, N- und O-Atomen aufgebauten Verbindungen und bereits vollständig aufgebaute Zuckermoleküle. Die Letztgenannten könnten beispielsweise aus einer Formose-Reaktion hervorgegangen sein.⁴¹ Da die Existenz von Nucleobasen auf Meteoriten nachgewiesen wurde,⁴² ist ihre natürliche Bildung über präbiotische Mechanismen naheliegend. Ein möglicher synthetischer Zugang zu Purinbasen wurde ausgehend von Cyanwasserstoff aufgezeigt.⁴³ 1914 wurde die erste erfolgreiche Purin-Nucleosidsynthese über die Glykosylierung der Base erreicht.⁴⁴ Diese frühe Erkenntnis wurde von ORGEL aufgenommen und näher untersucht. Dabei ergab die Kondensation von Ribose mit Adenin in einer Schmelze eine Mischung aus dem hauptsächlich gebildeten N^6 -Ribosyladenin und Spuren des 6,9-disubstituierten Adenins. Ausgehend von Guanidin wurde eine Ausbeute von 9 % des natürlich vorkommenden β -Guanosins erreicht.⁴⁵ Es lässt sich festhalten, dass die direkte Verknüpfung von Basen mit Zuckern das Problem der mangelnden Reaktivität des N^9 -Atoms sowie der geringen Regioselektivität infolge mehrerer reaktiver Stickstoffzentren aufweist. Eine alternative Herangehensweise von CARELL startet ausgehend von Formamidpyrimidinen (FaPy), die ihrerseits auf Ammoniumcyanid als Vorläufermolekül zurückgeführt werden können (Abb. 2-4-I).⁴⁶ FaPy verfügen in der Reaktion mit Ribose über eine hohe Regioselektivität an der N^9 -Position, was zu einer bemerkenswerten Ausbeute von 20 % des kanonischen β -Adenosids führt. Dagegen verläuft die Bindungsknüpfung unselektiv bezüglich der Ribose, sodass Gemische aus Pyranosen und Furanosen und ihrer jeweiligen Anomere erhalten werden. Interessant wäre eine anknüpfende Untersuchung von möglichen Selektionsmechanismen,

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

welche die evolutionsbedingte Präferenz des β -Furanose-Nucleosids über die anderen bei diesem Verfahren entstehenden α -Furanosid und α/β -Pyranosid aufzeigt.

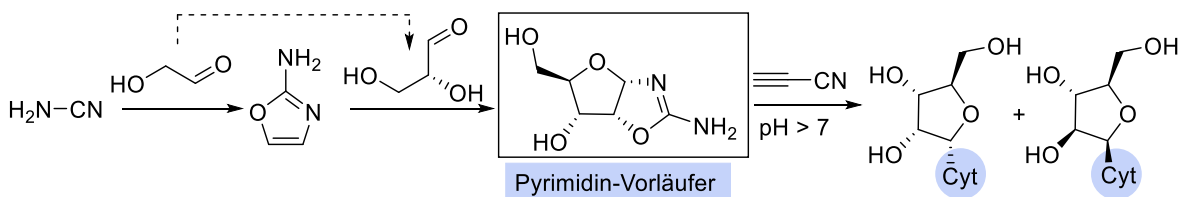
I FaPy-Reaktionsweg

CARELL, 2016

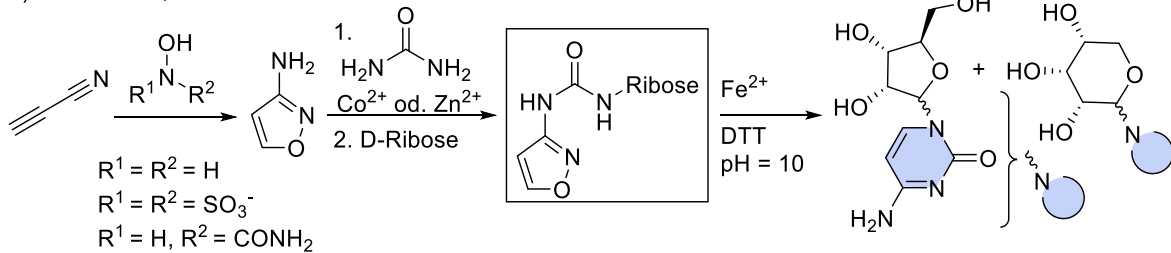


II Aminoxazolin-Reaktionsweg

a) ORGEL, 1970 - SUTHERLAND, 2009



b) CARELL, 2019



III DNA-Nucleosidsynthese

TRAPP, 2019

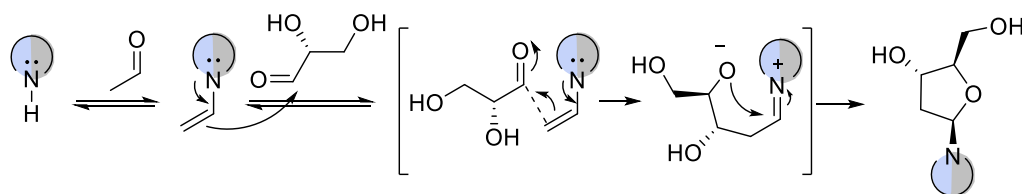


Abbildung 2-4: Reaktionssequenzen zur selektiven Darstellung von RNA/DNA-Nucleosiden. Synthese von I) Purinnucleosiden basierend auf dem FaPy-Vorläufer; II) von Pyrimidinnucleosiden ausgehend von Aminoxazolin. Alle Reaktionen der RNA-Nucleoside liefern Isomeregemische bezüglich des Zuckers (Konfigurations- bzw. Stereoisomere). Cyt = Cytosin III) Synthese von DNA-Nucleosiden aus D-Glyceraldehyd und der Nucleobase liefert ausschließlich kanonische Isomere.

Für die Synthese der kanonischen Pyrimidin-Nucleoside Uridin und Cytidin existieren mehrere historische Vorschriften. Diese gehen von Kombinationen einfacher Startmaterialien wie beispielsweise Malonsäure mit Harnstoff,⁴⁷ Acrylnitril mit Harnstoff,⁴⁸ oder Cyanat mit Cyanoacetylen⁴⁹ aus. Alle bisherigen Versuche zur direkten Kupplung der Pyrimidinbasen an Zucker sind gescheitert.⁵⁰ Daher konzentrieren sich die Arbeiten auf Ringschlussreaktionen substituierter Zucker. ORGEL demonstrierte die erste gelungene Darstellung der Pyrimidinnucleosid-Isomere aus Aminoxazolin und Cyanamid (Abb. 2-4-IIa).⁵¹ In diesem Schlüsselschritt wurde die bis dato erfolgreiche C-N-Bindungsknüpfung zwischen dem Zuckervorläufer und der später vervollständigten Nucleobase realisiert. Es wurden jedoch relativ geringe Ausbeuten aufgrund des steigenden pH-Wertes während des Reaktionsfortschlusses erhalten. SUTHERLAND optimierte die Methode und untersuchte das

Kristallisationsverhalten der Zwischenstufe, die aus der Kondensation des Aminoxazolins mit D-Glyceraldehyd hervorgeht.⁵² Dabei wurde durch spontane Kristallisation das kanonische Zuckerisomer der Vorstufe isoliert. Dieses äquilibriert jedoch an der C²-Position zum Arabinose-Isomer im Phosphatpuffer des nächsten Reaktionsschrittes. Die anschließende Hydrolyse verläuft unter Erhalt der Stereokonfiguration der vier Stereozentren, sodass das α -Ribose- und das β -Arabinose-Pyrimidinnukleosid erhalten werden.⁵³ Die Vermeidung von Ribose als Substrat ist ein großer Vorteil dieser Reaktionswege, da die geringe Stabilität der Pentose und ihre geringe Bildungswahrscheinlichkeit sie als einen limitierenden Faktor auf der frühen Erde klassifizieren.⁵⁴

Inspiziert von diesem Ansatz gelang es CARELL 2019 eine alternative Pyrimidinnukleosid-Synthese durchzuführen (Abb. 2-4-IIb).⁵⁵ Auch hier kommt dem Aminoxazolin eine zentrale Bedeutung zu, da es einen Teil der Zielmolekülstruktur darstellt. Im Gegensatz zu vorheriger Arbeit, geht das Aminoxazolin keine Verknüpfung mit dem Zucker ein, sondern bildet das Rückgrat des Cytidins. Die Aktivierung erfolgt dabei über eine metallkatalysierte Reaktion mit Harnstoff, wodurch ein reaktives Intermediat für die anschließende Zucker-Addition entsteht. Für die weitere Umwandlung ist die Anwesenheit eines redoxaktiven Metallkomplexes erforderlich, welcher die Ringöffnung und die Reduktion des Oxazols bewältigt. Letztendlich führt eine Kondensation zur Ausbildung des Pyrimidinnukleosids. Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit die parallele und ortsgebundene Bildung aller RNA-Nukleoside durch Umwelteinflüsse und abwechselnde Nass- und Trockenperioden plausibilisiert. Es wurde u. a. veranschaulicht, wie unterschiedliche pH-Werte und Mineralienvorkommen die Löslichkeit und Reaktivität der Zwischenstufen beeinflussen und so eine zeitgleiche Entwicklung aus unterschiedlichen Startmolekülen ermöglichen.

Eine weitere Methode zur präbiotischen Darstellung aller vier DNA-Nukleoside wurde von TRAPP eingeführt (vgl. Abb. 2-4-III).⁵⁶ Analog zu SUTHERLAND, wird hier eine direkte Kondensation mit Ribose umgangen und der Zucker aus D-Glyceraldehyd aufgebaut. Die Strategie basiert, anders als in vorherigen Arbeiten, auf einer Enaminbildung zwischen dem N⁹-Atom und dem Acetaldehyd sowie einer folgenden Aldoladdition mit der Triose. Der Ringschluss zu Desoxyribose erfolgt kinetisch kontrolliert über eine *5-exo-trig*-Zyklisierung, sodass die Stereochemie des gesamten Zielmoleküls über lediglich ein Stereozentrum des Substrats definiert wird. Dies ist das erste Beispiel mit einer exklusiven Bildung des β -Furanose-Nukleosids. Zudem eröffnet die Eintopfreaktion den ersten möglichen Zugang zu Pyrimidinnukleosiden direkt aus den Basen. Insgesamt präsentiert diese Publikation eine neue Sichtweise auf eine mögliche "DNA"-Welt, die aufgrund der höheren Stabilität der DNA im Vergleich zu ihrem RNA-Analogon durchaus wahrscheinlich ist.

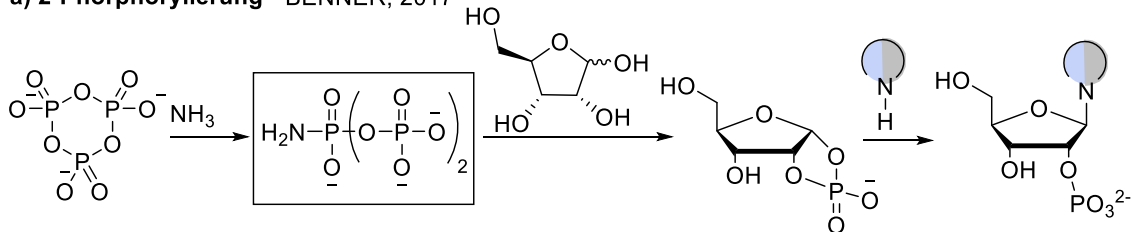
2.1.3.2 Strategien zur selektiven Phosphorylierung im Rahmen der Nukleotidsynthese

Der zweite Schritt zur katalytisch aktiven RNA-Sequenz umfasst die Assemblierung der Nukleotide aus den Nukleosiden und der Phosphat-Einheit. Bei der Betrachtung heute existierender RNA-Stränge ist eine generelle Präferenz von 3,5-Phosphordiester-Verknüpfungen festzustellen, die vermutlich bereits zum Entstehungszeitpunkt der RNA vorhanden war. Eine regioselektive Aktivierung des Zuckers stellt deshalb ein Ziel und gleichzeitig eine Herausforderung in der präbiotischen Nukleotidsynthese dar. Für die Herstellung von Purin-Nukleotiden sind zwei Methoden bekannt, die an der jeweiligen Synthese der Nukleoside anknüpfen. Erfolgt letztere durch Glykosylierung der Nukleobase, kann das Phosphat bereits an die nackte Ribose über das Amidotriphosphat gebunden werden (Abb. 2-5a). Die anschließende Kondensationsreaktion läuft stereoselektiv bezüglich des Zuckers und regioselektiv bezüglich der Nukleobase ab. Jedoch werden auf diese Weise zunächst 2-phosphorylierte Nukleotide erhalten, die in Gegenwart von Harnstoff und Borat zum kanonischen 5-Purinnukleotid umgewandelt werden können.⁵⁷ Wird das Purinnukleosid hingegen über eine Zwischenstufe gewonnen, so kann eine Phosphatgruppe über eine Phosphat-induzierte Ringöffnung mit dem Nukleosidbaustein verknüpft werden. Auf diesem Funktionsprinzip basiert das von POWNER eingeführte Konzept zum Aufbau

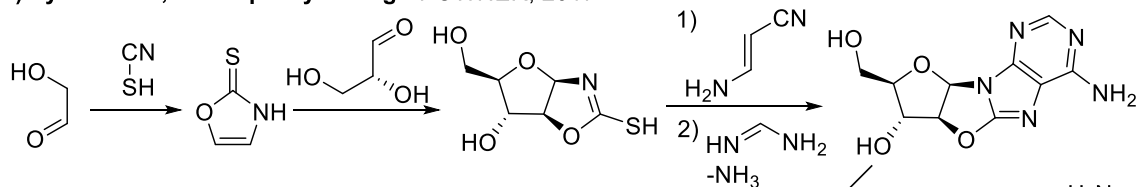
2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

nichtkanonischer Purinnukleotide (Abb. 2-5b). Dabei wird zuerst aus Glykolaldehyd und Thiocyanosäure das 2-Thiooxazol gebildet, das im nächsten Schritt mit D-Glyceraldehyd zum enantiomerenreinen Nucleosidvorläufer auskristallisiert. Dieser reagiert anschließend mit Dicyanomethylamin und Formamidin unter Erhalt der Stereoinformation zum Sauerstoff-verbrückten Adenosin. Ursprünglich sollte im letzten Syntheseschritt das 2,3-Adenosinmonophosphat aus dem nukleophilen Angriff des anorganischen Phosphats erzeugt werden. Stattdessen wurde das 8-Oxopurin-Nucleotid erhalten, das dennoch ein geeigneter Baustein einer primordialen RNA sein könnte.⁵⁸

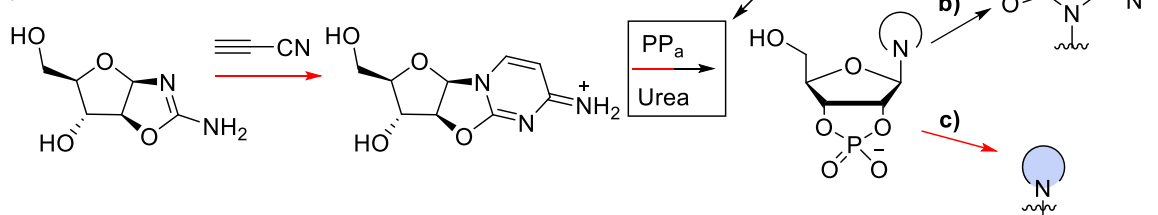
a) 2-Phosphorylierung - BENNER, 2017



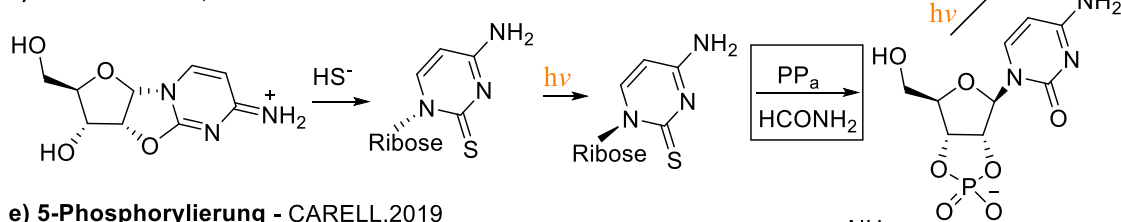
b) Zyklische 2,3-Phosphorylierung - POWNER, 2017



c) SUTHERLAND, 2009



d) SUTHERLAND, 2017



e) 5-Phosphorylierung - CARELL, 2019

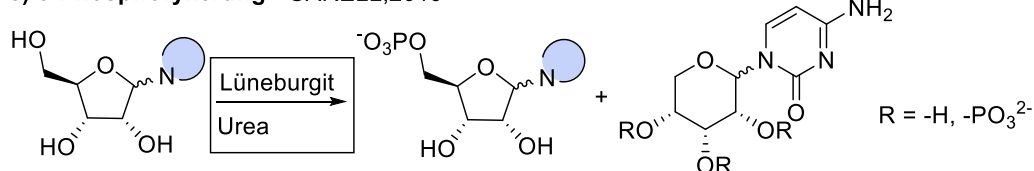


Abbildung 2-5: Synthesewege zur selektiven Darstellung von Nucleotiden. a) 2-Phosphorylierung mit Hilfe des Amidotriphosphats; b)-d) Zyklische 2,3-Monophosphorylierung mit Pyrophosphat (PP_a) und Urea von b) Purin-Nucleosiden, c) Pyrimidin-Nucleosidvorläufern, dargestellt mit roten Reaktionspfeilen, d) Pyrimidin-Nucleosidvorläufern über eine photoaktive Thiol-Spezies; e) Direkte 5-Phosphorylierung von Pyrimidin-Nucleosiden mittels des Lüneburgit-Mineralis.

Da Pyrimidin-Nucleoside von Grund auf aus einfachen Molekülen aufgebaut werden, lässt sich bei ihnen eine Phosphorylierung leichter in die Reaktionssequenz integrieren. Eine allgemeine Strategie zur Phosphorylierung von Pyrimidinen in einer Harnstoffschmelze wurde 1968 von ORGEL beschrieben.⁵⁹ 2009 wurde das effiziente aber unspezifische Verfahren von SUTHERLAND modifiziert,

sodass die Mischung an phosphorylierten Produkten auf das zyklische 2,3-Mono- und das 5-Mono-Nukleotid sowie ihre Kombination beschränkt werden konnte (Abb. 2-5c). Bemerkenswert ist dabei die stereochemische Kontrolle, welche ausgehend von dem Arabinoseanhydrocytidin ausschließlich das kanonische Enantiomer liefert.^{52,60} Interessant ist zudem die selektive photochemische Umwandlung des β -Cytidin- zum β -Uridin-Phosphat in Gegenwart von Wasser, bei der mögliche Epimere über Photodegradation abgebaut werden.⁶⁰

Sieben Jahre später erweiterte SUTHERLAND seine Strategie der Licht-assistierten Transformationen auf die Photoanomerisierung des α -Thio-Cytidins, welches aus einer Reaktion des Ribose-Aminoxazolins mit Schwefelwasserstoff hervorgeht (Abb. 2-5d). Die direkte Phosphorylierung der Zwischenstufe in heißem Formamid lieferte unter Hydrolyse des Thiocarbonyls das zyklische 2,3-Monophosphatderivat des Cytidins.⁶¹ SUTHERLANDS Arbeiten zeigen potentielle Selektionsmechanismen auf, die zu einer Enantiomerenanreicherung der kanonischen Nukleotide führen, sofern ein Enantiomerenüberschuss von D-Glyceraldehyd gegeben ist. Im Jahr 2019 demonstrierte CARELL eine selektive 5-Mono- und Diphosphorylierung in einer Eintopfreaktion aus einem Pyrimidin-Nukleosid, Harnstoff und dem natürlichen vorkommenden Lüneburgit-Mineral als Phosphorquelle. Bei der Bildung der Nukleotide aus C¹-racemischen Nukleosiden wurde keine Präferenz zwischen dem α - und β -Anomer festgestellt, sodass zur Gewinnung kanonischer Nukleotide ein weiterer Selektionsschritt erforderlich wäre (Abb. 2-5e).⁵⁵

2.1.3.3 Enzymfreie Polymerisation von Nukleotiden zu Nukleinsäuresequenzen

Die bisher vorgestellten Arbeiten liefern zahlreiche Ansätze für die Bildung aktivierter Nukleotide auf der primitiven Erde. Doch auch der letzte Schritt der Polymerisation, der in heutigen biochemischen Prozessen unter Mitwirkung von RNA-Polymerasen stattfindet, erfordert eine nicht-klassische Vorgehensweise. Schon früh wurde festgestellt, dass eine enzymfreie Oligomerisierung in Gegenwart eines Polynukleotid-Templats stattfinden kann. Die Methode basiert auf der Anlagerung und Verknüpfung aktivierter Imidazole der Phosphat-Nukleotide gemäß der Watson-Crick-Basenpaarung.⁶² Dabei erwies sich die Synthese ausgehend von Poly-C- und Poly-G-Nukleotiden als effizient, sodass komplementäre 3,5-Sequenzen in einer Länge von bis zu 30 Basen aufgebaut werden konnten. Für Template aus Poly-A- und Poly-U-Nukleotiden wurden hauptsächlich die 2,5-verknüpften RNA-Stränge erhalten. Eine Optimierungsmethode für alle vier Nukleobasen erschien 2011 und beinhaltet eine Immobilisierung des Templats und des Primers.⁶³ Eine weitere Lösungsstrategie basiert auf dem Einsatz von zyklischen 3,5-Monophosphat-Monomeren, die eine temperaturkontrollierte und regioselektive Polymerisation eingehen.⁶⁴

Alternativ zur Templat-basierten Synthese stellt die Polymerisation von 5-Phosphorimidazol-aktivierten Nukleotiden an mineralischen Tonoberflächen eine präbiotisch plausible Katalyse dar. Auf diese Weise wurde in einer 14-tägigen Eintopfsynthese ein RNA-50mer auf der Oberfläche des Montmorillonits gebildet.⁶⁵ In einer jüngeren Studie wurde das Imidazol durch ein methyliertes Adenin ausgetauscht, wodurch die Reaktionszeit auf einen Tag verkürzt wurde.⁶⁶ Die Dominanz der 3,5-Verknüpfungen gegenüber den 2,5- und 5,5-Verknüpfungen in der Produktverteilung belegt eine Regioselektivität dieser Reaktion. Weiterhin wurde eine Sequenzselektivität in der Polymerisationsreaktion einer Mischung aus aktiviertem C und A beobachtet, die auf die unterschiedliche Reaktivität der beiden Nukleotide zurückzuführen ist.⁶⁷ Beispielsweise wurde bei Pentameren eine Gesamtzahl von nur 4 statt der theoretisch möglichen 512 Isomeren erhalten. Zusätzlich wurde die Stereoselektivität der Katalyse durch Zusatz eines Nukleotid-Enantiomers zu einer racemischen Mischung seines Komplementärs untersucht. Die Analyse der entstehenden Oligomere bestätigte eine steigende Präferenz für die Bildung homochiraler Produkte mit zunehmender Kettenlänge. Dieses Ergebnis demonstriert die Vorzüge der Montmorillonit-katalysierten Reaktion, da

wurde 2018 von MORAN geleistet. Ihm gelang die Nachahmung der Enzym-katalysierten CO₂-Reduktion mit Hilfe von elementaren Übergangsmetallen. Mit dieser robusten Methode zur CO₂-Fixierung wurden die Endprodukte des Acetyl-CoA-Weges wie Acetat, Pyruvat, Methanol und Formiat unter hydrothermischen Bedingungen gewonnen.⁷³ Bemerkenswerterweise folgte ein Jahr später eine Publikation, die den Aufbau eines komplexes Netzwerks aus Pyruvat und Glyoxylat in Gegenwart von Fe²⁺-Ionen beschreibt.⁷⁴ Das Netzwerk beinhaltet nahezu alle Intermediate des rTCA-Kreislaufs sowie vier proteinogene Aminosäuren. Trotz der niedrigen Effizienz könnten die einfachen Reaktionsbedingungen dieser CO₂-Fixierung und der folgenden Umwandlungen zu einem Set an Metaboliten auf eine präbiotische Existenz ähnlicher Vorgänge hindeuten.

2.1.5 Plausibilisierungsansätze für die Entstehung der Homochiralität

Die beiden im vorherigen Abschnitt erörterten Hypothesen setzen sich mit der Frage auseinander, wie aus primitiven Vorläufermolekülen eine Komplexität und Diversität an Biomolekülen hervorgegangen sein kann. Sie lassen allerdings die Kernfrage nach Mechanismen, die zur biomolekularen Homochiralität führten, weiterhin offen. Dabei ist es erstaunlich, dass die Chiralität von kanonischen Aminosäuren und Zuckern auf ausschließlich L- α - bzw. D-Enantiomere beschränkt ist. Somit gilt es zu klären, welche physikalischen oder chemischen Faktoren einen Symmetriebruch, d. h. ein initiales Ungleichgewicht zwischen den beiden Enantiomeren, verursachten und welche folgenden Prozesse die Amplifikation der begünstigten Stereokonfiguration ermöglichten.

Bei der Induktion der Chiralität kann zwischen systematischen oder zufälligen Effekten unterschieden werden.⁷⁵ Zu den systematischen Effekten zählt z. B. der lokale Einfluss von Magnetfeldern oder des zirkular polarisierten Lichts (ZPL), dessen Ursprung auf die Staubwolken im Universum oder die Sonne zurückzuführen ist.⁷⁶ Aus möglichen Wechselwirkungen der elektromagnetischen Strahlung mit der Materie wie Photoequilibrierung, -synthese, -isomerisierung oder Photolyse wurde der Beitrag des letzteren Prozesses zur chiralen Selektion experimentell nachgewiesen. Bei einer energiekontrollierten, enantioselektiven Photodegradation von Aminosäuren wurden Enantiomerenüberschüsse von < 5 % erreicht.⁷⁷ Chiralitätsanalysen von Molekülen extraterrestrischen Ursprungs, die ZPL über einen wesentlich längeren Zeitraum ausgesetzt waren, liefern ein weiteres Indiz auf eine durch Lichteinwirkung induzierte Enantiomerenanreicherung. So wurde eine Bevorzugung der L-Isomere von Aminosäuren des Murchison Meteorits festgestellt.⁷⁸

Ein weiterer systematischer Effekt ist die Paritätsverletzung der schwachen Wechselwirkungen, einer von vier fundamentalen Wechselwirkungen neben elektromagnetischen, starken und Gravitationskräften.^{75,79} Die gegenseitige Interaktion der Elementarteilchen wie Elektronen, Quarks und Neutrinos über die schwachen Kräfte haben physikalischen Berechnungen nach zur Folge, dass ein winziger Energieunterschied (paritätsverletzende Energiedifferenz PVED) von $\Delta E \approx 10^{-13} \text{ kJ mol}^{-1}$ zwischen zwei Enantiomeren zu erwarten ist.⁸⁰ Diese Eigenschaft der intrinsischen Chiralität könnte in Kombination mit effizienten Amplifizierungsmechanismen ausreichend sein, um die Wurzeln der absoluten asymmetrischen Synthese zu verstehen. Die Frage, ob mit der schwachen Kernkraft tatsächlich ein Ausbruch aus dem racemischen Gleichgewicht möglich ist, ließe sich mit experimenteller Analyse klären. Letztere ist zum gegenwärtigen Entwicklungsstand jedoch eine Vision, da wesentlich höhere Genauigkeit und Auflösung der Messgeräte erforderlich sind.

Zu den zufälligen Effekten gehören beispielsweise Kristallisationsprozesse wie die spontane Resolution oder die Viedma Reifung,⁸¹ welche die Entstehung enantiomerenreiner Produkte ermöglichen.⁷⁵ Weiterhin sind das statistische Ungleichgewicht von Enantiomeren (Cryptochiralität) oder eine lokale Verdünnung bis hin zu einem optisch aktiven Molekül denkbare Quellen eines chiralen Ungleichgewichts.⁸²

Die genannten Szenarien der spontanen Desymmetrisierung sind aufgrund der lokalen Begrenzung oder des niedrigen Enantiomerenüberschusses unzureichend, um die globale Verbreitung der

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

Homochiralität zu rationalisieren. Eine plausible Erklärung wäre erst in Verbindung mit einem Prozess zur Vervielfältigung des temporär im Überschuss gebildeten Stereoisomers gegeben.⁸³ Dass es einen solchen Amplifizierungsmechanismus in Form einer Autokatalyse geben kann, wurde 1953 theoretisch aufgezeigt.⁸⁴ Circa 40 Jahre später beschrieb SOAI eine beispiellose Autokatalyse, welche dem gesuchten und dem theoretisch postulierten System nahekommt.⁸⁵ In dieser Reaktion wurden Substrate mit sehr geringen Enantiomerenüberschüssen in nahezu optisch reine Produkte überführt. Selbst minimale chirale Unterschiede, die beispielsweise aus einer Isotopensubstitution des Substrats resultierten, waren für die Einleitung der Amplifizierung ausreichend.⁸⁶ Berechnungen zufolge würde bereits eine Energiedifferenz der Enantiomere von etwa 1.5×10^{-7} - 1.5×10^{-8} kJ mol⁻¹ genügen, um die Soai-Reaktion auszulösen.⁸⁷ Trotz dieser einzigartigen Effizienz übersteigt die Größenordnung den geschätzten Wert der PVED um 5-6 Potenzen. Folglich bleibt die Suche nach einer präbiotisch plausiblen Variante der Amplifizierungsreaktion, die durch extrem hohe Selektivität, Effizienz und Robustheit gekennzeichnet ist, weiterhin eine Herausforderung.

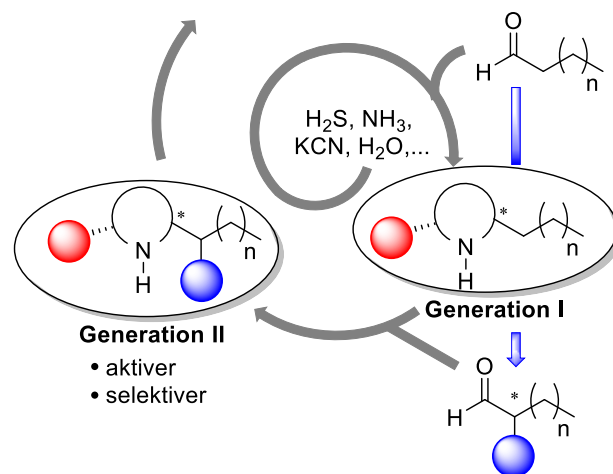
2.2 Zielsetzung

In Fachkreisen gilt der Konsens, dass auf der Urerde effektive chemische Mechanismen zur Enantiomerenanreicherung vorhanden waren, die letztlich zur Homochiralität führten. Während ein Großteil der Arbeiten des Gebiets „Ursprung des Lebens“ auf den möglichen Quellen des initialen stereochemischen Ungleichgewichts konzentriert ist (vgl. Kapitel 2.1.5), ist nur eine vage Vorstellung von der primitiven chiralen Amplifizierung vorhanden. Denkbare Prozesse sind die autokatalytische Amplifizierung, die stochastische Polymerisation sowie die enantioselektive Katalyse. Der letztgenannte Prozess wurde unter Berücksichtigung des breiten Anwendungsgebiets und der Effizienz gegenwärtiger organokatalytischer Systeme als ein vielversprechender Ansatzpunkt betrachtet.

Das Ziel dieser Forschungsarbeit bestand in der Identifizierung von präbiotisch plausiblen, chiralen Organokatalysatoren, die in der Lage sind, ihre eigenen Ausgangsmoleküle derart zu modifizieren, dass ein Generationswechsel stattfindet (Schema 2-1).

Dazu sollte der Fokus auf ein chirales, zyklisches Pyrrolidin-Motiv gelegt werden, das in einer Zyklisierungsreaktion aus einer Aminosäure und einem Aldehyd gebildet wird und dessen Seitenketten durch die Substituenten der Substrate definiert sind. Die Wahl einer solchen Grundstruktur erfolgte auf Grundlage der guten Katalysatorleistung verwandter, literaturbekannter Heterozyklen in der α -Alkylierung von Aldehyden (vgl. Kapitel 4.1.4). Analoge, literaturbekannte α -Funktionalisierungen von Aldehyden, wie die Aldoladdition oder die Photoredox-Alkylierung, sollten aufgrund des Aminvermittelten Aktivierungsmechanismus als Referenzreaktionen herangezogen werden. Als Gerüstbestandteile und Substrate sollten lineare, kurzkettige Aldehyde untersucht werden, da diese zu molekularen Grundbausteinen auf der Urerde gezählt werden und Ausgangsstoffe lebenswichtiger Substanzklassen bilden. Sie sind zudem in nachweislicher Menge in Meteoriten eingeschlossen, was auf ihre Bedeutung bei chemischen Prozessen im Weltraum hinweist.⁸⁸

Die geplante Herangehensweise umfasste die Bestimmung einer katalytisch aktiven und präbiotisch plausiblen Stoffklasse, die Anwendung dieser Katalysatoren in der Funktionalisierung von Aldehyden, sowie die Durchführung von Stabilitäts-, Aktivitäts- und Selektivitätsstudien. Mit den letzteren Untersuchungen galt es, zwei aufeinanderfolgende Katalysatorgenerationen zu identifizieren und zu belegen, dass ein solches, sich selbst verbesserndes System im Bereich der enantioselektiven Katalyse existieren kann.



Schema 2-1: Übersicht zur Strategie der chiralen Amplifizierung mit einem präbiotisch plausiblen Katalysatorsystem.

2.3 Ergebnisse und Diskussion

2.3.1 Substituierte Thiazolidine als potentielle Organokatalysatoren

Die ersten Versuche zum Aufbau präbiotisch plausibler Katalysatorgerüste konzentrierten sich auf Thiazolidinstukturen, die in einer einfachen Kondensationsreaktion aus Cystein und Carbonylverbindungen gebildet werden. Das abiogene Vorkommen von Cystein kann anhand des Miller-Urey-Experiments rationalisiert werden, bei dem Zersetzungsprodukte der Aminosäuren, wie das 2-Aminoethanthiol, in einer H₂S-angereicherten Atmosphäre detektiert wurden.⁸⁹ Die hohe Reaktivität der freien Thiolgruppe ist mit Abbauprozessen und Nebenreaktionen vereinbar, was den bis dato fehlenden direkten Nachweis von Cystein unter präbiotischen Laborbedingungen oder auf Meteoriten rechtfertigt. Die Arbeiten von BARBAS III belegen die erfolgreiche Anwendung solcher Thiazolidinkatalysatoren in der kettenverlängernden Aldoladdition. Bei Einsatz solcher Katalysatoren in der Kreuzaldolreaktion zwischen p-Nitrobenzaldehyd und Aceton wurden dabei gute Ausbeuten und hohe Enantiomerenüberschüsse von bis zu 86 %*ee* erzielt.⁹⁰ Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der beschriebenen Thiazolidinkatalysatoren mit L-Prolin, wird auch mechanistisch eine analoge HOMO-Aktivierung von Aldehyden über ein Enamin-Intermediat angenommen.

Um nachfolgend den Einfluss des Substitutionsmusters im Ring auf die Effizienz und die Selektivität der Katalysatoren untersuchen zu können, wurden verschiedene Cysteinderivate für die Synthese der Thiazolidine verwendet (vgl. Tabelle 2-1). Es wurde vermutet, dass die Einführung sterisch anspruchsvoller Alkylreste in der 2-Position einen positiven Einfluss auf die Enantioselektivität bewirkt und dass die Alkyl-Modifikation in der 5-Position die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln steigert (vgl. Positionsangaben für Struktur **1**, Tabelle 2-1). Dementsprechend wurde für die Kombination aus 3,3-Dimethyl-L-Cystein mit Formaldehyd eine 4,5-Disubstitution erreicht (Ansatz 1), während aus Cysteamin mit Benzaldehyd ein unsubstituiertes Rückgrat gebildet wurde (Ansatz 2). Bei der Reaktion zwischen L-Cystein mit Formaldehyd wurde ein L-Prolin-Analogon erhalten, das in der Literatur bereits Verwendung in Aldoladditionen fand (Ansatz 3).^{9a} Die zweifache Substitution in 2,4-Positionen wurde in der einstufigen Synthese ausgehend von L-Cystein bzw. L-Cysteinmethylester erzielt, wobei neuartige Thiazolidine in guten Ausbeuten von 59-86 % gebildet wurden (Ansätze 4-7).⁹¹

Die Produkte **1a,c,d** sind als farblose Feststoffe nach einer Reaktionszeit von 2 Tagen in hoher Reinheit ausgefallen und wurden nicht weiter aufgearbeitet. Hingegen wurde zur Abtrennung aromatischer Aldehyde in den Ansätzen 2, 5 und 6 eine säulenchromatografische Aufreinigung der Katalysatoren durchgeführt. In Reaktionen mit asymmetrischen Carbonylverbindungen (Ansätze 5, 6) wurden die Katalysatoren als nicht-racemische Diastereomeregemische mit *dv*-Werten von bis zu 35 : 65 (*cis* : *trans*) erhalten. Die Versuche zur Auftrennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie waren nicht erfolgreich.

Bemerkenswerterweise wurde die optisch reine Form des Kondensationsprodukts mit Glyoxylsäure (**1g**) in 30 % Ausbeute, durch literaturbekannte Kristallisation aus Wasser,⁹² isoliert. Im Anschluss wurde eine Hydrolyse zum Disäurederivat unter Erhalt der Stereokonfiguration angestrebt, wobei sowohl saure als auch basische Bedingungen für die Esterspaltung getestet wurden. Bei Zusatz von Salzsäure oder Kalium- bzw. Lithiumhydroxid wurde nach der Aufreinigung über Ionenauschersäulen eine Epimerisierung der 5-Position im ¹H-NMR-Spektrum detektiert. Diese konnte selbst unter milden Bedingungen, wie der Hydrolyse in destilliertem Wasser, ohne anschließende Aufreinigung, nicht vermieden werden. Aufgrund der hohen Acidität des C⁴-Protons und der damit verbundenen leichten Epimerisierung eignet sich die Verbindung **1h** nicht als chiraler Katalysator in Reaktionen mit Protonentransfermechanismen, wie z. B. in der untersuchten Aldolreaktion.

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

Tabelle 2-1: Übersicht zur Synthese von Thiazolidinen **1**. Die Gruppierung wurde nach dem Substitutionsmuster vorgenommen. Die Nummerierung der Atome erfolgte nach IUPAC.

Ansatz	Cystein-Derivat	Aldehyd	Thiazolidin	Ausbeute ^a Selektivität (<i>cis</i> : <i>trans</i>) ^b
4,5-Substitution				
1				63 %
2-Substitution				
2				79 %
4-Substitution				
3				68 %
2,4-Substitution				
4				86 %
5				74 % dv = 35 : 65
6				59 % dv = 42 : 58
7				<i>trans</i> : 30 % dv = 42 : 58 ^c
8	-	-		70 % dv = 39 : 61

^a Isolierte Ausbeute; ^b Mittels ¹H-NMR Spektroskopie bestimmt; ^c aus [91]

Das Screening zahlreicher sekundärer zyklischer Amine durch BARBAS III zeigte, dass die Verbindung **1a**, 5,5'-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (DMTC), asymmetrische Aldolreaktionen hochwirksam katalysiert und damit vergleichbar mit L-Prolin ist.⁹⁰ Basierend auf diesen Ergebnissen, wurde DMTC als Referenzsubstanz herangezogen und unter Reaktionsbedingungen der beschriebenen Kreuzaldolreaktionen zwischen verschiedenen Aldehyden und Aceton eingesetzt (Tabelle 2-2, Ansätze 1-4).

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

Tabelle 2-2: Übersicht zum Reaktionsumfang und Selektivitäten von getesteten Thiazolidin-katalysierten Aldoladditionen.

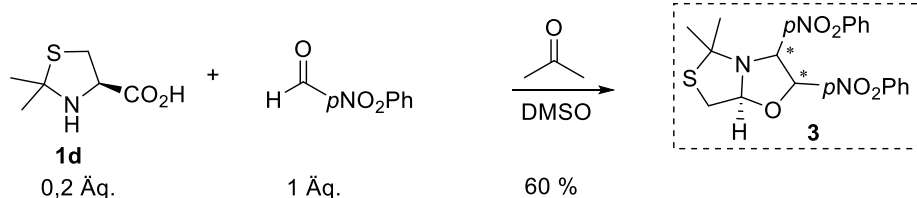
Ansatz	Aldehyd	Thiazolidin	Aldolprodukt	Ausbeute [%] ^a ee [%] ^b
4,5-Substitution				
1		DMTC:		40; 66 (Lit.[90]) 88; 86 (Lit.[90])
2		DMTC		7; 60 (Lit.[90]) 85; 89 (Lit.[90])
3		DMTC		Spuren (DC); 83 (Lit.[90]) - ; 85 (Lit.[90])
4		DMTC		-
2-Substitution				
5				-
4-Substitution				
6				58; 67 (Lit.[90]) 75; 73 (Lit.[90])
7				-
2,4-Substitution				
8				Spuren (DC); <10 (Lit.[90]) - ; - (Lit.[90])
9				-
10				-

^a Isolierte Ausbeute; ^b Mittels chiraler HPLC-Analyse bestimmt (vgl. Kapitel 6.2).

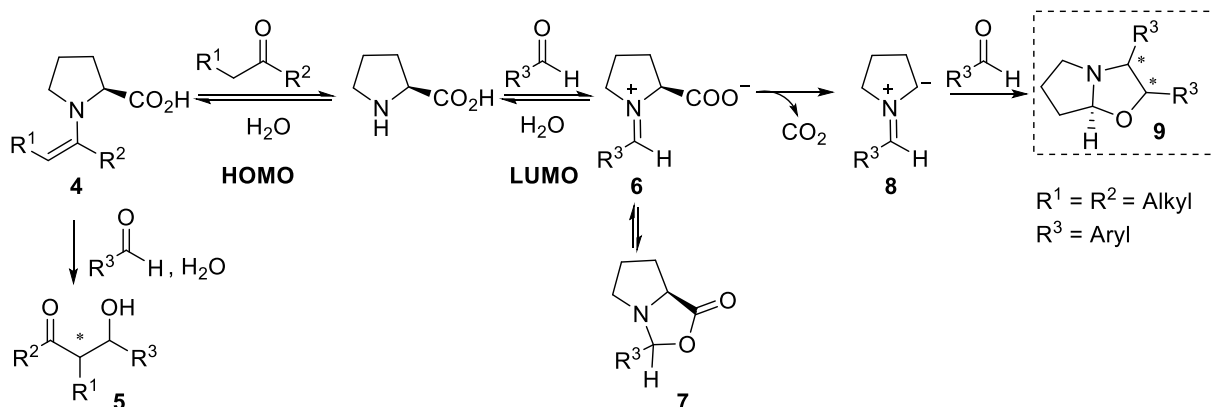
Bei Reaktionen mit aromatischen Reaktionspartnern konnten hohe Enantiomerenüberschüsse von $> 80\% ee$ (Ansätze 1, 2) reproduziert werden, während nur moderate oder geringe Ausbeuten von 40% (**2a**) und 7% (**2b**) erreicht wurden. Dagegen sind keine Aldolprodukte für aliphatische Aldehyde nach einer Reaktionszeit von 72 Stunden entstanden.

Das Thiazolidin **1b** erwies sich bereits mit dem reaktivsten Aldolakzeptor als inaktiv, was die Notwendigkeit einer Carboxygruppe für eine effiziente Enamin- bzw. Oxazolidinbildung unterstreicht. Die Aktivität des Thiazolidinkatalysators **1c** beschränkte sich auf die Reaktion mit Nitrobenzaldehyd, wobei die Literaturergebnisse in guter Übereinstimmung wiedergegeben wurden. Bei dem Ansatz 7 mit dem weniger elektrophilen Benzaldehyd wurde keine Produktbildung beobachtet. Für die 2,4-disubstituierten Katalysatoren **1d-1f** wurde in allen Ansätzen mit Nitrobenzaldehyd als Aldolakzeptor kein Produkt detektiert. In weiterführenden Studien zur Ursachenklärung der fehlenden Aktivität der Prolin-ähnlichen Verbindung **1d**, wurde eine Zyklisierung des Thiazolidins mit zwei Nitrobenzaldehyd-Molekülen zum verbrückten Thiazol-Oxazol-Bizyklus **3** beobachtet (Schema 2-2a). Der Bizyklus wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung in einer hohen Ausbeute von 60% , bezogen auf die eingesetzte Katalysatormenge von $20\text{ mol}\%$, isoliert und eindeutig mittels 2D-NMR-Analyse und HRMS identifiziert.

a) diese Arbeit



b) ORSINI; BLACKMOND



Schema 2-2: a) Verbrauch des Thiazolidin-Katalysators durch die Ausbildung des Thiazol-Oxazol-Bizyklus **3**. b) Reaktionsmechanismus der L-Prolin-katalysierten Aldoladdition mit dem Hauptpfad der HOMO Aktivierung sowie den beiden Nebenpfaden zum 1-Oxapyrrolizidin oder zum Oxazolidinon.

Ein analoges Nebenprodukt **9** wurde in Aldoladditionen mit L-Prolin von ORSINI und LIST beobachtet und von BLACKMOND mechanistisch untersucht.^{9a,93} BLACKMOND postulierte eine Decarboxylierung zur Azomethinylid-Zwischenstufe **8** (Schema 2-2b), die höchstwahrscheinlich auch im vorliegenden Fall intermediär auftritt. Ferner wurde berichtet, dass die Zugabe von Wasser die Bildung der inaktiven Spezies unterdrückt, zugleich aber die Reaktionsrate herabsetzt. Diese Beobachtung ist mit zwei miteinander konkurrierenden Aktivierungen eines Ketons in Form des Enamins **4** (HOMO-Aktivierung) und eines Aldehyds in Form des Iminiumions **6** (LUMO-Aktivierung) vereinbar, die beide reversibel sind

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

und miteinander im Gleichgewicht stehen (vgl. Kapitel 4.1.4). Neben der möglichen irreversiblen Deaktivierung des L-Prolin-Katalysators über die Decarboxylierung, wird ein parallel ablaufender, intramolekularer Ringschluss der zwitterionischen Iminiumionspezies **6** zu einer zweiten Oxazolidinonspezies **7** angenommen. Die erfolglosen Versuche zur Detektion der letzteren Verbindung sowie die hohen, mit L-Prolin erreichten Produktausbeuten veranschaulichen die Reversibilität dieser Nebenreaktion. Zudem ist es sehr wahrscheinlich, dass der Reaktionspfad zum Oxazolidinon gegenüber der Decarboxylierung dominiert, sodass die Gleichgewichtsverschiebung zugunsten des Aldolprodukts **5** erfolgt.

Für das Thiazolidin **1d** wurde hingegen eine Anreicherung des Nebenprodukts **3** als Folge der Decarboxylierung detektiert. Es erscheint plausibel, dass durch den sterischen Effekt der zum Stickstoff benachbarten Dimethylgruppe die LUMO-Aktivierung begünstigt wird. Aufgrund der Irreversibilität der CO₂-Abspaltung ist auch die vollständige Umwandlung des Iminiumions oder des reversibel gebildeten Oxazolidinonderivats zu **3** im analogen System nachvollziehbar. Um der Decarboxylierung entgegenzuwirken und so eine Chance auf eine neue Gleichgewichtseinstellung zu erhalten, wurden der Reaktionslösung wässrige Puffer unterschiedlicher pH-Werte von pH = 3, pH = 7,3 und pH = 8,6 und pH = 9,3 zugesetzt. Es wurde erwartet, dass insbesondere das acide Milieu zur Protonierung des Carboxylats beiträgt und dadurch die Abspaltung des Kohlenstoffdioxids verhindert. Die neuen Reaktionsbedingungen trugen jedoch zu keiner signifikanten Änderung der Produktverteilung, die mittels DC verfolgt wurde, bei.

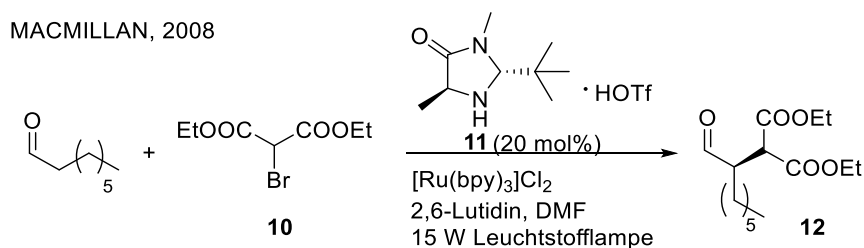
Die Inaktivität der Katalysatoren **1e,f** ist wahrscheinlich ebenfalls auf die sterischen und elektronischen Faktoren zurückzuführen, die eine Enaminbildung verhindern. Aufgrund der Ester-Funktionalisierung waren zudem die beiden, zuvor diskutierten Nebenpfade zu den Bicyklen nicht zugänglich, sodass keine Produkte detektiert wurden.

Zusammenfassend lässt sich anhand literaturbekannter als auch neu synthetisierter Thiazolidine eine Korrelation zwischen dem Substitutionsmuster und der Aktivität festhalten. Gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind bei denjenigen Derivaten zu erwarten, welche eine Säuregruppe in α -Position zum Amin tragen und dabei keine Substitution in der 2-Position aufweisen. Eine Modifikation am C⁵-Ringatom des DMTCs bewirkt eine Erhöhung der Selektivität, da die sterische Wechselwirkung sehr wahrscheinlich die Annäherung des Aldolakzeptors aus dem oberen Raumsegment einschränkt. Für das 2,4-disubstituierte Derivat **1d** mit der freien Säuregruppe wurde das begünstigte Entstehen des Thiazol-Oxazol-Bizyklus **3** über die Decarboxylierung nachgewiesen, welche der Produktbildung entgegenwirkt. Im Rahmen der Optimierungsstudie ist es nicht gelungen durch Variation der pH-Werte der CO₂-Abspaltung entgegenzuwirken.

Aufgrund der beobachteten strukturellen Limitation der Thiazolidin-Katalysatoren auf schwer zugängliche Modifikationen in der 5-Position, ist diese Stoffklasse nicht für die Erzeugung eines sich selbst optimierenden Systems geeignet.

2.3.2 Stoffklasse der *N*-Methyl-Imidazolidinone in der Photoredoxkatalyse

Als eine weitere plausible Stoffklasse für effiziente katalytische Prozesse auf der abiotischen Uerde wurden 4-Imidazolidinone erachtet, welche erstmals durch MACMILLAN eingeführt wurden. Diese Organokatalysatoren haben sich bezüglich der Enantioselektivität und der Aktivität als herausragend in der Photoredox- als auch in der SOMO-Katalyse zur α -Funktionalisierung von Aldehyden erwiesen (vgl. Kapitel 4.1.4). Dabei stellt die kombinierte Photoredox-Organokatalyse zwischen Octanal und Diethylbromomalonat **10** in Gegenwart des photoaktiven Rutheniumkomplexes [Ru(bpy)₃]Cl₂ und des Katalysators **11** die erste erfolgreiche und am intensivsten untersuchte Transformation dar (Schema 2-3).⁹⁴



Schema 2-3: Reaktionsschema der lichtinduzierten α -Alkylierung nach MacMillan.⁹⁴

Die Wahl dieser Photokatalyse als Bezugsreaktion des Projekts beruht in Bezug auf ihre Durchführbarkeit auf der Urerde auf Überlegungen, die im Folgenden dargelegt werden. Einerseits kommt lichtinduzierten Prozessen durch die erhöhte UV-Strahlungsstärke auf der primitiven Erde eine wesentliche Bedeutung zu. Das Fehlen der Ozonschicht oder anderer UV-Absorber begünstigte das Durchdringen von UV-Strahlen in die Erdatmosphäre/Erdoberfläche, wodurch die Sonne als wichtige Energiequelle für die präbiotische Chemie während der Hadaikum- und Archaikumperiode gilt.⁹⁵ Andererseits wurde das Potential für Variabilität der Reaktionskomponenten auf der Grundlage analoger, in der Literatur beschriebener photokatalytischer α -Alkylierungen von Aldehyden gesehen.^{94,96} Die Einführung leicht modifizierbarer Funktionalitäten an Aldehyde würde den Zugang zu wichtigen Verbindungsklassen wie Aminosäuren und Fettsäuren eröffnen.

2.3.2.1 Synthese der N-Methyl-Imidazolidinon-Derivate

Die klassische Katalysatorsynthese nach MACMILLAN startet ausgehend von proteinogenen Aminosäuren, welche nach der N-Methylamidierung einen Ringschluss mit Carbonylverbindungen eingehen (vgl. Schema 4-8). Da das Stereozentrum am C⁵-Atom durch die Stereokonfiguration der Aminosäure festgelegt wird, werden die Katalysatoren als ein Gemisch aus zwei Diastereomeren erhalten. Zur Isolierung von optisch reinen Produkten wird im Regelfall die Säulenchromatographie gewählt. Lediglich für das Hydrochloridsalz des MacMillan-Katalysators **11** wurde eine Kristallisationsmethode zur Auftrennung der Diastereomere im großen Maßstab entwickelt.⁹⁷ Dieser von L-Alanin abgeleitete, optisch reine Katalysator wurde nach der Literaturvorschrift in einer hohen Gesamtausbeute von 48 % nach drei Schritten synthetisiert. Weitere Katalysatoren wurden nach dem klassischen Syntheseweg hergestellt, oder mit einigen Modifikationen innerhalb oder im Anschluss an die Reaktionsfolge. Eine Übersicht der Reaktionssequenzen ist in Schema 2-4a zu finden.

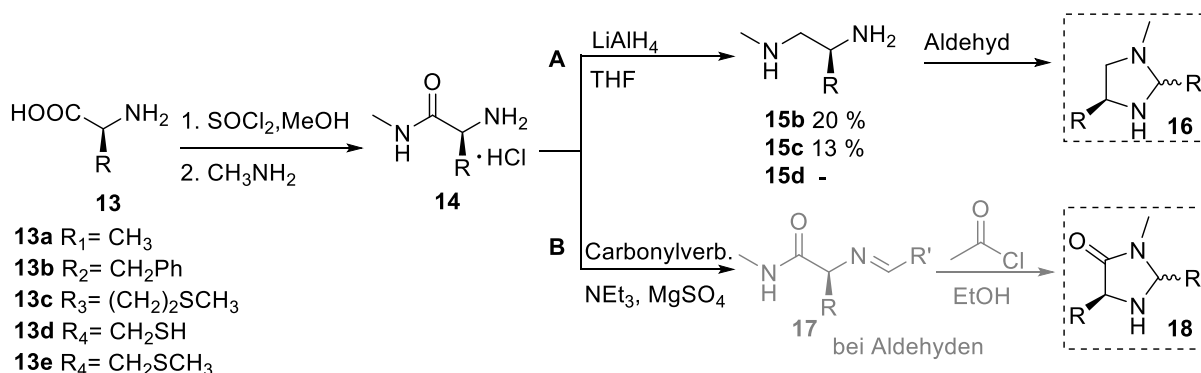
Die Struktur des bereits aus der Literatur bekannten L-Phenylalaninderivats **16b** erschien aufgrund der freien Säuregruppe in α -Position als besonders vielversprechend für die Aktivierung von Carbonylverbindungen (vgl. Kapitel 2.3.1). Dieser Organokatalysator wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Jørgensen als nahezu äquimolares Diastereomergemisch ($dv = 1 : 1,2$), in einer Gesamtausbeute von 17 % über drei Schritte, synthetisiert.⁹⁸ Durch einen zusätzlichen Deoxygenierungsschritt der Route A wurde hierbei die Imidazolidinstruktur gewonnen. Zur Auftrennung von Diastereomeren wurde zunächst das analytische RP-HPLC/MS-System verwendet. Bei erfolgreicher Separation sollten die Trennbedingungen auf das präparative Verfahren übertragen werden. Leider konnte trotz des Gebrauchs zahlreicher RP-Säulen und der Variation von Trennparametern keine chromatographische Trennung dieses Gemisches erreicht werden, was die vorangegangenen Versuche von JØRGENSEN widerspiegelt.⁹⁸ Die folgenden Trennungsansätze konzentrierten sich auf das N- und C-terminal geschützte Derivat **19b**, das aufgrund der verringerten Polarität mittels der meist wirksameren NP-Chromatographie analysiert wurde (Schema 2-4, c-l). Für alle getesteten NP-Säulen wurde eine Koelution beider Diastereomere von **19b** verzeichnet.

Als Nächstes wurde eine Einführung des Schwefels als Bestandteil der Seitenkette getestet, indem proteinogene Aminosäuren wie L-Methionin oder L-Cystein eingesetzt wurden. Die schwefelreiche Uratmosphäre, die durch Vulkanismus verursacht wurde, legt das Vorkommen schwefelhaltiger

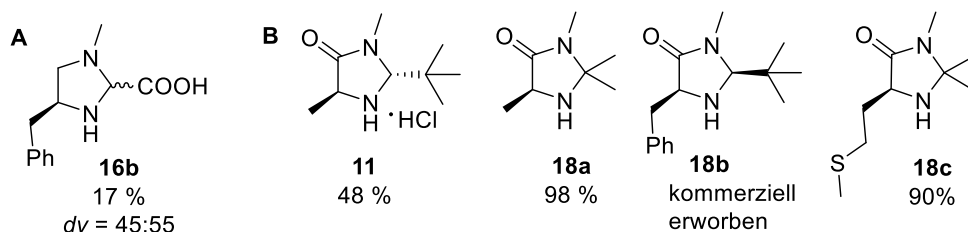
2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

Verbindungen auf der primitiven Erde nahe. In diesem Zusammenhang ist die Untersuchung von Thioethern und Thioestern als Strukturelement von potentiell präbiotischen Katalysatoren von Interesse. Die *N*-Methylamidierungen der beiden genannten Substrate wurden unter gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt und lieferten **14c** und **14d** in quantitativen Ausbeuten. Im folgenden Schritt der Route A wurde die Deoxygenierung zu **15c** und **15d** mit LiAlH₄ durchgeführt. Während **15c** in 13 % isoliert wurde, entstand für **15d** ein komplexes Gemisch aus Zersetzungprodukten. Im anschließenden Ringschluss von **15c** mit Glyoxylsäure lag das gewünschte Produkt **16c** neben den beiden Edukten in 62 % Reinheit vor, konnte jedoch nicht von diesen abgetrennt werden.

a) Reaktionssequenzen zur Darstellung von **16** und **18**

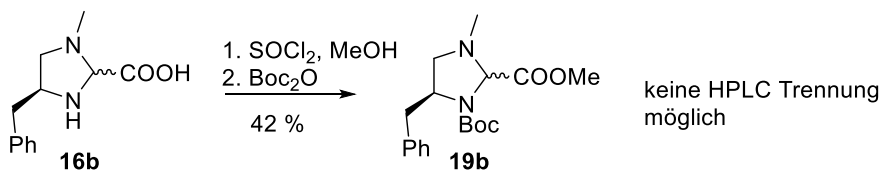


b) isolierte / käuflich erworbene Verbindungen

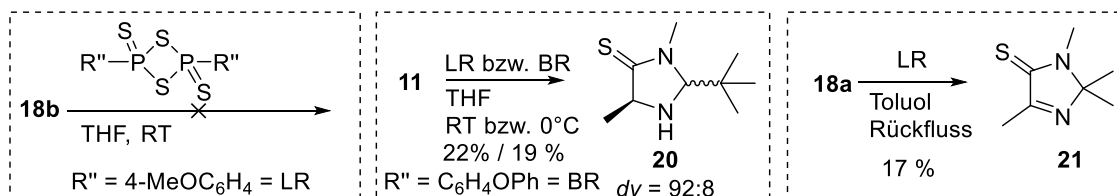


c) Folgereaktionen

I) Schützung zur Trennung der Diastereomeren durch HPLC



II) Thionierung



Schema 2-4: a) Überblick über die Reaktionssequenzen zur Darstellung von Imidazolidinonen; b) Isolierte bzw. käuflich erworbene Katalysatorstrukturen; c) Folgereaktionen zur Diastereomerentrennung (I) oder Thionierung von Imidazolidinonen mit dem Lawessons Reagenz (LR) bzw. Belleaus Reagenz (BR) (II).

Weiterhin wurde der Ringschluss mit verschiedenen Carbonylverbindungen wie Aceton, Pivaldehyd und Phenylacetaldehyd nach Route B untersucht. Die Verbindung **14c** reagierte dabei mit den genannten Aldehyden zu stabilen, offenkettigen Iminen **17c**, die selbst in Gegenwart von *in-situ* erzeugtem HCl-Gas keine Zyklisierung eingingen. Erfreulicherweise wurde dagegen mit Aceton das erwartete, optisch reine Produkt **18c** in sehr hoher Gesamtausbeute von 90 % gebildet. Für das L-Cystein-N-methylamid **14d** konnten weder Imine noch Heterozyklen nachgewiesen werden. Höchstwahrscheinlich konnte die Kondensation zum Imin nicht mit der Bildung stabiler Dithioether aus dem endständigen Thiol und der Carbonylverbindung konkurrieren. Aus diesem Grund wurde im weiteren Ansatz das Thiomethyl-Derivat **13e** als Ausgangsverbindung verwendet. In der Reaktion mit Pivaldehyd entstand das Imin **17e**, welches nicht zyklisiert werden konnte.

Das 5-alkylierte Imidazolidinon-Analogon **18b** wurde kommerziell erworben und sollte in einer Thionierungsreaktion in Gegenwart des Lawessons Reagenzes zum Imidazol-4-thion umgewandelt werden (Schema 2-4, c-II). Durch die Einführung der Thioamidgruppe wurde entsprechend den Thio-Pyrimidinvorläufern nach SUTHERLAND (vgl. Abb. 2-5d) eine veränderte Reaktivität und insbesondere eine begünstigte photochemische Aktivierung erwartet.⁶¹ Zudem geht aus mehreren Arbeiten von SU hervor, dass die Enantioselektivität durch die Schwefelsubstitution erhöht wird.⁹⁹ Mögliche Ursachen werden in der Größe des Schwefelatoms und in der Steifigkeit der Thioamidgruppe, die durch den überwiegenden Beitrag der α -Thioimin-Resonanzstruktur bedingt wird, vermutet. Selbst nach einer Reaktionszeit von 6 Tagen wurde jedoch kein Umsatz festgestellt, was mit der Milde der Reaktionsbedingungen vereinbar ist. Es liegt die Vermutung nahe, dass reaktivere Thionierungsreagenzien bzw. höhere Temperaturen für einen Ablauf der Reaktion erforderlich gewesen wären. Dagegen ist dem sterischen Anspruch der seitenständigen Benzylgruppe als Hinderungsgrund der Thionierung weniger Gewicht beizumessen. Angesichts der Kristallstruktur und ¹H-NMR-Studien der Flüssigphase einer verwandten 5-Benzyl-imidazolidinon-Struktur ist von einer seitlich abgewandten Orientierung des benzyllischen Arms vom Imidazolidinonring auszugehen.¹⁰⁰

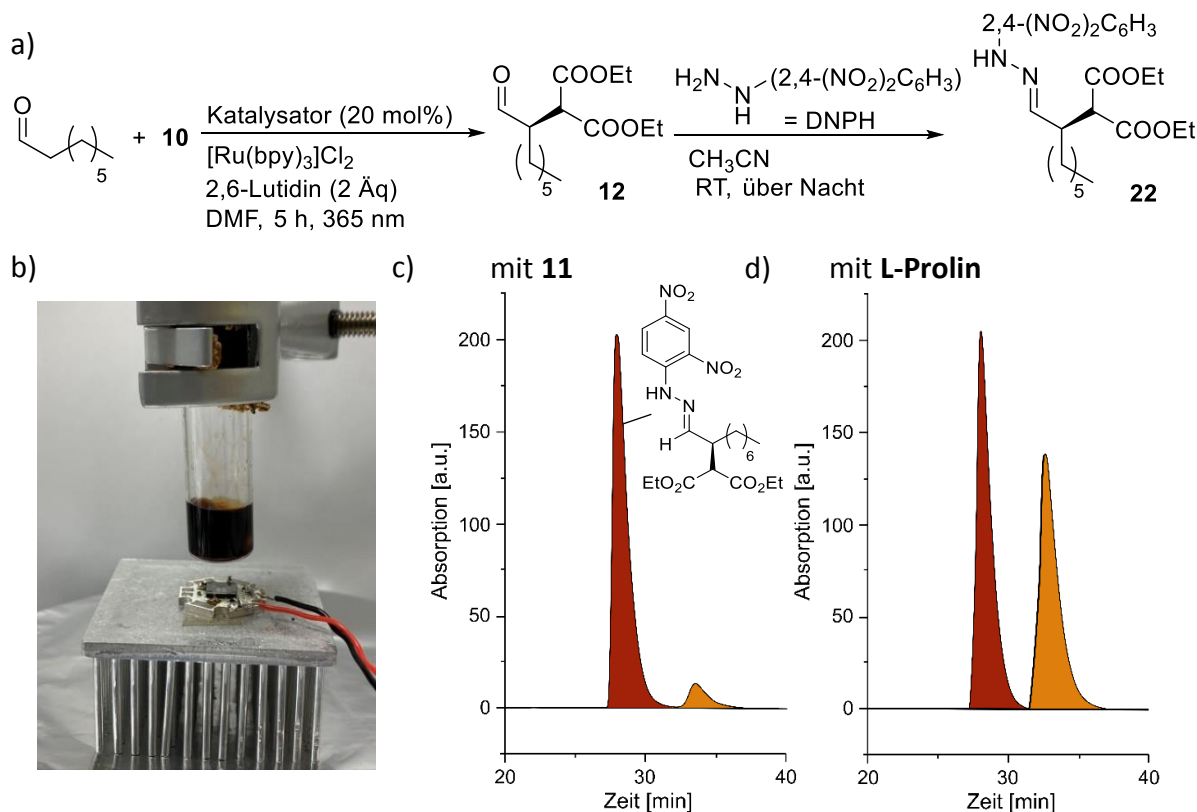
Die Synthese des Imidazolidin-4-thions **20** ausgehend von dem neutralisierten, HCl-freien Katalysator **11** gelang bereits bei Raumtemperatur in einer moderaten Ausbeute von 22 %. Im ¹H-NMR-Spektrum wurde der Verlust der optischen Reinheit des Produkts (*dv* = 92:8) infolge einer Racemisierung am C⁵-Atom verzeichnet. Um die beobachtete Epimerisierung zu umgehen wurde im weiteren Ansatz das Belleaus Reagenz bei 0 °C eingesetzt, das Thionierungsreaktionen von empfindlichen Substraten zulässt.¹⁰¹ Auch bei diesem Versuch wurde ein Diastereomerenmischung von **20** in einer verminderten Ausbeute von 19 % erhalten. Im weiteren Lösungsansatz wurde das in 5-Position achirale, aus der Zyklisierungsreaktion mit Aceton hervorgehende L-Alanin-Derivat **18a** hergestellt und einem Sauerstoff-Schwefelaustausch durch das Lawessons Reagenz unterzogen (Schema 2-4, c-II, *rechts*). Interessanterweise fand zusätzlich eine Dehydrierung statt, sodass ausschließlich das zyklische und achirale Imin **21** isoliert wurde.

2.3.2.2 Untersuchung der Struktur-Reaktivitätsbeziehung

Nach erfolgreicher Darstellung der Verbindungen **16b** und **18c** sowie der Synthese und dem Erwerb bekannter Imidazolidine **11**, **18a** und **18b** wurde ihre katalytische Aktivität und die Enantioselektivität im Rahmen der Photoredoxreaktion nach MACMILLAN verglichen. Die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches entsprach der Literaturvorschrift (Schema 2-5a, Reaktionsschritt 1),⁹⁴ während als Lichtquelle eine energiereichere LED mit $\lambda = 365$ nm benutzt wurde. In den Vorversuchen konnten die Ergebnisse von MACMILLAN reproduziert werden, sodass die Wirksamkeit des abgewandelten Testaufbaus, bei dem die LED direkt unterhalb der Reaktionslösung platziert wurde (Schema 2-5b), bestätigt wurde. Die Reaktionsbedingungen wurden für alle Ansätze und Aufarbeitungsschritte konstant gehalten, um einen direkten Vergleich der Produktausbeute und des Enantiomerenüberschusses sicherzustellen. Zum Nachweis der Enantiomere im UV/Vis-Detektor der

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

chiralen HPLC wurde das Derivatisierungsreagenz DNPH dem aufgereinigten Katalyseprodukt zugesetzt, wodurch insgesamt vier Isomere des farbigen Hydrazons **22** (*trans*-(S), *trans*-(R), *cis*-(S), *cis*-(R)) erhalten wurden. Aufgrund der Tatsache, dass der hohe *ee*-Wert von 90 % für den literaturbekannten Katalysator **11** reproduziert wurde (Schema 2-5c,d), ist eine Racemisierung durch das Derivatisierungsverfahren auszuschließen. In Tabelle 2-3 ist eine Gegenüberstellung der Katalysatoren gegeben.



Schema 2-5: a) Reaktionsschema der asymmetrischen Photoredoxalkylierung und der anschließenden Funktionalisierung zum Hydrazone **22**. b) Verwendeter Belichtungsaufbau. c) HPLC-Chromatogramm zur chiralen Trennung der *trans*-Hydrazonenantimere **22** nach der DNPH-Derivatisierung des Produkts (IF-3 Säule, 95:5 Hexan/*i*Propanol, 1 mL/min). Der bestimmte *ee* = 90 % stimmt mit der Literatur überein.⁹⁴ d) Nahezu racemisches Produktgemisch mit L-Prolin (*ee* = 10 %).

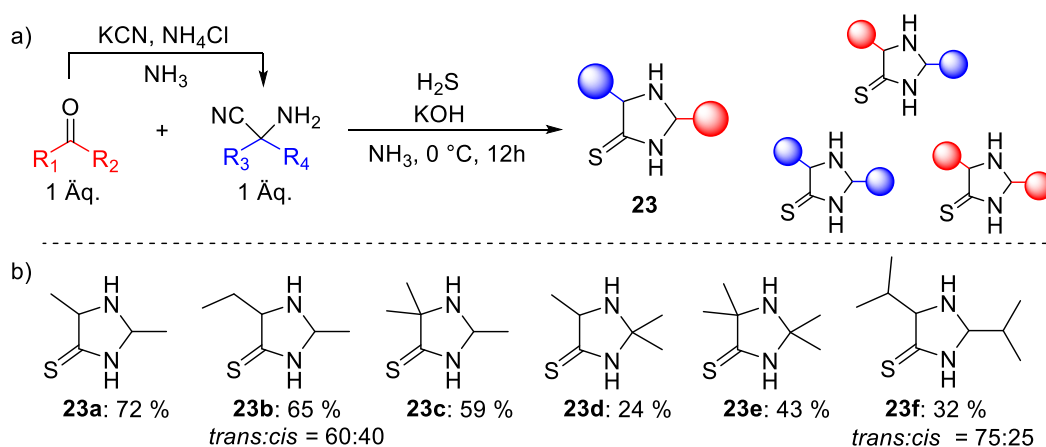
Tabelle 2-3: Gegenüberstellung der katalytischen Aktivität und der Selektivität der verwendeten Katalysatoren in der Reaktion nach Schema 2-5a. [a] die Stereoinformation des Produkts **22** war in allen untersuchten Katalysen identisch, die Konfiguration des entsprechenden Aldehyds stimmt mit Struktur **12** überein

Katalysator	 16b <i>dv</i> = 1:1,2	 18c	 18b	 20 <i>dv</i> = 1:11	 18a	L-Prolin
isolierte Ausbeute [%]	37	51	38	51	31	10
<i>ee</i> [%] ^a	33	59	41	10	52	30

Bei allen untersuchten Katalysen fanden eine Produktbildung und eine messbare asymmetrische Induktion statt, was darauf hindeutet, dass im Reaktionsgeschehen eine Katalysatorinteraktion stattgefunden hat. Beim Vergleich der Ausbeuten, die im mittleren Bereich von 31-51 % liegen, sind nur geringe Schwankungen festzustellen. Damit haben strukturelle Unterschiede im Rückgrat oder der Seitenkette der Imidazolidinstruktur einen nur schwachen Einfluss auf die Aktivität. Hinsichtlich der Enantioselektivität ist eine deutlich größere Streuung der Werte zu beobachten, mit einem Maximalwert von 59 % für **18c**. Eine Verkürzung der Seitenkette auf eine Methyleinheit (**18a**) hat die Enantioselektivität mit 52 %*ee* kaum beeinflusst. Der *cis*-substituierte Katalysator **18b** zeigte mit 41 %*ee* eine um die Hälfte reduzierte Selektivität im Vergleich zu seinem *trans*-Analogon **11**. Die niedrigsten Enantiomerenüberschüsse wurden beim Einsatz von nicht-diastereomerenreinen Katalysatoren **16b** (33 %*ee*) und **20** (10 %*ee*) detektiert. Da es nicht gelungen ist, die einzelnen Katalysatoren aufzutrennen und diese in der Katalyse einzusetzen, ist es schwierig die Art der doppelten Stereodifferenzierung zu beurteilen. Die Gegenüberstellung der *ee*-Werte von 10 % (**20**) bzw. 33 %*ee* (**16b**) mit den hohen Überschüssen der Literatur von 89 %*ee* (**11**) deutet allerdings auf antagonistische Wechselwirkungen und damit das Vorliegen von „Mismatched-Paaren“. Interessanterweise wurde auch für L-Prolin eine sehr geringe Stereokontrolle von 10 %*ee* in der Photoreaktion beobachtet. Folglich sind im Fall der Photoaktivierung intermolekulare Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken von untergeordneter Bedeutung, während sterische Effekte eine zentrale Rolle innerhalb der chiralen Induktion einnehmen.

2.3.3 Stoffklasse der Imidazolidin-4-thione

Im letzten Kapitel wurde die Synthese und Anwendung von *N*-Methyl-Imidazolidinonen in der lichtinduzierten α -Alkylierung von Aldehyden umfassend erörtert. Die mehrstufige Synthese basierte auf Aminosäuren als Vorläufermolekülen, die im präbiotischen Kontext bereits zu komplexen und weniger verbreiteten Strukturen zählen. Plausibler erscheinen daher verwandte zyklische Amine, welche direkt aus primitiven Basisverbindungen gebildet werden können. 1986 beschrieb EDWARD die Substanzklasse der Imidazolidin-4-thione, welche die genannten Anforderungen erfüllen und sich als vielversprechende präbiotische Organokatalysatoren qualifizieren.¹⁰² In der ursprünglichen Arbeit wurden diese Verbindungen als Zwischenprodukte in der zweistufigen Synthese von Thioamiden proteinogener Aminosäuren erhalten. Ausgehend von Aldehyden wurde zunächst in einer Strecker-Reaktion ein Aminonitril erzeugt, das anschließend mit Aceton in Gegenwart von Schwefelwasserstoff zum Imidazolidin-4-thion **23** reagierte (Schema 2-6a).

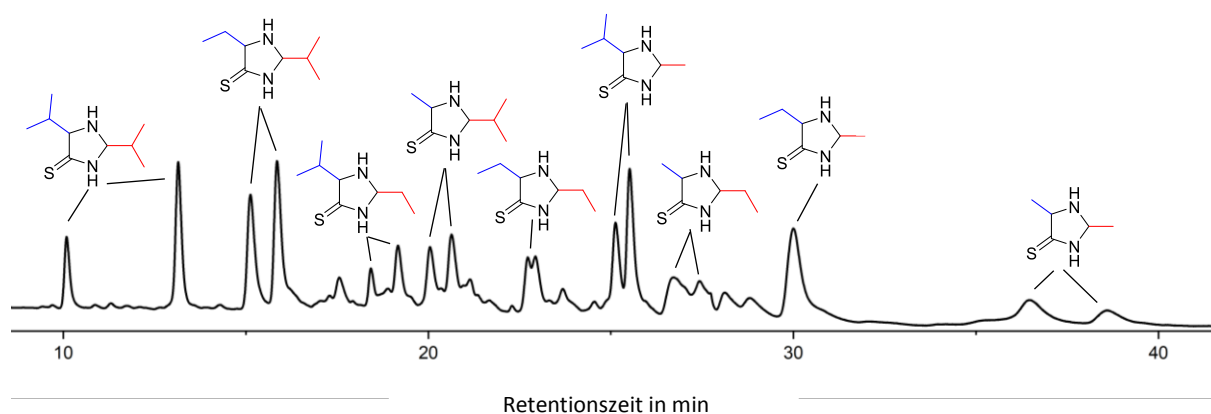


Schema 2-6: a) Reaktionssequenz zur Darstellung von Imidazolidin-4-thionen aus primitiven Molekülen; b) Beispielhafter Ausschnitt aus der Bibliothek der von A. C. Closs hergestellten Katalysatoren. Die Angaben für *dv* beziehen sich auf das *trans:cis*-Verhältnis.¹⁰³

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

A. C. Closs führte im Rahmen ihrer Doktorarbeit die Synthese der Katalysatoren **23** durch und untersuchte im Detail die Einflussfaktoren auf die Bildung des gewünschten Produkts. Durch Änderung der Originalvorschrift ist es ihr gelungen, den Zyklisierungsschritt zum Endprodukt auf Aldehyde auszuweiten. Insgesamt wurde aus Kombinationen zahlreicher Aldehyde und Ketone eine 16-teilige Bibliothek von 2,5-disubstituierten Imidazolidin-4-thionen gewonnen (vgl. Schema 2-6b). Ein wesentlicher Strukturunterschied im Vergleich zum bereits untersuchten, schwefelhaltigen Katalysator **20** besteht in der fehlenden *N*-Methylgruppe der Thioamidfunktion. Aufgrund der erheblich höheren Reaktivität der Aminogruppe war eine nachträgliche und chemoselektive *N*-Methylierung des Thioamids nicht möglich, sodass keine zusätzlichen Modifikationen der Imidazolidin-4-thione vorgenommen wurden. Aus der Analyse der Produktverteilung bei der Reaktion verschiedener Carbonylverbindungen identifizierte A. C. Closs neben der erwarteten Struktur auch das Vorliegen von invers- und symmetrisch-substituierter Verbindungen. Diese Beobachtung lässt sich mit der Annahme der Reversibilität jedes Reaktionsschrittes und einer Reorganisation der Reaktionskomponenten erklären. Um die Enantioselektivität der Katalysatoren in der Photoreaktion bestimmen zu können, wurden die einzelnen Isomere mit Hilfe der chiralen präparativen HPLC durch A. C. Closs aufgetrennt. Interessanterweise kristallisierte Katalysator **23b** als Konglomerat aus, was durch Röntgenkristallstrukturanalyse ermittelt wurde. Die Separation der Isomere durch die spontane, enantioselektive Kristallisation ist ein seltenes Phänomen und stellt eine plausible Quelle des initialen präbiotischen stereochemischen Ungleichgewichts dar.

Schema 2-7 veranschaulicht anhand eines HPLC-Chromatogramms von A. C. Closs die Produktverhältnisse von Imidazolidin-4-thionen, die aus einem ternären Aldehydgemisch (Acetaldehyd, Propanal und Isobutanal) äquimolarer Zusammensetzung gebildet wurden. Dabei fällt auf, dass das Produktspektrum durch Imidazolidin-4-thione mit verzweigten Substituenten dominiert wird.



Schema 2-7: HPLC-Chromatogramm von A. C. Closs der Auftrennung einer Produktmischung aus Imidazolidin-4-thionen (auf einer 4.6 mm x 250 mm *EC Nucleodur 100-5*-Säule mit einem *n*-Hexan/Isopropanol-Gradienten).¹⁰³ Die Substratmischung beinhaltete äquimolare Mengen an Acetaldehyd, Propanal und Isobutanal.

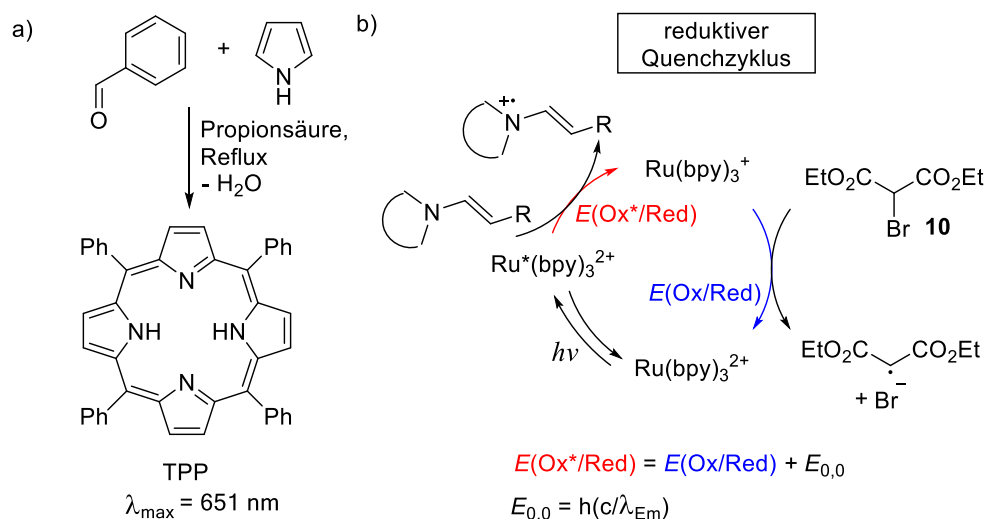
2.3.3.1 Anpassung der Reaktionsbedingungen der Photoredoxkatalyse an das präbiotische Szenario

Die große Anzahl und die chemische Zusammensetzung der verwendeten Reaktionskomponenten der Photoredoxkatalyse nach MACMILLAN sind in der ursprünglichen Form nicht mit präbiotischen Verhältnissen vereinbar. Als wenig relevant für die primitive Synthese sind der als Photosensibilisator eingesetzte Ruthenium-Komplex, das DMSO als Lösungsmittel, das langkettige Octanal als auch das Diethylbrommalonat einzustufen. Zur Anpassung der Substrate an die Bedingungen der primitiven Erde wurden mechanistische Untersuchungen und zahlreiche Optimierungsstudien durchgeführt, die

im Folgenden näher erläutert werden sollen. In den folgenden Ansätzen wurde entsprechend der Originalarbeit von MACMILLAN der Katalysator **11** verwendet, da dieser im Gegensatz zu den Imidazolidin-4-thionen **23** in großem Maßstab und zudem optisch rein isoliert werden konnte.

2.3.3.1.1 Studien zu alternativen Photosensibilisatoren

In den initialen Experimenten wurde der Ersatz des wasser- und luftempfindlichen Photosensibilisators $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ durch stabilere Komplexe aus gängigeren Metallionen beabsichtigt. Als farbgebende Komplexbildner wurden Porphyrine eingeführt, die heute einen wichtigen Stellenwert in natürlichen und lebensnotwendigen Kofaktoren einnehmen. Das symmetrische Tetraphenylporphyrin (TPP) wurde aufgrund der einfachen Darstellung aus kleinen organischen Molekülen, dem Pyrrol und Benzaldehyd, als repräsentativer Ligand gewählt (Schema 2-8a). Zudem geht aus der Arbeit von GRYKO hervor, dass der freie Farbstoff an sich bereits als effizienter Photoredoxkatalysator agiert.¹⁰⁴ Durch Umsetzung des TPP mit einem 3d-Übergangsmetallchlorid kommt es zur Ausbildung des zugehörigen Komplexes. Die Komplexe $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{TPP})]$, $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP})]$ und $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{TPP})]$ wurden kommerziell erworben. Für die Abschätzung der Eignung von Photosensibilisatoren liefern Redoxpotentiale des angeregten und des Grundzustands in der Regel wertvolle Hinweise. Entsprechend dem postulierten Mechanismus wird bei der α -Alkylierung von Aldehyden in Gegenwart des $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ ein reduktiver Quenchezklus durchlaufen, weshalb das Redoxpotential des Photosensibilisators $E(\text{Ox}^*/\text{Red})$ von zentraler Bedeutung ist (Schema 2-8b). Dieses Potential kann nicht direkt gemessen werden, sondern wird aus dem Redoxpotential des Grundzustands $E(\text{Ox}/\text{Red})$ und der Anregungsenergie $E_{0,0}$ angenähert. Letztere entspricht der Energiedifferenz zwischen dem Schwingungsgrundzustand des ersten angeregten Zustand (S_1 oder T_1) und dem elektronischen Grundzustand S_0 , die anhand des Emissionsmaximums λ_{Em} abgeschätzt werden kann ($E_{0,0} \approx h(c/\lambda_{\text{Em}})$).¹⁰⁵ Die Kenntnis des Reduktionsvermögens im Grundzustand $E(\text{Ox}/\text{Red})$ ist darüber hinaus entscheidend, um die Reduktion des Substrats und das Schließen des katalytischen Kreislaufs zu gewährleisten.



Schema 2-8: a) Literaturbekannte Strategie zur Synthese des freien TPP in der Kondensationsreaktion aus Benzaldehyd und Pyrrol. b) Übersicht über den von YOON postulierte Photoredox-Katalysezyklus mit $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$.¹⁰⁶ In Farbe sind die mit dem reduktiven Quenchezklus assoziierten Redoxpotentiale dargestellt.

Die berechneten und aus der Literatur wiedergegebene Werte sind in Tabelle 2-4 zusammengefasst. Während die Redoxpotentiale des Grundzustands für die Porphyrinkomplexe weitestgehend literaturbekannt sind, liegen nur wenige Emissionsspektren in organischen Lösungsmitteln vor. Aus diesem Grund war es nicht möglich die $E(\text{Ox}^*/\text{Red})$ -Werte zu vervollständigen.

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

Tabelle 2-4: Überblick zu photochemischen Daten und Redoxeigenschaften verwendeter Komplexe sowie die Ausbeute des α -alkylierten Aldehyds in der Photoreaktion nach MACMILLAN.

Sensibilisator	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	[Co(TPP)]	[Ni(TPP)] ^[b]	[Zn(TPP)]	TPP
λ_{Em}	615 nm ¹⁰⁵	635 nm ¹⁰⁷	-	596 nm ¹⁰⁸	651 nm ¹⁰⁸
$E(Ox^*/Red)$	0.67 V ¹⁰⁵ (T ₁ →S ₀)	1.19 V ^[a] (S ₁ →S ₀)	-	0.79 V ¹⁰⁴ (S ₁ →S ₀)	0.91 V ¹⁰⁴ (S ₁ →S ₀)
$E(Ox/Red)$ ¹⁰⁹ vs. SCE	-1.35 V ¹⁰⁵	-0.76 V	-1.26 V	-1.34 V -1.74 V	-1.03 V -1.46 V
Ausbeute	93 % ⁹⁴	x	x	x +EDTA: 87 %	x

[a] berechnet aus $E(Ox/Red)$ und $E_{0,0} = h(c/\lambda_{Em})$; [b] Keine Angaben zur Fluoreszenz in Lösung vorhanden

Bei keinem der getesteten Porphyrin-Sensibilisatoren wurde unter Bestrahlung bei 400 nm die Produktbildung nachgewiesen. Die gewählte Anregungswellenlänge unter den zugrunde liegenden Reaktionsbedingungen ist angesichts der Absorptionsspektren der Komplexe als Fehlerquelle auszuschließen. Diese weisen bei Konzentrationen ab 10⁻⁴ M eine Verbreiterung der Soret-Absorptionsbande auf, wodurch der Wellenlängenbereich um 400 nm eingeschlossen ist.¹¹⁰ Bei [Co^{II}(TPP)] und dem freien TPP sind vermutlich die relativ hohen Werte des Potentials $E(Ox/Red)$ für das Ausbleiben der Reaktion ursächlich. Je negativer die Werte sind, umso höher ist die Reduktionskraft, die für eine Ein-Elektronenübertragung auf das Substrat und die Rückgewinnung des Photosensibilisators erforderlich ist. Dagegen ist das Reduktionspotential des [Zn^{II}(TPP)]- und [Ni^{II}(TPP)]-Komplexes vergleichbar mit den elektrochemischen Daten des aktiven [Ru(bpy)₃]Cl₂ Photosensibilisators. Vermutlich wurde bei Einsatz der letzteren Komplexe der Ablauf des Photokreislaufs durch das abweichende Potential des angeregten Zustands $E(Ox^*/Red)$ verhindert. Es ist denkbar, dass in der Reaktionslösung kein geeigneter Elektronendonator als Redoxpartner in der Reduktion des angeregten Farbstoffs vorlag. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde EDTA als ein externes, lichtinaktives Reduktionsmittel zur Reaktionslösung mit [Zn^{II}(TPP)] hinzugegeben. Tatsächlich wurde bei diesem Ansatz ein nahezu vollständiger Umsatz mit 87 % Ausbeute und 91 % ee des alkylierten Aldehyds erhalten. Demgegenüber war die Reaktion mit EDTA und [Ni^{II}(TPP)] nicht erfolgreich. Die Ergebnisse demonstrieren, wie entscheidend die akkurate Einstellung und Anpassung der Redoxpotentiale an beteiligte Reaktanden in solchen Photoredoxkatalysen sind.

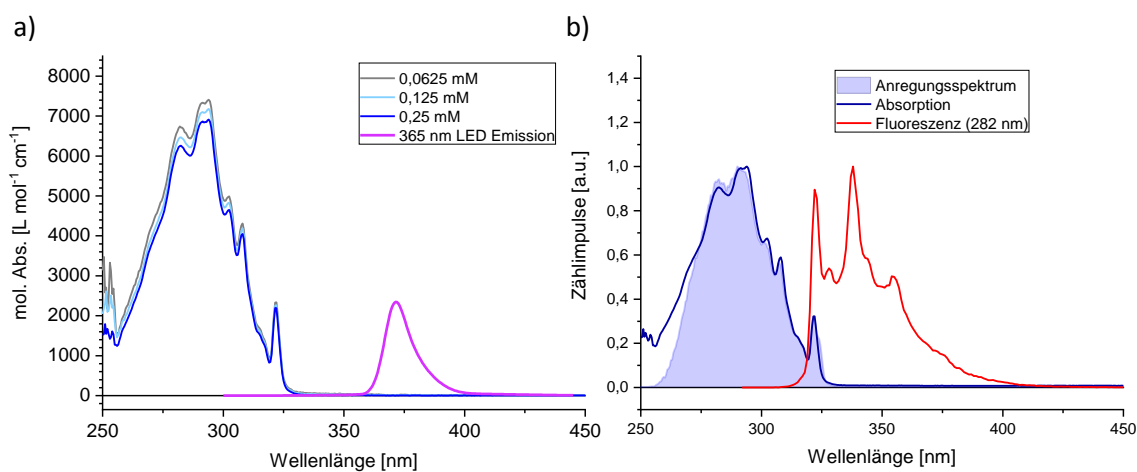
Im nächsten Lösungsansatz wurde die Stoffklasse der polyaromatischen Kohlenwasserstoffe (PAH) in Bezug auf die lichtinduzierte Elektronen-Übertragungsfähigkeit untersucht. Ihr umfangreiches Vorkommen in Meteoriten wie Murchison sowie die Schätzung, dass sie etwa 10 % des kosmischen Kohlenstoffs umfassen,¹¹¹ lassen auf ihre Relevanz in der präbiotischen Umgebung schließen. Werden die PAHs in den angeregten Tripletzustand versetzt, so agieren sie als Oxidationsmittel, wobei stark reduzierende Arenradikale PAH^{•-} entstehen.¹¹² Dabei liegen die Redoxpotentiale des Grundzustands im Bereich um -2 V, während sich die Absorptionsbanden von z. B. Anthracen oder Pyren knapp unterhalb von 400 nm befinden.¹¹³ Anhand der genannten Eigenschaften wurde vermutet, dass die PAHs geeignete Photosensibilisatoren in der Organo-Photoredoxkatalyse bei 365 nm sind. Die Zugabe von katalytischen Mengen an farblosem Acenaphthen **24** anstelle von zuvor verwendeten Komplexen resultierte in einer isolierten Produktausbeute von 62 %. Um die Funktion von **24** am Reaktionsgeschehen zu klären, wurden das Lichtabsorptions- und das Fluoreszenzverhalten untersucht. Es wurden Absorptionsspektren von vier Lösungen bekannter Acenaphthen-Konzentrationen in DMSO (0,500 mM, 0,250 mM, 0,125 mM und 0,0625 mM) aufgenommen. Anschließend wurde aus den Datenpunkten, unter Berücksichtigung des Lambert-Beer'schen Gesetzes

(Gleichung 1), der molare Extinktionskoeffizient ε_λ als Funktion der Wellenlänge berechnet und im Schema 2-9a dargestellt.

$$E = \varepsilon_\lambda \cdot c \cdot d, \quad (1)$$

mit E : Extinktion, c : Konzentration, d : Schichtdicke der Küvette.

Es sind Abweichungen für Graphen verschiedener Konzentrationen ersichtlich, die vermutlich auf statistische Fehler bei der Herstellung der Lösungen zurückzuführen sind. Dennoch lässt sich anhand der Spektren das Absorptionsverhalten der Verbindung **24** nachvollziehen, das durch die Bandenstruktur und die relativ kleine Größenordnung der Extinktionskoeffizienten gekennzeichnet ist. Demnach findet im Bestrahlungsbereich der Reaktion bei 365 nm keine Lichtabsorption durch Acenaphthen statt. Zur Überprüfung der Messergebnisse wurden ferner Fluoreszenzmessungen in verschiedenen Modi durchgeführt. Das Emissionsspektrum wurde bei der festen Anregungswellenlänge von 282 nm erhalten (Schema 2-9b). Dieses gleicht erwartungsgemäß dem spiegelbildlichen Abbild des Absorptionsspektrums und ist bathochrom verschoben. Zusätzlich wurde das Anregungsspektrum durch einen Wellenlängenscan des Anregungsbereichs bei einer definierten Emissionswellenlänge aufgenommen. Die Übereinstimmung des letzteren Spektrums mit dem Absorptionsspektrum bestätigt sowohl das Vorliegen von nur einer, zuvor dargestellten Absorptionsbande im UV-Bereich als auch die Transparenz von **24** ab 335 nm. Für die Photokatalyse wurde daraus gefolgert, dass **24** nicht an der Reaktionsgeschehen teilnimmt und daher überflüssig ist. Tatsächlich ging aus anschließenden Kontrollexperimenten hervor, dass die Reaktion auch ohne Zusatz von **24** stattfindet und eine vergleichbare Ausbeute (59 %) liefert. In den folgenden Reaktionen wurde gänzlich auf Einsatz von Photosensibilisatoren verzichtet.



Schema 2-9: a) Absorptionsspektrum des Acenaphthens in DMSO bei verschiedenen Konzentrationen (blau) sowie der Emissionsbereich der 365 nm-LED (pink). b) Emissionsspektrum (Anregung bei 282 nm) in rot, das Anregungsspektrum (hellblau, gefüllt) und das überlagerte Absorptionsspektrum (dunkelblau) des Acenaphthens in DMSO.¹¹⁴

2.3.3.1.2 Studien zu Variabilität von organischen Reaktionskomponenten

In den nächsten Experimenten wurde nach präbiotischen Alternativen für das Diethylbrommalonat **10** als Reaktionspartner gesucht. Dabei trat das Bromacetonitril **25** aus einer analogen Arbeit von MACMILLAN in den Fokus,⁹⁶ da Nitrilgruppen in Form von Salzen und kleinen organischen Molekülen interstellär verbreitet sind. Das Entstehen von **25** auf der primitiven Erde im Rahmen einer Sonnenlicht-induzierten Radikalrekombination aus elementarem Brom und Acetonitril erscheint möglich. Im Labor gelingt die genannte Darstellung in Gegenwart von Chlorwasserstoff unter Photonenbestrahlung.¹¹⁵ Erfreulicherweise fand die α -Cyanomethylierung des Octanals zu **26f** auch

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

unter den veränderten Reaktionsbedingungen, bei 365 nm und ohne Zusatz eines Photosensibilisators, in hohen Ausbeuten von 87 % statt (Tabelle 2-5, Ansatz 8). Es wurde zudem festgestellt, dass die Photoreaktion nicht auf das DMSO als Lösungsmittel begrenzt ist, sondern auch in Acetonitril oder reinem Propanal abläuft. Diese Erkenntnis ermöglichte die Vereinheitlichung des Reaktionsgemisches auf präbiotisch plausible bzw. strukturell verwandte Moleküle.

Tabelle 2-5: Reaktions-Screening für die lichtinduzierte α -Cyanomethylierung von Aldehyden in Gegenwart des Organokatalysators **11**.

Ansatz	Aldehyd	Lösungsmittel	Ausbeute ^[a]
1	Propanal	DMSO	26a : 72 %
2	Propanal	CH ₃ CN	26a : 54 %
3	Propanal	Propanal	26a : 21 %
4	Butyraldehyd	DMSO	26b : 79 %
5	Pentanal	DMSO	26c : 71 %
6	Hexanal	DMSO	26d : 82 %
7	Heptanal	DMSO	26e : 80 %
8	Octanal	DMSO	26f : 87 %
9	Acetaldehyd ^b	DMSO	-
10	Acetaldehyd ^{b,c}	DMSO	12g : 10 %

[a] mittels ¹H-NMR-Analyse der Rohreaktionsmischung bestimmt; [b] im Glasrohr; [c] Reaktion mit **10**

Anschließend wurde der Einfluss der Kettenlänge linearer Aldehyde auf den Umsatz untersucht. Innerhalb der homologen Aldehydreihe reagierten alle getesteten C₈-C₃-Kettenlängen in ähnlich hoher Ausbeute von 71-82 % (Tabelle 2-5). Dagegen waren die Cyanomethylierungsversuche mit Acetaldehyd erfolglos (Ansatz 9) und lieferten komplexe Gemische aus Kondensationsprodukten des Aldehyds. Um die Verflüchtigung des bei 20 °C siedenden Acetaldehyds während der Bestrahlung als Fehlerquelle auszuschließen, wurden die Reaktionsgefäße, hier Glasrohre, verschmolzen. Da die α -Alkylierung des Acetaldehyds mit Diethylbrommalonat **10** (Ansatz 10) unter gleichen Reaktionsbedingungen zum gewünschten Produkt **12g** führte, ist von der Inkompatibilität der Nitrilgruppe mit dem hochreaktiven C₂-Substrat auszugehen.

Ein direkter Vergleich der Katalysatorselektivitäten bezüglich der Carbonylsubstrate ergab sich aus der Konkurrenzreaktion, bei der alle 6 linearen Aldehyde in die Reaktionsmischung hinzugefügt wurden. Um die Selektivitätsunterschiede zwischen der Imidazolidinon- und der Imidazolidin-4-thionstruktur berücksichtigen zu können, wurde die Reaktion für mehrere Katalysatoren **23d,e** und **11** wiederholt. Das Rohproduktgemisch wurde mit Hilfe der GC/MS analysiert, wobei eine gute Trennung der alkylierten Aldehyde auf der achiralen Kapillarsäule SE-30 erreicht wurde (vgl. Kapitel 6.2.5.2). Zur relativen Quantifizierung der Produktverteilung wurden die Integrale gemäß dem Konzept der „Effektiven Kohlenstoffzahl“ (ECN) um den Umrechnungsfaktor des Flammenionisationsdetektors korrigiert.¹¹⁶ Sowohl für den Katalysator **11** als auch für **23e** wurde eine gleichmäßige Produktverteilung, ohne Bevorzugung für eine bestimmte Kettenlänge, festgestellt (Diagramm 2-1). Daher sind die induktiven und die sterischen Effekte durch zusätzliche Methylgruppen zu

vernachlässigen. Im Fall des Katalysators **23d** ist eine Schwankung der Verteilungswerte mit einem Maximum bei Hexanal von 24 % zu beobachten. Interessanterweise fiel die Produktbildung aus den reaktivsten Aldehyden Propanal und Butanal hierbei am geringsten aus, mit einem Anteil von jeweils 10 %. Denkbar sind Nebenreaktionen der kurzkettigen Aldehyde wie die Homo- oder Kreuzaldolreaktion.

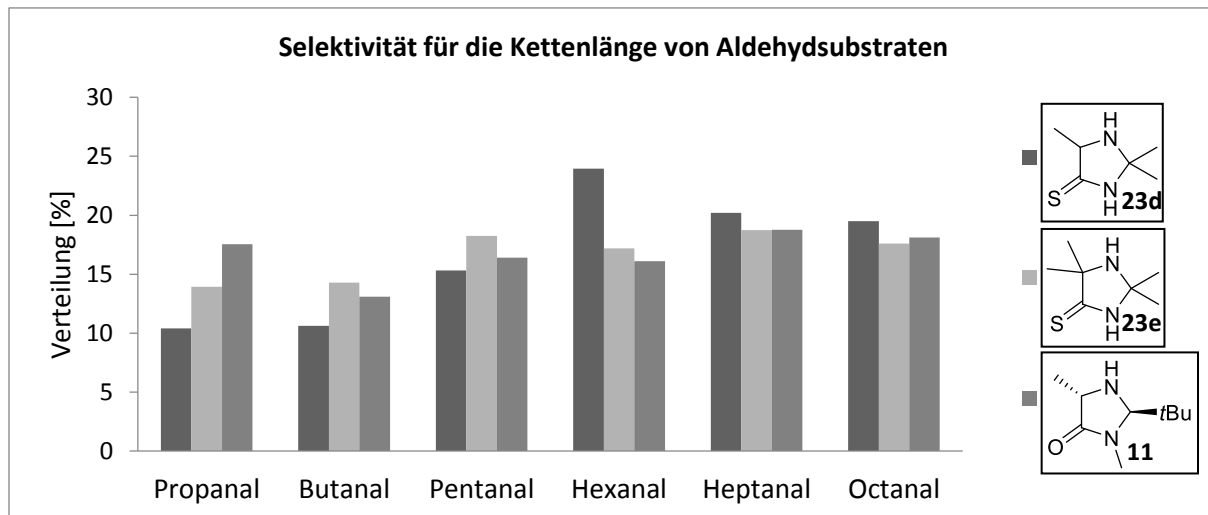


Diagramm 2-1: Mittels GC-MS bestimmten Produktverteilungen für die lichtinduzierte α -Cyanomethylierung eines Aldehydgemisches in Gegenwart der abgebildeten Organokatalysatoren. Die genauen Reaktionsbedingungen sind im Kapitel 6.2.5.2 gezeigt. Die relativen Produktausbeuten wurden mittels GC-MS auf Basis des ECN-Konzepts ermittelt und in Abhängigkeit von der Kettenlänge der Edukte aufgetragen.

In Abwesenheit von luftempfindlichen Photosensibilisatoren wurde die Notwendigkeit von inerten Bedingungen in Frage gestellt (Tabelle 2-6). Interessanterweise wurden gegenläufige Trends zwischen dem schwefelhaltigen Katalysator **23c** und dem Imidazolidinon **11** unter Luftatmosphäre deutlich. So wurde mit **23c** eine Ausbeutesteigerung in Gegenwart von Sauerstoff erzielt (57 % unter Argon gegenüber 70 % unter normaler Atmosphäre), während der MacMillan Katalysator **11** einen erheblichen Verlust verzeichnete (16 % unter normaler Atmosphäre gegenüber 62 % unter Argon).

Tabelle 2-6: Untersuchung des Einflusses der Atmosphärenzusammensetzung auf die Aktivität der Katalysatoren **11** und **23c** in der α -Cyanomethylierung von Propanal.

Ansatz	Katalysator	Atmosphäre	Ausbeute ^[a]
1	23c	inert (Ar)	57 %
2	23c	Luft	70 %
3	11	inert (Ar)	62 %
4	11	Luft	16 %

[a] mittels ¹H-NMR-Analyse der Rohreaktionsmischung bestimmt

Letztlich wurde die Kompatibilität von gängigen Laborbasen anstelle des 2,6-Lutidins geprüft, wobei zahlreiche anorganische Salze oder organische Verbindungen eingesetzt wurden. Präbiotisch relevant

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

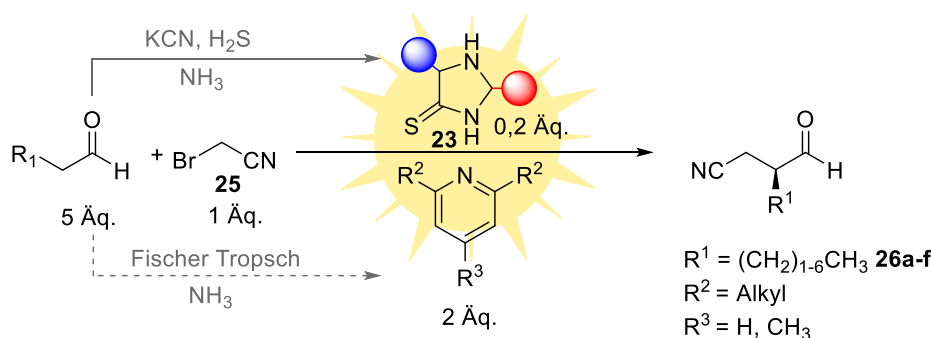
sind beispielsweise Carbonate, die in Form von Mineralien eingeschlossen sind, oder das leicht aus Cyanamid und Ammoniumchlorid darstellbare Guanidinhydrochlorid.¹¹⁷ Für nahezu alle Salze und tertiäre Amine konnte kein Umsatz nachgewiesen werden (Tabelle 2-7). Lediglich bei Natriumhydrogencarbonat wurden Spuren des alkylierten Aldehyds im ¹H-NMR des rohen Produktgemisches detektiert (Ansatz 2). Mit Pyridin wurden Nebenreaktionen verzeichnet, welche auf den nukleophilen Angriff des frei zugänglichen Stickstoffs zurückzuführen sind. Dagegen wurde mit aromatischen, 2-mono- oder 2,6-bisalkylierten Pyridinderivaten Produktbildung beobachtet (vgl. Kapitel 3.3.1). Die einseitige Einführung von Alkylsubstituenten scheint bereits als sterische Hinderung auszureichen um Nebenreaktionen einzudämmen. Einen weiteren entscheidenden Parameter für den erfolgreichen Reaktionsablauf stellte der flüssige Aggregatzustand des verwendeten Derivats dar. Mit dem als Feststoff vorliegenden Acridin wurde keine Produktbildung beobachtet (Ansatz 10). Aufgrund hoher verwendeter Konzentrationen des Reaktionsgemisches (2 M bezogen auf das Bromacetonitril) wurden die festen Additive nicht ausreichend gelöst. Somit ist davon auszugehen, dass Pyridinderivate u. a. die Rolle des Lösungsmittels in der vorliegenden Reaktion einnehmen.

Tabelle 2-7: Reaktions-Screening für die lichtinduzierte α -Cyanomethylierung von Aldehyden in Gegenwart des Organokatalysators **11**.

Ansatz	Base	Lösungsmittel	Ausbeute ^[a]
1	Pyridin	CH ₃ CN	-
2	NaHCO ₃	CH ₃ CN	10 %
3	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	-
4	DIPEA	CH ₃ CN	-
5	NEt ₃	CH ₃ CN	-
6	K ₂ HPO ₄	CH ₃ CN	-
7	Guanidinhydrochlorid	DMSO	-
8	2,4,6-Trimethylpyridin	DMSO	32 %
9		DMSO	30 %
10		DMSO	-

[a] mittels ¹H-NMR-Analyse der Rohreaktionsmischung bestimmt

Die aromatischen Amine wie das 2,4,6-Trimethylpyridin (Ansatz 8) oder Chinaldin (Ansatz 9) sind mit dem präbiotischen Szenario gut vereinbar, da die Verbindungsklasse auf zahlreichen Meteoriten nachgewiesen wurde. Diese Tatsache spricht für die kontinuierliche Bildung der Stickstoffheterozyklen aus primitiven Molekülen sowie für ihre Robustheit. Es wird spekuliert, dass die beiden Verbindungen in einer Fischer-Tropsch-artigen Reaktion ausgehend von Aldehyden und Ammoniak bzw. unter Einwirkung der UV-Strahlung auf das im H₂O/NH₃-Eis eingeschlossene Benzol oder Naphthalin entstehen (Schema 2-10).¹¹⁸ Im Rahmen der lichtinduzierten Gesamtreaktion steht diese mögliche Syntheseroute von Pyridingerüsten in Verbindung mit dem Aldehyds substrat.



Schema 2-10: Schematischer Überblick über die optimierten und präbiotisch plausiblen Reaktionsbedingungen der asymmetrischen α -Alkylierung von linearen Aldehyden bei Bestrahlung mit $\lambda = 365 \text{ nm}$ oder 405 nm in DMSO (2 M). In grau sind mögliche Bildungspfade der Additive aus primitiven Molekülen gezeigt.

Innerhalb dieses Kapitels wurde gezeigt, dass die literaturbekannte Photoredoxreaktion durch Änderung der Reaktionsbedingungen an das präbiotische Szenario angepasst werden kann. Der Ruthenium-Photosensibilisator wurde einerseits erfolgreich durch die Kombination aus Zn(TPP) und EDTA im Rahmen der Alkylierung mit Diethylbrommalonat **10** substituiert (87 % Ausbeute). Andererseits wurde veranschaulicht, dass in der α -Cyanomethylierung von Aldehyden keine Notwendigkeit für externe Photosensibilisatoren besteht (59 % Ausbeute für **26a**). Ferner wurden Thiazolidin-4-thion-Derivate als präbiotisch plausible Katalysatoren eingeführt und ihre Aktivität anhand kurzketziger, linearer Aldehyde ($\text{C}_3\text{-C}_8$) demonstriert. Darüber hinaus wurde verdeutlicht, dass für die Produktbildung der Zusatz von alkylierten Pyridinderivaten, die ebenfalls plausible Reaktionskomponenten darstellen, erforderlich ist. Für das Entstehen der heterozyklischen Reaktionsteilnehmer wurden mögliche, literaturbekannte Synthesewege ausgehend von den in der Reaktion verwendeten Aldehyden aufgezeigt.

2.3.3.2 Untersuchung der Struktur-Reaktivitätsbeziehung und der Enantioselektivität

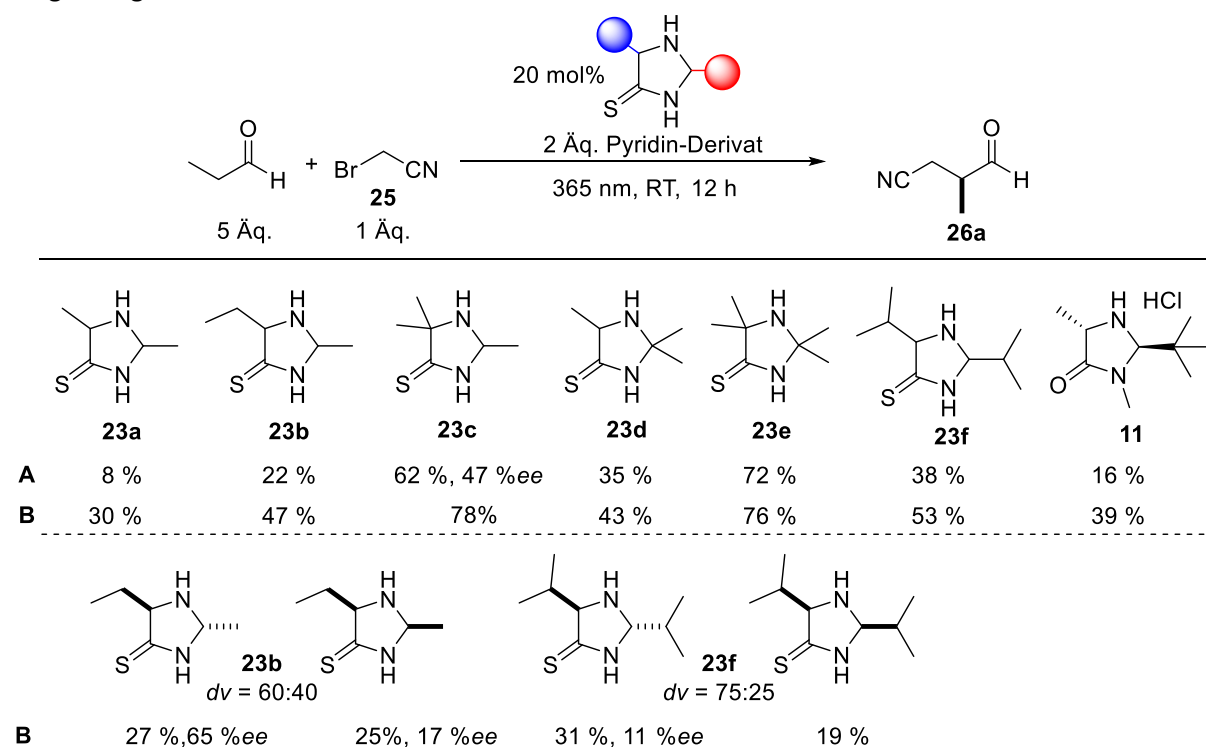
In diesem Abschnitt wurde eine Auswahl von neun Imidazolidin-4-thionen, die von A. C. CLOSS bereitgestellt wurden, in ihrer Aktivität und Enantioselektivität verglichen. Das Ziel bestand darin, aufeinanderfolgende Katalysatorgenerationen zu identifizieren, die sich durch eine Aktivitäts- und Selektivitätssteigerung mit zunehmender Komplexität der Substituenten auszeichnen würden. Das Aufzeigen einer katalytischen Verbesserung mit der „Weiterentwicklung“ dieser Strukturen würde die Existenz eines sich selbst verbessernden Katalysatorsystems belegen.

Als Referenzreaktion wurde die im vorherigen Kapitel diskutierte, optimierte und an präbiotische Verhältnisse adaptierte Photokatalyse gewählt. Als Vergleichssubstanz wurde Katalysator **11** nach MACMILLAN eingesetzt. Einerseits wurde die Kombination aus DMSO/2,6-Lutidin und andererseits das präbiotisch plausiblere Paar aus Acetonitril/2,4,6-Trimethylpyridin untersucht. Erfreulicherweise wurde bei jedem Katalysator ein Umsatz festgestellt, wobei die letztgenannten Bedingungen zu höheren Ausbeuten beitrugen. Die höchsten Ausbeuten von 76 % bzw. 78 % wurden mit Strukturen erreicht, die aus dem Aminonitril des Acetons (**23c,e**) hervorgegangen sind. Dabei war die Position der Dimethylgruppen für die Produktivität von Bedeutung, da mit dem Konfigurationsisomer **23d** nur 43 % Produkt gebildet wurden. Bei Substitution der Dimethylgruppen von **23d** durch eine Ethylgruppe (**23b**), wurde eine etwas höhere Ausbeute von 47 % erhalten. Entgegen den Erwartungen übten die sperrigen, beidseitig substituierten Isopropylreste einen positiven Einfluss auf den Umsatz aus (53 % für **23f**), während der 2,5-Dimethylkatalysator **23a** die geringste Aktivität (30 %) zeigte. Beim Vergleich der Diastereomeren unterscheidet sich die Aktivität im Fall von **23f** (*trans*-31 % und *cis*-19 %) stark, war hingegen bei **23b** (*trans*-27 % und *cis*-25 %) nahezu identisch. Interessanterweise erwiesen sich

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

beide *trans*-Isomere gegenüber den *cis*-Analoga als überlegen sowohl bei ihrer Bildung (Schema 2-6b) aus dem entsprechenden Aminonitril als auch ihrer katalytischen Aktivität.

Um die Hypothese der chiralen Induktion durch primitive Organokatalysatoren auf die Wirksamkeit zu prüfen, wurden enantiomerenreine Imidazolidin-4-thione **23** in der Photoreaktion untersucht (Schema 2-11). Der Enantiomerenüberschuss der Produkte wurde indirekt, nach einer nachgeschalteten Reduktion zum entsprechenden Alkohol bestimmt, da chirale Trennungsversuche des Produktaldehyds sowie seines DNPH-Derivats mittels analytischer GC- bzw. HPLC-Methode nicht erfolgreich waren. Eine gute Trennung der Alkohol-Enantiomere wurde auf der Mosandl-Methyl-Säule unter isothermen Bedingungen bei $T = 50\text{ °C}$ und $p = 150\text{ kPa}$ erreicht. In den anfänglichen Versuchen wurde das Reaktionsgemisch nach der Belichtung in Diethylether extrahiert und säulenchromatografisch aufgereinigt. Anschließend wurde die Reduktion mit Natriumborhydrid bei -78 °C durchgeführt und das Produkt nach der Filtration analysiert. Später wurde der systematische Fehler dieser Methode in der säulenchromatografischen Aufreinigung des Aldehyds erkannt. Die Verweildauer auf der Kieselgel-Säule beeinflusste dabei den Grad der Racemisierung des Produkts und verfälschte die ermittelten *ee*-Werte. In den folgenden, hier aufgeführten Ansätzen wurde deshalb das extrahierte Reaktionsgemisch direkt mit Natriumborhydrid versetzt und erst nach der Reduktion aufgereinigt.



Schema 2-11: Produktausbeuten und Enantioselektivitäten in der α -Funktionalisierung von Propanal für ausgewählte Organokatalysatoren. Die Ausbeuten wurden anhand von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Rohmischungen ermittelt und die *ee*-Werte wurden mittels chiraler GC-Trennung des zugehörigen Alkohols bestimmt. A: Die Reaktion wurde in DMSO in Gegenwart von 2,6-Lutidin unter aeroben Bedingungen durchgeführt. B: Die Reaktion wurde in Acetonitril in Gegenwart von 2,4,6-Trimethylpyridin unter aeroben Bedingungen durchgeführt.

Es wurde spekuliert, dass sperrige Reste durch die effektive sterische Abschirmung der Raumsegmente eine höhere Enantioselektivität bedingen. Daher wurde das Isopropyl-substituierte *trans*-Isomer **23f** für die asymmetrische Katalyse gewählt. Bedauerlicherweise wurde eine nur geringe Enantioselektivität von 11 %*ee* bestimmt. Deutlich selektiver verlief dagegen die Reaktion mit dem aktivsten und sterisch wenig anspruchsvollen Katalysator **23c** mit 47 %*ee*. Ferner wurde die Enantioselektivität des als Konglomerat auskristallisierten *trans*-Isomers **23b** mit dem entsprechenden

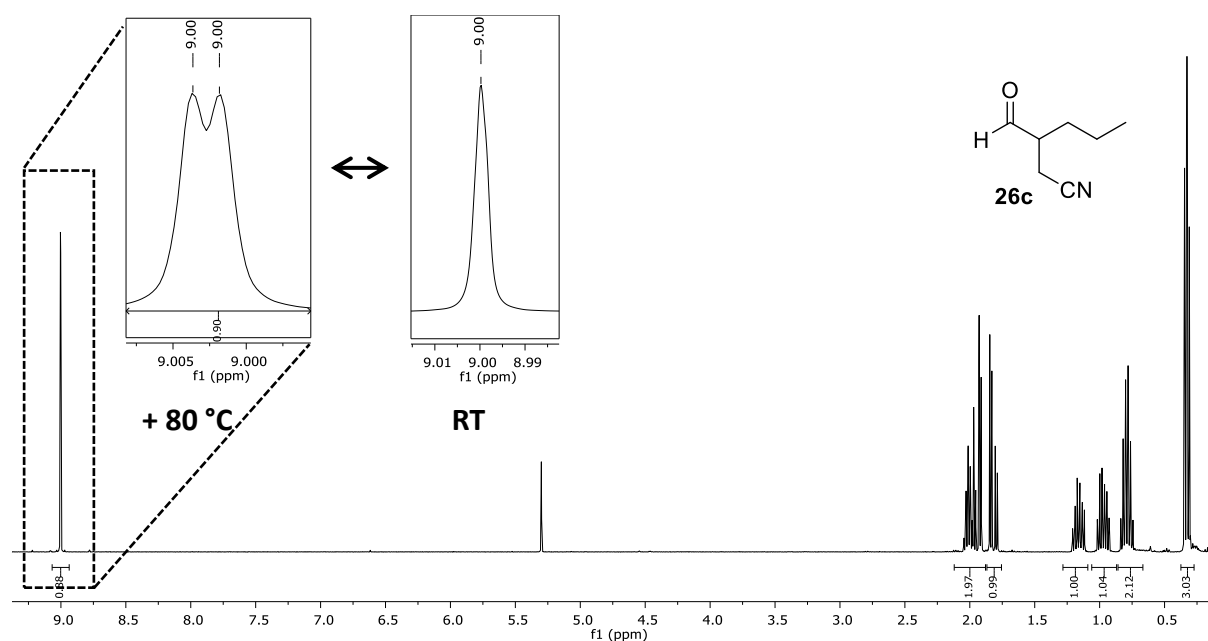
cis-Isomer verglichen. Die ermittelten Werte (65 %*ee* für *trans* und 17 %*ee* für *cis*) zeigen einerseits die Vorrangstellung der *trans*-Konfiguration innerhalb der chiralen Induktion an. Andererseits veranschaulicht dieser Ansatz, dass Imidazolidin-4-thione aus kurzkettigen, linearen Carbonylverbindungen die notwendige Sterik bieten.

Das Vorhandensein von Kristallisationseffekten, die zur racemischen Spaltung der Katalysatorisomere führen (vgl. Konglomerat **trans-23b**), stellt ein wahrscheinliches Szenario für die Entstehung eines stereochemischen Ungleichgewichts auf der primitiven Erde dar. Durch effektive chirale Informationsübertragung auf die Reaktionsprodukte wird ein chiraler Pool an modifizierten Substraten erzeugt. Über die Replikation der enatioangereicherten Katalyseprodukte sowie ihren Einbau in die Katalysatorstrukturen der nächsten Generationen (Evolution) ist zudem ein möglicher Mechanismus zur Realisierung der Homochiralität gegeben.

2.3.3.3 Kinetische Untersuchungen

Für einen fundierten Vergleich der Aktivitäten wurde im Anschluss die Reaktionskinetik mit Hilfe von *in-situ* $^1\text{H-NMR}$ Messungen in DMSO-d_6 erfasst. Dazu wurden die Reaktionsgemische im NMR-Röhrchen angesetzt und für 16 Stunden innerhalb des NMR-Spektrometers über eine Glasfaser bei 365 nm bestrahlt. Alle fünf Minuten ab Beginn der Belichtung wurden $^1\text{H-NMR}$ Spektren generiert, welche die Quantifizierung des Produkts als Funktion der Zeit ermöglichten (vgl. Kapitel 6.2.6.1).

Im Aldehydbereich wurde ein scharfes und isoliertes Signal des Produkts **26a** detektiert, das für die Bestimmung der Produktmenge herangezogen wurde. Entgegen den Erwartungen lag das Aufspaltungsmuster nicht als Dublett, sondern als Singulett vor, obwohl die Produktstruktur mittels 2D-NMR-Strukturanalyse und HRMS-Messungen eindeutig charakterisiert wurde (Schema 2-12).



Schema 2-12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des 3-Formylhexanenitrils **26c** gelöst in CH_2Cl_2 sowie das vergrößerte Aufspaltungsmuster des Aldehydsignals in Abhängigkeit von der Temperatur.

Dieses Phänomen wurde für alle Aldehyde **26a-f** der homologen Reihe beobachtet. Eine Erklärung für diese Abweichung liefert die starre senkrechte Orientierung des Aldehydprotons gegenüber dem α -H-Atom (Diederwinkel von 90°), was gemäß der Karplus-Beziehung einer Kopplungskonstante von 0 Hz entspricht. Tatsächlich wurde bei einer erhöhten Temperatur von 80°C , bei der verstärkte Molekülrotationen zu erwarten sind, ein Dublett mit $^3J = 0.7\text{ Hz}$ beobachtet. Zudem wurde in COSY-Experimenten bei Raumtemperatur die Abwesenheit des Kopplungssignals festgestellt, während bei

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

80 °C Kreuzsignale detektiert wurden (vgl. Abb. 6-8). Daraus ist zu folgern, dass eine bestimmte Konformation durch ausreichend starke Wechselwirkungen stabilisiert wird, welche der thermischen Energie bei Raumtemperatur standhalten können. Hingegen überwiegt der Beitrag der Wärmeenergie bei höheren Temperaturen, sodass die Wechselwirkung überwunden wird und eine Rotation um die C₁-C₂ Einfachbindung einsetzt. Denkbar wären intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen der stark negativ polarisierten Cyanogruppe und dem Aldehydproton, die zu einer stabilen sechsgliedrigen Ringstruktur führen.

Als Referenzsubstanz wurde 2,6-Lutidin verwendet, welches während der Reaktion nicht verbraucht wurde und isoliert vorliegende Signale aufwies. Es wurden keine neuen Signale des Lutidiniumbromids festgestellt. Stattdessen fand eine zeitabhängige Tieffeld-Verschiebung beider Peaks statt, die bei der Überlagerung von Spektren deutlich zu erkennen war und im Zusammenhang mit der positiven Ladung stehen könnte (vgl. Abb. 6-7). Für das Propanal wurde die Oxidation zur Propionsäure in Gegenwart von Sauerstoff detektiert, weshalb das Aldehydsignal des Substrats für die Quantifizierung ungeeignet war.

Die Reaktionskinetik der Produktbildung mit Katalysatoren **23a-f**, die mit guter Genauigkeit durch die Exponentialfunktion $A_t = A_0 [1 - \exp(-k_{\text{obs}}t)] + C$ angepasst werden konnte, ist in Abbildung 2-7 dargestellt.

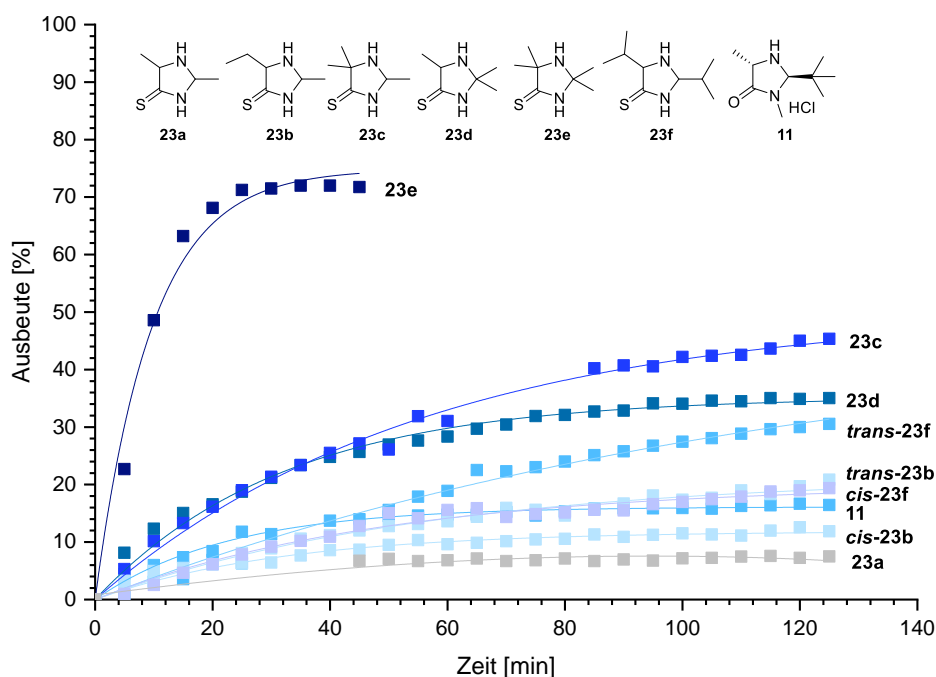


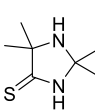
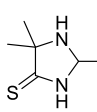
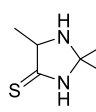
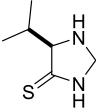
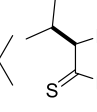
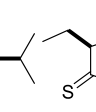
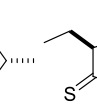
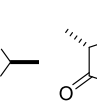
Abbildung 2-7: Reaktionsverfolgung der α -Cyanomethylierung von Propanal mit *in situ* ^1H -NMR-Kinetikmessungen. Die Reaktion wurde in DMSO mit 2,6-Lutidin unter aeroben Bedingungen durchgeführt. Die Datenpunkte wurden mit der Exponentialfunktion $A_t = A_0 [1 - \exp(-k_{\text{obs}}t)] + C$ angepasst.

Es fällt auf, dass aktivere Katalysatoren höhere Ausbeuten erreichen und selbst nach langen Reaktionszeiten nicht übertroffen werden. Der achirale Katalysator **23e** zeigt mit Abstand die beste Aktivität und weist ein Plateau bei 72 % Ausbeute nach 30 Minuten auf. Im Vergleich dazu werden bei dem Katalysator **23c** maximal 45 % Produkt nach einer Belichtungszeit von 2 h gebildet. Für die anderen Strukturen wurde eine ähnliche erforderliche Bestrahlungszeit verzeichnet, die jedoch nur halb so lang war wie in der Literatur für den MacMillan-Katalysator **11** angegeben.⁹⁴ Unter aeroben Bedingungen ergab **11** nur 17 % Ausbeute und war damit den meisten Imidazolidin-4-thion-Strukturen **23** unterlegen. Der Katalysator **23a** zeigte die niedrigste Katalysatorleistung, sowohl in Bezug auf die

Aktivität als auch Produktivität. Ferner sind für die *trans*-Konfigurationen der Verbindungen **23b** und **23f** deutlich höhere Produktivitäten im Vergleich zu den entsprechenden *cis*-Konfigurationen zu verzeichnen, woraus eine effektivere sterische Abschirmung des sekundären Amins durch die letztgenannte Substituentenanordnung abzuleiten ist.

In Tabelle 2-8 sind die relativen Reaktionsraten k_{obs} angegeben, die auf der Grundlage des exponentiellen Fits berechnet wurden. Aufgrund des geringen Umsatzes und des Auftretens von Nebenprodukten, konnte für die Struktur **23a** keine aussagekräftige Umsatz-Zeit-Kurve erhalten werden. Für diese Struktur wurde keine Reaktionsrate berechnet. Für **23e** lag der Wert k_{obs} bei $1,7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ und signalisierte eine hohe Aktivität. Die von Anna C. Closs ermittelten Nucleophilieparameter N für die neuartigen Thioamid-Katalysatoren **23** decken sich mit den beobachteten Ergebnissen. Mit einem Wert um $N = 12$ übersteigt Katalysator **23e** die Reaktivität von MacMillan-Imidazolidinonen und ist mit dem nukleophilen Jørgensen Katalysator **44b** vergleichbar (vgl. Schema 4-17).

Tabelle 2-8: Ergebnisse der exponentiellen Anpassung für die beobachteten Ratenkonstanten sowie die entsprechenden Bestimmtheitsmaße.

								
	23e	23c	23d	23f, trans	23f, cis	23b, trans	23, cis	11
$k_{\text{obs}}(\text{s}^{-1})$	$1,7 \times 10^{-3}$	$3,0 \times 10^{-4}$	$5,1 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-4}$	$3,4 \times 10^{-4}$	$3,0 \times 10^{-4}$	$5,2 \times 10^{-4}$	$7,4 \times 10^{-4}$
R^2	0,9834	0,9928	0,9860	0,9899	0,9758	0,9802	0,9758	0,9869

2.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden die Synthese und das katalytische Vermögen von präbiotisch plausiblen, zyklischen Aminen in asymmetrischen C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen linearer Aldehyde untersucht. Zudem wurde in Stabilitäts-, Selektivitäts- und kinetischen Studien geprüft, ob durch Einbau verzweigter Substrate in das Katalysatorgerüst eine Verbesserung der katalytischen Eigenschaften erreicht werden kann und ob dadurch ein Generationswandel möglich ist.

Für eine effektive HOMO-Aktivierung von Aldehyden wurden insbesondere sekundäre, Pyrrolidin-abgeleitete Grundgerüste berücksichtigt. Zum Aufbau dieser Katalysatormotive wurden mehrere Strategien verfolgt, um eine hohe Variabilität der Substituenten innerhalb der kurzen und selektiven Reaktionsfolge zu gewährleisten, die präbiotisch sinnvoll erscheint. Es wurden Thiazolidine unterschiedlicher Substitutionsmuster **1a-h** ausgehend von L-Cystein-Derivaten in hohen Ausbeuten gewonnen. Die literaturbekannten Derivate **1a,c,d,g** wurden enantiomerenrein isoliert, während die Überführung von *trans*-**1g** in das Dicarbonsäuresäurederivat *trans*-**1h** nicht ohne Verlust der optischen Reinheit durchgeführt werden konnte. Bei Einsatz der Thiazolidine in der asymmetrischen Kreuzaldolreaktion wurden lediglich für **1a**, **1c** und **1d** detektierbare Umsätze mit aromatischen Aldehydsubstraten verzeichnet. Für das Thiazolidin **1d** wurde zudem eine mit der Katalyse konkurrierende Zyklisierung mit dem *p*-Nitrobenzaldehyd zum inaktiven Thiazol-Oxazol-Bizyklus **3** festgestellt und als Ursache für die geringe Produktausbeute identifiziert. Alle anderen Strukturen erwiesen sich als katalytisch inaktiv.

In Anlehnung an die Syntheseroute von MacMillan-Katalysatoren wurden zahlreiche *N*-Methyl-Imidazolidine **11**, **16b**, **18a**, **18c**, **20** ausgehend von proteinogenen Aminosäuren gewonnen und in der photoinduzierten α -Alkylierung von Octanal eingesetzt. Mit allen Derivaten wurden ähnliche Ausbeuten von 31-51 % des Produkts **12** erzielt, wobei kein Einfluss des Schwefels der Seitenkette (**18c**) oder des Thioamids in **20** auf die Photoaktivität festgestellt wurde. Die Auftrennung einzelner

2 Untersuchungen von präbiotisch plausiblen Katalysatormotiven

Diastereomere der Katalysatoren **16b** und **20** war mit säulenchromatografischen Methoden nicht erfolgreich, weshalb Diastereomerenmischungen im Hinblick auf die „match-mismatch“-Effekte untersucht wurden. Die niedrigen Enantiomerenüberschüsse im Vergleich zur literaturbekannten Referenzreaktion (33 %*ee* für **16b** und 10 %*ee* für **20** gegenüber 89 %*ee* für **11**) deuteten auf das antagonistische Wechselspiel der beiden Diastereomerenpaare hin. Anhand der niedrigen Enantioselektivität von L-Prolin (30 %*ee*) wurde zudem die untergeordnete Bedeutung intermolekularer Wechselwirkungen, wie z. B. Wasserstoffbrücken, in der chiralen Induktion der hier diskutierten Photoreaktion verdeutlicht.

Basierend auf dem Erkenntnis, dass die Enantioselektivität innerhalb der lichtinduzierten Reaktion maßgeblich durch sterische Effekte kontrolliert wurde, wurde ein breites Spektrum an 2,5-alkylsubstituierten Imidazolidin-4-thionen **23** in der lichtinduzierten α -Cyanomethylierung untersucht. Mit diesen, aus primitiven Molekülen darstellbaren Heterozyklen **23** wurden hohe Ausbeuten des Produkts **26a** von bis zu 78 % erzielt. Der höchste *ee*-Wert wurde mit dem als Konglomerat auskristallisierten *trans*-Isomer **23b** erreicht. Dagegen wurde für das entsprechende *cis*-Isomer eine geringe Enantioselektivität (17 %*ee*) festgestellt. Die Abschirmung durch die sperrigen Diisopropyl-Substituierten des *trans*-Derivats **23f** war am wenigsten effektiv.

Im Anschluss dazu wurden die Reaktionskomponenten und Reaktionsbedingungen der zuvor betrachteten Photoreaktion variiert, um ein einheitliches, an das präbiotische Szenario adaptiertes System zu schaffen. Es wurde erkannt, dass die Produktbildung bei 365 nm ohne Zusatz von Photosensibilisatoren in vergleichbaren Ausbeuten erfolgt, wenn eine alkylierte, Pyridin-abgeleitete Verbindung der Reaktionsmischung zugesetzt ist. Als geeignete Pyridinderivate wurden insbesondere die in Meteoriten eingeschlossenen Chinaldin und 2,4,6-Trimethylpyridin identifiziert. Mit Optimierungsstudien wurde zudem die Effizienz des Systems aus 2,4,6-Trimethylpyridin in Acetonitril, im Vergleich zum Referenzsystem aus 2,6-Lutidin in DMSO, demonstriert. Darüber hinaus ist es gelungen, den Substratumfang auf die homologe Reihe linearer Aldehyde (C₃-C₈) zu erweitern und damit eine Verknüpfung zu den präbiotisch plausiblen und parallel ablaufenden Synthesen der Katalysatoren und der substituierten Pyridine herzustellen.

Die optimierten und an die präbiotischen Verhältnisse angepassten Reaktionsbedingungen wurden anschließend auf kinetische Untersuchungen durch zeitaufgelöste *in situ* NMR-Messungen übertragen. Entgegen den Erwartungen zeigte das achirale, sterisch abgeschirmte Amin **23e** die höchste Aktivität mit einer Geschwindigkeitsrate von $1,7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. Als die reaktivste chirale Struktur erwies sich **23c**, mit einer um das 5,8-fache reduzierten Rate gegenüber **23e**. Aus dem Produktivitätsvergleich zwischen den jeweiligen Diastereomeren von **23b** und **23f** geht die Überlegenheit der *trans*-Konfiguration gegenüber der jeweiligen *cis*-Konfiguration hervor. Interessanterweise wird die *trans*-Konfiguration auch bei der Bildung dieser Katalysatoren bevorzugt. Diese beobachtete Korrelation zwischen der Produktivität und der Bildungswahrscheinlichkeit ist ebenso anhand der Aldehyd-abgeleiteten Katalysatoren **23a,b,f** ersichtlich. So werden Katalysatoren mit längeren und verzweigten Seitenketten vermehrt gebildet und tragen ihrerseits zur erhöhten Produktbildung bei. Diese Beobachtungen von Selektionsprozessen ergeben erste Indizien dafür, dass eine Ampflizierungs spirale mit präbiotisch plausiblen Organokatalysatoren prinzipiell möglich ist.

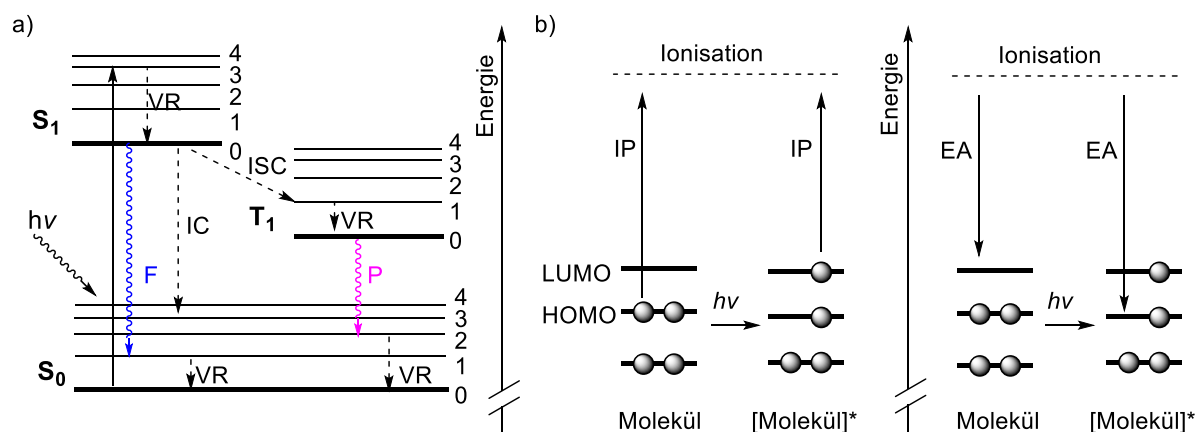
3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

3.1 Kenntnisstand

3.1.1 Grundlegende Mechanismen der Photochemie

Eines der Hauptziele der organischen Synthese ist es, mit kostengünstigen Substraten unter einfachen Reaktionsbedingungen und in möglichst kurzen Reaktionsfolgen die gewünschten Produkte zu erhalten. In diesem Zusammenhang erkannte 1912 CIAMICIAN in der Verwendung unerschöpflicher Energiequellen, wie dem Sonnenlicht, großes Potential.¹¹⁹ In seiner Vision der „Grünen Chemie“ würde die Photochemie dazu beitragen, die Probleme der Industrialisierung wie z. B. die starke Umweltverschmutzung durch die Kohleverbrennung zu überwinden. Ein weiterer Vorzug von Photoprozessen besteht in der veränderten Reaktivität von Molekülen im angeregten Zustand und folglich dem Zugang unkonventioneller Reaktionsabläufe.¹²⁰

Bei Absorption eines Lichtquants $h\nu$, wird ein Elektron aus dem Grundzustand S_0 in einen höheren Schwingungszustand des ersten angeregten Singulettzustands S_1 angeregt. Über die vibronische Relaxation (VR) gelangt es anschließend innerhalb von Picosekunden in den Schwingungsgrundzustand des S_1 . Von dort wird es in einem Zeitraum von Nanosekunden entweder über eine strahlende Energieübertragung (Fluoreszenz F) bzw. eine strahlungslose Deaktivierung (Interne Konversion IC) in den elektronischen Grundzustand S_0 oder über das Intersystem Crossing (ISC, engl.) in den Triplettzustand T_1 versetzt. Aufgrund des Spinverbots eines T_1 - S_0 -Übergangs sind ISC-Prozesse durch langlebige Zustände bis in den Millisekundenbereich gekennzeichnet. Auch hier schließt sich eine strahlungslose Dissipation oder eine Desaktivierung über die Lichtemission der Phosphoreszenz (P) an (Schema 3-1a). Da in den meisten photochemischen Reaktionen zwei Moleküle an der Energie- bzw. Lichtübertragung beteiligt sind, können nur langlebige angeregte Zustände am Mechanismus teilhaben.¹²¹



Schema 3-1: a) Jablonski-Termschema mit möglichen Elektronenübergängen zwischen den Energieniveaus und Lichtemissionen nach Anregung eines Moleküls. b) Orbitaldarstellung eines geschlossenschaligen Moleküls im Grund- und angeregten Zustand. Änderung des Ionisierungspotentials (IP) und der Elektronenaffinität (EA) nach photochemischer Anregung. In Anlehnung an [122].

Ein Indikatormaß für das Schicksal des angeregten Elektrons stellt die Quantenausbeute Φ dar. Die Fluoreszenz-Quantenausbeute Φ_F gibt die Wahrscheinlichkeit von Fluoreszenz-Ereignissen unter Berücksichtigung der Anzahl absorbierten Photonen an. Der theoretische Wert von 1 beschreibt dabei eine vollständige Deaktivierung des angeregten Zustandes über Strahlungsemission, während kleinere Werte einen zunehmenden Anteil der IC darstellen. Eine analoge Größe, die Phosphoreszenz-Quantenausbeute Φ_P , kennzeichnet die Relaxationswahrscheinlichkeit des Elektrons aus dem T_1 -

3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

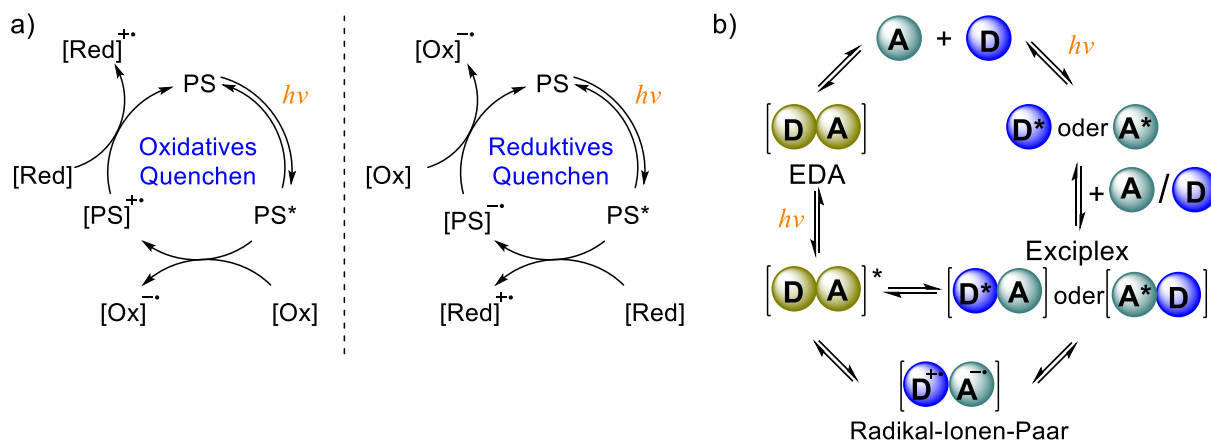
Zustand. Die Reproduzierbarkeit der zugehörigen Werte ist nur unter strengen anaeroben Bedingungen gegeben, da die Reaktion mit dem Diradikal Sauerstoff einen Quenchprozess einleitet.¹²¹ Chemisch betrachtet, findet in jedem geschlossenschaligen, diamagnetischen Molekül während des Absorptionsvorgangs eine Veränderung der Redoxeigenschaften statt. So werden im angeregten Zustand gleichzeitig die Oxidations- und die Reduktionskraft des Moleküls verstärkt. Diese Tatsache lässt sich über die Änderung des Ionisationspotentials (IP) und der Elektronenaffinität (EA) bei elektronischer Anregung nachvollziehen (Schema 3-1b).¹²² Das Ionisierungspotential aus dem höher gelegenen LUMO wird herabgesetzt und begünstigt die Oxidation des Moleküls, während die Reduktion über eine erhöhte Elektronenaffinität des nun tiefer liegenden, einfach besetzten HOMO-Orbitals ebenfalls erleichtert wird.

Da die meisten organischen Moleküle transparent im sichtbaren Bereich sind, werden bei Photoreaktionen Farbstoffe zum Energie- oder Elektronentransfer, s. g. Photosensibilisatoren (PS), eingesetzt. Im letzten Jahrzehnt haben dabei die Ruthenium- und Iridiumbipyridylkomplexe sowie metallfreie Alternativen (z. B. Eosin Y, Perylene) großen Einsatz gefunden.¹²³ Mechanistisch folgen Photosensibilisatoren einem allgemeinen Prinzip zur Aktivierung von organischen Substraten. Entsprechend der Redoxpotentiale der Reaktionsteilnehmer wird der oxidative oder der reduktive Lösungszyklus durchlaufen. Im ersten Schritt wird der Photosensibilisator durch Licht angeregt, woraufhin dieser als ein Reduktions- bzw. Oxidationsmittel agiert. Liegt ein geeigneter Elektronenakzeptor (Ox) im Reaktionsgemisch vor, so wird beim oxidativen Quenchvorgang zunächst ein Radikal-Kation des Sensibilisators gebildet. Über einen nachfolgenden Redoxprozess mit einem Reduktionsmittel wird der Photosensibilisator regeneriert (Schema 3-2a, *links*). Der reduktive Zyklus verläuft komplementär dazu, wobei nach Anregung und in Gegenwart eines Reduktionsmittels (Red) das Radikal-Anion des Farbstoffs generiert wird. Für das Schließen des Kreislaufs ist zusätzlich ein Oxidationsmittel erforderlich (Schema 3-2a, *rechts*). An den aufgezeigten Redoxprozessen können neben den beiden Substraten auch Zwischenstufen oder „Opfer“-Elektronendonoren und -akzeptoren (engl. *sacrificial donor and acceptor*) teilnehmen.¹²¹

Ergänzend zum zyklischen Ablauf der stark verallgemeinerten Aktivierung sind parallele, produktbildende Prozesse möglich. Beispielsweise wurde von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen das Vorliegen von Radikalkettenreaktionen unter Beteiligung des resonanzstabilisierten Malonylradikals festgestellt.^{124,106} Dabei wurde der ermittelten Reaktionsquantenausbeute von $\Phi_R > 1$ ein maßgebliches Gewicht bei der Aufklärung des Mechanismus beigemessen. Diese ist als Quotient aus den Produktmolekülen und der Anzahl absorbierter Photonen definiert. Ein Übersteigen des maximal möglichen theoretischen Werts von $\Phi_R = 1$ war lediglich mit zusätzlichen, lichtunabhängigen Reaktionspfaden zu erklären.

Eine Möglichkeit, die fehlende Absorption von Substraten ohne Zusatz eines Photosensibilisators zu kompensieren, ist die geschickte Kombination eines elektronenreichen organischen Donors (D) mit einem elektronenarmen, organischen Akzeptor (A), die in Lösung zu einem Elektronen-Donor-Akzeptor (EDA) Komplex assoziieren. Als Folge entsteht eine neue, bathochrom verschobene Absorptionsbande des Komplexes, die über eine gezielte Bestrahlung angeregt wird. Im angeregten Zustand, dem Exciplex $[D, A]^*$, findet eine Eielektronenübertragung statt, sodass ein solvatisiertes, radikalisches Ionenpaar $[D^{+}, A^{-}]$ resultiert (Schema 3-2b). Dieses kann anschließend entweder in einzelne Radikal-Ionen zerfallen, die aus dem Komplex heraus von weiteren Substraten abgefangen werden, oder über einen Eielektronen-Rücktransfer wieder in den Grundzustand versetzt werden. Dasselbe radikalische Ionenpaar kann bei Anregung einer einzelnen Komponente (A oder D) entstehen, wenn nachfolgend ein Aggregat mit dem Gegenstück gebildet wird. Bei diesem Pfad muss aufgrund der erheblichen Reorganisation des Lösungsmittels eine höhere Energiebarriere überwunden werden. Generell sind EDA-Komplexe stark temperatur- und konzentrationsabhängig, da nur schwache Wechselwirkungen zwischen A und D vorliegen. Zudem bestimmt das Lösungsmittel über Solvatisierungseffekte von

Reaktanden und des EDA-Komplexes die Geschwindigkeit der Elektronenübertragung.¹²⁵ Ausgewählte Beispiele von EDA-Komplexen, die eine Anwendung in der organischen Synthese finden, werden im Schema 3-8 vorgestellt.

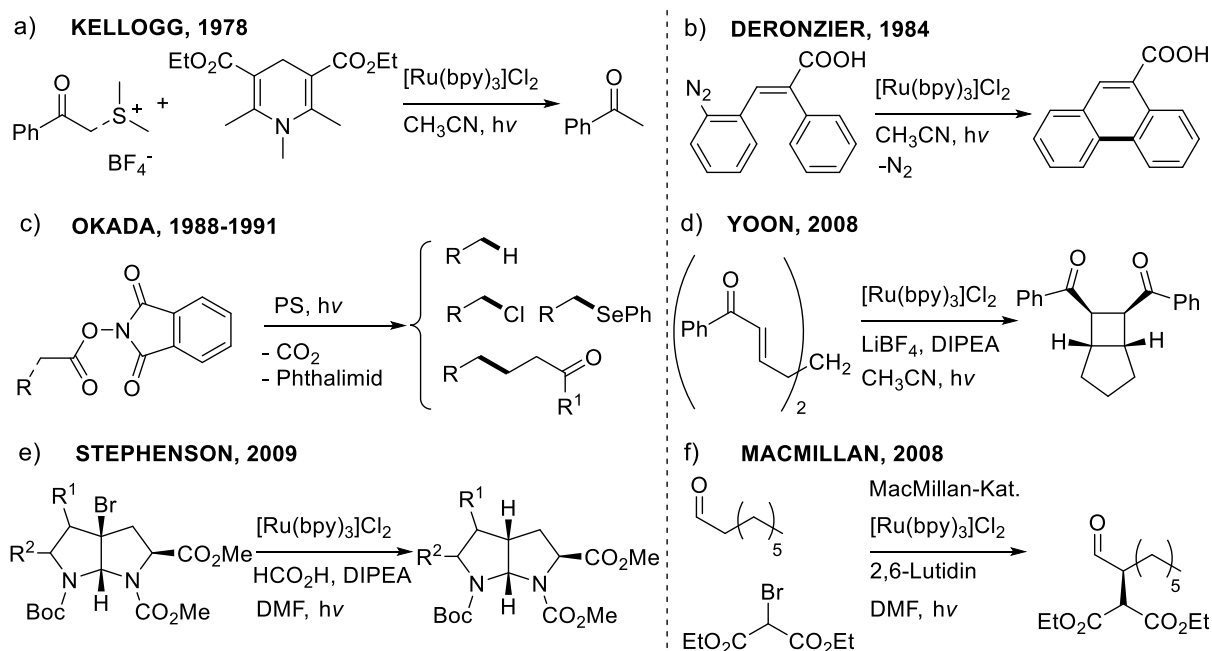


Schema 3-2: a) Mögliche Aktivierungen von Substraten durch den oxidativen bzw. reduktiven Löschzyklus unter Verwendung eines Photosensibilisators PS. In Anlehnung an [121]. b) Aktivierungsstrategie ohne Zusatz eines externen Photosensibilisators. Links bildet ein EDA-Komplex die photoaktive Spezies; rechts wird ein Substrat photochemisch angeregt und geht einen Exciplex mit der zweiten, nicht angeregten Komponente ein. In Anlehnung an [125].

3.1.2 Historische Entwicklung der organischen Photoredoxchemie

Während Photoredoxchemie seit 40 Jahren in wichtigen Forschungsbereichen der anorganischen Chemie wie der Wasserspaltung, der Kohlenstoffdioxidreduktion und der Solarzellen angewendet wird,¹²⁶ wurden lichtvermittelte Reaktionen in der organischen Chemie erst in den späten 2000er Jahren populär. Vorher existierten bereits vereinzelte Synthesen, die erfolgreich unter Bestrahlung durchgeführt wurden, doch sie ließen sich nicht durch ein allgemeines Reaktionsprinzip definieren oder auf andere Reaktionen übertragen. KELLOGG wurde zum Vorreiter auf dem Gebiet der organischen Photochemie, als ihm 1978 die Reduktion von Sulfoniumsalzen unter Einsatz von $[Ru(bpy)_3]Cl_2$ gelang (Schema 3-3a).¹²⁷ DERONZIER führte 6 Jahre später lichtinduzierte Pschorr-Zyklisierungen in quantitativen Ausbeuten durch und verwendete dabei den gleichen Metallkomplex.¹²⁸ Bemerkenswert sind die von OKADA untersuchte Alkyl-Radikalerzeugung aus *N*-(Acyloxy)phthalimiden und die vielfältigen Reaktionen der entstehenden Radikale wie die Addition an Michael-Akzeptoren, die Phenylselenmethylierung und die Einführung des Cl- bzw. H- Atoms (Schema 3-3c).¹²⁹ Mit OKADAS Arbeiten wurde die erste synthetische Strategie in der Photochemie geschaffen, die jedoch nur wenig Anwendung fand.¹³⁰ Große Aufmerksamkeit erlangten hingegen die stereoselektiven Transformationen wie die Cycloadditionen von YOON,¹³¹ die α -Alkylierung von MACMILLAN⁹⁴ sowie die Dehalogenierung von STEPHENSON (Schema 3-3 d-f).¹³² In diesen einstufigen und leicht reproduzierbaren Reaktionsfolgen, die bisher eine Herausforderung darstellten, wurden weitreichende Einsatzmöglichkeiten in der organischen Synthese erkannt.

3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

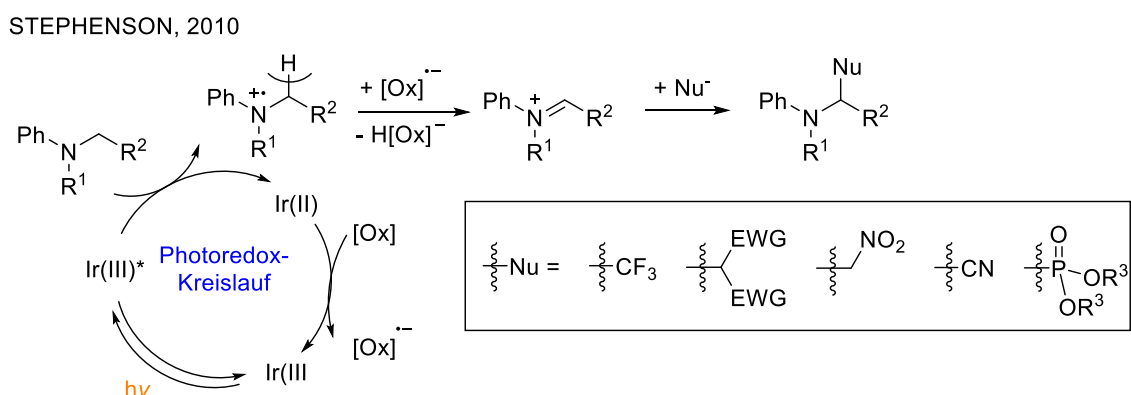


Schema 3-3: a-c) Pionierarbeiten im Bereich der Photochemie unter Verwendung eines Photosensibilisators. d-f) Erste Arbeiten zu asymmetrischen Transformationen unter Belichtung. In Anlehnung an [130].

3.1.3 Lichtvermittelte Aktivierungsmodi von organischen Substraten

Die folgenden, zahlreich publizierten Arbeiten auf dem Gebiet der organischen Photoredoxkatalyse lassen sich nach dem jeweiligen Aktivierungsmodus einteilen.

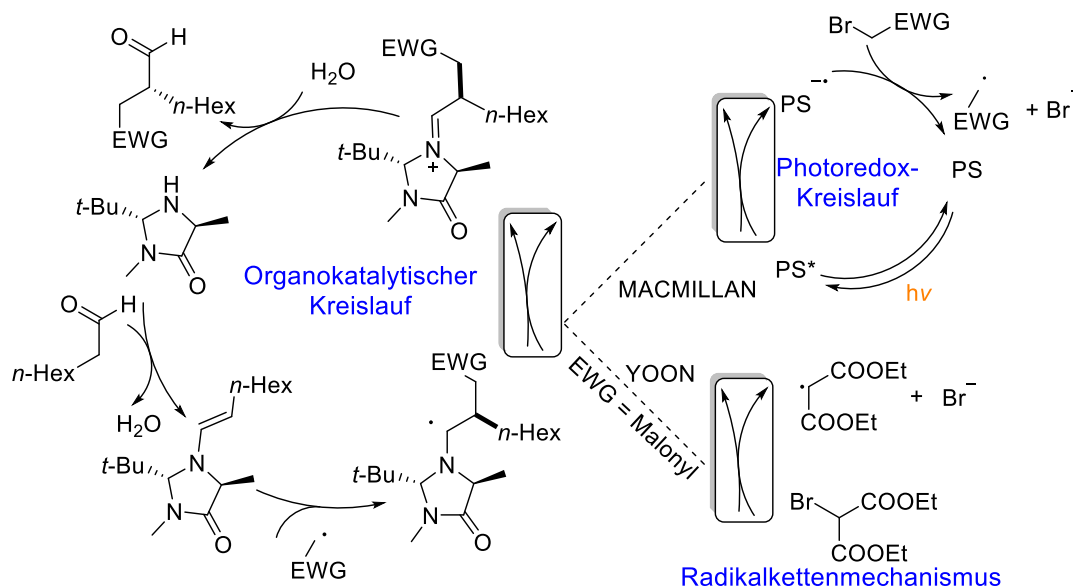
Auf der Grundlage des oxidativen Zyklus wurden 2010 α -Amin-Funktionalisierungen realisiert.¹³⁰ Aufgrund des häufigen Auftretens α -substituierter, stickstoffhaltiger Strukturen in der Natur war diese Umsetzung eine bahnbrechende Errungenschaft. Gemäß dem allgemeinen Kreislauf findet nach der Anregung des Photosensibilisators die Oxidation des Substrats zum Aminyl-Radikalkation statt (Schema 3-4). Der reduzierte Photosensibilisator wird über ein externes Oxidationsmittel (Ox) („Opfer“-Elektronendonator) regeneriert, das anschließend eine Deprotonierung und Oxidation der Aminyl-Spezies zum Iminiumkation bewirkt. Das Letztere ist gegenüber einer Vielzahl von Nucleophilen reaktiv, sodass Nitromethylierungen,¹³³ Alkylierungen,¹³⁴ Trifluormethylierungen,¹³⁵ Ringschlüsse,¹³⁶ Cyanid- und Phosphat-Kupplungen^{135,137} erfolgreich durchgeführt wurden.



Schema 3-4: Funktionsprinzip einer Photoredox- α -Aminfunktionalisierung mit einer Vielzahl von Nucleophilen. In Anlehnung an [130].

Anstelle der Verwendung einer äquimolaren Menge eines zusätzlichen Oxidationsmittels, kann der zweite Reaktionspartner in den Kreislauf integriert werden. Diese Herangehensweise funktioniert bei resonanzstabilisierten Verbindungen, welche als Intermediate langlebige Radikale ausbilden. Dabei wird zunächst im reduktiven Schritt das zeitweise persistente Radikal erzeugt und der Photosensibilisator über die Oxidation des Amins regeneriert. Das Aminyl-Radikalkation wird unter Bildung des Aminyl-Radikals deprotoniert, woraufhin die Radikalrekombination zum Produkt erfolgt. Einigen Gruppen gelang die Radikaladdition tertiärer Amine an elektronenarme Alkene oder die radikalische Substitution an Aromaten.¹³⁸

Ein weiteres Aktivierungsprinzip umfasst die Kombination des Photoredoxkreislaufs mit einem zusätzlichen, thermisch-basierten Kreislauf. Bei dieser Strategie steht die Verflechtung der beiden Zyklen im Fokus, wobei die Konzentration von reaktiven Zwischenstufen über ihren kontinuierlichen Verbrauch begrenzt und somit das Entstehen von Nebenprodukten verringert wird. MACMILLAN demonstrierte mit der α -Trifluoromethylierung,¹³⁹ α -Benzilylierung und α -Cyanoalkylierung von Aldehyden einige Beispiele der dualen Aktivierung bestehend aus der Enamin- und der Photoredoxkatalyse (Schema 3-5, *rechts oben*).¹³² Hierbei wird im lichtabhängigen Prozess ein elektronenarmes Alkylradikal generiert, das an die Enaminzwischenstufe addiert. Das erzeugte α -Aminylradikal überträgt das Elektron an den Sensibilisator, schließt so den Redox-Zyklus und wird dabei selbst zu einem Iminium-Ion oxidiert. Letzteres hydrolysiert zum α -alkylierten Aldehyd und dem Organokatalysator, der in den Enamin-Zyklus zurückgeführt wird.¹³² Auch wenn die zuerst entdeckte α -Alkylierung mit Diethylbrommalonat analoge Reaktionsbedingungen erfordert, wurde von YOON ein abweichender Mechanismus aufgrund der hohen Quantenausbeute $\Phi_R = 18$ postuliert.¹⁰⁶ Es wird angenommen, dass die Bromcarbonyl-Spezies, anstelle des Sensibilisators, für die Oxidation des Aminoradikals verantwortlich ist. Dadurch wird eine Radikalkettenreaktion ausgelöst, welche unabhängig von der Anzahl der eingestrahelten Photonen fortschreitet (Schema 3-5, *rechts unten*). Somit dient der Photosensibilisator lediglich zur Initiierung der Radikalkette, die sich im weiteren Verlauf selbstständig aufrechterhält. Zur selben Schlussfolgerung gelangte COZZI, der anstelle des Ruthenium-Komplexes einen photoaktiven Eisenkatalysator einsetzte.^{Fehler! Textmarke nicht definiert.123e}

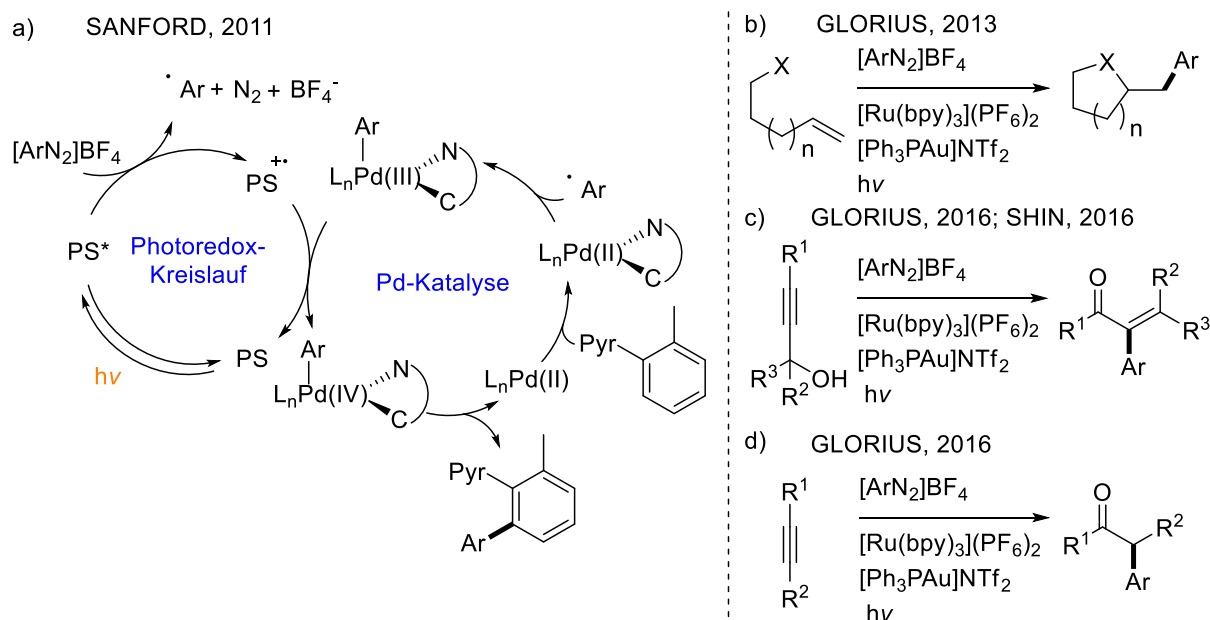


Schema 3-5: Funktionsprinzip einer synergistischen Katalyse aus einem Enamin- und Photoredoxkreislauf. Der produktbildende Schritt wird beim Brommalonatderivat durch Radikalkettenfortpflanzung dominiert (*rechts unten*), während die Initiierung ebenfalls über die Anregung und Oxidation des PS abläuft.

Eine moderne Variante der dualen Katalysestrategie vereint den Photoredox- mit dem Übergangsmetallkreislauf und wird als Metallphotoredoxkatalyse bezeichnet. Nach den großen

3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

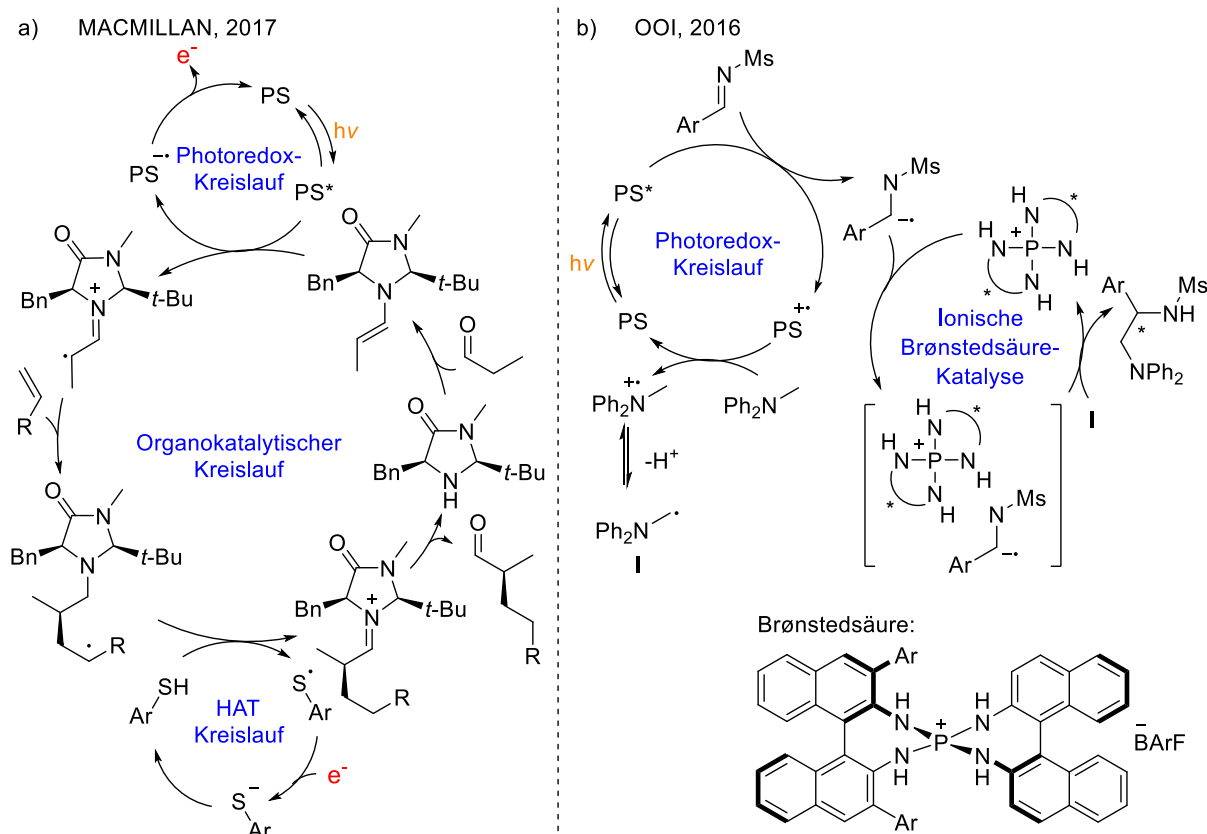
Erfolgen der homogenen Übergangsmetallkatalyse in Kreuzkupplungsreaktionen, der Alkenmetathese, der enantioselektiven Hydrierung und Epoxidierung bietet auch dieses Gebiet eine immense Palette neuartiger Reaktionswege. Die Gemeinsamkeit der Metallphotoreaktionen ist die Addition der im Redoxvorgang generierten Radikale an den Metallkomplex. Die Gegenwart des Lichts und des Photosensibilisators können den Ablauf bereits existierender Kreuzkupplungen erleichtern, was am Beispiel der Pd-katalysierten Sonogashira-Kupplung von Arylbromiden an terminale Alkine nach OSAWA ersichtlich wird.¹⁴⁰ Ihm gelang die Umsetzung bei Belichtung bereits bei Raumtemperatur statt der gängigen 100 °C. Der Mechanismus einer Metallphotoredoxkatalyse von Diazoniumsalzen mit substituierten Pyridinen wurde erstmals von SANFORD erforscht.¹⁴¹ Dabei wurde die Teilnahme des photoaktiven Rutheniumkomplexes an der Reduktion des Diazoniumsalzes zum Radikal und an der Oxidation des Aryl-Pd(III)-Komplexes postuliert (Schema 3-6a). Die Ruthenium-assistierte Radikalerzeugung aus Diazoniumsalzen wurde von TOSTE und GLORIUS aufgenommen und in den Bereich der Gold-Katalyse eingebunden. Ausgehend von Alkenen wurden Zyklisierungen und Ringvergrößerungen erreicht,¹⁴² während aus Alkinen über die Hydratisierung substituierte Ketone erhalten wurden (Schema 3-6b-d).¹⁴³ Neben Gold- konnten Kupfer- und Nickelkomplexe als geeignete Übergangsmetallkatalysatoren eingesetzt werden. Der große Reiz am Einsatz von Kupfer liegt an der geringen Energiebarriere der reduktiven Eliminierung mit einer Vielzahl von Substraten. Jedoch erwies sich die oxidative Addition in der traditionellen Kreuzkupplung als problematisch. Durch die Radikaladdition innerhalb des Photoredox-Prozesses wurde ein Zugang zu alternativen Kupplungspartnern ermöglicht. Auf diese Weise wurde von MACMILLAN eine Trifluormethylierung ausgehend von Arylbromiden erfolgreich durchgeführt.¹⁴⁴ Auch Nickel ist in der Lage an Einelektronenprozessen bei der Regeneration des Iridiumphotosensibilisators sowie der Radikalaktivierung teilzunehmen. Mit dem Einsatz von Nickel(0)-Komplexen wurde die klassische homogene Katalyse um Substrate mit inerten Abgangsgruppen, wie organische Säuren, für die sp³-sp²-Kupplung erweitert.¹⁴⁵



Schema 3-6: a) Allgemeines Funktionsprinzip einer Metallphotoredoxkatalyse am Beispiel einer Kopplung mit dem Palladiumzyklus nach Sanford. b-d) Beispiele von Photoredoxkreisläufen in Kombination mit der Goldkatalyse. In Anlehnung an [130].

Noch anspruchsvoller ist die Entwicklung von drei zusammenhängenden Kreisläufen, bei denen die Redoxpotentiale der einzelnen Komponenten aufeinander angepasst werden müssen. Die Notwendigkeit eines dritten Zyklus ist hauptsächlich dann gegeben, wenn eine Radikaladdition an

Alkene stattfindet und die radikalische Zwischenstufe mit einem Wasserstoffatom abgefangen werden soll (HAT-Prozess, engl. hydrogen atom transfer). Der erste HAT-Prozess wurde in der Zyklisierung eines γ -Hydroxyalkens mithilfe des stark elektronenarmen 2-Phenylmalonnitrils erreicht.¹⁴⁶ Aus folgenden Arbeiten geht hervor, dass Thiole deutlich höhere Übertragungsraten zeigen und sich daher am besten als Wasserstoff-Donoren eignen.¹⁴⁷ 2017 wurde von MACMILLAN eine asymmetrische α -Alkylierung von Aldehyden mit einfachen Olefinen über die HAT-Methode realisiert (Schema 3-7a).¹⁴⁸ Die erreichte Kontrolle der Chemo- und Enantioselektivität ist bemerkenswert, zumal viele Reaktionskomponenten zugleich in der Reaktionsmischung vorhanden sind. Diese Arbeit ist ein anschauliches Beispiel für die Erzeugung der molekularen Komplexität aus kostengünstigen und einfach zugänglichen Substraten.



Schema 3-7: Postulierter Reaktionsmechanismus a) einer synergistischen Katalyse mit einem HAT-Kreislauf am Beispiel einer α -Alkylierung von Aldehyden mit Olefinen.^[148] b) einer dualen Photoredoxkatalyse in Kombination mit einer chiralen, ionischen Brønstedsäurekatalyse.^[149]

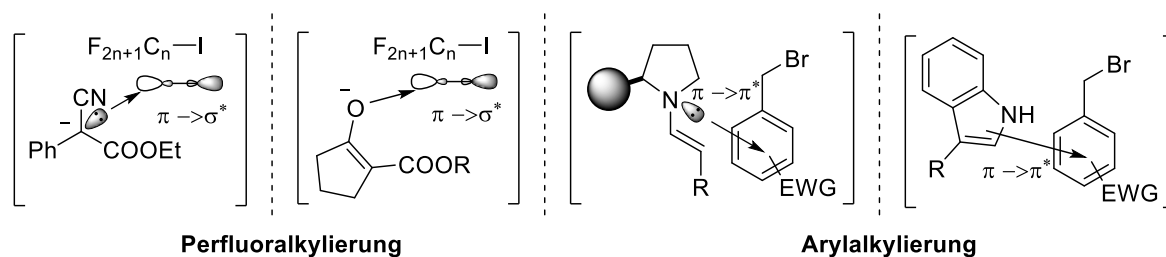
Anstelle der Verknüpfung mit einem zweiten Kreislauf, lässt sich eine Komplexierung durch ein einziges Substrat in die duale Katalyse einbinden. Auf eine elegante Weise wurde mit dieser Strategie die asymmetrische Kopplung von *N*-Arylaminmethanen mit Aldiminen umgesetzt. Ooi setzte für die stereochemische Ausrichtung und Stabilisierung des Amin-Radikalans eine chirale, ionische Brønstedsäure ein (Schema 3-7b).¹⁴⁹ Eine ähnliche Vorgehensweise präsentierte KNOWLES mit den Ketyl-Olefin- und Aza-Pinacol-Zyklisierungen, die beide auf der Wasserstoffbrücken-Stabilisierung des radikalischen Intermediats basieren.¹⁵⁰

Deutlich attraktiver als die Verwendung von teuren und wasserempfindlichen Ruthenium- oder Iridiumkomplexe ist der vollständige Verzicht auf Photosensibilisatoren. Diese Alternative ist in den seltenen Fällen gegeben, wenn zwei stark entgegengesetzt polarisierte Substrate eine farbige EDA-Assoziation eingehen (vgl. Schema 3-2b). Eine Vorhersage und ein explizites Design dieser Aktivierung gelingen in Ausnahmefällen, weshalb die meisten EDA-Komplexe zufällig entdeckt wurden. Als MACMILLAN die α -Alkylierung von Aldehyden auf α -Trifluormethylierungen von Carbonylverbindungen

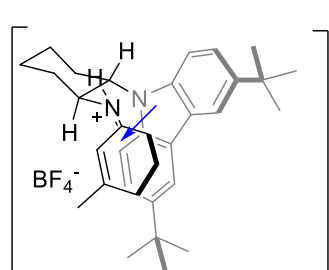
3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

ausweitete, stellte er fest, dass die Reaktion ohne den Ru-Sensibilisator in hohen Ausbeuten stattfand.¹⁵¹ Es wurde die Bildung eines EDA-Komplexes aus dem elektronenarmen Trifluormethyliodid und dem elektronenreichen Silylenol postuliert, die jedoch nicht näher untersucht wurde. Nur wenige Jahre später wurde von MELCHIORRE bei ähnlichen Reaktionen, der Perfluoroalkylierung von Arylacetaten bzw. Enolaten, die Beteiligung von EDA-Komplexen nachgewiesen.¹⁵² Von der gleichen Gruppe wurde zudem mit der Etablierung von elektronenarmen Arylbromiden als Akzeptoren ein Neuzugang zu funktionalisierten Indolen und chiralen Aldehyden geschaffen (Schema 3-8a).¹⁵³ Erst kürzlich wurde ebenfalls von MELCHIORRE ein chirales Amin als Organokatalysator entwickelt, der in der Seitengruppe eine Elektronendonorfunktion vereint (Schema 3-8b).¹⁵⁴ In Gegenwart von α,β -ungesättigten Ketonen wird ein Iminiumion gebildet, welches eine intramolekulare EDA-Komplexbildung mit dem Donor eingeht. Die Assoziation ist derart stabil, dass eine Charakterisierung über die Kristallstruktur erreicht wurde. Tatsächlich befinden sich die beiden, miteinander wechselwirkenden Funktionen in räumlicher Nähe in einem Abstand von 3 Å. Diese Publikation ist ein gutes Beispiel der Atomökonomie, da ein einziger Katalysator die Aufgaben der Lichtabsorption, der Redoxvorgänge und der chiralen Induktion erfüllt.

a) EDA-Komplex-Bildung nach MELCHIORRE, 2013-2015

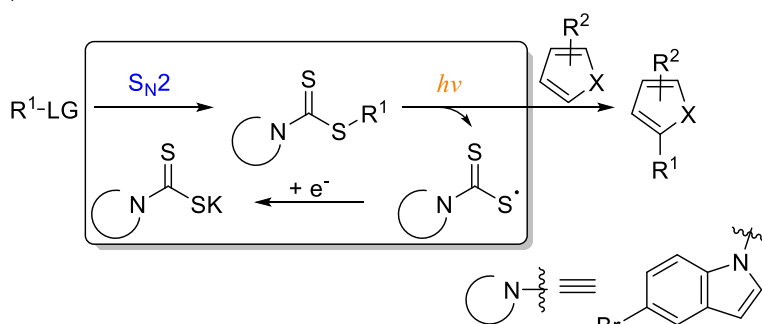


b) MELCHIORRE, 2018



Intramolekularer EDA-Komplex

c) MELCHIORRE, 2018-2020



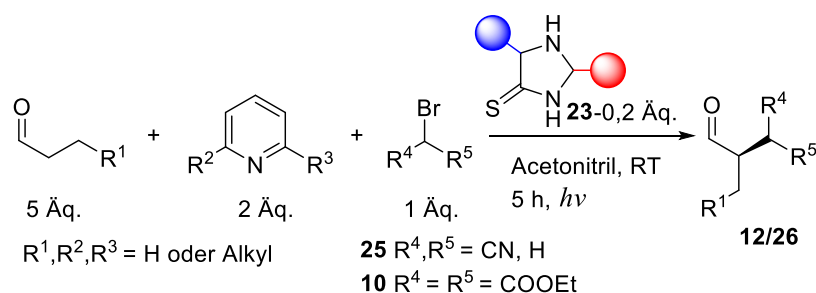
Schema 3-8: Übersicht über mögliche Alternativen zu Photosensibilisatoren. a) Diverse Beispiele von EDA-Komplexen nach MELCHIORRE aus einem Elektronendonor- und Elektronenakzeptormolekül, die in der Perfluoroalkylierung bzw. Arylalkylierung Einsatz finden. b) Räumliche Orientierung des ersten intramolekularen EDA-Komplexes, der durch eine Kristallstruktur charakterisiert wurde. c) Alternative Katalysestrategie zur Radikalerzeugung aus farbigen Dithiocarbamaten.

Letztendlich kann Photochemie auf die traditionelle Weise der Radikalerzeugung zurückgreifen. In der pharmazeutischen und agrochemischen Branche sowie in den Materialwissenschaften haben Reaktionen mit freien Radikalen einen festen Stellenwert erlangt.¹⁵⁵ In den genannten Bereichen gehört die Generierung offenschaliger Spezies über photolytische Spaltung von Radikalinitiatoren wie z. B. Benzoylperoxid zu einer industriell praktizierten Methode. In der organischen Synthese ist diese Art der Aktivierung aufgrund der mangelnden Kontrolle über die Chemo- und Enantioselektivität sowie einer geringen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wenig populär. BARTON zeigte erstmals das Potential von Xanthaten als Radikalvorläufer auf, die freie Radikale sauber und kontrolliert freisetzen können.¹⁵⁶ Kürzlich wurde eine ähnliche Stoffklasse im Zusammenhang mit lichtassistierten C-H-Funktionalisierungen von Heteroaromaten und elektronenarmen Olefinen von MELCHIORRE aufgegriffen (Schema 3-8c).¹⁵⁷ In dieser Arbeit wurden Dithiocarbamatsalze mit je einem Chromophor

ausgestattet, um den Absorptionsbereich bathochrom zu verschieben und damit die Bildung von Nebenprodukten zu unterdrücken. Diese reagierten über eine S_N2 -Reaktion mit Elektrophilen, wodurch eine photolabile C-S-Bindung geknüpft wurde. Bei Anregung mit einer geeigneten Wellenlänge entstanden freie Alkylradikale, die von Nukleophilen abgefangen wurden. In diesem System wirkte die Dithiocarbamat-Verbindung sowohl als Photosensibilisator als auch Oxidationsmittel in der zugehörigen Radikalform. Durch diese Regenerationsmöglichkeit innerhalb der Reaktion waren katalytische Mengen des Salzes ausreichend. 2020 wurde der Produktumfang dieser Reaktion um substituierte Ketone erweitert.¹⁵⁸

3.2 Zielsetzung

Im vorherigen Kapitel wurden im Rahmen der Adaptierung von Reaktionsbedingungen der lichtinduzierten α -Alkylierung nach MACMILLAN an präbiotische Verhältnisse die Grenzen der Photoreaktion diskutiert. Es wurde gezeigt, dass die C-C-Bindungsknüpfung ohne Zusatz von Photosensibilisatoren bei 365 nm in hoher Ausbeute stattfindet, jedoch die Anwesenheit eines 2,6-disubstituierten Pyridin-Derivats erfordert (Schema 3-9). Zahlreiche Indizien wie das übersichtliche ^1H -NMR-Spektrum der Reaktionsmischung,¹⁰³ das Fehlen von Terminationsprodukten radikalischer Reaktionen und die hohen Ausbeuten des alkylierten Aldehyds sprechen gegen eine photolytische Bindungsspaltung. Ferner ist aus spektroskopischen Vorversuchen eine Photoredox-Aktivität von Thioimidazolidin-4-thionen **23** auszuschließen.



Schema 3-9: Reaktionsschema der abgewandelten, präbiotisch plausiblen Photoreaktion zur α -Funktionalisierung von Aldehyden.

Bis dato wurde 2,6-Lutidin unter der generellen Annahme, dass es ausschließlich die Funktion einer nicht-nukleophilen Base erfüllt, vermehrt in photochemischen Reaktionen eingesetzt.^{123d,159} Jedoch wurde in Ansätzen, in denen das Pyridin-Derivat durch übliche anorganische oder organische Basen ersetzt wurde, keine Produktbildung beobachtet (vgl. Tabelle 2-7). Aus der Masterarbeit von L. HUBER wurde zudem die Notwendigkeit von Überschüssen des aromatischen Amins von bis zu 4 Äquivalenten deutlich.¹⁶⁰ Zur Neutralisation des freiwerdenden Wasserstoffbromids ist jedoch nur ein Äquivalent der Base notwendig. Diese Beobachtungen sind nicht mit dem klassischen Photoredoxmechanismus vereinbar und weisen auf eine neuartige, bisher ungeklärte Rolle des Pyridin-Derivats hin. Ziel dieses Kapitels bestand darin, die photochemisch aktive Spezies zu identifizieren, den vorliegenden Reaktionsmechanismus aufzuklären und das Substratspektrum zu erweitern.

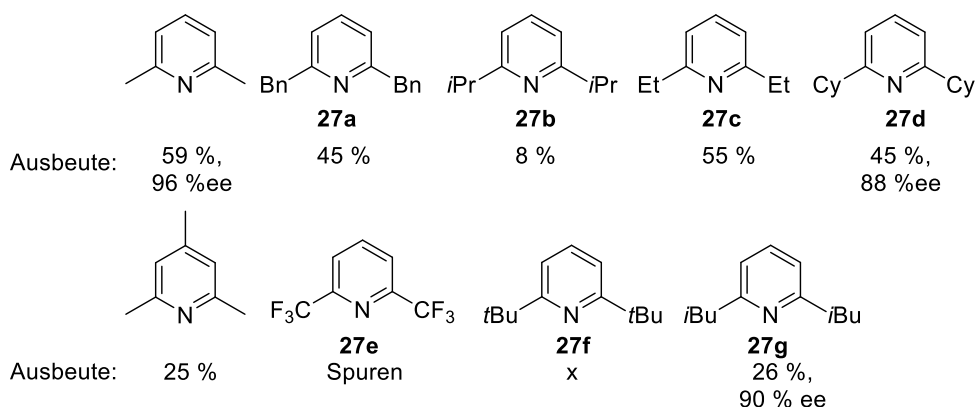
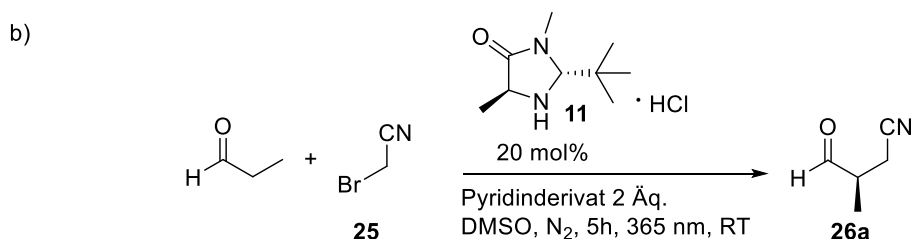
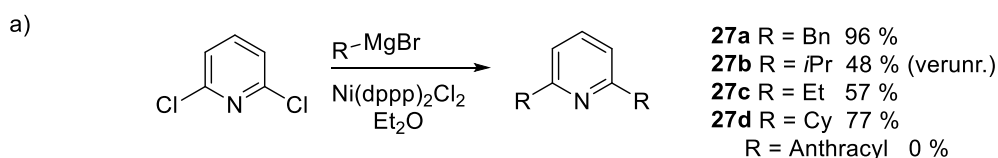
3.3 Ergebnisse und Diskussion

3.3.1 Untersuchung des sterischen Einflusses von 2,6-Lutidin-Derivaten

Der erste Ansatz bestand in der Untersuchung des Einflusses sterischer und elektronischer Effekte von 2,6-Substituenten des Pyridins auf die Produktbildung und Enantioselektivität. Es wurde für die Darstellung von 2,6-Alkylpyridinen die Synthesevorschrift nach CHEN befolgt, die auf der Kumada-Kupplung des 2,6-Dichlorpyridins mit einer Grignard-Verbindung beruht.¹⁶¹ Die jeweiligen Produkte **27a-d** wurden nach der Aufreinigung in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert, wobei für **27a** (96%) und **27d** (77 %) die Literaturangaben (96 % und 41 %) übertroffen wurden. Dagegen wurde für **27b** ein Produktgemisch aus dem mono- und disubstituierten Pyridin erhalten, das sich nicht über Kieselgel-Chromatografie auftrennen ließ. Der Ansatz wurde mehrmals unter veränderten Bedingungen wiederholt, um durch einen vierfachen Überschuss an Grignard, durch höhere Temperatur oder längere Reaktionszeit die beidseitige Substitution zu gewährleisten. Dennoch ist in keinem Ansatz ein vollständiger Ablauf der Reaktion gelungen, was sehr wahrscheinlich auf den hohen sterischen Anspruch der Isopropylgruppen zurückzuführen ist. Der gleiche Grund könnte für die fehlgeschlagenen Kupplungsversuche von wesentlich sperrigeren Mesityl- und Anthracyl-Grignards zutreffen. **27b,e-g** und die Methyl-Derivate wurden für weitere Reaktionen kommerziell erworben. Eine Übersicht aller synthetisierten und käuflich erworbenen Basen für das Screening befindet sich in Schema 3-10a.

Bei Einsatz verschiedener Heterozyklen **27** in der Photoreaktion mit Bromacetonitril wurde ein breiter Ausbeutebereich von 0 - 59 % ermittelt (Schema 3-10b). Dabei war eine direkte Korrelation mit der Sterik der Substituenten ersichtlich, wobei die höchste Ausbeute für das 2,6-dimethylsubstituierte Derivat erhalten wurde. Deutlich größere Gruppen wie *i*Pr (**27b**) oder *i*Bu (**27g**) führten zu einem stark verringerten Umsatz, während es bei der Verbindung **27f** mit *t*Bu-Gruppen zu gar keiner Produktbildung kam. Ein paralleler Trend wäre in Bezug auf die Nukleophilie substituierter Pyridine zu erwarten, weshalb für die beobachtete Reaktivität der Heterozyklen die Teilnahme an einer nukleophilen Reaktion vermutet wurde. Eine ähnliche Reihenfolge liegt bei der Basizität von Pyridinstrukturen vor, jedoch wäre mit einer geringeren Streuung der Ausbeuten aufgrund ähnlicher pK_B -Werte zu rechnen.¹⁶² Neben sterischen Einflüssen wurden die Auswirkungen elektronischer +/–-Effekte auf die Produktbildung untersucht. Für die Verbindung **27e**, die mit den stark elektronenziehenden Trifluormethylgruppen substituiert war, wurden nur Spuren des Produkts detektiert. Dieses Ergebnis geht mit der Nukleophilieabnahme am Stickstoff einher. Hingegen wurde bei einer zusätzlichen Methylgruppe in *para*-Stellung des 2,4,6-Trimethylpyridins, mit einem positiven induktiven Effekt gegenüber dem Stickstoff, ein Ausbeuteverlust auf 25 % im Vergleich zum 2,6-Lutidin (59 %) verzeichnet. Trotz der beobachteten Abweichung im Trend wurde die Richtigkeit der verminderten Ausbeute bei Einsatz von 2,4,6-Trimethylpyridin validiert (Tabelle 2-7, Ansatz 8 gegenüber Tabelle 2-5, Ansatz 1). Im gleichen Zusammenhang wurde gezeigt, dass in Acetonitril eine Umkehr der Reaktivität zwischen 2,4,6-Trimethylpyridin und 2,6-Lutidin hervorgerufen wird (Schema 2-11). Dieses Ergebnis könnte auf die lösungsmittelbedingte Änderung der pK_B -Werte hindeuten, die in DMSO und Acetonitril stark variieren, und damit die zusätzliche Funktion als Base aufzeigen.¹⁶³

Die Bestimmung der Enantioselektivitäten für 2,6-Lutidin, **27d** und **27g** ergab ähnliche, innerhalb der Fehlergrenze liegende *ee*-Werte im Bereich von 88-96 %. Daraus ist zu schließen, dass die Pyridinderivate nicht an der chiralen Induktion beteiligt sind.



Schema 3-10: a) Durchgeführte Kumada-Kupplungen zur Darstellung 2,6-dialkylierter Pyridinderivate in Anlehnung an [161].
b) Isolierte Ausbeuten und Enantioselektivitäten des Produkts **26a** in Abhängigkeit von zugesetzten Pyridinderivaten.

Aus den Studien zur Variation von Pyridinderivaten geht der Einfluss sowohl sterischer als auch elektronischer Eigenschaften auf die Ausbeute hervor. Mit Ausnahme von Collidin begünstigen kleinere Reste die Produktbildung, während sperrige oder elektronenziehende Reste diese behindern. Beide Trends sind in Übereinstimmung mit der Annahme, dass die Heterozyklen als Nukleophile agieren.

3.3.2 Pyridiniumsalze als potentielle Intermediate der Photoreaktion

Aufbauend auf den Ergebnissen des vorhergehenden Abschnitts wurden UV-Vis spektroskopische Analysen zur Identifizierung der lichtaktiven Spezies bei 365 nm bzw. 405 nm durchgeführt. In Anlehnung an die optimierten Reaktionsbedingungen für den MacMillan-Katalysator **11** (vgl. Tabelle 2-6) wurden UV/Vis-Spektren von Substraten, Reagenzien und deren Kombinationen in DMSO aufgenommen. Die einzelnen Reaktionskomponenten erwiesen sich im nahen UV-Bereich als transparent, mit Absorptionsbanden unterhalb von 300 nm. In Anlehnung an die UV/Vis-Analyse des *in situ* gebildeten Enamins aus dem Jørgensen Katalysator und Propanal nach MELCHIORRE,¹²⁴ wurde die Absorption einer Mischung aus dem MacMillan-Katalysator **11** mit Octanal untersucht. Es wurde eine neue, bathochrom verschobene Bande mit $\lambda_{\text{max}} = 295$ nm detektiert und in Analogie zur Literatur dem transienten Enamin-Intermediat zugeordnet. Interessanterweise wurde auch bei einer Mischung aus 2,6-Lutidin und Bromacetonitril die Bildung einer neuen Bande mit $\lambda_{\text{max}} = 370$ nm UV-Vis-spektroskopisch detektiert, die im relevanten, während der Reaktion bestrahlten Wellenlängenbereich lag (Abb. 3-1). Es wurde vermutet, dass diese Bande aus der nukleophilen Substitution des 2,6-Lutidins an Bromacetonitril zum entsprechenden Lutidiniumsalz **28a** hervorgeht. Weitere Indizien für diese These wurden mit Hilfe des ¹H-NMR-Spektrums einer äquimolaren Mischung der beiden Substrate

3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

gewonnen, in dem nach mehreren Tagen charakteristische Signale des Salzes zu erkennen waren (Abb. 3-2). Durch die 2D-NMR-Analyse konnte die Bildung von **28a** verifiziert werden.

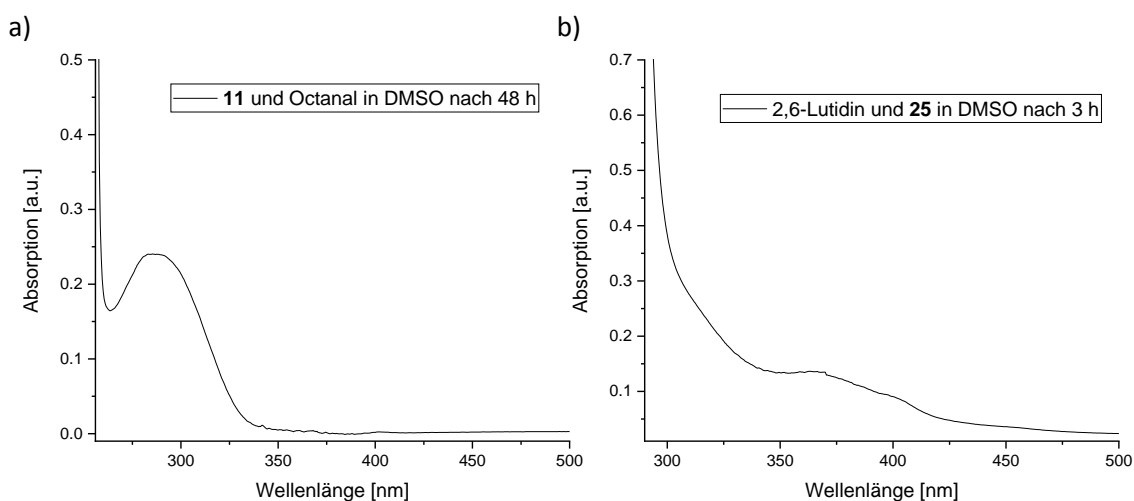


Abbildung 3-1: UV-Vis-Spektren von binären Mischungen aus a) dem MacMillan-Katalysator **11** und Octanal (jeweils 8 mM) in DMSO nach 48 h Inkubationszeit, b) 2,6-Lutidin und Bromacetonitril (jeweils 8 mM) in DMSO nach 3 h Inkubationszeit.

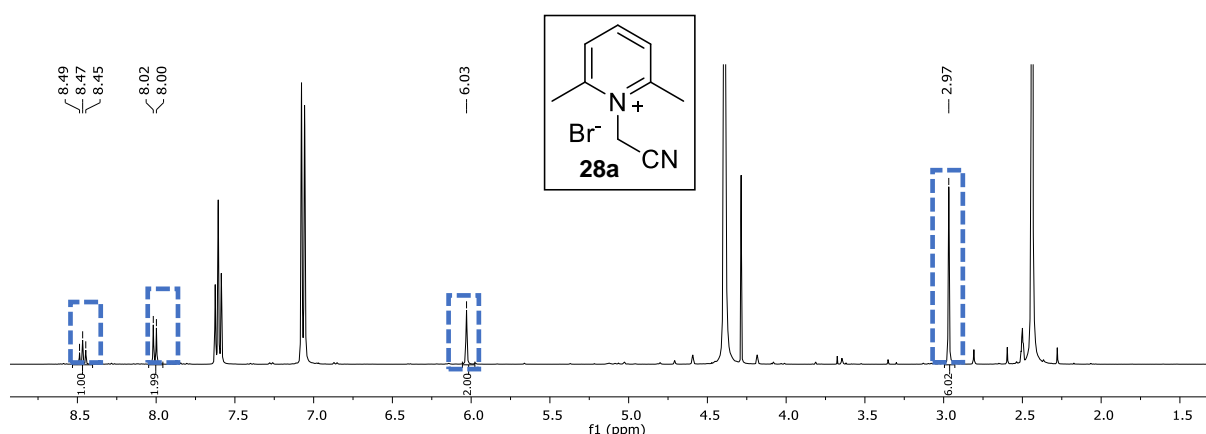
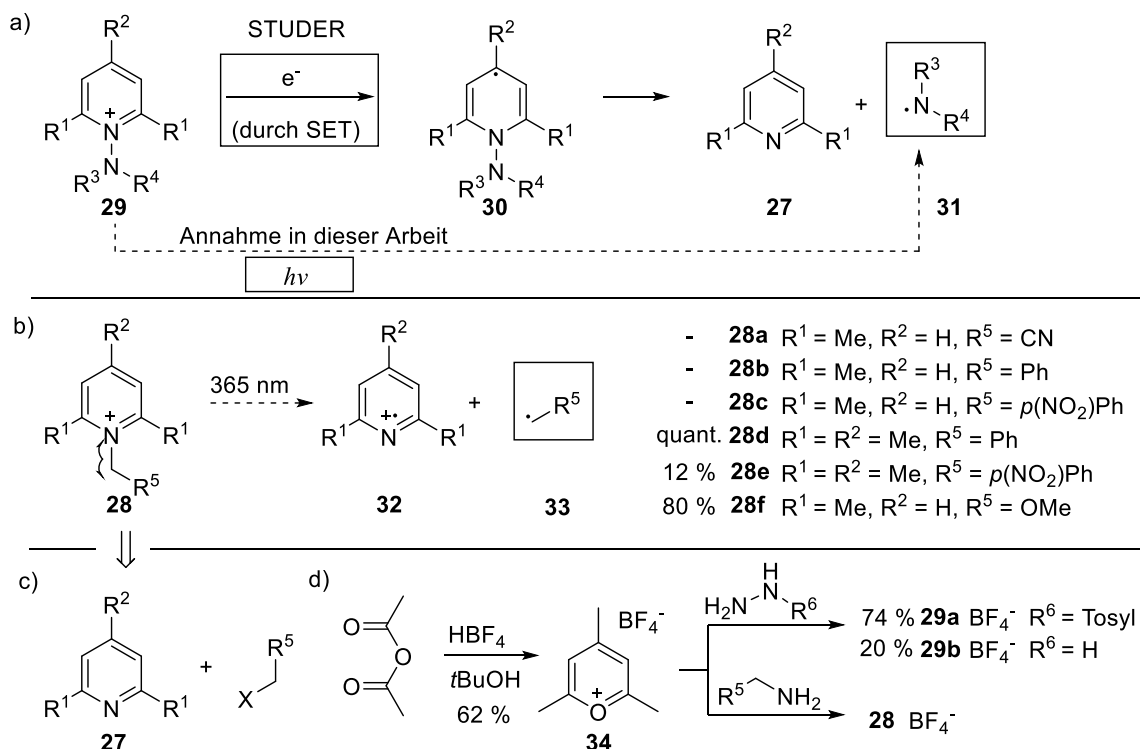


Abbildung 3-2: ¹H-NMR-Spektrum einer äquimolaren Mischung aus 2,6-Lutidin und Bromacetonitril nach 3 Tagen in DMSO-d₆. Blaue Markierungen zeigen die zum Salz **28** zugehörigen Signale.

Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen wurde die Hypothese aufgestellt, dass Lutidiniumsalze vom Typ **28** photolabile Intermediate repräsentieren und einen entscheidenden Beitrag zur Photoredoxreaktion leisten. Das Potential von *N*-Aminopyridinium Salzen als Radikalvorläufer in Photoredoxreaktionen wurde bereits von Studer aufgezeigt (Schema 3-11a).¹⁶⁴ Gemäß dem postulierten Mechanismus wurde in einer lichtinduzierten Einelektronenübertragung vom angeregten [Ru(bpy)₃]Cl₂-Komplex auf das Salz **29** die Radikalspezies **30** generiert. Anschließend erfolgte die Rearomatisierung zum Heterozyklus **27** unter Freisetzung des stickstoffzentrierten Radikals **31**. Die letztgenannte Stabilisierung wurde zusammen mit dem Entropiegewinn als die treibende Kraft der Reaktion angesehen.

Es erschien plausibel, dass in der hier untersuchten Photoreaktion ein analoger, lichtinduzierter Mechanismus stattfand, welcher eine homolytische Fragmentierung von **28** zum Lutidylradikal-Kation **32** und dem resonanzstabilisierten Alkylradikal **33** umfasste (Schema 3-11b). Die Regeneration des 2,6-Lutidin-Derivats könnte dabei über die Oxidation der Spezies **33** mit Sauerstoff erfolgen.



Schema 3-11: a) Übersicht zu der reduktiven Fragmentierung von *N*-Amino-Pyridiniumsalzen **29** zu stabilisierten Aminylradikalen **31** nach STUDER und der geplanten photolytischen Bindungsspaltung. b) Geplante lichtinduzierte, homolytische Fragmentierung der C-N-Bindung von *N*-Alkyl-Pyridiniumsalzen **28**. c) und d) Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese der Salze **28**, **29**. Gestrichelte Pfeile entsprechen hypothetischen Reaktionswegen, deren Gültigkeit zu zeigen ist. X steht für Halogenatome.

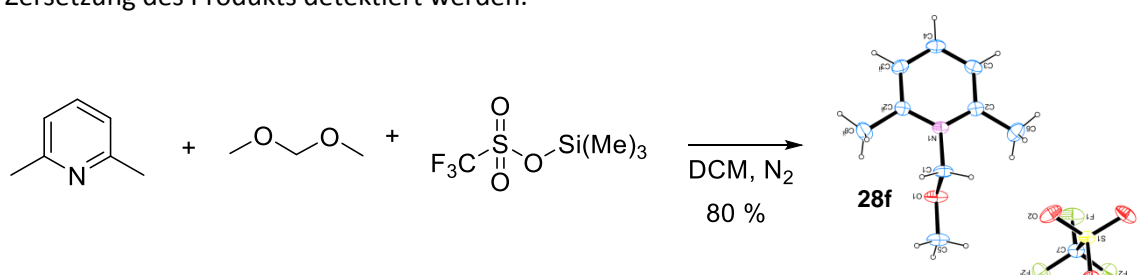
Um den hypothetisch angenommenen Reaktionsweg auf die Gültigkeit zu prüfen, wurden Bemühungen unternommen, verschiedene *N*-funktionalisierte Lutidiniumsalze in Reinform zu isolieren. Alle anfänglichen Versuche zur Darstellung des reinen Cyanomethyllutidiniumsalzes **28a** verliefen aufgrund der wirksamen sterischen Abschirmung des Stickstoffatoms im 2,6-Lutidin erfolglos. Im Folgenden wurden daher literaturbekannte Salzderivate synthetisiert. Dabei wurden die Substituenten am Stickstoff so gewählt, dass die Reste einen stabilisierenden Effekt auf die entstehenden Radikale ausüben. In Anlehnung an die Vorschrift von TSUCHIYA wurde der Versuch unternommen das 2,6-Lutidin direkt mit einem Alkylbromid umzusetzen (Schema 3-11c).¹⁶⁵ Weder für das Phenylacetyl bromid noch für das 4-Nitrobenzylbromid wurde eine Reaktion zu den Salzen **28b,c** beobachtet. Unter der Annahme, dass Tetrafluoroborate stabilere und leichter kristallisierbare Salze bilden, wurde die Vorgehensweise nach STUDER reproduziert (Schema 3-11d). Dazu wurde im ersten Schritt das 2,4,6-Trimethylpyryliumsalz **34** aus der Kondensation des Essigsäureanhydrids mit *tert*-Butanol in Tetrafluoroborsäure in einer Ausbeute von 62 % gewonnen. Anschließend wurde versucht das Pyryliumsalz **34** durch Zugabe eines Hydrazin-Derivats in ein 2,4,6-Trimethylpyridiniumsalz **29** zu überführen. Bei Substitutionsversuchen bei Raumtemperatur, gemäß der Literaturvorschrift, wurde lediglich eine Reaktion mit dem Hydrazin zu **29b** erreicht. Das farblose Salz **29b** konnte durch das Ausfällen mit Ether in 20 % Ausbeute isoliert werden. Bei verlängerter Reaktionsdauer und erhöhter Temperatur von 90 °C wurde auch das *p*-Toluolsulfonylhydrazin erfolgreich umgesetzt und das orangefarbene Produkt **29a** in einer hohen Ausbeute von 74 % erhalten. Das zugehörige UV/Vis-Spektrum zeigte eine intensive Absorption bis 350 nm mit einem Ausläufer bis zu 450 nm, weshalb eine Bestrahlung bei 365 nm zur Anregung dieser Verbindung als geeignet erscheint.

Nach dem gleichen Prinzip wurde die Einführung von Alkylgruppen aus primären Aminen realisiert (Schema 3-11b). Während beim aliphatischen Isopropylamin die Aufreinigung des Produkts aufgrund

3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

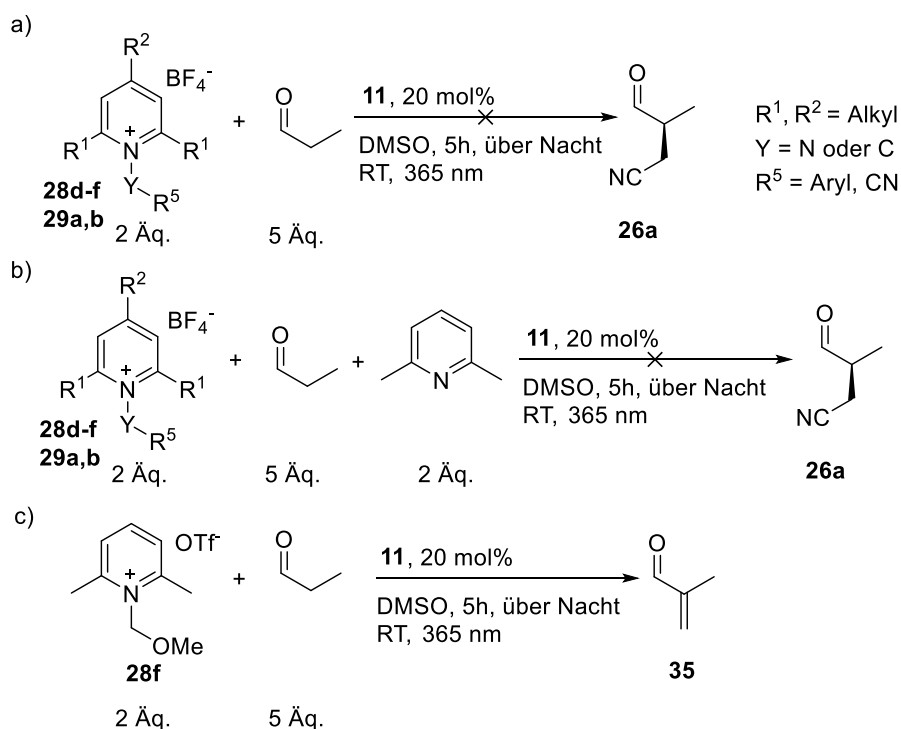
der fehlenden Kristallisation des Produkts scheiterte (nicht gezeigt), wurde das Salz des Benzylamins **28d** in quantitativer Ausbeute gewonnen. Diese Methode wurde zudem mit dem *p*-Nitrobenzylamin durchgeführt, das zuvor in einer zweistufigen Gabriel-Synthese hergestellt wurde (50 % Gesamtausbeute über 2 Schritte). Das 2,4,6-Trimethylpyridiniumsalz **28e** wurde in einer Ausbeute von 12 % isoliert.

Eine weitere Strategie zur Darstellung von *N*-Lutidiniumsalzen als potentielle Radikalvorläufer umfasste Überlegungen zur Radikalstabilität. Anhand des geordneten ¹H-NMR-Spektrum der Rohreaktionsmischung, welches sich durch die Abwesenheit von Terminations- und Polymerisationsprodukten reaktiver und kurzlebiger Radikale auszeichnete wurde die Notwendigkeit einer temporären Persistenz offenschaliger Intermediate, zumindest durch effektive Solvatation/Komplexation, angenommen. Neben der Hyperkonjugation und der Resonanzstabilisierung von kohlenstoffzentrierten Radikalen sind freie benachbarte Elektronenpaare von Heteroatomen (z. B. O, N) in der Lage einen stabilisierenden Effekt auszuüben und so zu einer längeren Radikallebensdauer beizutragen. In der Tat wurde ein *N*-Methoxymethyl substituiertes Lutidiniumsalz beschrieben, das mittels FAB-MS als eine instabile Zwischenstufe in der Darstellung von gemischten Acetalen identifiziert wurde.¹⁶⁶ Bei der Wiederholung der Synthesevorschrift und anschließender Konzentrierung des Gemisches ist eine Isolierung des Salzes **28f** als kristalliner Feststoff gelungen. Mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse wurde die Struktur bestätigt (Schema 3-12). Entgegen der Einschätzung in der Literatur wurde eine hohe Stabilität des reinen Salzes bei Lagerung unter Luftatmosphäre und bei Raumtemperatur beobachtet. Selbst nach mehreren Monaten konnte keine Zersetzung des Produkts detektiert werden.



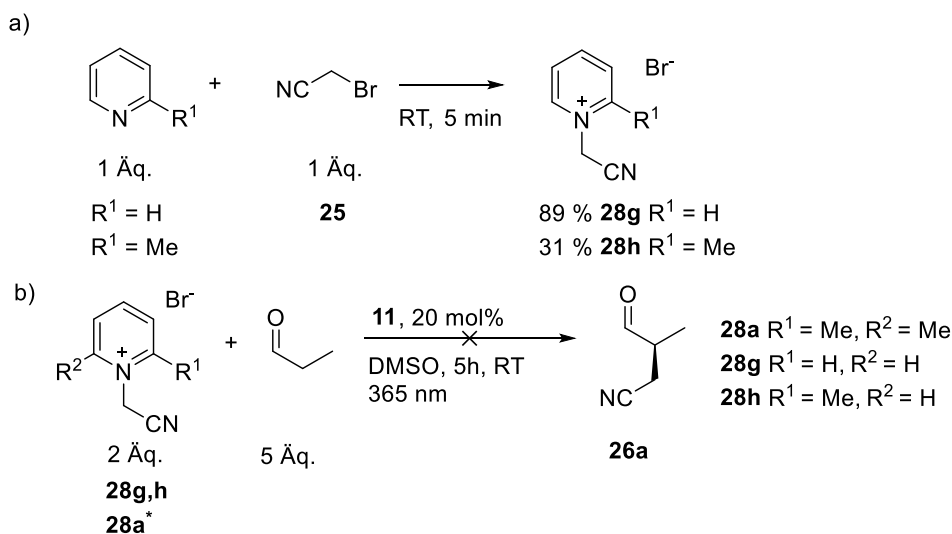
Schema 3-12: Darstellungsmethode des luftstabilen, kristallinen *N*-Methoxymethyllutidiniumtriflats aus 2,6-Lutidin und Dimethoxymethan.

Nach erfolgter Synthese wurden die synthetisierten Salze **28d-f**, **28a,b** anstelle des freien Bromacetonitrils und des 2,6-Lutidins als Substrate in der Photoreaktion bei 365 nm eingesetzt (siehe Schema 3-13). Für alle Ansätze wurde kein Umsatz beobachtet, weshalb die Reaktionen unter Zusatz des freien 2,6-Lutidins wiederholt wurden. Es wurde vermutet, dass die freie Base bereits von Anfang an zur Neutralisation der freiwerdenden, stark aziden Tetrafluorborsäure bzw. des HBr-Gases benötigt werden würde. Auch diese Reaktionen waren ohne Erfolg. Aufgrund der bathochromen Verschiebung der Absorption der Verbindung **29a** wurde ferner die höhere Wellenlänge von 420 nm in der Reaktion verwendet. Dennoch blieb die α -Aminierung von Propanal aus. Für das Methoxymethyl-substituierte Salz **28f** wurde die Bildung des Methacroleins **35** anhand der 2DNMR-Analyse und aus dem NMR-spektroskopischen Vergleich mit der käuflich erworbenen Substanz nachgewiesen. Optimierungsansätze haben gezeigt (vgl. Schema 4-14b), dass die Methylenierung durch starke Säuren induziert wird und unabhängig vom Licht und dem Imidazolidinkatalysator ist. Damit wurde eine elegante und milde Methode zur Darstellung von endständig α,β -ungesättigten Aldehyden eingeführt, welche auf dem stabilen Synthone des hochreaktiven Formaldehyds basiert. Zudem wurde erstmals die katalytische Wirkung von aromatischen Aminen in der Methylenierung aufgezeigt, das bisher nur aliphatischen Aminen galt.¹⁶⁷ Die Anwendung des Salzes **28f** in einer herausfordernden asymmetrischen Synthese von verzweigten Aldehyden wird im Kapitel 4.3.2 erläutert.



Schema 3-13: a,b) Reaktionsscreening von Pyridiniumsalzen als photolabile Reagenzien und mögliche Intermediate bei der Photosensibilisator-freien, lichtinduzierten α -Cyanomethylierung von Aldehyden. c) Salz **28f** als wirksames Methylierungsreagenz.

Da die Hypothese der lichtinduzierten Fragmentierung der Salze **28d-f**, **29a,b** mit den zuvor erwähnten Experimenten widerlegt werden konnte, konzentrierten sich die folgenden Bemühungen auf der Synthese des in der Photoreaktion nachgewiesenen Salzes **28a** (vgl. Schema 3-1). Entsprechend einer Literaturvorschrift wurden zunächst die weniger sterisch gehinderten Basen wie Pyridin und 2-Picolin mit Bromacetonitril umgesetzt.¹⁶⁸ Die beiden Pyridiniumbromide (**28g,h**) kristallisierten aus dem Gemisch der beiden Edukte vollständig aus und wurden anschließend über eine Umkristallisation aufgereinigt (Schema 3-14).



Schema 3-14: a) Darstellung der *N*-Cyanomethylpyridiniumsalze **28g,h** aus der Pyridinbase und Bromacetonitril in Abwesenheit des Lösungsmittels. b) Einsatz der Salze **28a,g,h** als potentielle Radikalvorläufer in der α -Cyanomethylierung des Propanals. *Im weiteren Ansatz: Zugabe des 2,6-Lutidins (2 Äq.) als Additiv führte nicht zur Produktbildung von **26a**.

3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

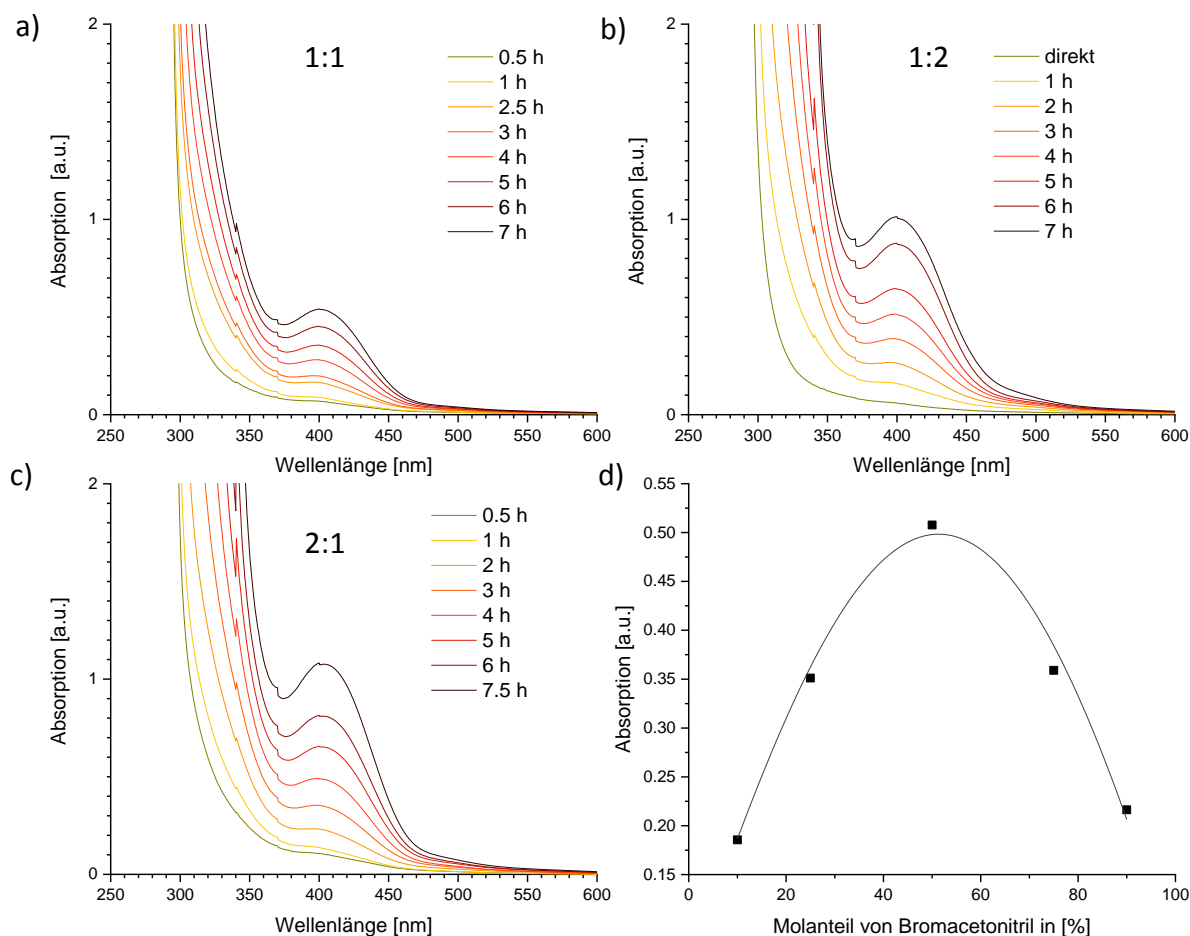
Beim Versuch die Reaktionsbedingungen auf das schwach nukleophile 2,6-Lutidin zu übertragen fand keine Reaktion statt. Im Rahmen ihrer Masterarbeit gelang es L. HUBER bei Anwendung von Refluxbedingungen die Salzbildung von **28a** zu erzwingen und von dem gewünschten Produkt eine Kristallstruktur zu erhalten.¹⁶⁰ Als die Zielverbindung in der Photoreaktion anstelle der einzelnen Reaktionskomponenten eingesetzt wurde, blieb die α -Alkylierung allerdings erneut aus. Auch bei Zugabe eines Überschusses an 2,6-Lutidin im nächsten Ansatz wurde keine Reaktion erzielt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass mit den Salzen **28d-f**, **29a,b** kein Nachweis für die lichtinduzierte Freisetzung stabiler Radikale und damit für ihre Funktion als photoaktive Intermediate erbracht werden konnte. Der Grund für das Ausbleiben der Reaktionen könnte entweder an der unzureichenden Lichtenergie oder der falschen Annahme der Salzbeteiligung liegen. Mit den verwandten Salzen **28a,g,h** wurde ebenfalls kein Produkt gebildet. Anhand dieser Ergebnisse ist davon auszugehen, dass es sich bei der nukleophilen Substitution des Bromids durch das Pyridinderivat um eine langsame Nebenreaktion, unter Verbrauch des Substrats, handelt. Zudem ist festzuhalten, dass eine lichtinduzierte radikalische Spaltung der N-C-Bindung solcher Pyridiniumstrukturen bei Wellenlängen ab 365 nm ausgeschlossen ist.

3.3.3 Beteiligung des 2,6-Lutidins an farbigen EDA-Komplexen

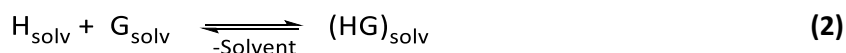
Gestützt auf die Beobachtung, dass bei Kombination aus 2,6-Lutidin und Bromacetonitril **25** spektroskopisch eine neue Bande im relevanten Wellenlängenbereich gebildet wurde, wurden weitere detaillierte UV/Vis-Messungen angeschlossen. Aus zeitaufgelösten Spektren über einen Zeitraum von 7 Stunden wurde der Anstieg der Bande ($\lambda_{\text{max}} = 400 \text{ nm}$) verfolgt, was optisch mit der Gelbfärbung der Reaktionslösung einherging. Durch Variation der Substratverhältnisse einer Lösung aus 2,6-Lutidin und Bromacetonitril in DMSO wurde die Kinetik der Bandenbildung beeinflusst, wobei die höchsten Geschwindigkeiten bei einem Überschuss von jeweils einem Substrat erzielt wurde (Schema 3-15a-c). Zu jedem Zeitpunkt wurden zusätzlich Proben für ¹H-NMR-Messungen entnommen, die jedoch keine zeitliche Veränderung im Vergleich zu den reinen Substraten aufzeigten.

Da eine nukleophile Substitution des Bromids ausgeschlossen wurde (vgl. Kapitel 3.3.2), erschien eine assoziative Interaktion im Grundzustand als eine plausible Erklärung für das Entstehen der neuen, bathochrom verschobenen Bande. Eine solche wäre charakteristisch für einen Ladungstransfer-Übergang in EDA-Komplexen, d. h. Aggregationen von entgegengesetzt polarisierten Molekülen. Während Bromacetonitril **25** durch die stark elektronenziehende Gruppe als gängiger Elektronenakzeptor klassifiziert werden kann,¹⁶⁹ sind Pyridine aufgrund des hohen Oxidationspotentials $E_{\text{ox}}(\text{Pyr}^{+}/\text{Pyr}) = 2.2 \text{ V vs. SCE}$ keine tauglichen Elektronendonoren.¹⁷⁰ Aus diesem Grund wurde ein binärer EDA-Komplex aus diesen beiden Komponenten als unwahrscheinlich eingestuft, und es wurden zusätzliche Methoden zur Identifizierung der farbigen Assoziation genutzt. Zur Ermittlung der Stöchiometrie des Komplexes wurde die Jobs-Methode angewendet, bei der die Absorption bei verschiedenen Molverhältnissen der Substrate aber gleichbleibender Gesamtkonzentration bestimmt wurde (Schema 3-15d). Analog zu den Ergebnissen der UV/Vis-Analyse wurde bei einem Molanteil des Bromacetonitrils von 0,5 die höchste Absorption detektiert, was einem 1:1 Verhältnis der beiden Komponenten im Komplex entspricht.



Schema 3-15: UV/Vis-spektroskopische Studien einer binären Mischung aus 2,6-Lutidin und **25**. a)-c) Zeitaufgelöste Uv/Vis Messungen von 2 M Mischungen (bezogen auf das Substrat im Unterschuss) in Chloroform angegebener Zusammensetzung: a) 2,6-Lutidin:**25** 1:1; b) 2,6-Lutidin:**25** 1:2; c) 2,6-Lutidin:**25** 2:1. d) Polynomer Fit von Datenpunkten gemäß der Jobs Methode mit einem Maximum bei 50 % Molanteil an **25**.

Ferner wurde die Stabilität des Komplexes anhand der Berechnung von Komplexbildungskonstanten K_{EDA} in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Dazu wurde die spektroskopische Benesi-Hildebrand-Methode durchgeführt, die bei Komplexen einer 1:1-Zusammensetzung angewendet wird (Gleichung 2).¹⁷¹



Die Komplexbildungskonstante K_{EDA} wird in diesem Fall über die Gleichung 3 definiert.

$$K_{EDA} = \frac{[HG]}{([H]_0 - [HG])([G]_0 - [HG])} \quad (3)$$

Im Benesi-Hildebrand-Verfahren wird die Konzentration des ersten Reaktanden H in allen Ansätzen konstant gehalten, während das zweite Substrat G in verschiedenen, hohen Überschüssen zugesetzt wird. Aufgrund der wesentlich höheren Anfangskonzentration von G im Vergleich zu HG kann eine mathematische Vereinfachung des Ausdrucks $[G]_0 - [HG]$ durch $[G]_0$ vorgenommen werden. Weiterhin lässt sich die Konzentration von HG spektroskopisch über das Lambert-Beer'sches Gesetz bestimmen,

3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

da die Absorptionen A der nicht-assoziierten Substrate im relevanten, sichtbaren Bereich vernachlässigbar gering sind. Damit gilt für den Extinktionskoeffizienten ϵ_{HG} am Absorptionsmaximum die folgende Beziehung, wobei d die Schichtdicke der Küvette wiedergibt.

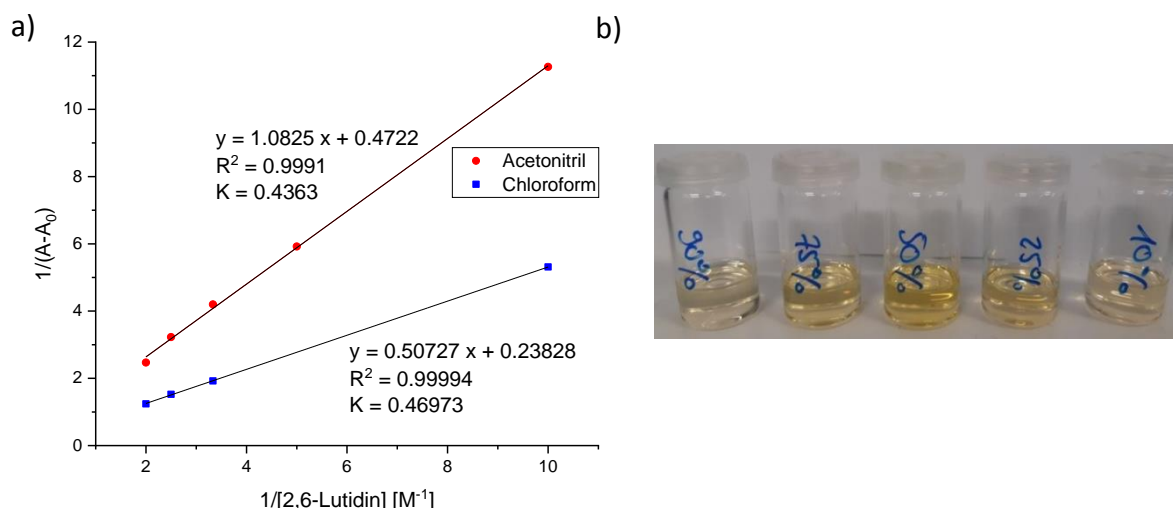
$$\epsilon_{HG} = A/([HG]d) \quad (4)$$

Nach dem Auflösen der Gleichung 4 nach $[HG]$ und dem anschließenden Einfügen in die Gleichung 3 wird die Absorption als Funktion von $[G]_0$ in der doppelt reziproken Darstellung erhalten (Gleichung 5).

$$\frac{1}{A} = \frac{1}{K_{EDA} [H]_0 [G]_0 d \epsilon_{HG}} + \frac{1}{[H]_0 d \epsilon_{HG}} \quad (5)$$

Demnach resultiert eine Gerade, wenn die reziproke Absorption $1/A$ gegen die reziproke Konzentration des überschüssigen Reaktionspartners aufgetragen wird. Die gesuchte Komplexbildungskonstante lässt sich durch Division des y-Achsenabschnitts durch die Steigung berechnen.

Die beschriebene Methode wurde für die Substratkombination aus Bromacetonitril und 2,6-Lutidin in den Lösungsmitteln Acetonitril und Chloroform angewendet, wobei in beiden Fällen ein hohes Bestimmtheitsmaß der linearen Anpassung erreicht wurde (Schema 3-16a). Sowohl die Linearität der Messwerte als auch der positive y-Achsenabschnitt gehören zu den kritischen Parametern dieses Verfahrens, die nur geringe Änderungen des Systems zulassen und damit das Validitätsfenster limitieren. Demzufolge liefert die Übereinstimmung mit den Parametern Indizien für die Gültigkeit der Berechnungen und die Richtigkeit der Annahme einer Komplexbildung. Es wurden relativ hohe Komplexbildungskonstanten $K_{EDA} = 0,47 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform und $K_{EDA} = 0,44 \text{ M}^{-1}$ in Acetonitril ermittelt. Beide Werte liegen im Stabilitätsbereich von EDA-Komplexen, die durch einen geringen Abstand zwischen dem Donor- und Akzeptormolekül von ca. $3,0 - 3,3 \text{ \AA}$ sowie einem innersphärischen Elektronentransfer gekennzeichnet sind.¹²⁵ Die relativ lange Lebensdauer solcher EDA-Komplexe in Lösung ermöglicht einen direkten Nachweis über die Farbänderung. Tatsächlich wurde anhand angesetzter Lösungen eine Intensivierung der Gelbfärbung beobachtet, die als Folge der verstärkten Bildung von EDA-Komplexen zu sehen ist (Schema 3-16b).



Schema 3-16: a) Benesi-Hildebrand-Methode zur Ermittlung der Komplexbildungskonstanten K_{EDA} in Acetonitril und Chloroform. b) Gelbliche Verfärbung der binären Mischungen aus 2,6-Lutidin und Bromacetonitril in Abhängigkeit von dem relativen Molanteil an Bromacetonitril nach 5 h.

3.3.4 Substratstudie der EDA-Komplex-Aktivierung

3.3.4.1 Optimierungstudien der Cyanomethylierung von Pyrrolen

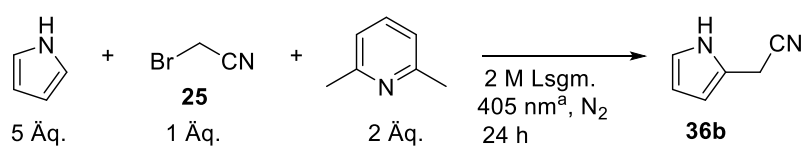
Die im Kapitel 2.3.3.2 vorgestellte asymmetrische α -Alkylierung von Aldehyden ohne Zusatz von farbigen Photosensibilisatoren wurde mechanistisch von L. HUBER im Rahmen ihrer Masterarbeit untersucht.¹⁶⁰ Mit Hilfe von zeitaufgelösten IR-Messungen sowie HRMS- und NMR-Analysen wurden zahlreiche Zwischen- und Nebenprodukte nachgewiesen. Dennoch ergaben sich keine Hinweise auf die Bildung des EDA-Komplexes oder des Enamins aus dem Aldehyd und dem MacMillan Katalysator **11**. Dabei gelten Enamine als transiente Schlüsselintermediate im Zusammenhang mit der chiralen Induktion.

Um für die folgenden mechanistischen Untersuchungen die Komplexität der Reaktion zu erniedrigen, wurde nach alternativen, beständigen Radikalakzeptoren gesucht. Als Richtwerte dienten dabei die *N*-Parameter der MAYR-Reaktivitätsskala, die Nukleophil-spezifische Eigenschaften wie z. B. elektronische und sterische Effekte abbilden.¹⁷² Für die ersten Versuche wurde das *N*-Methylpyrrol gewählt, das mit *N* = 5,85 nahezu mit dem *N*-Parameter eines analogen, vom MacMillan-Katalysator abgeleiteten Enamins (*N* = 5,80) übereinstimmt.¹⁷³

Erfreulicherweise wurde bei Verwendung des elektronenreichen Heterozyklus in der Photoreaktion eine hohe Ausbeute von 85 % des alkylierten Produkts **36a** isoliert. Während des Extraktionsschrittes wurde das 2,6-Lutidin durch die Zugabe von 2 M wässriger Salzsäure vollständig entfernt, was die säulenchromatografische Aufreinigung des Produkts wesentlich erleichterte. Mit Pyrrol (*N* = 4,63) wurde eine ähnliche Ausbeute des gewünschten Produkts **36b** von 84 % erhalten.

Es wurde eine Reihe von Optimierungsreaktionen für **36b** angeschlossen (Schema 3-17), um die Notwendigkeit der einzelnen Reaktionskomponenten zu überprüfen und die Reaktionsbedingungen anzupassen. Ohne Bestrahlung oder bei Licht geringer Intensität fand keine Reaktion statt. Zudem war die hohe Konzentration des Reaktionsgemisches von 2 M in Bezug auf das Bromacetonitril entscheidend für den Umsatz. Bei geringeren Konzentrationen wurden deutlich verringerte Produktausbeuten erhalten. Dagegen hatte das Lösungsmittel keinen merklichen Einfluss auf die Produktbildung. Aufgrund der vorteilhaften Lösungseigenschaften und einem geeigneten Siedepunkt wurden die folgenden Reaktionen in Chloroform durchgeführt. Bei Variationen der Substratmengen wurden die höchsten Ausbeuten bei einem 5-fachen Überschuss des Nucleophils in Gegenwart von mindestens zwei Äquivalenten an 2,6-Lutidin erreicht.

Optimierungsstudien

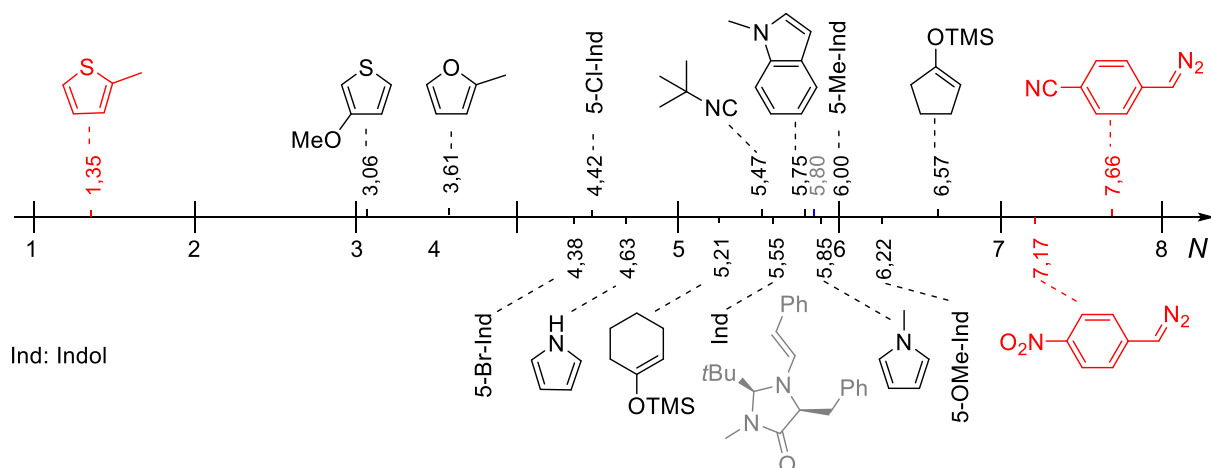


Äquivalent von 2,6-Lutidin	Lösungsmittel	R	Ausbeute ^b
0,5	CHCl ₃	Me	47 %
1	CHCl ₃	Me	91 %
2	CHCl ₃	Me	99 %
3	CHCl ₃	Me	99 %
Äquivalent von 30b	Lösungsmittel	R	Ausbeute
1	CHCl ₃	Me	-
2	CHCl ₃	Me	70 %
3	CHCl ₃	Me	82 %
4	CHCl ₃	Me	93 %
5	CHCl ₃	Me	99 %
	Lösungsmittel	R	Ausbeute
	CHCl ₃	H	89 %
	CH ₃ CN	H	87 %
	Toluol	H	88 %
	Et ₂ O	H	78 %
	DMSO	H	78 %

Schema 3-17: Optimierungsstudien der lichtinduzierten C-C-Bindungsknüpfung in Gegenwart von 2,6-Lutidin. [a] keine Reaktion ohne Licht bei RT oder unter Refluxbedingungen [b] bestimmt durch ¹H-NMR-Quantifizierung mit Isopropanol als interner Standard, das nach Reaktionsabschluss hinzugefügt wurde

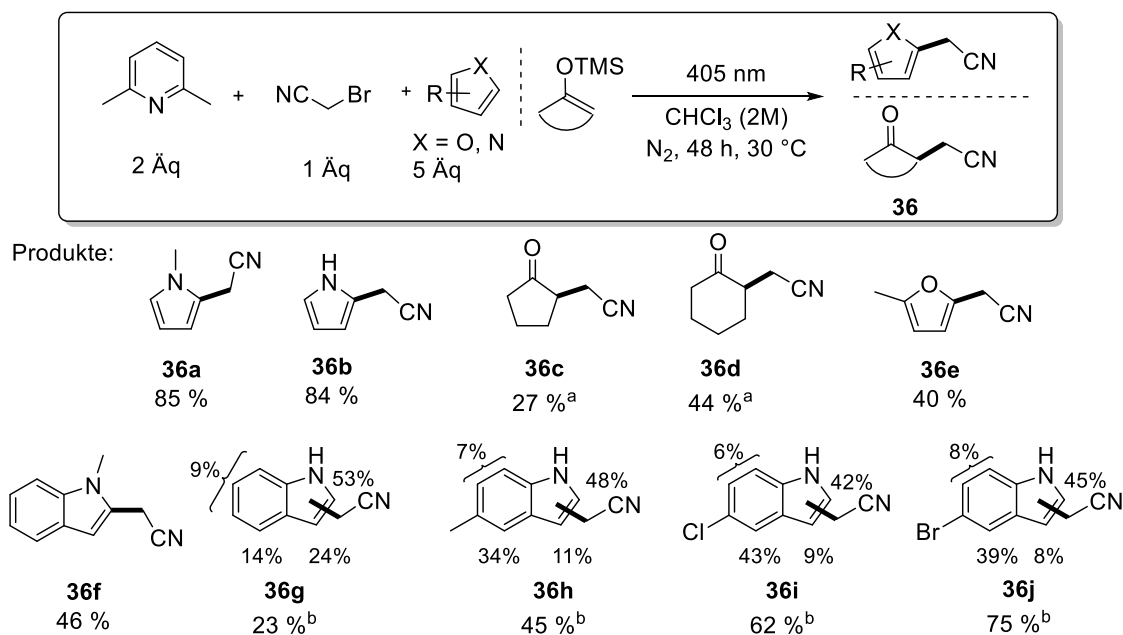
3.3.4.2 Erweiterung des Substratumfanges

Um den synthetischen Nutzen der vorliegenden Aktivierung zu erweitern, wurden die optimierten Bedingungen für *N*-Methylpyrrol auf weitere ungesättigte Nukleophile vergleichbarer Größenordnung der Mayr-Skala übertragen (Schema 3-18). Die zyklischen Silylenolether stellten ebenfalls geeignete Substrate dar und wurden unter Belichtung zu racemischen α -alkylierten Ketonen überführt (27 % für **36c**, 44 % für **36d**). Erfolgreich verliefen die Kupplungen auch mit 5-Indolderivaten, welche Gemische aus Konstitutionsisomeren mit einer Präferenz für die 2- und 4-Stellung ergaben. Die Gesamtausbeuten der isolierten Cyanomethylindole **36h-j** verringerten sich für die 5-Substituenten in der Reihenfolge von Brom (75 %) über Chlor (62 %) zu Methyl (45 %). Dabei betrug die Angriffswahrscheinlichkeit auf die 2- und 4-Positionen in allen Fällen 40-48 %. Von dem 4-Alkylprodukt von **36j**, einem der Hauptprodukte, konnte eine Kristallstruktur gewonnen werden, welche die postulierte Substitutionsposition bestätigt. Die Regioselektivität für die 4-Stellung veranschaulicht zudem die Besonderheit dieser Photoreaktion, da diese Substitution durch thermische Aktivierung nicht zugänglich ist. Im Gegensatz dazu waren bei Indol und *N*-Methylindol lediglich die 2-Alkylierungen begünstigt, sodass die Hauptprodukte von **36g** und **36f** in einer Ausbeute von 12 % bzw. 46 % isoliert wurden.



Schema 3-18: Ausgewählter Ausschnitt der MAYR-Nucleophilieskala mit den im Rahmen der Photoreaktion untersuchten Verbindungen.

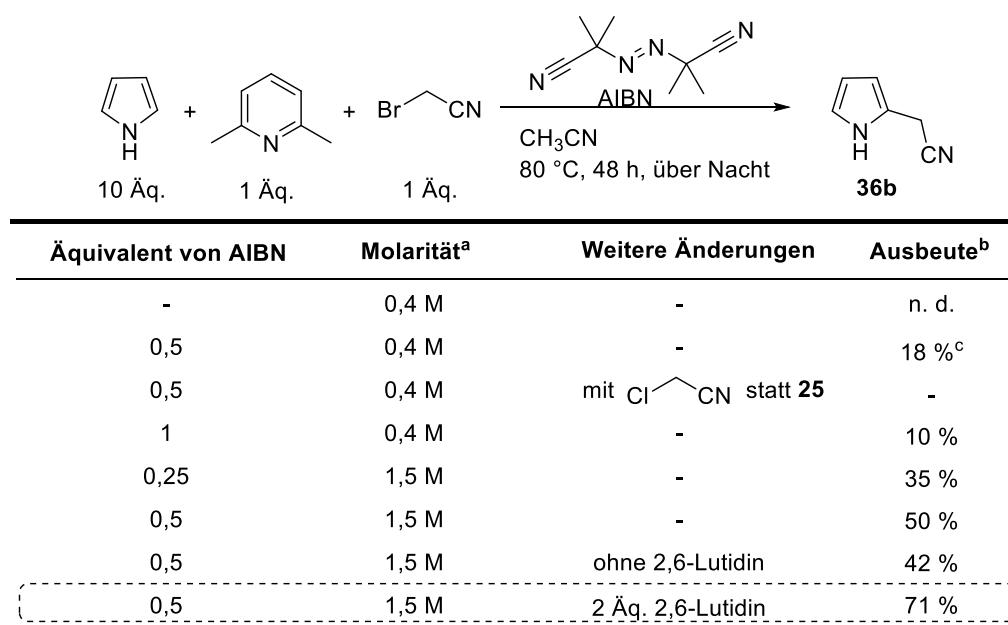
Der Substratumfang konnte ferner auf das weniger nukleophile Methylfuran ($N = 3,61$)¹⁷⁴ ausgedehnt werden (Schema 3-19). Bei Verwendung von Heterozyklen geringerer N -Parameter wie das 3-Methoxythiophen oder das 2-Methylthiophen wurde kein Umsatz detektiert, was vermutlich auf das Erreichen der Reaktivitätsgrenze des Cyanomethylradikals zurückzuführen ist. Analog wurde bei hochreaktiven Diazoverbindungen keine gewünschte Kupplung beobachtet. Stattdessen kam es zur Zersetzung der Nucleophile unter Stickstoffabspaltung. Die Ergebnisse der Substratstudie demonstrieren einen Zusammenhang zwischen der Produktbildung und der elektronischen Natur bzw. Reaktivität der Nucleophile. Erstaunlicherweise erstreckt sich der Reaktivitätsbereich geeigneter Reaktionspartner für Bromacetonitril über einen Bereich von 3 Größenordnungen. Diese Tatsache spricht für die Wirksamkeit der EDA-Aktivierung und das breite Anwendungsspektrum in der präparativen organischen Synthese.



Schema 3-19: Reaktionsumfang der optimierten Photoreaktion zwischen Bromacetonitril und verschiedenen Elektrophilen. Die neu geknüpfte C-C Bindung ist in Fettdruck abgebildet. [a] Racemisches Produkt; [b] Die jeweilige Bildungswahrscheinlichkeit der Regioisomere ist neben den Ringpositionen angegeben und die isolierte Gesamtausbeute als Summe aller Isomere ist unterhalb der Verbindung angegeben.

3.3.5 Mechanistische Studien

Nachdem die Photoreaktion erfolgreich mit einer Reihe verschiedener Nucleophile durchgeführt werden konnte, wurden im Anschluss weitergehende mechanistische Untersuchungen angeschlossen. Die beobachtete Regioselektivität der Alkylierung an C²- und C⁴-Position von 5-substituierten Indolen deutet auf einen radikalischen Mechanismus, da bei einem konventionellen S_E-Angriff die elektronenreiche 3-Position favorisiert wäre. Darüber hinaus konnte eine thermisch initiierte Cyanomethylierung von Pyrrol mit AIBN erreicht werden, wodurch ein starker Hinweis auf das Vorliegen von Cyanomethylradikalen gewonnen wurde (Schema 3-20). Dabei wurden bei den optimierten Reaktionsbedingungen mit AIBN Parallelen zum licht-induzierten Standardprotokoll gefunden. So waren 2 Äquivalente von 2,6-Lutidin sowie eine hohe Konzentration der Reaktionslösung (1,5 M in Bezug auf das Alkylbromid) entscheidend für einen hohen Umsatz. Zusammengenommen deuten beide Reaktionen darauf hin, dass dem Cyanomethylradikal eine entscheidende Rolle im Reaktionsablauf zukommt.



Schema 3-20: Optimierungsstudien der AIBN-induzierten Cyanomethylierung von Pyrrol. [a] Molarität in Bezug auf das Alkylbromid, [b] bestimmt durch ¹H-NMR-Quantifizierung mit Isopropanol als internem Standard, das nach Reaktionsabschluss hinzugefügt wurde, [c] isolierte Ausbeute

Für eine detaillierte mechanistische Aufklärung der radikalischen Photoreaktion war die Bestimmung der Reaktionsquantenausbeute Φ_R erforderlich (siehe Gleichung 6). Diese ist definiert als die Anzahl photochemisch erzeugter Produktmoleküle (N_P) pro Anzahl absorbierter Photonen (N_{hv}). Die letztgenannte Größe wird durch die Strahlungsleistung P [mW] der monochromatischen Lichtquelle der Energie λ/hc im relevanten Zeitraum Δt wiedergegeben, welche im Messaufbau nach König und Riedle mit Hilfe einer Solarzelle als Detektor ermittelt wurde.¹⁷⁵

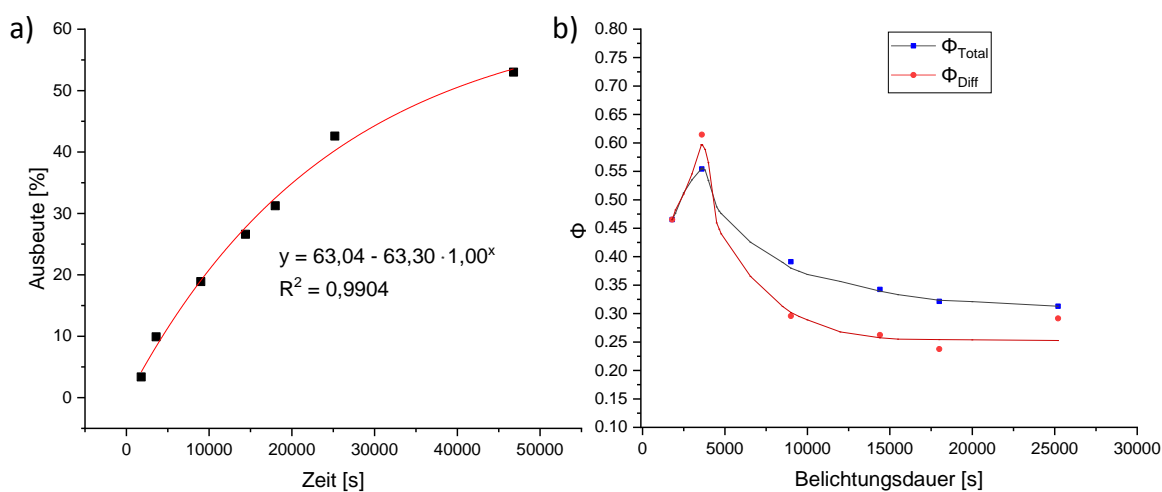
$$\Phi_R = \frac{N_P}{N_{hv,abs}} = \frac{n_P \cdot N_A}{P \cdot \Delta t \cdot \frac{\lambda}{hc}} \quad (6)$$

Das gewählte Verfahren wurde im Hinblick auf die Richtigkeit der Berechnung von Φ_R in der Publikation von KÖNIG und RIEDLE ausführlich diskutiert und in mehreren anschließenden Arbeiten angewendet. Als Voraussetzung für die akkurate Bestimmung von N_{hv} im vorliegenden Setup ist jedoch eine lineare

Korrelation zwischen der ausgegebenen Spannung U [V] der Solarzelle und der Strahlungsleistung P im betrachteten Operationsbereich der LED erforderlich. Erst dann ist eine direkte Umrechnung zwischen den beiden Größen unter Berücksichtigung des Kalibrierungsfaktors möglich. In einer Referenzmessung gegen ein Leistungsmessgerät wurde eine hohe Linearität für den Spannungsbereich von 5-10 V festgestellt und damit die Eignung der Solarzelle bestätigt.

N_P wurde anhand von $^1\text{H-NMR}$ -Analysen von Aliquoten der Messprobe bestimmt, welche im direkten Anschluss an die Spannungsmessungen entnommen wurden. Als Referenzreaktion wurde die Cyanomethylierung von Pyrrol zu **36b** gewählt (vgl. Schema 3-17). Im Gegensatz zum präparativen Aufbau, bei dem die Lampe direkt unterhalb der Lösung platziert wurde, wurde im mechanistischen Setup ein verringerter Umsatz verzeichnet. Zudem fand die Produktbildung lediglich bei Verwendung der hochintensiven LED (365 nm) statt. Beide Beobachtungen stehen vermutlich im Zusammenhang mit der verringerten Bestrahlungsfläche, die durch die Blendenausparung von $1 \times 1 \text{ cm}^2$ vorgegeben wurde.

Bei Auftragung der chemischen Ausbeute gegen die Zeit wurde ein kontinuierlicher Anstieg ohne Induktionsphase erhalten (Schema 3-21a). Nach 13 h wurde kein weiterer Anstieg der Ausbeute von 53 % mehr beobachtet. Hingegen wurden in Reaktionen des präparativen Aufbaus mit der leistungsschwächeren 405 nm-LED (vgl. Schema 2-5b) quantitative Ausbeuten nach 24 Stunden erreicht (vgl. Schema 3-17). Diese Diskrepanz in den Ausbeuten ist vermutlich auf die einsetzende Photodegradation bzw. lichtinduzierte Polymerisation des Pyrrols im analytischen Aufbau zurückzuführen, die durch die effektive Fokussierung des Lichtstrahls auf die Probe verursacht sein könnte.



Schema 3-21: a) Verlauf der Produktausbeute von **36b** gegen die Zeit. b) Ermittelte Quantenausbeuten Φ_{tot} und Φ_{Diff} als Funktionen der Belichtungsdauer.

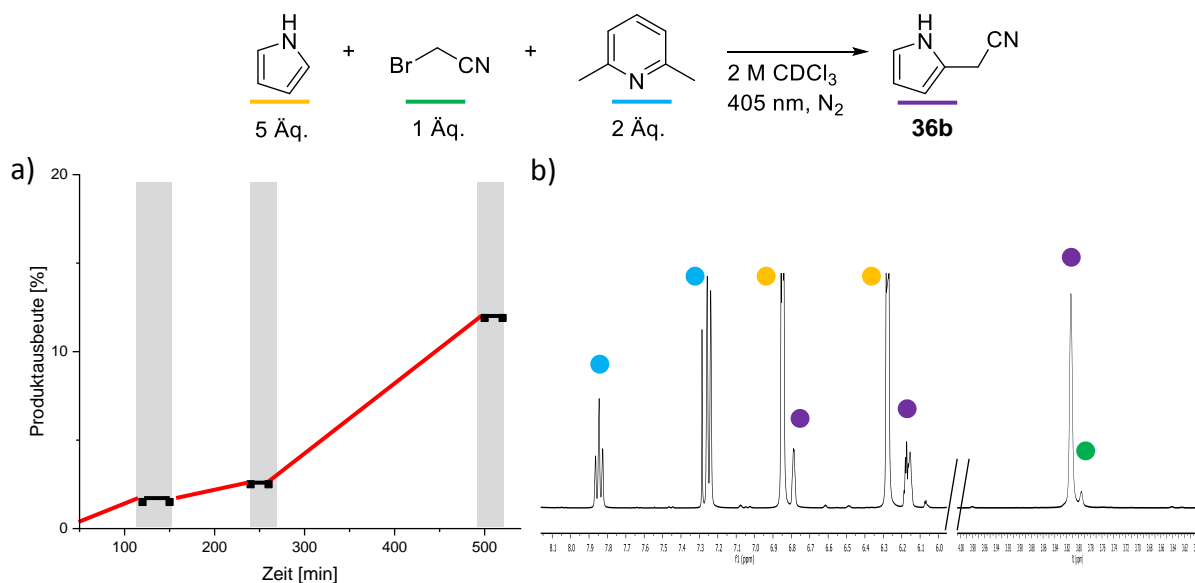
Die Graphen im Schema 3-21b, die auf denselben Messergebnissen basieren, veranschaulichen den zeitlichen Verlauf der berechneten Quantenausbeute Φ . Der Unterschied liegt in der verschiedenen Festlegung des Bezugspunkts. Während bei Φ_{Total} der Nullpunkt als Referenzpunkt für alle Werte herangezogen wurde, wurden bei der Berechnung von Φ_{Diff} (vgl. Gleichung 6) die Zeit- und Strahlungsleistungsdifferenzen zum jeweils vorhergehenden Messpunkt berücksichtigt. Die letztgenannte Darstellung erlaubt detailliertere Aussagen über den Reaktionsverlauf, da hierbei Reaktionsvorgänge innerhalb kurzer Zeitintervalle abgebildet werden. Beide Graphen ähneln sich und zeigen ein Maximum nach einer Stunde Belichtung bei einer Quantenausbeute von 0,55 (Φ_{Diff}) bzw. 0,61 (Φ_{Total}). Anschließend flachen die Kurven ab und Φ geht für Reaktionszeiten von über fünf Stunden gegen einen Wert von 0,29 (Φ_{Diff}) bzw. 0,31 (Φ_{Total}). Bei Berücksichtigung der stetig ansteigenden

3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

Umsatzkurve, deutet die exponentielle Abnahme der Quantenausbeute auf die ansteigende Lichtabsorption der Reaktionslösung mit der Zeit hin. Im Kontext der EDA-Hypothese lässt sich der beobachtete Kurvenverlauf mit einer zunehmenden Bildung von EDA-Komplexen erklären. Die vorliegende Zeitverzögerung bis zum Beginn des Abfalls von Φ wäre durch eine vorgeschaltete Reaktion zwischen den beiden Substraten zu erklären. Diese Annahme steht in Übereinstimmung mit den zeitaufgelösten UV/Vis Spektren der binären Lösung, die eine langsame Intensivierung der bathochromen Bande zeigen.

Weiterhin lassen sich aus dem erreichten Maximalwert der Quantenausbeute Rückschlüsse bezüglich der Beteiligung von Radikalketten am Reaktionsmechanismus ableiten. Solche Radikalketten können als Folge einer Radikalanreicherung während der Belichtung aktiv werden. Bei einem Wert von 1 würde jede Absorption des Lichtquants zum produktbildenden Ereignis führen, während höhere Werte bedeuten, dass der Prozess der Produktbildung durch lichtunabhängige Radikalfortpflanzung aufrechterhalten wird. Die beobachteten, niedrigeren Quantenausbeuten lassen hingegen erkennen, dass die Radikalketten in dieser Reaktion von geringer Effizienz bzw. abwesend sind.

Zur weiteren Untersuchung der Art der Radikalvorgänge während des Reaktionsablaufs wurde ein Experiment mit abwechselnden Hell-/Dunkelphasen angeschlossen, bei dem sich die beiden Phasen mit Zeitintervallen von jeweils 30 min bis hin zu mehreren Stunden abwechselten (Schema 3-22a). Nach jedem Intervall wurde durch Entnahme eines Aliquoten die Produktausbeute mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse bestimmt (Schema 3-22b). Es wurden keine Hinweise auf das Fortschreiten der Reaktion in den Phasen ohne Lichteinwirkung gefunden, was gegen einen wirksamen Radikalkettenmechanismus ohne Lichtbeteiligung spricht. Mit diesem Experiment können allerdings keine Rückschlüsse zum Vorliegen kurzlebiger Radikalketten getroffen werden, die eine Lebensdauer in der Größenordnung von Minuten oder gar Sekunden haben.¹⁷⁶ Solche Ketten würden mit dieser Methode nicht erfasst werden.

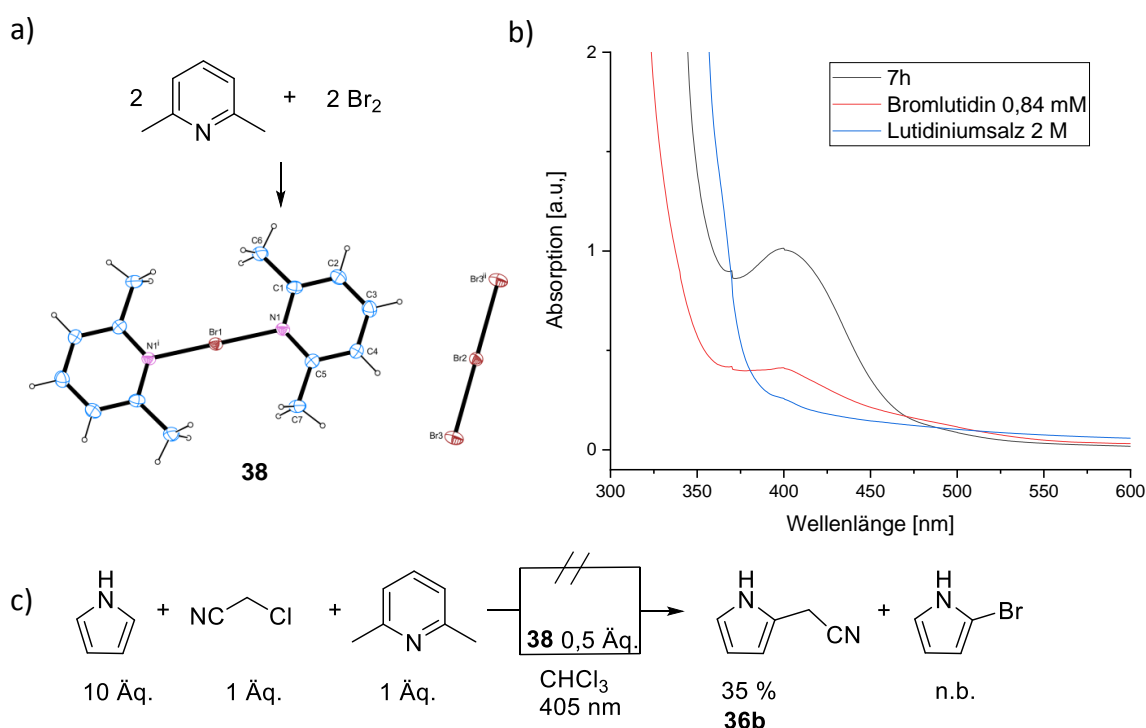


Schema 3-22: $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Verfolgung der Lichtreaktion. a) Produktausbeute in Abhängigkeit von abwechselnden Hell- und Dunkelphasen. Intervalle mit Belichtung sind mit weißem Hintergrund dargestellt und die Dunkelintervalle in grau markiert. b) Produktquantifizierung anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Rohreaktionsmischung durch relativen Integralabgleich mit 2,6-Lutidinsignalen.

3.3.6 Postulierter Reaktionsmechanismus

Werden die vorangegangenen Ergebnisse aus den UV/Vis- und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen sowie der physikalisch-optischen Studien zusammengenommen betrachtet, so ergibt sich ein umfassendes Bild des Reaktionsablaufs. Die Resultate deuten auf die Entstehung eines farbigen Assoziats aus 2,6-Lutidin und Bromacetonitril mit einer 1:1 Stöchiometrie hin. Hingegen ist aus elektrochemischer Sicht ein direkter EDA-Komplex zwischen den beiden Molekülen auszuschließen. Das hohe Oxidationspotential des vergleichbaren Pyridins ($E_{\text{ox}}(\text{Pyr}^{*+}/\text{Pyr}) = 2,2 \text{ V vs. SCE}$)¹⁷⁰ übersteigt deutlich die Potentiale von stickstoffhaltigen Verbindungen, welche als Donoren an literaturbekannten EDA-Komplexen beteiligt waren (NEt_3 : $E_{\text{ox}} = 0.83 \text{ V}$; Indol: $E_{\text{ox}} = 1.16 \text{ V}$; *N*-Methylpyrrol: $E_{\text{ox}} = 1.04 \text{ V vs. SCE}$).¹⁶⁹ Aus diesem Grund ist eine Oxidation des 2,6-Lutidins durch das elektronenarme Alkylbromid unwahrscheinlich. Plausibel erscheint dagegen eine vorgeschaltete chemische Reaktion, bei der das 2,6-Lutidin als Nukleophil wirkt. Denkbar ist eine heterolytische C-Br Bindungsspaltung des Substrats unter Ausbildung des Komplexes aus dem resonanzstabilisierten Cyanomethyl-Anion und Lutidiniumbromid (**37**, Schema 3-24). Dieses Ionenpaar wäre ein potentieller Kandidat für einen lichtinduzierten SET-Prozess.

Ein vergleichbarer Charge-Transfer-Komplex aus 2,6-Lutidin und elementarem Brom wurde bereits in der Literatur als effizienter Photoinitiator und mildes Bromierungsreagenz beschrieben.¹⁷⁷ In Rahmen dieser Arbeit ist es zudem gelungen, die Kristallstruktur eines solchen 2,6-Lutidin-Dimer-Komplexes zu erhalten und damit die am Ladungstransfer beteiligten Spezies zu verifizieren (Schema 3-23a). Ferner wurde **38** in der Funktion als Photosensibilisator in der Reaktion mit Chloroacetonitril als Alkylsubstrat getestet (Schema 3-23c). Während unter Standardbedingungen, ohne Zusatz des Salzes, keine Aktivierung der C-Cl Bindung stattfand, wurden in Gegenwart substöchiometrischer Mengen von **38** (0,5 Äq.) sowohl das Produkt **36b** (35 % Ausbeute) als auch 2-Brompyrrol isoliert.

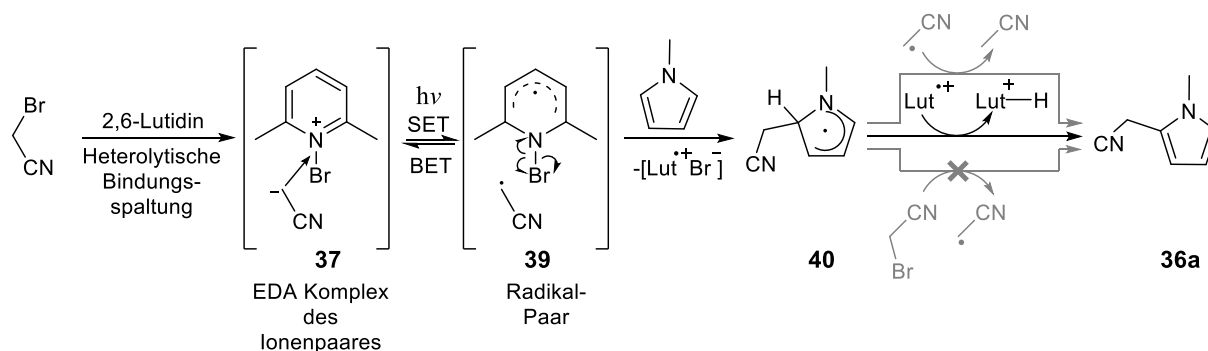


Schema 3-23: a) Synthese und Charakterisierung des intensiv orange gefärbten Bromlutidin-Komplexes (1:1 Stöchiometrie). b) UV-Vis Spektren des EDA-Komplexes aus 2,6-Lutidin und Bromacetonitril nach 7h Inkubationszeit (schwarz), des Bromlutidinkomplexes **38** (rot) und des Lutidiniumbromidsalzes **28a** (blau) im Vergleich. c) Anwendung des Komplexes als Photosensibilisator in der photochemischen Alkylierung von Pyrrol mit **38** (unterer Pfad). Keine Reaktion in Abwesenheit von **38** unter gleichen Reaktionsbedingungen (oberer Pfad). n.b.: Ausbeute nicht bestimmt.

3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

Interessanterweise ergab die UV/Vis spektroskopische Analyse von **38** ein ähnliches Absorptionsprofil verglichen mit der photoaktiven Spezies der binären Mischung aus 2,6-Lutidin und Bromacetonitril, was auf die Verwandtschaft der Strukturen hindeutet (Schema 3-23b). Damit ist ein Indiz für die Richtigkeit der Annahme des Ionenpaar-EDA-Komplexes **37** gegeben.

Der postulierte Mechanismus ist in Schema 3-24 abgebildet. Unter Lichtanregung wird ein Elektronentransfer von dem Cyanomethylanion auf das Lutidiniumbromid initiiert, welcher zur Bildung des Radikalpaares **39** führt. Das resonanzstabilisierte Cyanomethylradikal addiert an das elektronenreiche, ungesättigte Nucleophil unter Ausbildung des ebenfalls stabilisierten Radikals **40**. Begleitend dazu wird das Pyridiniumgerüst zum Lutidinium-Radikal-Kation und dem Bromid-Gegenion fragmentiert. Die Fragmentierung von *N*-substituierten Pyridiniumsalzen ist ein literaturbekannter, im Detail untersuchter Prozess.¹⁷⁸ Anschließend nimmt die aromatische Spezies an dem Redoxprozess der Rearomatisierung von **40** teil, wobei das alkylierte Produkt **36a** und das Lutidiniumbromid freigesetzt werden. Für den letzten Schritt der oxidativen Rearomatisierung sind theoretisch weitere Reaktionspfade möglich. Als Einelektronenakzeptor kommt auch das Cyanomethylradikal in Frage, welches bei einer Reduktion in Acetonitril, eine stabile geschlossenschalige Verbindung, überführt werden würde. Aufgrund fehlender analytischer Indizien für Acetonitril, scheint dieser Weg von verminderter Bedeutung zu sein. Weiterhin ist im produktbildenden Schritt eine Reduktion des Alkylbromids zum Radikal denkbar, was einer Kettenfortpflanzungsreaktion gleichkäme. Eine solche Radikalkettenfortpflanzung ohne Lichtzufuhr ist gemäß der bestimmten Quantenausbeute auszuschließen.

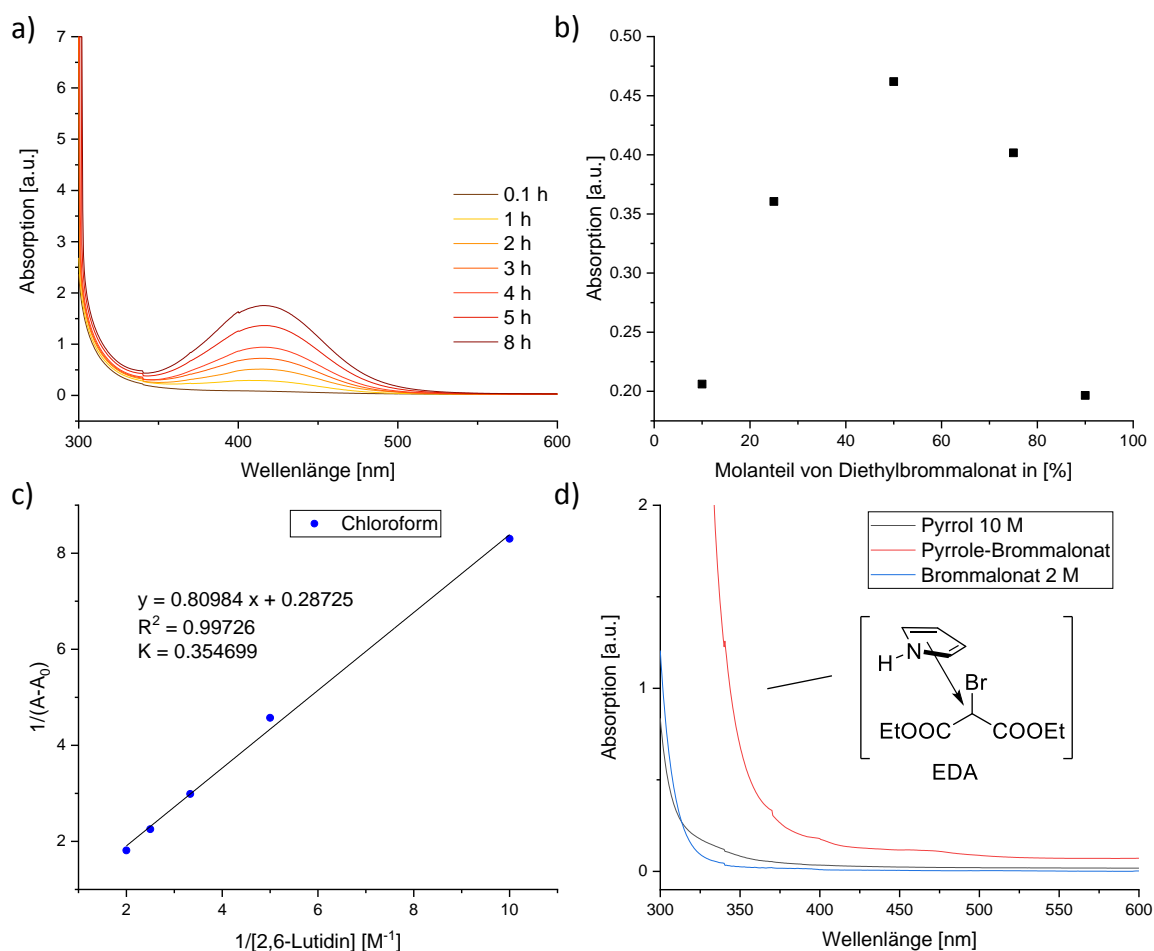


Schema 3-24: Postulierter Mechanismus der lichtinduzierten Kreuzkupplungsreaktion. Grau hinterlegte Reaktionspfade sind entweder weniger wahrscheinlich oder selten. Lut = 2,6-Lutidin

3.3.7 Diethylbrommalonat als Substrat in der Photoreaktion

Auf Grundlage des neuerlangten Verständnisses zum Reaktionsmechanismus wurde geprüft, ob eine Erweiterung des Substratspektrums auf weitere Alkylbromide möglich ist. Hierbei wurde das Diethylbrommalonat **10** gewählt, von welchem durch die Möglichkeit der Resonanzstabilisierung des Anions durch beide Estergruppen eine höhere Reaktivität gegenüber der heterolytischen C-Br Bindungsspaltung erwartet wurde. Das Absorptionsmaximum der farbigen, neu gebildeten Bande lag entsprechend den zeitaufgelösten UV/Vis-Spektren von Bromacetonitril mit 2,6-Lutidin in Chloroform bei $\lambda_{\max} = 416 \text{ nm}$ (Schema 3-25a). Anhand des Job Plots wurde auch für dieses Substrat-2,6-Lutidinkombination eine 1:1-Stöchiometrie des Komplexes ermittelt (Schema 3-25b). Die Benesi-Hildebrand-Methode ergab eine leicht verringerte Komplexbildungskonstante von $0,35 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform im Vergleich zur analogen Mischung des 2,6-Lutidins mit Bromacetonitril (Schema 3-25c). Daraus ist auf eine verringerte Stabilisierung des Bromlutidiniumions durch das sperrigere Malonylanion zu schließen. Bei Bestrahlung der Mischung in Gegenwart von Pyrrol bei den Wellenlängen 405 bzw. 420 nm wurde jedoch keine Produktbildung beobachtet. Erst bei einer Bestrahlungswellenlänge von 365 nm unter lösemittelfreien Bedingungen wurde ein Umsatz zum

2-Malonylpyrrol **41b** von 51 % mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie detektiert. Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben der Reaktion bei 405 nm und 420 nm könnte ein effizienter Elektronenrücktransfer BET (engl. *Back-Electron Transfer*) nach Anregung des Komplexes darstellen. Dadurch würde der Grundzustand des EDA Komplexes wiederhergestellt und so die Bildung des Malonylradikals verhindert werden. Dagegen ist denkbar, dass der Mechanismus durch die hohe Neigung von **10** zur Radikalbildung durch Reduktion ($E_{\text{red}}(\mathbf{10}/\mathbf{10}^{\bullet-}) = -0.62 \text{ V vs. SCE in MeCN}$)¹⁶⁹ und anschließende Bromidabspaltung gesteuert wird. Das elektronenreiche Nucleophil der Reaktionsmischung wäre hinsichtlich des Oxidationspotentials von $E_{\text{ox}}(\text{Prr}^{\bullet+}/\text{Prr}) = 1.20 \text{ V vs. SCE}$ ¹⁷⁹ ein geeigneter Redoxpartner. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden UV/Vis-Spektren einer binären Mischung aus Pyrrol und **10** auf die Bildung einer zum EDA-Komplex zugehörigen Bande untersucht (Schema 3-25d).

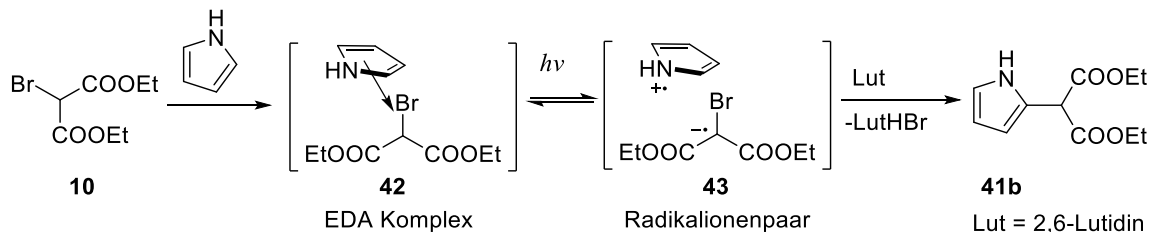


Schema 3-25: a-c) UV/Vis-spektroskopische Studien zur binären Mischung aus Diethylbrommalonat und 2,6-Lutidin: a) Zeit aufgelöste UV/Vis-Messungen eines 1:1-Gemisches. b) Job Plot mit einem Maximum bei einem Molanteil von 50 % des Substrats **10**. c) Benesi-Hildebrand-Methode zur Bestimmung der Komplexbildungskonstante in Chloroform; d) Vergleichsspektren zwischen den reinen Substraten **10** und Pyrrol in Chloroform sowie ihrer Kombination (10 m Pyrrol zu 2 m **10**).

Tatsächlich wurde eine intensive, bathochrom verschobene Bande mit einem Ausläufer im Bereich um 365 nm bei Kombination der beiden Verbindungen detektiert. Anhand dieser Beobachtung wurde der nachfolgende Mechanismus unter Beteiligung des EDA-Komplexes **42** zwischen Pyrrol und **10** als das Schlüsselintermediat postuliert (Schema 3-26). Eine Photoanregung des Grundzustands-Assoziats leitet einen intermolekularen Elektronenübergang ein, wodurch ein Radikationenpaar **43** entsteht. Nach Abspaltung des Bromids entsteht ein resonanzstabilisiertes Malonylradikal, welches entweder direkt von dem Pyrrolradikalkation im Käfig oder von einem weiteren Pyrrolmolekül außerhalb der

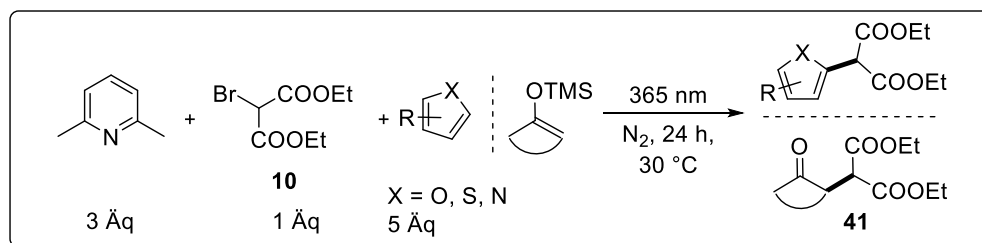
3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

Assoziation abgefangen wird. Im nächsten Schritt der (oxidativen) Rearomatisierung wird das Kreuzkupplungsprodukt **41b** gebildet. Im Gegensatz zum vorhergehenden Mechanismus mit Bromacetonitril erfüllt das 2,6-Lutidin in dieser Reaktion lediglich die Rolle einer Base zur Neutralisation des freigesetzten HBr.

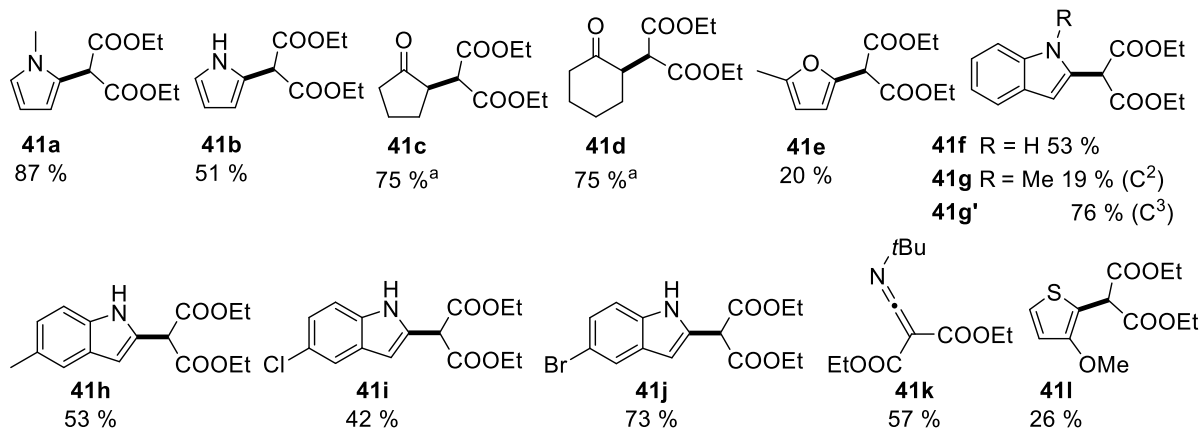


Schema 3-26: Postulierter Mechanismus unter Beteiligung eines EDA-Komplexes aus **10** und Pyrrol.

In Analogie zur Aktivierung des Bromacetonitrils wurde die Reaktion mit **10** erfolgreich auf eine Reihe von Nukleophilen ausgeweitet (Schema 3-27). Es wurden hohe Ausbeuten des alkylierten *N*-Methylpyrrols **41a** (87 %) sowie der zyklischen Ketone **41c,d** von jeweils 75 % erhalten.



Produkte:



Schema 3-27: Reaktionsumfang der optimierten Photoreaktion verschiedener Elektrophile mit **10**. Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Produkte. Die neu geknüpfte C-C Bindung ist in Fettdruck abgebildet. [a] Racemisches Produkt

Bei der Alkylierung von Indol und verschiedenen 5-Indolderivaten wurde eine hohe Regioselektivität der 2-Position detektiert, wobei die zugehörigen Produkte **41f-j** in Ausbeuten von über 50 % isoliert wurden. Im Vergleich zu den cyanomethylierten Indolen wurde keine Substitution an der 4-Position beobachtet. Höchstwahrscheinlich sind hierbei sterische Wechselwirkungen zwischen den 5-Substituenten der Indole und dem sperrigen Diethylmalonylradikal beteiligt, die einen Angriff an die benachbarten Positionen verhindern. Interessanterweise wurde für das *N*-Methylindol eine 3-Substitution detektiert, welche auf eine klassische elektrophile Substitution hindeutet. Das Produkt **41g'** weist als einziges Beispiel ein vom postulierten Mechanismus abweichendes Substitutionsmuster

auf. Ferner fand eine Alkylierung des *tert*-Butylisocyanids unter Bildung des Vinylimins **41k** in 57 % Ausbeute statt. Die elektronenärmeren Heterozyklen **41e** und **41l** ergaben herabgesetzte Ausbeuten von 20 % bzw. 26 % gegenüber den Strukturen **41a,b**. Insbesondere die erfolgreiche Aktivierung des Thiophenderivats verdeutlicht den feinen Unterschied in der elektronischen Natur des Cyanmethyl- und des Diethylmalonylradikals. Die Elektrophilie des Radikals bestimmte in der Photoreaktion den zugänglichen Nucleophilie-Bereich des Reaktionspartners, wobei in der Reaktion mit dem elektronenärmeren Malonylradikal niedrigere Werte abgedeckt wurden.¹⁸⁰ Damit war ein leicht erweiterter Reaktivitätsbereich an Nucleophilen bis zu einem Wert von $N = 3,06$ zugänglich. Bei Reaktionen mit weniger starken Nucleophilen fand keine Reaktion statt. Im Gegensatz zu der sauberen, nebenproduktarmen Reaktion mit Bromacetonitril wurde bei den vorliegenden Ansätzen häufig eine Debromierung zum Diethylmalonat beobachtet. Für das bromierte Substrat **10** wurden in der Literatur zur Photochemie vermehrt Radikalkettenmechanismen nachgewiesen,¹⁰⁶ welche möglicherweise auch bei der Alkylierung auftreten. Aufgrund der geringen Umsatzrate im spektroskopischen Aufbau von KÖNIG und RIEDLE, erwies sich eine Langzeitmessung der Quantenausbeute als fehleranfällig. Nach einer langen Belichtung entstanden dunkel gefärbte Nebenprodukte, die wahrscheinlich auf die Photodegradation von Pyrrol zurückgehen. Aus diesem Grund ist an dieser Stelle keine Aussage über die Ursache der parallel ablaufenden Debromierung möglich.

3.4 Zusammenfassung

Dieses Kapitel befasst sich mit mechanistischen Untersuchungen zu lichtinduzierten C-C-Bindungsknüpfungen zwischen elektronenarmen Alkylbromiden und elektronenreichen, ungesättigten Nucleophilen in Abwesenheit externer Photosensibilisatoren. Als Basis dazu diente die im letzten Kapitel gewonnene Erkenntnis, dass alkylierte Pyridinderivate essentielle Komponenten in der metallfreien, asymmetrischen α -Alkylierung von Aldehyden sind (vgl. Tabelle 2-7). Es kam die Vermutung auf, dass die Funktion dieser Heterozyklen mit der Lichtabsorption verknüpft sein könnte. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden die sterischen und elektronischen Effekte von Pyridinderivaten **27** auf die Produktbildung untersucht. Es wurde eine abfallende Ausbeute bei Einsatz 2,6-substituierter Pyridine in der Reihe von $\text{Me} < \text{Et} < \text{Bn} = \text{Cyc} < i\text{Bu} < i\text{Pr}$ beobachtet, die mit der steigenden sterischen Abschirmung des Stickstoffatoms korrelierte. Da 2,6-Lutidinderivate mit verschiedenen Alkylsubstituenten nur vernachlässigbare Basizitätsschwankungen aufweisen, wurde der signifikante Einfluss auf die Ausbeute mit der Nucleophilieänderung in Zusammenhang gesetzt. Der Einsatz des elektronenarmen, wenig nucleophilen 2,6-Bis(trifluormethyl)pyridins **27e** bestätigte durch den geringen Umsatz die Annahme. Anhand ähnlich hoher Enantiomerenüberschüsse der Produktaldehyde für Pyridinderivate mit unterschiedlichem sterischen Anspruch konnte die Mitbeteiligung dieser Verbindungen an der chiralen Induktion ausgeschlossen werden.

Ferner wurden zur Identifizierung der photochemisch aktiven Spezies UV-Vis Messungen von den einzelnen Substraten und deren binären Mischungen durchgeführt. Es wurde gefunden, dass bei Inkubation des 2,6-Lutidins mit elektronenarmen Bromiden wie Bromacetonitril oder Diethylbrommalonat eine bathochrom verschobene, sichtbare Bande gebildet wurde, welche sich mit der Zeit intensivierte. Die langsame Bildungsgeschwindigkeit des farbigen Intermediats ließ auf eine chemische Reaktion schließen, wobei die nucleophile Substitution am Alkylbromid durch 2,6-Lutidin naheliegend erschien. Im Folgenden wurden zahlreiche, strukturverwandte *N*-alkylierte 2,6-Lutidinium- und 2,4,6-Trimethylpyridiniumsalze **28** und **29** mit dem Potential zur Abspaltung resonanzstabilisierter Radikale synthetisiert und UV-Vis-spektroskopisch untersucht. Die Salze zeigten weder die charakteristische Bande des oben genannten Intermediats, noch konnte eine Photoaktivität

3 Mechanistische Studien der metallfreien Photoalkylierung

bei Einsatz in der Reaktion festgestellt werden. Aus diesen Gründen konnte eine stattfindende *N*-Alkylierung des 2,6-Lutidins als Teilschritt der Photoreaktion ausgeschlossen werden.

Weitere Anhaltspunkte für die Art des sich *in situ* bildenden Photosensibilisators wurden durch Übertragung der spektroskopischen Charakterisierungsmethoden von Komplexen, der Jobschen- und der Benesi-Hildebrand-Methode, auf die vorliegenden binären Systeme aus 2,6-Lutidin mit **25** bzw. **10** gewonnen. Die Analyse der Bandenintensität bei Variation des Molverhältnisses an Alkylbromid ergab die Bildung eines Komplexes mit einer äquimolaren Stöchiometrie beider Komponenten. Darüber hinaus wurden Komplexbildungskonstanten $K = 0,47 \text{ M}^{-1}$ (für **25**) bzw. $K = 0,35 \text{ M}^{-1}$ (für **10**) in Chloroform und $K = 0,44 \text{ M}^{-1}$ (für **25**) in Acetonitril berechnet. Die ermittelten Werte lagen im Bereich der Stabilitätswerte für EDA-Komplexe, die literaturbekannt für innersphärische Elektronentransferprozesse sind.

Die folgenden mechanistischen Untersuchungen konzentrierten sich auf die vereinfachte Photoreaktion, bei welcher das chirale, transiente Enamin-Intermediat durch ein achirales Substrat ersetzt wurde. Es wurde gezeigt, dass die Reaktionsbedingungen auf die Alkylierung von Nukleophilen vergleichbarer *N*-Parameter der Mayr-Skala, wie z. B. Methylpyrrol und Pyrrol, übertragbar sind. Zur Aufklärung des Mechanismus wurden sowohl die Quantenausbeutebestimmung als auch Hell-/Dunkel-Intervallstudien durchgeführt. Zudem wurden UV-Vis-spektroskopische Analyse und die kristallographische Charakterisierung des intensiv orange gefärbten Charge-Transfer-Komplexes **38** angeschlossen, welcher im UV-Vis-Spektrum und im katalytischen Verhalten der untersuchten binären Mischung ähnelte. Basierend auf den experimentellen Erkenntnissen wurde der folgende Mechanismus postuliert.

Es ist davon auszugehen, dass sich im ersten Schritt das farbige, photoaktive Ionenpaar **37** aus dem *N*-Bromlutidinium-Kation und dem resonanzstabilisierten Alkylanion bildet. Bei Lichtanregung findet eine Eielektronenübertragung zwischen den Ionen des EDA-Komplexes statt, welche in der Ausbildung des Radikalionenpaares **39**, bestehend aus dem Alkylradikal und dem *N*-Bromlutidylradikal, resultiert. Die letztere Spezies durchläuft eine Fragmentierung der N-Br-Bindung, wobei das Lutidiniumradikal-Kation und das Bromidanion freigesetzt werden. Im zentralen Schritt der C-C-Bindungsknüpfung wird das Alkylradikal aus dem Komplexkäfig vom Nukleophil abgefangen, wobei das resonanzstabilisierte aromatische Radikal **40** entsteht. Im letzten Schritt erfolgt die Rearomatisierung zum Produkt in Gegenwart des Lutidiniumradikal-Kations.

Im Anschluss wurde der Substratumfang der Cyanomethylierung auf weitere ungesättigte Nukleophile mit *N*-Parametern aus dem Bereich zwischen $3,06 < N < 6,57$ ausgeweitet, wobei synthetisch wertvolle Strukturen wie alkylierte Furan-, Pyrrol-, Indol- und zyklische Keton-Derivate erhalten wurden. Ferner wurde demonstriert, dass in der Photoaktivierung auch Diethylbrommalonat als Alkylbromid-Komponente toleriert wird. Hierbei konnten mit dem gleichen Spektrum an Nukleophilen zahlreiche Produkte isoliert werden, wobei deutlich höhere Selektivitäten für die 2-alkylierten Indole erreicht wurden.

Der wesentliche Vorteil der untersuchten Photoreaktion gegenüber konventionellen Alkylierungsmethoden liegt in der einfachen Durchführung und dem Einsatz günstiger, handelsüblicher Reaktionskomponenten. Anhand mechanistischer Studien wurde erstmals die Teilnahme von 2,6-substituierten Pyridinderivaten an der Bildung farbiger EDA-Komplexen aufgezeigt. Da es sich bei dieser Base um ein vielfach eingesetztes Standardreagenz in der Photochemie handelt, dürfte die Erkenntnis zum mechanistischen Ablauf solcher Reaktionen im Hinblick auf zukünftige Studien von großer Bedeutung sein.

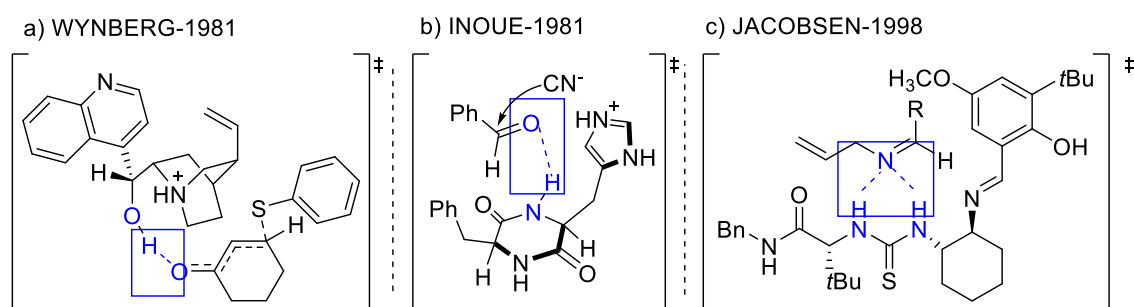
4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

4.1 Kenntnisstand

Die organische Chemie vereint eine Sammlung nützlicher Reaktionsstrategien, die es ermöglichen, bekannte Mechanismen auf die Synthese neuer komplexer Moleküle wie z. B. von Arzneimitteln zu übertragen. Viele bekannte Namensreaktionen aus dem 20. Jahrhundert sind aufgrund der Toxizität, der hohen Kosten der Substrate oder der umständlichen Reaktionsführung überholt und werden durch neu entwickelte Transformationen ersetzt.¹⁸¹ Die Optimierung von Reaktionswegen und die Einführung neuartiger und vielseitiger Methoden sind daher von hoher Priorität. Hierbei handelt es sich bei der asymmetrischen Funktionalisierung von Aldehyden um ein wichtiges Teilgebiet, da letztere häufig Synthone in der Retrosynthese komplexer organischer Strukturen und Naturstoffe darstellen.¹⁸² Organokatalysatoren haben sich als wirkungsvolle Reagenzien bei der Modifikation solcher Aldehyde bewährt, da sie nicht nur einfach darzustellen und handzuhaben sind, sondern auch gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten liefern.¹⁸¹

4.1.1 H-Brücken-Aktivierung

Eine Inspiration bei der Entwicklung organokatalytischer Prozesse stellen Mechanismen zur Aktivierung von Elektrophilen durch nicht-kovalent bindende Enzyme dar.¹⁸³ Es wurde festgestellt, dass Wasserstoffbrückenbindungen (H-Brücken) eine Hauptrolle in der Fixierung und Ausrichtung eines Substrats einnehmen können. Bei den ersten Arbeiten zu H-Brücken-vermittelten Synthesen wurden chirale β -Hydroxyamine aus der Familie der Chinolin-Alkaloide verwendet (Schema 4-1a). In der Michael-Addition des Thiophenols an das α,β -ungesättigte Cyclohexenon wurde dabei ein *ee*-Wert von 41 % erzielt.¹⁸⁴ Im selben Jahr wurde von INOUE ein hochaktives cyclisches Dipeptid vorgestellt, das in der Cyanhydrinsynthese exzellente Enantioselektivitäten von bis zu 97 % lieferte (Schema 4-1b).¹⁸⁵ Auch in dieser Katalyse wird die chirale Induktion auf die H-Brücken-Interaktion während des nukleophilen Angriffs zurückgeführt. Nach diesen anfänglichen Erfolgen wurde noch nicht erkannt, dass diese Reaktionen zu einem übergeordneten Konzept gehören. Erst mit der Einführung von Katalysatoren auf Thioharnstoffbasis durch JACOBSEN, sowie deren detaillierte mechanistische Analysen wurden das Aktivierungsprinzip und das Potential verwandter Verbindungen realisiert. Bis heute ist eine Vielzahl von strukturell verschiedenen, asymmetrischen H-Brückendonoren entwickelt worden, die auf der pK_a -Skala einen Bereich von 20 Einheiten abdeckt.¹⁸⁶ Prinzipiell lassen sich die Grundmotive der Katalysatoren auf Prolin, Chinolinalkaloide, BINOL und Thioharnstoff zurückführen. Das Reaktionsspektrum ist ebenfalls breit gefächert und umfasst für Carbonylelektrophile z. B. die Strecker-, Baylis-Hillman-, Diels-Alder- und Henry-Reaktionen.



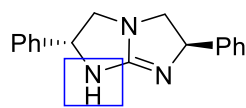
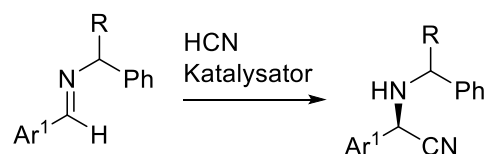
Scheme 4-1: Beispiele von asymmetrischen H-Brücken-vermittelten Katalysen mit a) einem Chinolin-Alkaloid, b) einem zyklischen Dipeptid und c) einem Thioharnstoffderivat. In Anlehnung an [186].

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

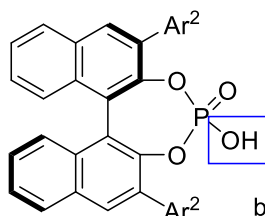
Im Folgenden werden ausgewählte Beispiele aus dem Bereich der H-Brücken-Aktivierung von Aldehyden und Ketonen sowie von ihren Folgeprodukten vorgestellt.

Im Jahr 1998 demonstrierte JACOBSEN die hoch enantioselektive Strecker Synthese von Aldiminen mit Cyanwasserstoff, die durch dreizählige Schiff'sche Basen von Thioharnstoffderivaten ermöglicht wurde (Schema 4-1c). Dabei wurde eine bemerkenswerte Stereokontrolle mit Überschüssen von 86-99 %*ee* erreicht. Weitere Vorzüge dieser Katalyse sind die niedrige Katalysatorbeladung von nur 1 mol% und die einfache Variabilität der Katalysatorreste.¹⁸⁷ Auch eine im Bicyclus verankerte Guanidinstruktur und chirale Phosphorsäuren, die von BINOL abgeleitet wurden, haben sich als effektiv und selektiv bei diesen Hydrocyanierungen herausgestellt (Schema 4-2).^{8b,188} Die BINOL-Gerüststrukturen wurden mit Erfolg auf die Baylis-Hillman Reaktion angewendet, mit der präparativ wertvolle vinylierte β -Hydroxycarbonyle aufgebaut wurden.¹⁸⁹ Während die Reaktion gewöhnlich durch geringe Umsetzungsgeschwindigkeiten gekennzeichnet ist, wurde in Anwesenheit von H-Brücken-Donoren eine Beschleunigung verzeichnet. Für gewöhnlich wird in der Reaktion ein Nukleophil zur Aktivierung des Ketons benötigt, wie beispielsweise Triethylphosphin. Dagegen war das nukleophile tertiäre Amin bereits in der Katalysatorstruktur inbegriffen (Schema 4-2b, unten), weshalb auf Zusatz stöchiometrischer Mengen eines externen Reagenzes verzichtet werden konnte.¹⁹⁰

a) Strecker-Synthese von Aldiminen



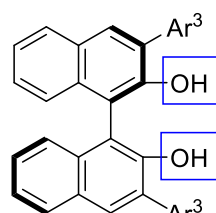
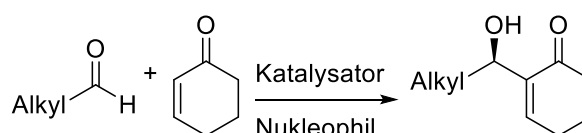
R = Ph
bis 86 %*ee*, 97 % Ausbeute



R = H
Ar² = 9-Phenanthryl

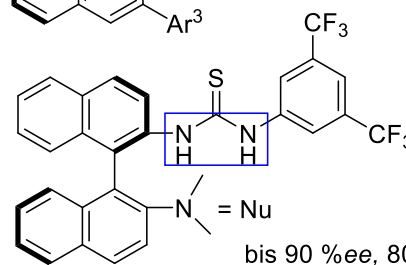
bis 97 %*ee*, 88 % Ausbeute

b) Baylis-Hillman Reaktion



Nu = PPh₃
Ar³ = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃

bis 96 %*ee*, 88 % Ausbeute



bis 90 %*ee*, 80 % Ausbeute

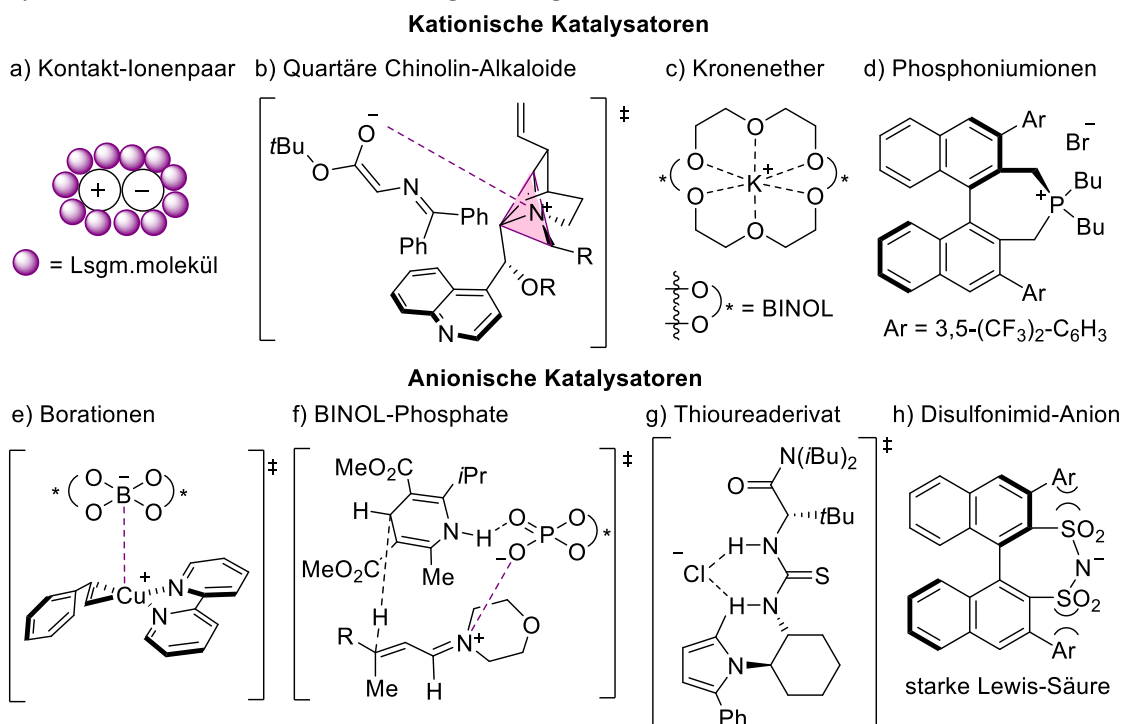
Schema 4-2: Beispiele erfolgreich durchgeführter enantioselektiver Strecker und Baylis-Hillman-Reaktionen unter Verwendung von Guanidin- und BINOL-basierter Katalysatormotive. In Anlehnung an [186].

Im Jahr 2011 wurde die chirale Induktion von BINOL-Phosphorsäuren in mehr als 40 bekannten Reaktionen modelliert, wodurch Vorhersagen der korrekten Enantioselektivitäten möglich wurden.¹⁹¹ Anhand der Analyse von Übergangszuständen und möglichen Orientierungen des Katalysators gegenüber H-Brückenakzeptoren wurden Faktoren identifiziert, welche die Enantioselektivität beeinflussen. In der Regel sind die Größe und die Symmetrie des Nukleophils sowie die *E*- oder *Z*-Konfiguration des Elektrophils entscheidend für die absolute Konfiguration des Produkts. Die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Substituenten am BINOL-Grundgerüst tragen dabei wesentlich zur Selektivität und Aktivität bei. In den Arbeiten von LIST wurde darüber hinaus der Effekt einer Substitution der Säuregruppe am Katalysator geprüft (vgl. Schema 4-3h). Durch den Austausch der Phosphatgruppe durch das „super azide“ Disulfonimid wurde eine erleichterte Aktivierung von weniger basischen Aldehyden angenommen. Zudem wurde mit dreidimensionalen Modellen eine tiefer liegende Position der alternativen Säure in der katalytischen Domäne gefunden, wodurch mit höheren Enantioselektivitäten gerechnet wurde. In der Tat lieferte der alternative Katalysator in der

Mukaiyama-Aldolreaktion von Naphthylaldehyd mit Silylenolethern beispiellose Umsatzzahlen von 8800 und hohe Enantioselektivitäten.¹⁹² Die Untersuchung des Mechanismus offenbarte, dass beim Transfer des achiralen Silylkations auf den Katalysator eine hochaktive Lewis-Säure gebildet wurde. Damit entspricht das Reaktionsprinzip einer chiralen Gegenionenkatalyse, die einen weiteren nichtkovalenten Aktivierungsmodus der Organokatalyse darstellt.

4.1.2 Gegenion-Aktivierung

Die Abgrenzung zwischen der H-Brücken- und der Gegenion-Aktivierung von meist ähnlichen Katalysatoren erfolgt basierend auf den intermolekularen Wechselwirkungen mit dem Substrat, die zu einer chiralen Induktion beitragen. Wie die Bezeichnung impliziert, sind bei der chiralen Gegenion-Katalyse elektrostatische Wechselwirkungen maßgeblich.



Schema 4-3: Überblick zum Aktivierungsmodus der chiralen Gegenionenkatalyse. a) Lösungsmittelformation eines Kontaktionenpaares in wenig polaren Lösungsmitteln; b)-d) Beispiele chiraler, kationischer Katalysatoren; e)-h) Beispiele chiraler, anionischer Katalysatoren. Die ionische Interaktion ist mit gestrichelten Linien gekennzeichnet.

Die chirale Gegenion-Strategie setzt die Bildung des Salzes aus einem optisch reinen Katalysator-Ion und einem prochiralen Gegenion voraus. In dieser Anordnung kann der Katalysator als ein Auxiliar fungieren und die chirale Induktion bei der Produktbildung bewirken. Die Enantioselektivität dieser Reaktionen ist stark lösungsmittelabhängig, wobei wenig polare Lösungsmittel durch die Stabilisierung direkter Kontaktionenpaare von Vorteil sind (Schema 4-3a). Befinden sich die Ionen in unmittelbarer Nähe, dann werden die elektrostatischen Wechselwirkungen und damit die chirale Kontrolle des Katalysators verstärkt.¹⁹³ Verglichen mit der H-Brücken-Katalyse und kovalenten Aktivierungsformen sind Wechselwirkungen innerhalb eines Ionenpaares die schwächsten dirigierenden Kräfte, weshalb eine gezielte Suche nach geeigneten Katalysatoren eine anspruchsvolle Aufgabe darstellt.¹⁹⁴ Die ersten kationischen Phasentransferkatalysatoren wurden 1984 in der asymmetrischen α -Methylierung von Indanonen eingeführt und auf weitere nützliche Transformationen wie Michael-Additionen, Aldol-, Mannich- und Darzens-Reaktionen ausgedehnt.¹⁹⁵ Als Katalysator wurde ein chirales, quartäres Ammoniumsalz auf Basis eines Chinolin-Alkaloids eingesetzt (Schema 4-3b). Anhand der Kristallstruktur, NOE Experimenten und theoretischen Rechnungen wurde später die hohe Enantioselektivität rationalisiert.¹⁹⁶ Die Ergebnisse legen nahe, dass die direkten Nachbarn des

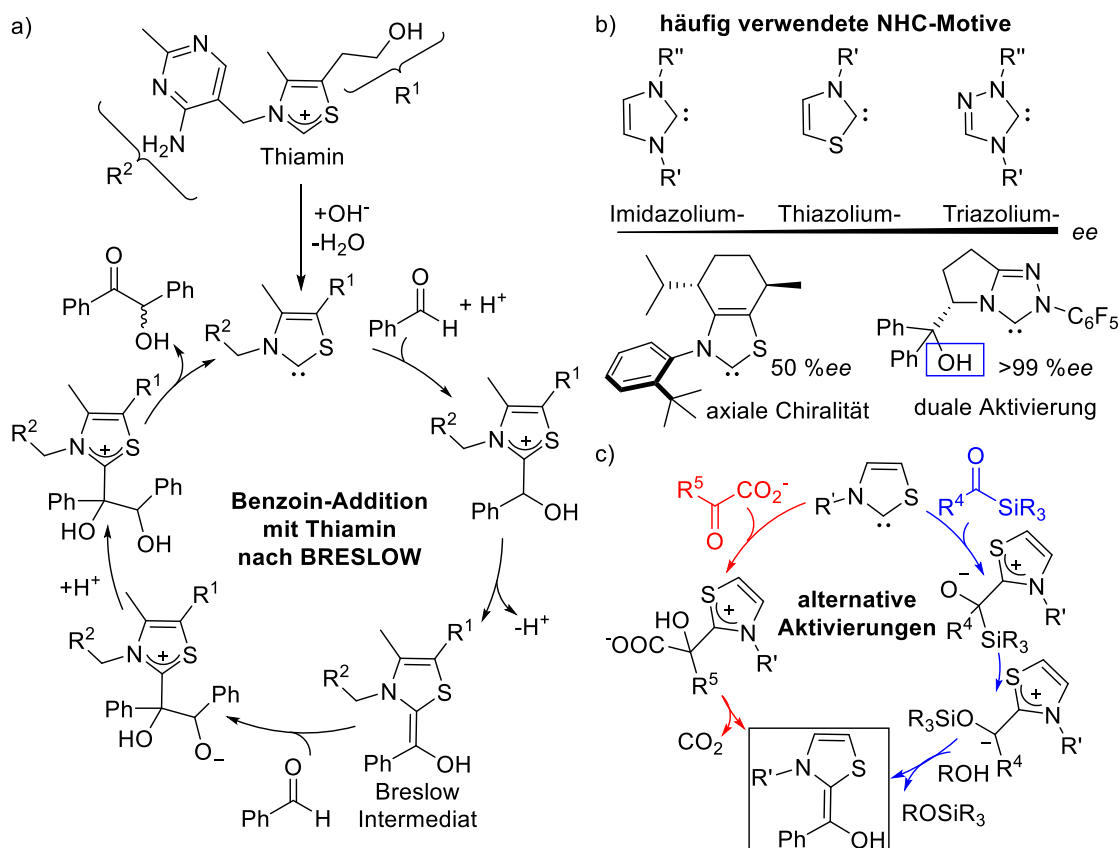
quartären Stickstoffs in einem Tetraeder angeordnet sind, dessen vier Seiten durch die sperrigen Reste der Chinuclidin-Struktur wirksam blockiert werden. Folglich findet die ionische Stabilisierung auf der frei zugänglichen Dreiecksseite statt, die außerdem über sekundäre Effekte wie H-Brücken- und π - π -Wechselwirkungen ergänzt wird. Chirale Phosphoniumsalze und Kronenether sind weitere Verbindungsklassen, die als kationische Phasentransferkatalysatoren erfolgreich zum Einsatz kamen (Schema 4-3b-d).¹⁹⁴ Um die Jahrtausendwende erschien das erste Beispiel einer asymmetrischen Anionenvermittelten Katalyse von Aziridinierungen am Styrol in Gegenwart eines BINOL-Borats. Da in der Reaktion ein Kupfersalz eingesetzt wurde, erschien zunächst eine koordinative Bindung des Borats als Ligand des Kupferkomplexes plausibel. Mit der Kristallstruktur des Kupferkomplexes, bei dem Styrol und das 2,2'-Bipyridin als Liganden agieren, wurde die Funktion des Borats als chirales Gegenion erkannt (Schema 4-3e).¹⁹⁷ Trotz der geringen Enantiokontrolle von 10 %*ee*, wurde mit dieser Arbeit die chirale Gegenion-Aktivierung für kationische Zwischenstufen wie Iminiumionen eröffnet. Deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse werden mit BINOL-basierten Phosphorsäureanionen erreicht. Beispielsweise wurde in der Hantzsch-Ester-Reduktion des Iminiumions aus Morpholin und einem α,β -ungesättigten Aldehyd ein *ee*-Wert von 90 % in Gegenwart des chiralen Phosphats erhalten (Schema 4-3f).¹⁹⁸ Interessanterweise können auch die Thioureakatalysatoren durch Stabilisierung von Anionen mithilfe zweifacher H-Brücken dem Prinzip der Gegenionkatalyse folgen. Auf diese Weise verläuft z. B. bei der asymmetrischen Pictet-Spengler Reaktionsvariante die Stereoinduktion des intermediär auftretenden *N*-Acylimions mit dem Thiourea-stabilisierten Chlorid-Ion. Indizien für den postulierten Reaktionsverlauf ergaben sich in der Abhängigkeit der Enantioselektivität von dem Lösungsmittel und dem Acylierungsreagenz.¹⁹⁹ Die Methode der asymmetrischen Chlorid-Komplexierung ließ sich auf Carbeniumionen wie Benzhydrylium- und Oxocarbeniumionen ausweiten, wodurch das Anwendungsgebiet der chiralen Gegenionkatalyse deutlich vorangetrieben wurde (Schema 4-3g).²⁰⁰

4.1.3 Carben-Aktivierung

Der nächste Abschnitt befasst sich mit organokatalytischen Katalysatoren, deren Wirkungsweise auf der Ausbildung von kovalenten Bindungen mit Substraten basiert. Eine wichtige Rolle nehmen *N*-Heterocyclische Carbene (NHC) ein, die durch Addition an Aldehyde und anschließender Protonenumlagerung eine Umpolung des elektrophilen Kohlenstoffs bewirken. Die Nucleophilie des entstehenden Breslow-Intermediats ist für den nachfolgenden elektrophilen Angriff an gesättigte oder α,β -ungesättigte Carbonyle ausreichend, wodurch eine 1,2 bzw. 1,4-Funktionalisierung erreicht wird.²⁰¹ Der beschriebene Mechanismus wurde bereits 1958 von BRESLOW in der Benzoinaddition von Benzaldehyd mit natürlich vorkommenden Thiamin postuliert und diente seither als Leitfaden für die Entwicklung neuer Katalysatoren (Schema 4-4a).²⁰²

Im Jahr 1966 wurde das erste Beispiel einer enantioselektiven Benzoin-Addition mit einem asymmetrischen Thiazoliumcarbenvorläufer publiziert, mit dem ein Enantiomerenüberschuss von 52 %*ee* erreicht wurde. Mit dem Ziel, die Enantioselektivität dieser Reaktion zu optimieren, untersuchten zahlreiche Gruppen das Potential verwandter Carbenstrukturen auf der Basis des Imidazolium- und Triazolium-Motivs (Schema 4-4b). Das Letztere erwies sich in den Experimenten gegenüber seiner Analoga als überlegen, was später in theoretischen Arbeiten rationalisiert werden konnte.²⁰³ Die Einführung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen im Übergangszustand erlaubte die Darstellung nahezu optisch reiner Benzoinprodukte mit >99 %*ee*. Interessanterweise bewirkte auch die axiale Chiralität eines bicyklischen Thiazoliumcarbens, die durch die Anordnung der Substituenten am angrenzenden Ring bedingt wurde, eine signifikante enantiofaciale Differenzierung und Enantiomerenüberschüsse von 50 %*ee*.²⁰⁴ Weitaus komplexere Strukturen sind über die intramolekulare Benzoin-Addition zugänglich, die erstmals 2003 beschrieben wurde.²⁰⁵ Dabei demonstrierte SUZUKI einen asymmetrischen Ringschluss zu funktionalisierten Preanthrachinonen mithilfe eines achiralen Thiazoliumkatalysators, wobei die Stereoinformation der neu gebildeten

Hydroxyfunktion über die bereits vorhandenen chiralen Zentren festgelegt wurde. Einige Jahre später wurden von derselben Gruppe und gleichzeitig von BALENIEFER chirale NHCs als Auxiliare in der Zyklisierung von Diketonen zu α -Hydroxyketonen eingesetzt.²⁰⁶



Schema 4-4: NHC-basierte Aktivierung von Carbonylen. a) Postulierter Mechanismus der Thiamin-katalysierten Benzoin-Reaktion nach Breslow. b) Häufig verwendete NHC-Motive und zwei Beispiele von chiralen NHC-Katalysatoren. c) Alternative Synthese des Breslow-Intermediats zur Minimierung von Nebenprodukten.^{201b}

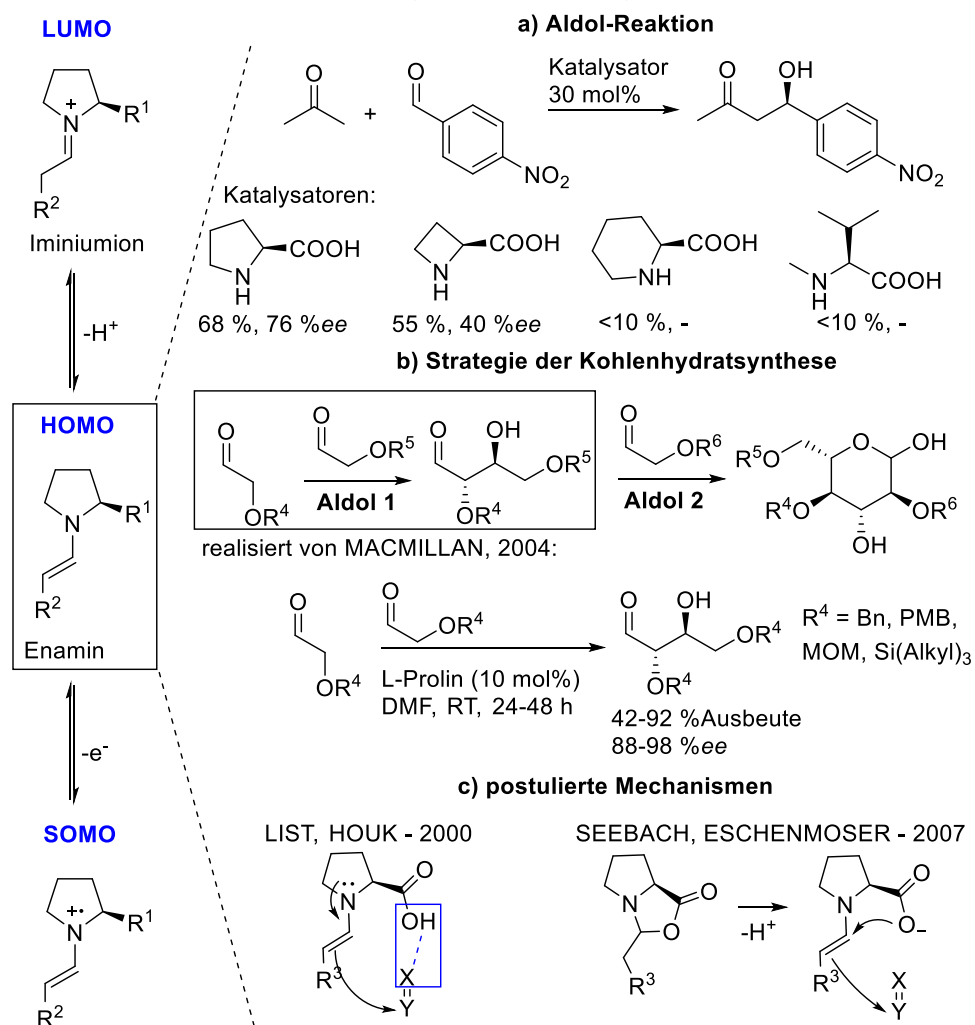
Anstelle von gesättigten Aldehyden sind auch Michael-Akzeptoren geeignete Reaktionspartner von umgepolten NHC-Spezies im Rahmen einer Stetter-Reaktion. Unter Verwendung von α,β -ungesättigten Ketonen werden nützliche 1,4-Diketone erhalten, die beispielsweise in Gegenwart von primären Aminen zu alkylierten Pyrrolen reagieren.²⁰⁷ Um die Selbstkondensation von Aldehyden als Konkurrenzreaktion zu unterdrücken, wurden Methoden zur *in situ*-Erzeugung der Enamin-Zwischenstufe aus weniger reaktiven Vorläufern entwickelt (Schema 4-4c).^{201b} Zum einen kommen Acylsilane zum Einsatz, die nach der Ausbildung des Azoliumaddukts vermutlich eine 1,2-Umlagerung erfahren. Nach der Desilylierung durch einen Alkohol wird das herkömmliche Intermediat erhalten. Zum anderen haben sich α -Ketocarboxylate etabliert, bei denen infolge einer Decarboxylierung dasselbe Aminoenol entsteht. Alternative Transformationen wurden über die Darstellung von Homo-enolaten aus dem Organokatalysator und einem α,β -ungesättigten Aldehyd durch BODE und GLORIUS erschlossen. Das achirale Homo-enolat reagierte mit einem Aldehyd selektiv zu einem zyklischen Lacton.²⁰⁸ Als Voraussetzung für einen erfolgreichen Reaktionsablauf wurde die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Katalysatoren erkannt. In anschließenden Arbeiten wurde der Reaktionsumfang auf weitere Elektrophile wie *N*-Sulfonimine und Imine ausgedehnt.²⁰⁹ Auch protische Nucleophile wie Alkohole sind geeignete Reaktionspartner, wobei im ersten Schritt das Homo-enolat protoniert und anschließend vom Nucleophil angegriffen wird.²¹⁰ Enantioselektive Reaktionen von Homo-enolaten beinhalten z. B. Kreuzkondensationen mit α,β -ungesättigten Ketonen.

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

Unerwarteterweise wurden dabei dreifach substituierte Cyclopentenderivate erhalten, die interessante Gerüststrukturen von biologisch aktiven Verbindungen darstellen.²¹¹

4.1.4 Amin-vermittelte Aktivierung

Die Aktivierung von Carbonylverbindungen mit Aminen, als Nachahmung zahlreicher biochemischer Prozesse, genießt eine besondere Popularität unter synthetischen Chemikern. Diese Tatsache lässt sich einerseits auf die Einfachheit der Strukturen und die gute Zugänglichkeit der Verbindungen und andererseits auf das große Potential der Enamin- und der Iminiumkatalyse zurückführen. Enamine werden aus sekundären Aminen und Carbonylen gebildet und fungieren als Nucleophile. Komplementär dazu verhalten sich Iminiumionen, die analog zu einer Säureaktivierung die Elektrophilie und die α -C-H-Azidität von Carbonylen erhöhen.²¹² Da die beiden Spezies über eine Protonierung bzw. Deprotonierung ineinander überführbar sind, wird ihre Umwandlungsfähigkeit im organokatalytischen Zyklus berücksichtigt und gezielt genutzt. Zu den möglichen Aktivierungsmodi aminbasierter Katalysatoren gehören die HOMO-, die LUMO- und die SOMO-Aktivierungen, die im nächsten Abschnitt näher erläutert werden (Schema 4-5, links).



Schema 4-5 links: Mögliche Aktivierungsformen von Carbonylverbindungen durch amin-basierte Organokatalysatoren: LUMO, HOMO und SOMO. *Rechts:* a) Vergleich der Katalysatoraktivität in der asymmetrischen Aldolreaktion.^{9a} b) Von MACMILLAN realisierter „Aldol 1“-Schritt einer zweistufigen Strategie der Kohlenhydratsynthese. Adaptiert aus [217]. c) Zwei postulierte, abweichende Mechanismen der L-Prolin-katalysierten Aldolreaktion.

Das erste historische Beispiel einer erfolgreichen C-C-Bildungsknüpfung geht auf die Hajos-Parrish-Reaktion zurück, bei dem L-Prolin erfolgreich als Katalysator in einer asymmetrischen intramolekularen

Aldoladdition eingesetzt wurde.²¹³ Mechanistisch bewirkte die Ausbildung der Enamin-Zwischenstufe eine energetische Erhöhung des HOMO-Orbitals, wodurch der nukleophile Angriff erleichtert wurde. LIST erweiterte diese Methode auf verschiedene intermolekulare, hoch enantioselektive Additionen zwischen Aceton und anderen Carbonylen.^{9a,182} Bis dato stellten gekreuzte Aldolreaktionen sowie die selektive Umsetzung von Aceton als Aldoldonor, d. h. nukleophiler Reaktionsteilnehmer, eine große Herausforderung dar. Durch die Optimierung des Lösungsmittels wurde die Ausbeute des gewünschten Produkts erhöht und die möglichen Kondensations- und Homokreuzprodukte beschränkt. Die Eignung der Methode im großen Maßstab wurde anhand der Naturstoffsynthese des Pheromons (S)-Ipsenols gezeigt, die innerhalb von 4 Schritten bewerkstelligt wurde.¹⁸²

Das Screening katalytischer Aktivität verwandter Prolinstrukturen, wie linearen Aminosäuren oder synthetischer Amine, die sich in der Ringgröße oder Substitutionen am Rückgrat unterschieden, deutet auf die Notwendigkeit der Ringmotivs und der freistehenden Säuregruppe (Schema 4-5a). Der fünfgliedrige Heterozyklus zeigte mit 68 % Aldol Ausbeute eine höhere Aktivität im Vergleich zum viergliedrigen Azetidinderivat (55 %) oder dem Piperidinderivat (< 10 %).^{9a}

In den folgenden Arbeiten wurde der Reaktionsumfang auf andere Ketone als Aldoldonoren, wie z. B. Cyclopentanon, -hexanon und Dihydroxyaceton, unter Erhalt der hohen Regio- und Enantioselektivität ausgeweitet. Zudem wurden hohe Diastereoselektivitäten von bis zu > 20:1 zugunsten des *anti*-Produkts erzielt.²¹⁴ Dabei ist die Bildung der *anti*-Dirole ausgehend vom Dihydroxyaceton von besonderer Bedeutung, da sie den Produktumfang der asymmetrischen *syn*-Dihydroxylierung nach SHARPLESS ergänzt.²¹⁵ Ein weiterer Durchbruch gelang mit dem Einsatz gemischter Aldehyde als Reaktionspartner der gekreuzten Aldoladdition. In der Regel erschweren die hohe Reaktivität und die Tendenz der Aldehyde zu Polymerisation selektive Transformationen. Dieses Problem wurde mit einer kontrollierten Zugabe des Aldolakzeptors über die Spritzenpumpe bewältigt.²¹⁶ Durch Hintereinanderschaltung zweier asymmetrischer Aldoladditionen von α -Oxoaldehyden wurden geschützte Polyalkohole aufgebaut, die Vorstufen von Kohlenhydraten darstellen (Schema 4-5b).²¹⁷ In diesem Fall erfüllte das α -Oxoaldehyd sowohl die Funktion des Aldoldonors als auch des Aldolakzeptors.

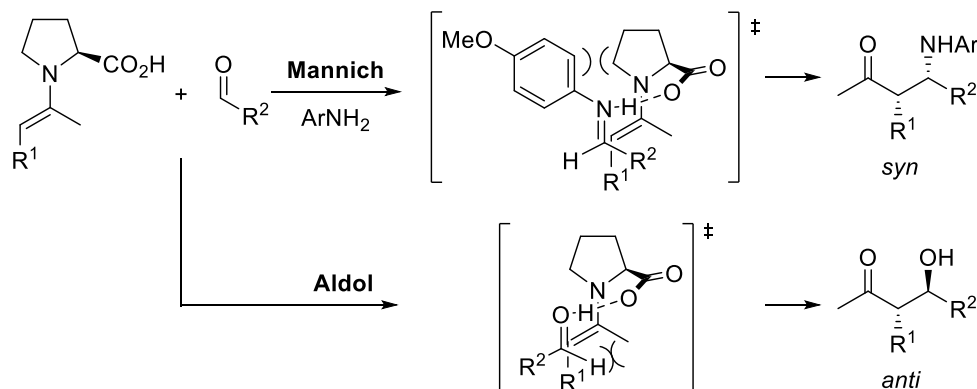
Der Enamin-Mechanismus mit L-Prolin wurde im Fachkreis kontrovers diskutiert. Die von LIST im Jahr 2000 untersuchte Stereochemie des Aldolprodukts stand im Einklang mit dem Zimmermann-Traxler Modell. Daher lag die Annahme der Stereoinduktion über einen H-Brücken-gesteuerten nukleophilen Angriff des Enamins nahe und wurde von LIST und HOUK in mehreren Arbeiten vertreten (Schema 4-5c, *links*).²¹⁸ Dagegen wurde von SEEBACH und ESCHENMOSER die zentrale Rolle von Oxazolidinonen für den stereochemischen Verlauf der Reaktion hervorgehoben (Schema 4-5c, *rechts*).²¹⁹ Die Teilnahme dieser Stoffklasse am Reaktionsgeschehen, die zuvor als "Parasiten" innerhalb der Katalyse deklariert wurden, wurde über NMR-Studien von GSCHWIND bestätigt.²²⁰ Zudem geht aus kinetischen Untersuchungen von MAYR ihre Beteiligung im stereoselektiven Reaktionsschritt in Gegenwart starker Basen hervor.²²¹ Diese Fachdebatte veranschaulicht einerseits die Herausforderungen bei der Aufklärung von Mechanismen mit schwer fassbaren Intermediaten und andererseits den Fortschritt und die Möglichkeiten moderner Analysemethoden.

Das Prinzip der Enamin-Katalyse wurde anschließend auf andere Reaktionstypen mit Beteiligung von Carbonylgruppen ausgeweitet und damit eine Palette an nützlichen Katalysereaktionen geschaffen.²¹² Dazu gehört die asymmetrische Mannich-Reaktion, die in Gegenwart von L-Prolin über eine direkte Synthese aus drei Komponenten realisiert wurde.²²² Da der nukleophile Angriff des Enamins auf das Imin schneller als auf den Aldehyd erfolgt, wird die kompetitive Aldoladdition unterdrückt. Interessanterweise weisen die Reaktionsprodukte dieser Reaktion entgegengesetzte absolute Konfigurationen im Vergleich zu oben diskutierten Aldolprodukten auf. Es wird angenommen, dass im Übergangszustand der Mannich-Reaktion die sterische Hinderung zwischen dem aromatischen Aminylrest des Imins und dem Prolin-Grundgerüst die Ausrichtung zugunsten der *si*-Seite steuert

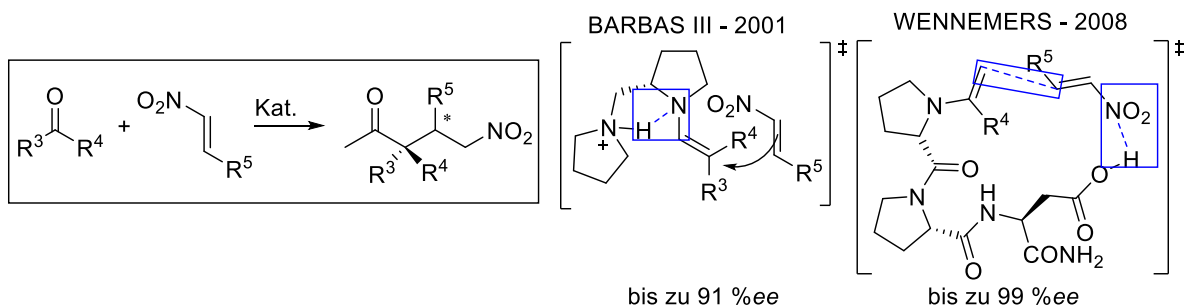
4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

(Schema 4-6a).²²³ Bei der Aldolreaktion ist hingegen die sterische Wechselwirkung des Aldehydrests mit der Seitenkette des Ketons ausschlaggebend, weshalb ein *re*-seitiger Angriff erfolgt. Zusätzlich zu Iminen wurde die Bandbreite an Elektrophilen um Azodicarboxylate und Nitrosobenzole erweitert.²²⁴ Letztere erlauben die α -Aminierungen bzw. α -Aminoxylierungen von Carbonylen. Dies stellt wertvolle präparative Methoden für die stereokontrollierte Einführung von Heteroatomen dar.

a) Entgegengesetzte Topizitäten von Mannich- und Aldol-Reaktionsprodukten



b) Michael-Additionen mit L-Prolinderivaten

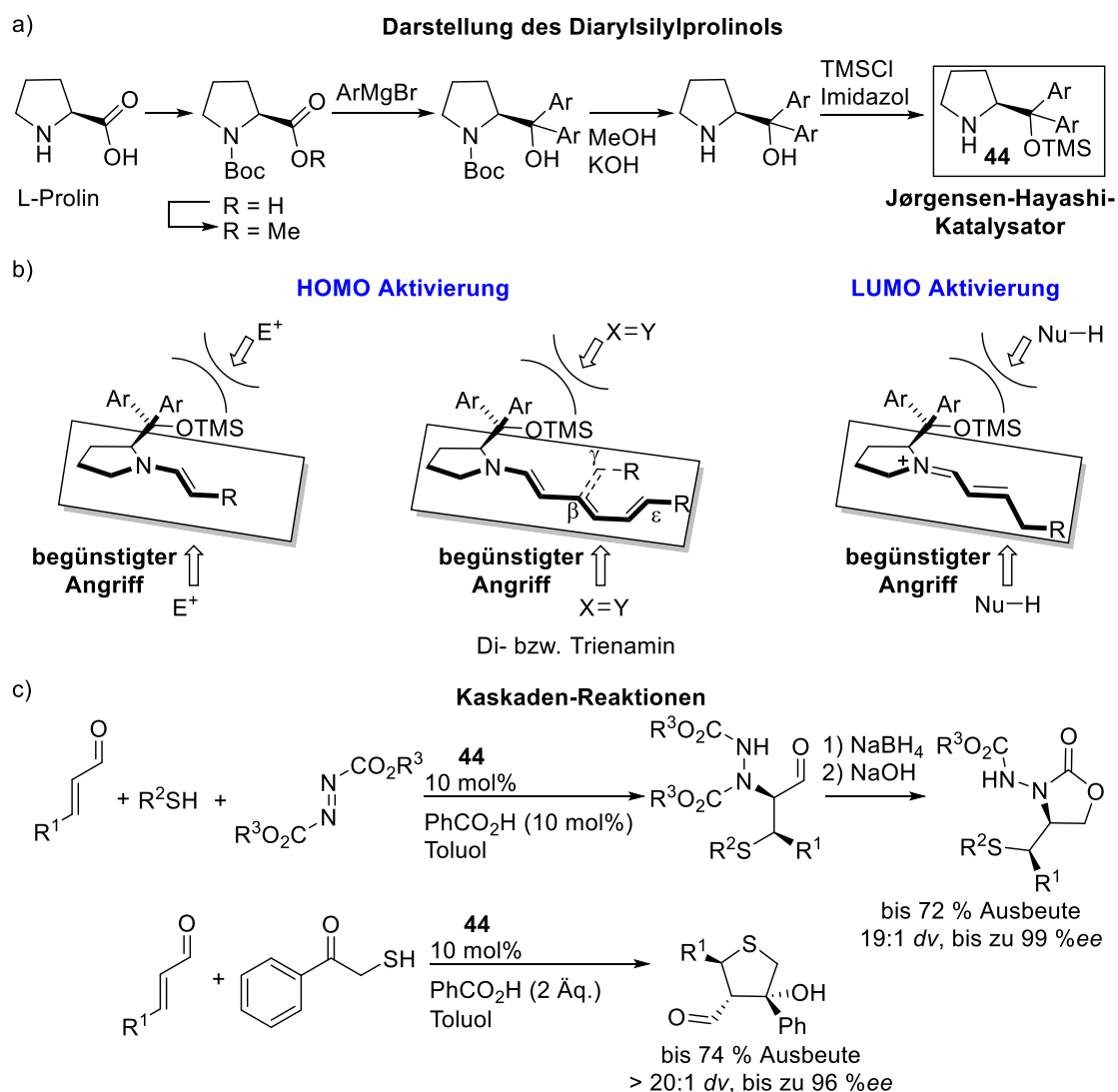


Schema 4-6: a) Plausibilisierung entgegengesetzter Topizitäten von Aldehydprodukten der L-Prolin-katalysierten Mannich- und Aldolreaktionen (unter der Annahme einer H-Brücken gesteuerten chiralen Induktion nach List). In Anlehnung an [223]. b) H-Brücken vermittelte Stereokontrolle in organokatalytischen Michael-Additionen mit L-Prolinderivaten (Kat.). In Anlehnung an [226a], [227].

Ein weiterer Reaktionstyp, auf den die Prolin-Aktivierung erfolgreich angewandt wurde, ist die enantioselektive Michaeladdition.²²⁵ Hierbei greift das nukleophile Enamin, das *in situ* aus L-Prolin und einem Keton gebildet wird, einen Michaelakzeptor an. Besonders effizient verliefen die Reaktionen mit Nitro-substituierten Olefinen, wobei hohe Diastereoselektivitäten erreicht wurden. Für alle untersuchten Beispiele wurden jedoch unzureichende *ee*-Werte von < 23 % ermittelt und damit die Grenzen des Katalysators erkannt. Mit dem Ziel die Enantioselektivität zu erhöhen, untersuchte BARBAS III in der Addition an Nitroalkene eine Reihe chiraler 2-substituierter Pyrrolidinderivate, die ausgehend von L-Prolin synthetisiert wurden.²²⁶ Katalysatoren mit sterisch anspruchsvollen Gruppen senkten die Ausbeute oder trugen nicht zu einer Verbesserung der Enantioselektivität bei. Der höchste Enantiomerenüberschuss wurde durch Zusatz der Trifluoressigsäure zum Pyrrolidinmethylderivat erzielt. Vermutlich ermöglicht die Protonierung der Seitenkette des Pyrrolidins die Ausbildung einer H-Brücke zum Enaminstickstoff, was zu einer Versteifung der Struktur und damit zu einer effektiveren sterischen Abschirmung führt (Schema 4-6b, *links*). Ein anderer erfolgreicher Ansatz zur Erhöhung der Stereokontrolle in Michael-Additionen beinhaltet den Einsatz des katalytisch wirkenden Tripeptids H-Pro-Pro-Asp-NH₂, das am C-Terminus die freie Säuregruppe der Asparaginseitenkette und am N-Terminus ein unsubstituiertes sekundäres Amin aufweist. Modellberechnungen zufolge ist der Abstand beider Gruppen im Vergleich zum Prolin vergrößert (7,3 vs. 3,7 Å), wobei die Orientierung

erhalten bleibt. Aufgrund dieser Konformation des Peptids ist eine Umspannung und Stabilisierung von C_4 -Grundgerüsten der Michael-Akzeptoren naheliegend (Schema 4-6b, *rechts*).²²⁷

Alle bisher erläuterten Transformationen profitieren von der Anwesenheit der Carboxylgruppe, die sich aktiv an der Übermittlung der chiralen Information beteiligt. Beim Austausch der funktionellen Seitengruppe durch sperrige Reste, die keine Möglichkeit zur Wechselwirkung mit dem Substrat haben, wird ein sterisch kontrollierter Angriff von der Rückseite forciert. Prominente Beispiele solcher Katalysatoren basieren auf einer Diphenylprolinol-Grundstruktur und wurden von JØRGENSEN und HAYASHI unabhängig voneinander entwickelt (Schema 4-7a).²²⁸



Schema 4-7: a) Syntheseroute des sterisch anspruchsvollen Diarylsilylprolinols **44** nach Jørgensen. In Anlehnung an [228a]. b) Katalyseprinzip der HOMO- und LUMO- Aktivierung basierend auf dem sterischen Effekt des Jørgensen-Hayashi-Katalysators. c) Nützliche Kaskadenreaktionen zum Aufbau komplexer Heterozyklen. In Anlehnung an [231a].

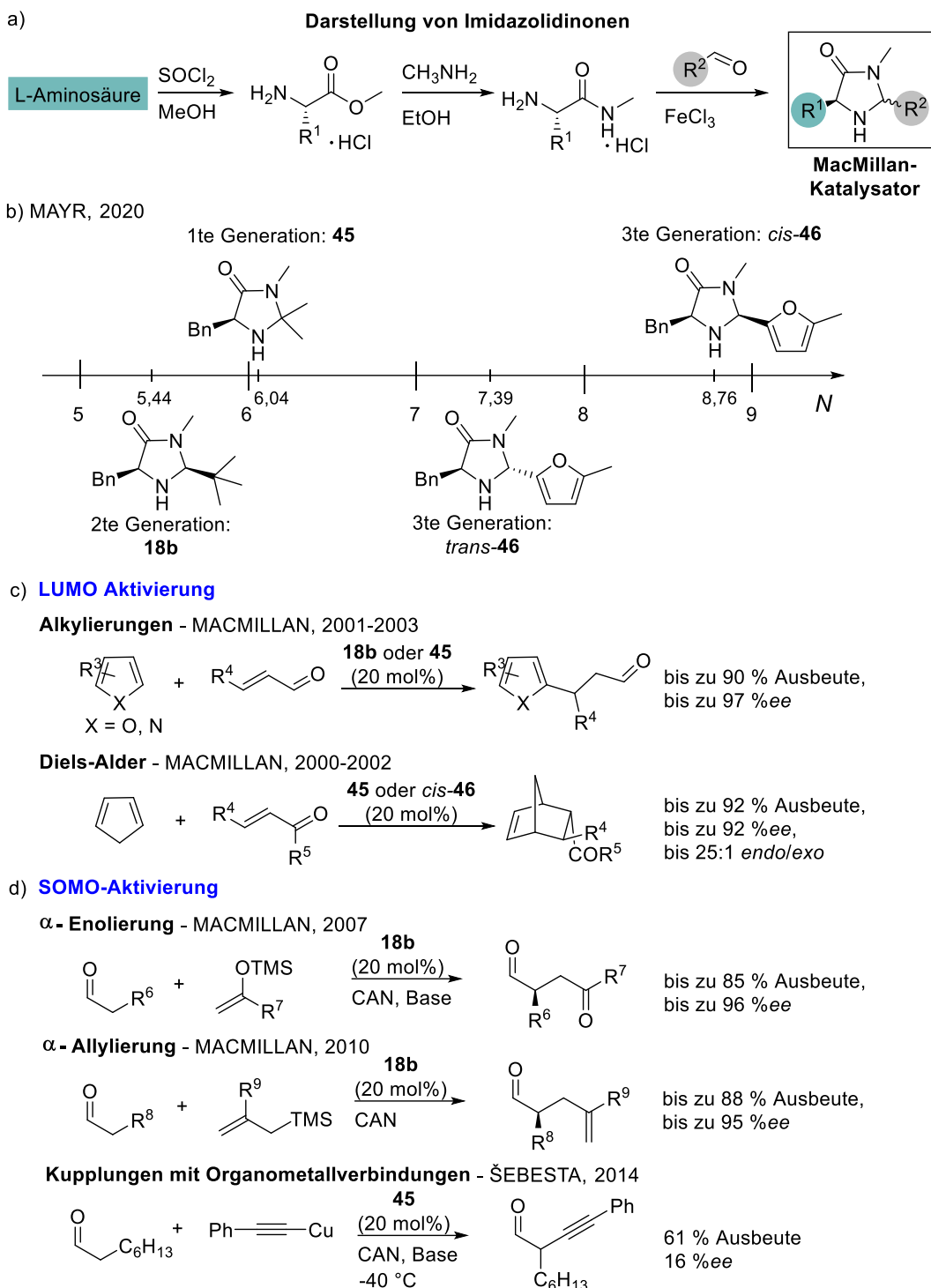
Die Synthese erfolgt über eine Grignard-Reaktion des zuvor geschützten L-Prolins und kann gegebenenfalls um die Schützung des Alkohols ergänzt werden. Im Vergleich zum Ausgangsmolekül weisen die modifizierten Strukturen eine verbesserte Löslichkeit und katalytische Aktivität auf. Das ungeschützte Prolinol neigt zur Ausbildung von stabilen Hemiaminalen mit Carbonylen, sodass es mit der Zeit aus der Reaktionsmischung entzogen wird. Aus diesem Grund haben sich die Silyl-Derivate als vielseitige chirale Katalysatoren etabliert. Häufig werden die silylierten Diarylprolinole als Addukte mit organischen Säuren verwendet, die zu einer Steigerung von Ausbeuten und katalytischer Aktivität

beitragen. Unter aziden Reaktionsbedingungen ist eine Abspaltung der Schutzgruppe durchaus wahrscheinlich, weshalb Gschwind die tatsächliche vorliegende Katalysatorstruktur in NMR-Studien evaluiert hat.²²⁹ Die Untersuchungen legen nahe, dass eine Entschützung in polaren, protischen Lösungsmitteln durch mittelsaure Additive mit einem pK_a -Wert um 10 begünstigt wird. Hingegen bleibt bei Verwendung starker Säuren, wie die Trifluoressig- und die Perchlorsäure, oder Basen die Silylfunktion erhalten. Während hohe Enantioselektivitäten für beide Katalysatorvarianten charakteristisch sind, wurde für das Diarylprolinol eine niedrige, katalytische Produktivität verzeichnet. Folglich bilden das Lösungsmittel und das Säure-Additiv entscheidende Schraubstellen im Reaktionsdesign. Das Anwendungsgebiet umfasst α -Funktionalisierungen von Aldehyden, mit dem Fokus auf der C-X-Bindungsknüpfung (X = N, S, Br, F), der Mannich-Reaktion und den Michael-Additionen.²³⁰ Im Gegensatz zu L-Prolin verlaufen selbst die 1,4-Additionen an ungesättigte Aldehyde und Nitroolefine mit exzellenten Enantio- und Diastereoselektivitäten. Erstaunlicherweise lässt sich die Methode unter Erhalt der Selektivität auf Alkylierungen von Polyenalen in entfernten Positionen, die bis zur ϵ -Position reichen, übertragen (Schema 4-7b).²³¹ Das Grundprinzip basiert auf der Ausbildung einer mehrfach ungesättigten Enaminspezies, die eine Diels-Alder-Reaktion mit einem Dienophil eingeht. Aufgrund des konzertierten Reaktionsverlaufs wird die Stereokonfiguration des ϵ -substituierten Produkts bereits durch die sterische Abschirmung an der β -Position, die durch die sperrigen Reste am Katalysator bedingt wird, festgelegt. Als Voraussetzung für den Ablauf der Diels-Alder-Reaktion ist am Kettenende eine schnelle Isomerisierung der energetisch begünstigten *s-trans*- in die *s-cis*-Konformation erforderlich. Für die Rotation um die γ - δ -Einfachbindung des Trienals wurde eine geringe Aktivierungsenergie von 10 kcal/mol berechnet. Hingegen weist die Rotation um die α - β -Einfachbindung eine leicht erhöhte Energiebarriere aufgrund der sterischen Wechselwirkung mit dem Katalysator auf. Geeignete Dienophile für diese Reaktionen sind z. B. Azodicarboxylate, vinylierte Azlactone und Oxindole.

Einen weiteren Einsatz finden Diarylprolinolsilylether in der asymmetrischen Iminiumkatalyse von α,β -ungesättigten Aldehyden. So wurde beispielsweise eine hoch enantioselective Epoxidierung mit Wasserstoffperoxid realisiert.²³² Durch die Verwendung mehrfach funktionalisierter Reaktionspartner in der Iminium-Aktivierung von Aldehyden konnten kaskadenartige Ringschlussreaktionen realisiert werden.²³³ Damit gelingt die Eintopfsynthese komplexer chiraler Heterozyklen wie eines substituierten Oxazolidinons oder eines Tetrahydrothiophens (Schema 4-7c).

Als Katalysatoren der Wahl für die Iminium-Aktivierung hat sich die Familie der Imidazolidinone erwiesen, die erstmals durch MacMillan eingeführt wurde (Schema 4-8a).²³⁴ Gemäß dem postulierten Mechanismus, sind für eine effiziente Katalyse sowohl eine energetische Absenkung des LUMO-Orbitals als auch eine reversible Bildung des Iminiums entscheidend. Zudem ist für die Stereokontrolle die Differenzierung der β -Doppelbindung erforderlich, die durch 2,5-Substituenten der Imidazolidinone realisiert wird. Das Ringsystem wird ausgehend von kanonischen Aminosäuren aufgebaut und in einer Kondensationsreaktion mit einem Aldehyd oder Keton geschlossen. Der elegante Ringschluss der Imidazolidinone umgeht die schwierige 5-Substitution von Pyrrolidinen und ermöglicht eine Variabilität der Seitenketten. Durch die Wahl der Reste können sowohl die sterischen als auch die elektronischen Eigenschaften modifiziert werden. Zur Auftrennung der beiden entstehenden Diastereomere wird standardgemäß die säulenchromatografische Aufreinigung verwendet. Im Fall des 2-*t*Bu-5-Me-Derivats **11**, welcher aufgrund der sterisch anspruchsvollen *t*Bu-Gruppe der potenteste seiner Art ist, wurde eine Methode zur selektiven Kristallisation des *trans*-Isomers in Form seines Hydrochloridsalzes entwickelt. Dieses Verfahren ermöglicht eine Herstellung im 40 g-Maßstab.⁹⁷

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden



Schema 4-8: Übersicht zur Katalysatorfamilie der Imidazolidinone. a) Darstellung der MacMillan-Katalysatoren ausgehend von kanonischen Aminosäuren. In Anlehnung an [235]. b) Einordnung der Katalysatorgenerationen auf der Nucleophilieskala nach Mayr. In Anlehnung an [236]. c) Ausgewählte Reaktionen zur LUMO- und d) SOMO- Aktivierungen.

Vor kurzem wurden die Reaktivitäten und Basizitäten zahlreicher Pyrrolidine und Imidazolidinone von MAYR quantifiziert (Schema 4-8b).²³⁶ Während Pyrrol mit einem N -Wert von 20 das reaktivste Amin innerhalb von 32 Organokatalysatoren darstellt, sind MacMillan-Katalysatoren am unteren Ende der Nucleophilieskala mit $5 < N < 9$ einzuordnen. Mit diesen Ergebnissen werden die Aktivierungsmodi und der Einsatzbereich der jeweiligen Katalysatorklassen bestätigt. Es wird deutlich, dass die Reaktivität von MacMillan-Katalysatoren nicht für die HOMO-Aktivierung ausreicht, da die N -Parameter deutlich niedriger sind als diejenigen der Jørgensen-Katalysatoren oder des L-Prolins.

Der wenig nukleophile Katalysator der ersten Generation **45** ($N = 6,04$) erwies sich als nützlich für Additionen an Nitrone und Friedel-Crafts-Alkylierungen von elektronenreichen Systemen (Schema 4-8c).²³⁷ Geringe Umsätze der letztgenannten Reaktion wurden hingegen mit weniger reaktiven Nucleophilen wie Furan erhalten. Die Ursache für die unzureichende Reaktivität wurde auf die räumliche Struktur des Katalysators zurückgeführt. Modellrechnungen zufolge hindern die 2,2'-Dimethylgruppen die Annäherung des Aldehyds an das freie Elektronenpaar des Stickstoffs, wodurch die Reaktionsrate herabgesetzt wird. Es wird angenommen, dass die *cis*-orientierten Substituenten des Katalysators aus der zweiten Generation **18b** genügend Raum für die Iminiumbildung bieten, sodass die Aktivierung beschleunigt wird.²³⁴ Die erfolgreiche Ausweitung des Substratumfanges auf Indole, Aniline und Silyloxyfurane unterstützt diese These.²³⁸ Friedel-Crafts-Alkylierungen mit α,β -ungesättigten Aldehyden sind ein Alleinstellungsmerkmal von Imidazolidinon-katalysierten Reaktionen, da Säuren oder Metalle im Rahmen der LUMO-Aktivierung eine 1,2- anstelle der 1,4-Addition bewirken.²³⁹

Einen weiteren bedeutenden Einsatzbereich von MacMillan-Katalysatoren stellt die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion dar, die eine Möglichkeit bietet, Kohlenstoffzyklen mit mehreren chiralen Zentren innerhalb einer einstufigen Synthese aufzubauen (Schema 4-8c). Die Kombination aus Iminiumionen mit Cyclopentadien, 1,3-Cyclohexadien oder offenkettiger Butadienderivaten lieferte die Cycloadditionsprodukte in hohen Ausbeuten und optischen Reinheiten.^{237a} Mit Ausnahme von Cyclopentadienprodukten, die eine gleichwertige *endo/exo*-Verteilung zeigten, wurden auch hohe Diastereoselektivitäten beobachtet. Es wurde außerdem festgestellt, dass die Zugabe von Wasser zu einer weiteren Reaktionsoptimierung durch die Beschleunigung der Iminiumhydrolyse führt. Eine bessere Bilanz der Atomökonomie wurde durch die Immobilisierung des Organokatalysators auf ionischen Flüssigkeiten oder auf festen Partikeln erreicht. Auf diese Weise konnte der nun heterogene Katalysator bis zu sieben Mal im wässrigen Milieu wiederverwendet und leicht aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden.²⁴⁰ Aus mechanistischen Berechnungen der herkömmlichen, homogen katalysierten Diels-Alder-Reaktion wurde auf einen schrittweisen Reaktionsablauf geschlossen. Im ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird die C-C-Bindung am β -C-Atom des Iminiumions geknüpft, während der Ringschluss im nächsten Schritt erfolgt.²⁴¹ Die Ausweitung der Diels-Alder-Reaktion auf Ketone als Dienophile wurde mithilfe des elektronenreichen Furylderivats **46** erzielt. Für die Aktivierung der Ketone ist eine erhöhte Reaktivität des Katalysators erforderlich, die in diesem Fall über die elektronischen Effekte des 2-Substituenten gewährleistet wurde. Die Reaktionen zeichnen sich über exzellente Diastereoselektivitäten aus, welche auf den sterischen Einfluss des gesättigten Ketonrests zurückzuführen sind. Bei Methylketonen wurde keine *endo/exo*-Selektivität verzeichnet, während Ketone mit längeren Alkylketten diastereoselektiv umgesetzt werden konnten.²⁴² Die Reaktionspalette der Iminiumkatalyse wurde darüber hinaus auf [3+2]- und [4+3]-Cycloadditionen ausgedehnt. In der [4+3]-Cycloaddition wurde ein siebengliedriger Ring aufgebaut, der die Vielfalt an Möglichkeiten zur LUMO-Aktivierung nochmals unterstreicht.²⁴³

Bemerkenswerterweise ist die Performance von MacMillan-Katalysatoren innerhalb der SOMO-Aktivierung bislang konkurrenzlos. Das Konzept basiert auf der reversiblen Umwandlung zwischen dem Iminiumion und dem Enamin. Infolge einer Enelektronenoxidation durch externe Oxidationsmittel oder Bestrahlung wird ein Radikalkation des Enamins gebildet, das an Reaktionen mit weiteren Radikalen oder ungesättigten Verbindungen teilnimmt (vgl. Schema 4-5, *links*, SOMO). Als geeignete Oxidationsmittel haben sich anorganische Salze wie Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN), Kupfer(II)-triflat und -trifluoroacetat, sowie das Eisen(III)-chlorid und der $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_3$ -Komplex bewährt. Da diese Salze hochgiftig sind und in mindestens zwei Äquivalenten – für die Oxidation des Enamins und des radikalischen Additionsprodukts – erforderlich sind, ist die SOMO-Aktivierung nur von begrenztem präparativem Interesse. Nichtsdestotrotz wurden durch die Erforschung zugrundeliegender Reaktionsmechanismen Einblicke in die Reaktivität offenschaliger Enaminspezies gewonnen, die sich

auf die Photoaktivierung übertragen ließen. Es wurde festgestellt, dass der Reaktionsprozess durch Berücksichtigung und Anpassung der Redoxpotentiale aller Reaktionsteilnehmer gesteuert werden kann. Daraufhin wurden beim Reaktionsdesign zunehmend Ionisierungspotentiale mit einbezogen. Zudem wurde die Notwendigkeit des Wassers zur Regenerierung des Katalysators im Hydrolyseschritt erkannt. Aufgrund der meist hygroskopischen Natur des Oxidationsmittels erwies sich ein zweifacher Überschuss an Wasser als optimal.²⁴⁴ Die SOMO-Katalyse umfasst ausschließlich asymmetrische α -Funktionalisierungen von Carbonylen (Schema 4-8d). Als nützliche Transformationen erwiesen sich beispielsweise die zahlreichen α -Enolierungen von substituierten Aldehyden, die enantiomerenangereicherte 1,4-Dicarbonyle in hohen Ausbeuten von bis zu 85 % mit 86-96 %*ee* in Gegenwart von CAN ergaben.²⁴⁵ Ebenso erfolgreich verliefen α -Allylierungen ausgehend von käuflich erwerblichen Allylsilanen.²⁴⁶ Mit verbrückten Carbonyl- und Allylsilylgruppen wurden hoch diastereoselektive Ringschlüsse zu Carbo- und Heterozyklen mit endständiger Allylfunktion erzielt.²⁴⁷ Die intramolekulare SOMO-Aktivierung von aromatisch substituierten Aldehyden resultierte in der Ausbildung von Mehrfachzyklen. Bei diesen Zyklisierungen stellte sich das $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{PF}_6)_3$ als das wirksamste Einelektronen-Oxidationsmittel heraus. In α -Arylierungen wurde eine Vielzahl von elektronenreichen Anisyl-, Naphthyl-, Furyl-, Pyrrol- und Thiophenylderivaten erhalten.²⁴⁸ Reaktionen mit organometallischen SOMOphilen wie Organokupfer- oder Organoindiumverbindungen sind auf diesem Gebiet als ein Erfolg anzusehen, da die harschen SOMO-Bedingungen im Allgemeinen die oxidative Homokupplung begünstigen. Während bei tiefen Temperaturen von $-40\text{ }^\circ\text{C}$ die Ausbeute des Alkylierungsprodukts auf bis zu 60 % gesteigert wurde, wurde über die Temperatureinstellung keine Stereokontrolle erlangt. Die Produkte wurden in niedrigen optischen Reinheiten von maximal 16 % isoliert.²⁴⁹

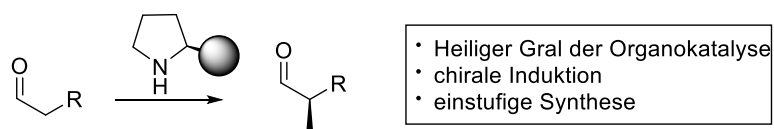
4.1.5 Strategien zur organokatalytischen α -Methylierung von Aldehyden

Die aufgeführten Methoden eröffnen diverse C-C und C-X-Bindungknüpfungsstrategien von Carbonylverbindungen und bilden somit vielseitige Werkzeuge der asymmetrischen Organokatalyse. Trotz des signifikanten Fortschritts bleiben bis dato verschiedene Probleme ungelöst. So gibt es beispielsweise derzeit kein Verfahren für eine direkte, Amin-vermittelte α -Methylierung von Aldehyden. Dabei ist die Einführung der Methylgruppe von großem Interesse in der Arzneimittelforschung, da der Alkylrest einen maßgeblichen Effekt auf die physikalischen und biologischen Eigenschaften eines Wirkstoffs nehmen kann.²⁵⁰

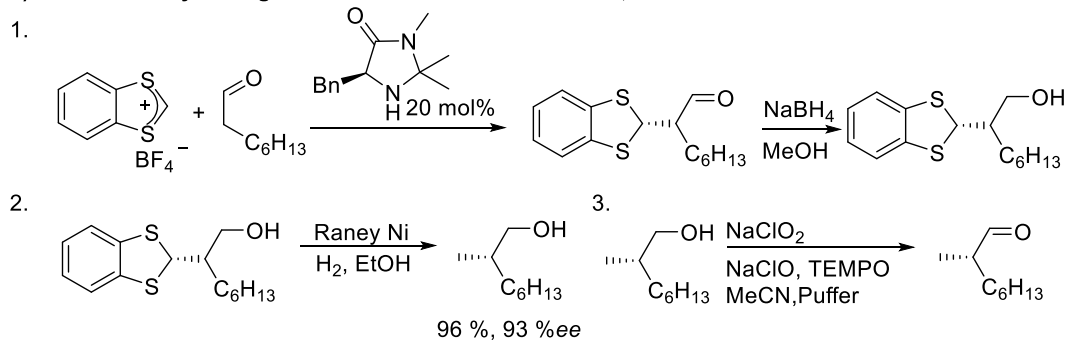
Bisher existieren zwei organokatalytische Lösungsansätze, die auf der Verwendung thiosubstituierter Synthone und ihrer nachfolgenden Abspaltung beruhen. 2011 wurde die enantioselektive α -Alkylierung von Aldehyden mit dem Benzodithiolium-Kation in Gegenwart des MacMillan-Katalysators demonstriert (Schema 4-9a).²⁵¹ Da die Entschützung des entstehenden Dithioacetals die harsche Reduktion mit Raney Nickel erforderte, wurde zuvor die reaktive Aldehydgruppe zum Alkohol reduziert. Die Reaktionssequenz wurde im letzten Schritt durch die Rück-Oxidation des Alkohols zum Aldehyd ergänzt. Es ist bemerkenswert, dass der hohe Enantiomerenüberschuss, der im Rahmen der Organokatalyse erreicht wurde über die nächsten Schritte beibehalten wurde. Eine alternative Strategie der formalen α -Methylierung von Aldehyden beinhaltet eine licht-assistierte SOMO-Aktivierung mit dem Iodmethylphenylsulfon (Schema 4-9b).²⁵² Mithilfe der Cyclovoltammetrie wurde ein niedriges, mit Brommalonat vergleichbares Reduktionspotential des Substrats ermittelt, welches auf die erleichterte Radikalbildung hindeutete. Tatsächlich verlief die radikalische Methylsulfonierung effizient, in hohen Ausbeuten von bis zu 95 % und Enantioselektivitäten von bis zu 96 %*ee*. Auch bei dieser Sequenz wurde eine Reduktion des Carbonyls zum Alkohol angeschlossen, um die Entschützung des Sulfons auf aktiviertem Magnesium zu bewältigen. Somit war für die Darstellung des methylierten Aldehyds, analog zur vorangegangenen Arbeit, eine zusätzliche Rück-Oxidation unvermeidbar.

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

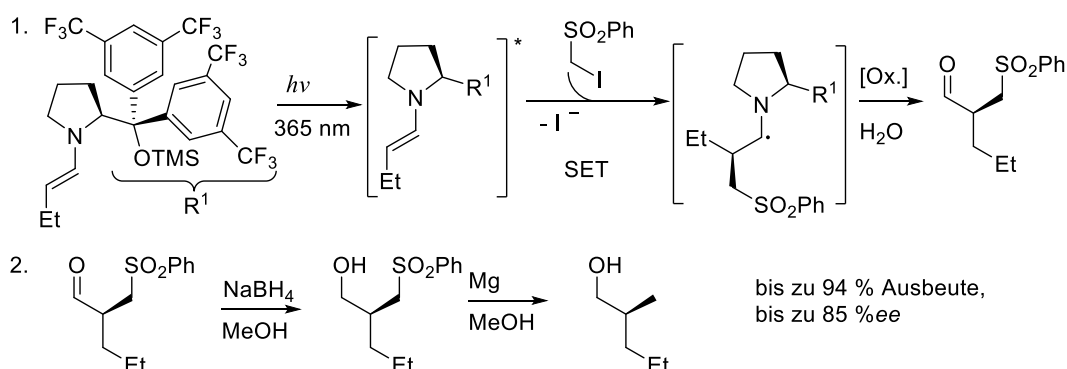
Ansätze zur organokatalytischen α -Methylierung von Aldehyden



a) formale Methylierung über ein Carbeniumion - COZZI, 2011



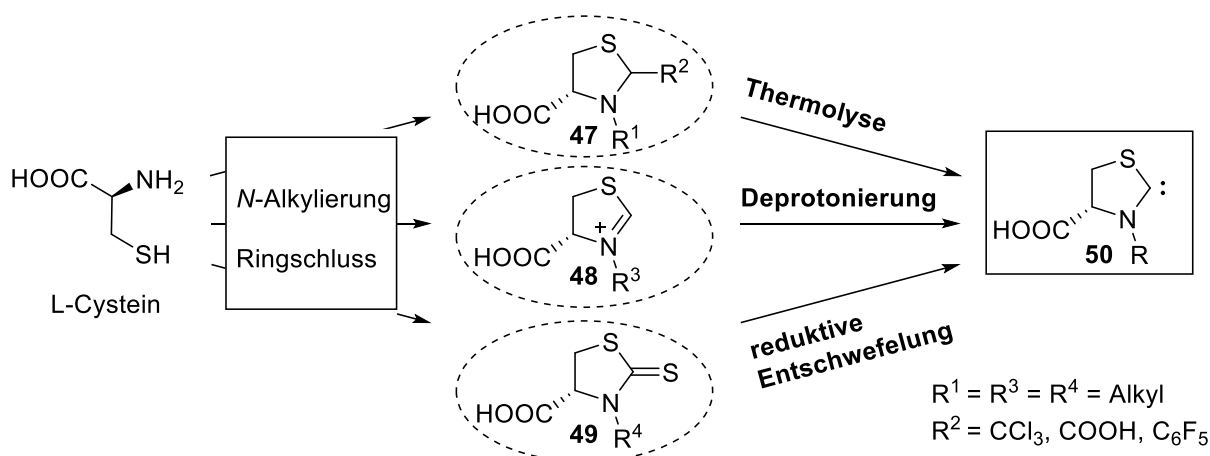
b) formale, lichtinduzierte Methylierung - MELCHIORRE, 2017



Schema 4-9: Ansätze zur organokatalytischen α -Methylierung von Aldehyden. a) Organokatalytische Addition des Formyl-Äquivalents an das lineare Aldehyd sowie die Eintopfreaktion zum Alkohol. b) Lichtinduzierte radikalische Addition des redoxaktiven Phenyl(sulfon)methylfragments an das Enamin.

4.2 Zielsetzung

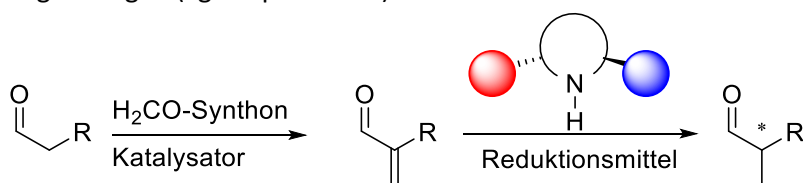
In der Natur findet einer der lebenswichtigen Vorgänge von Eukaryoten, nämlich die Darstellung des energiereichen Acetyl-Coenzyms A unter der Beteiligung des Coenzyms Thiaminpyrophosphat (TPP) an der oxidativen Decarboxylierung statt.²⁵³ Dabei basiert die katalytische Wirkung des TPP auf einer Carben-Katalyse von Aldehyd-Metaboliten. Die weite Verbreitung und die hohe Effizienz dieser Aktivierungsform von Carbonylen lassen auf eine lange Entstehungsgeschichte sowie auf einen Selektionsvorteil schließen. Es erscheint plausibel anzunehmen, dass der Ursprung von gegenwärtigen TPP-basierten Enzymen in einfachen Strukturen liegt, die von Grundmolekülen abgeleitet sind. Nach eingehender Untersuchung von Thiazolidin-Derivaten im Hinblick auf die Enamin-Katalyse (vgl. Kapitel 2.3.1), sollte das Potential dieses gesättigten Strukturmotivs als Carbenvorläufer untersucht werden (Schema 4-10). Die von L-Cystein ausgehende Ringschlussreaktion sowie die vorhergehende oder nachträgliche *N*-Alkylierung zur Herstellung der Vorläuferverbindungen **47-49** wurden für realisierbar befunden. Mit der Verwendung der genannten chiralen Aminosäure sollte zudem ein Zugang zu asymmetrischen Katalysen eröffnet werden. Um ein möglichst breites Spektrum an Synthesemethoden des freien Carbens **50** abzudecken, wurden die gängigen Umsetzungen wie die Thermolyse, die Deprotonierung, und die reduktive Entschwefelung in der Reaktionsplanung berücksichtigt.



Schema 4-10: Überblick über drei Reaktionswege zur Darstellung des L-Cystein-basierten, chiralen Thiazolidin-Carbens **50**.

Im weiteren Projekt wurde die Organokatalyse als vielversprechender Lösungsansatz zur Bewältigung der asymmetrischen Methylierung von Aldehyden unter präbiotisch plausiblen Bedingungen angesehen. Die Übertragung der Methylgruppe stellt aufgrund ihrer kleinen Größe und der Instabilität eine große Herausforderung dar, weshalb Methylierungen in der Natur nach komplexen, hochoptimierten enzymatischen Prozessen ablaufen. So wird beispielsweise in Eukaryoten die DNA-Methylierung unter der Beteiligung des *S*-Adenosylmethionins (SAM) bewältigt, welches eine aktivierte Methylgruppe an der Sulfoniumfunktion trägt.²⁵⁴ Nach der Transmethylierung entsteht ein stabiler Thioether, der nach der Hydrolyse zum Homocystein umgewandelt wird. Im folgenden, Enzym-katalysierten Schritt wird das Methionin regeneriert und in der Reaktion mit Adenin zum aktiven Methyltransferreagenz SAM umgesetzt.

Einige synthetische Reagenzien, wie z. B. das Dimethylsulfat weisen aufgrund der hohen Resonanzstabilisierung der Abgangsgruppe ebenfalls ein hohes Methylübertragungspotential auf. Infolge der hohen Reaktivität und der (gegenüber enzymatischen Reaktionen) nicht vorhandenen räumlichen Ausrichtung der Substrate findet die Methylierung jedoch nicht chemoselektiv statt. Um eine Deaktivierung des Katalysators durch die Methylierung der Aminfunktion zu vermeiden, wäre für die organokatalytische α -Methylierung von Aldehyden ein Methylsynthon mit definierter Elektrophilie erforderlich. Da bisher noch kein geeignetes Reagenz bekannt ist, wurden mehrstufige und indirekte Syntheserouten vorgeschlagen (vgl. Kapitel 4.1.5).



Schema 4-11: Reaktionsschema einer zweistufigen, organokatalytischen Strategie zur asymmetrischen α -Methylierung von Aldehyden.

Das Ziel bestand in der Untersuchung alternativer Wege zur Darstellung chiraler, verzweigter Aldehyde mit Hilfe von Amin-basierten Organokatalysatoren (Schema 4-11). Ein besonderer Fokus sollte auf der Katalyse durch Imidazolidin-4-thione gelegt werden, um dadurch das System zu vervollständigen, welches sich selbst optimieren könnte. Im Kapitel 2.3.3.3 wurde verdeutlicht, dass stärker verzweigte Katalysatoren eine höhere Aktivität in der α -Cyanomethylierung von Aldehyden zeigen und damit Potential für die zweite Katalysatorgeneration aufweisen. Die Entwicklung einer chiralen Methylierungsreaktion würde die beiden Generationen miteinander verknüpfen und die notwendigen Rahmenbedingungen für ein solches, oben erwähntes System bereitstellen. Es wurde eine zweistufige Route geplant, welche auf der α -Methylierung (Einführung einer Methylengruppe) der Aldehyde

und der anschließenden asymmetrischen und organokatalytischen Hydrierung mit einem Hantzsch-Ester beruhen sollte. Der zweite Schritt wurde in Analogie zur β -Methylierung ausgehend von α,β -ungesättigten Aldehyden nach MACMILLAN gewählt.²⁵⁵ Im Unterschied zu der literaturbekannten Methode sollte hierbei die Reduktion der endständigen Doppelbindung des konjugierten Enals erreicht werden.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

4.3.1 Design und Synthese Thiazolidin-basierter Carbene

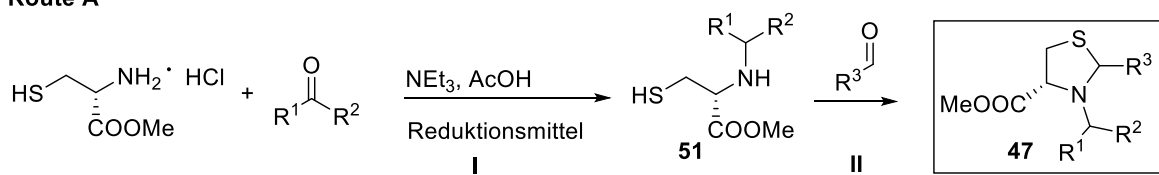
4.3.1.1 *N*-Alkyl-Thiazolidine als mögliche Substrate in der Thermolyse

Eine elegante und milde Methode zur Gewinnung von Carbenen stellt die Thermolyse dar, die erfolgreich bei hitzelabilen Trichlormethyl-, Alkoxy- und Pentafluorophenylderivaten von sperrigen Triazolen und Imidazolen angewendet wurde.²⁵⁶ Bereits bei niedrigen Temperaturen zwischen 65-120 °C fand eine Abspaltung der entsprechenden kleinen Moleküle statt, die durch die Entropie als Triebkraft gesteuert wurde. Das Verfahren wurde zudem erfolgreich auf die Darstellung von gesättigten Carbenen ausgeweitet.²⁵⁷ Inspiriert durch die literaturbekannten Beispiele wurden im Rahmen dieser Arbeit analoge, 2-funktionalisierte Thiazolidin-Addukte über einen Ringschluss mit Aldehyden synthetisiert.

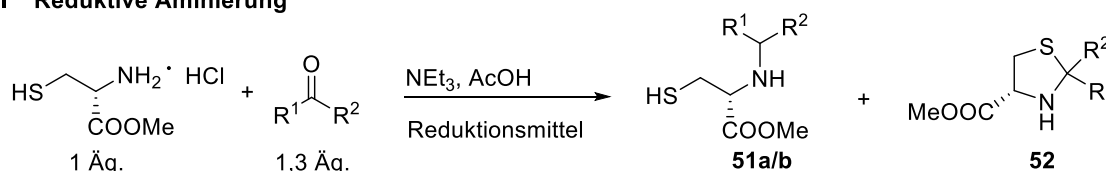
Um eine thermische Eliminierung kleiner Moleküle zu erleichtern wurde der L-Cysteinmethylester zuvor über eine reduktive Aminierung am Stickstoff mit sperrigen Alkylsubstituenten derivatisiert (Tabelle 4-1, Syntheseroute A, I). Dazu wurde das Substrat in Gegenwart des milden Reduktionsmittels $\text{NaCN}(\text{BH}_3)$ mit Carbonylverbindungen wie Mesitylaldehyd oder Aceton versetzt, was zur Bildung der gewünschten Produkte in hohen Ausbeuten von 70 % (**51a**) bzw. 62 % (**51b**) führte (Ansätze 1, 2). Aufgrund des bestehenden Gesundheitsrisikos bei Arbeiten mit NaCNBH_3 wurden im Folgenden alternative Borhydride getestet. Da bei Verwendung des stärkeren Reduktionsmittels NaBH_4 eine Konkurrenzreduktion des Esters befürchtet wurde, wurde das im Vergleich zum Cyanid-Analogon weniger reaktive $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ eingesetzt. Bei Übertragung der Reaktionsbedingungen auf die *N*-Alkylierung mit Aceton wurde das Produkt nach 24 Stunden Reaktionszeit in einer verringerten Ausbeute von 22 % detektiert (Ansatz 3). Zusätzlich wurde bei einer detaillierten Analyse der Roh-Reaktionsmischung in Methanol die Bildung des Thiazolidins **52** in 78 % festgestellt. Aus Optimierungsversuchen und der Analyse von zeitlich gestaffelten Probenentnahmen geht hervor, dass der Zyklus **52** eine Zwischenstufe darstellt. Zu Beginn der Reaktion wurde Aceton vollständig zu **52** umgesetzt (99 % nach 5 min, Ansatz 4). Anschließend fand die Reduktion des Thiazolidins zum gewünschten, sekundären Amin statt, die unter sauren Bedingungen beschleunigt wurde (vgl. Ansatz 5 und 6). Dabei wurde die maximale Ausbeute von 52 % bei Raumtemperatur nach 24 Stunden erreicht (Ansatz 8). Während Refluxbedingungen eine herabgesetzte Produktbildung von 11 % bewirkten, wurde die Reduktionsrate bei erniedrigten Temperaturen von bis zu -10 °C nicht beeinflusst (Ansätze 7, 9). Im Ansatz 10 wurde das reaktivere NaBH_4 in der Hoffnung verwendet, dass die Iminfunktion schneller reduziert werden würde als die Estergruppe. Erfreulicherweise wurden keine Nebenprodukte nachgewiesen und das sekundäre Amin **51b** in 78 % Ausbeute nach 6 Stunden isoliert.

Tabelle 4-1: Überblick über die Syntheseroute A zur Darstellung von 2-substituierten Thiazolidinderivaten **47** sowie Optimierungsansätze der reduktiven Aminierung des L-Cysteinmethylesters. [a] Durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse bestimmt. [b] isolierte Ausbeute. n. i. = nicht isoliert

Route A



I Reduktive Aminierung



Ansatz	Carbonylverbindung	Reduktionsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%] ^a
1	= MesCHO	NaCNBH ₃	MeOH, RT, 15 h	51a / 52 70 / - ^b
				51b / 52
2		NaCNBH ₃	MeOH, RT, 15 h	62 / n.i. ^b
3		NaB(OAc) ₃ H	MeOH, RT, 15 h	22 / 78
4		NaB(OAc) ₃ H	MeOH, RT, 5 min	- / > 99
5		NaB(OAc) ₃ H	DCM, ohne AcOH, RT, 24 h	17 / 83
6		NaB(OAc) ₃ H	DCM, RT, 24 h	51 / 49
7		NaB(OAc) ₃ H	DCM, Reflux, 24 h	11 / 89
8		NaB(OAc) ₃ H	DCM, 0 °C, 24 h	52 / 48
9		NaB(OAc) ₃ H	DCM, -10 °C, 24 h	24 / 76
10		NaBH ₄	CHCl ₃ , 0 °C, 6 h	78 ^b / 22

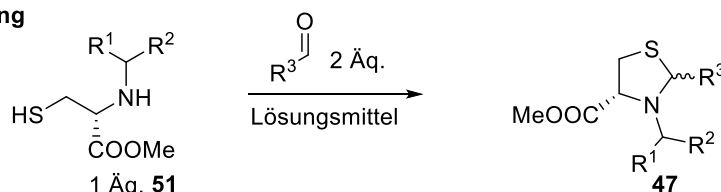
Im Schritt II der Reaktionssequenz wurde die Zyklisierung der hergestellten sekundären Amine mit elektronenarmen Aldehyden untersucht, um die Darstellung von potentiellen Carbenvorläufern zu erreichen (Tabelle 4-2). Chloral wurde frisch über die Destillation aus Chloralhydrat in konzentrierter Schwefelsäure gewonnen und unmittelbar in der Reaktion mit **51a** verwendet (Ansatz 1). Trotz Refluxbedingungen in Toluol und langen Reaktionszeiten von 24 h konnte kein Produkt detektiert werden. Es ist denkbar, dass bei den verwendeten Temperaturen eine Polymerisation des Aldehyds zu Polyacetalen, katalysiert durch die Anwesenheit des Amins, begünstigt wurde. Poly(chloral) stellt ein unlösliches und unschmelzbares Polymer dar, dessen Polymerisation in der Praxis bereits bei 0 °C mit basischen oder sauren Organoinitiatoren eingeleitet wird.²⁵⁸ Vermutlich konnte ein Ringschluss nicht mit der effizienten Nebenreaktion konkurrieren. Ein ähnliches Problem trat wahrscheinlich bei der Thiazolidinbildung **47b** mit Ethylglyoxalat auf (Ansatz 2). Aufgrund der hohen Reaktivität ist die Verbindung als 50%-ige Lösung in Toluol erwerblich. Obwohl vor der Reaktion das Lösungsmittel über

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

eine Vigreuxkolonne abdestilliert und die Reinheit des Ethylglyoxalats über $^1\text{H-NMR}$ bestätigt wurde, erfolgte kein Ringschluss zum Thiazolidin. Eine höhere Stabilität weist Glyoxalsäure auf, die als Monohydrat in kristalliner und reiner Form vorliegt. Zwar wurden im Ansatz 3 Spuren des Produkts **47c** nachgewiesen, doch die Versuche zur Abtrennung des polaren Thiazolidins aus dem Reaktionsgemisch blieben erfolglos. Bei den Ansätzen 4 und 5 wurde die Einführung der Pentafluorphenylgruppe verfolgt, wobei eine reduzierte Polymerisationsneigung und ein unpolarer Charakter des Produkts als vorteilhaft angesehen wurden. Während keine Reaktion mit dem *N*-Isopropyl-Substrat **51b** stattfand, wurden die einzelnen, optisch reinen Isomere des *N*-2,4,6-Trimethylbenzyl substituierten Heterozyklus **47e** in einer Gesamtausbeute von 32 % ($dv = 75:25$) isoliert.

Tabelle 4-2: Zyklisierungsversuche des zweiten Reaktionsschritts von Route A. [a] Isolierte Ausbeute, [b] Isomere voneinander getrennt isoliert. Mes = Mesityl (1,3,5-Trimethylphenyl)

II Zyklisierung

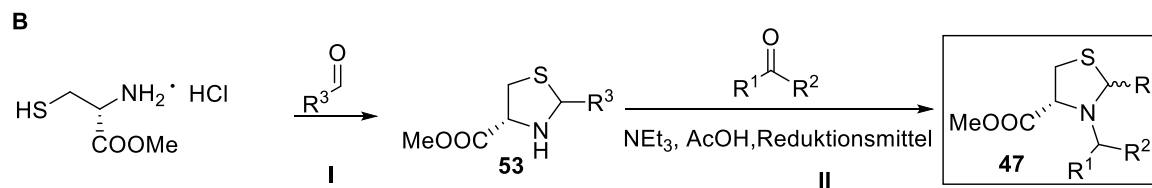


Ansatz	R ¹ , R ²	R ³	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%] ^a <i>dv</i>	
1	R ¹ = H, R ² = Mes	CCl ₃	Toluol, Reflux, 24 h	-	47a
2	R ¹ = H, R ² = Mes	COOEt	Toluol, Reflux, 24 h	-	47b
3	R ¹ = Me, R ² = Me	COOH	EtOH, RT, 24 h	Spuren	47c
4	R ¹ = Me, R ² = Me	C ₆ F ₅	Toluol, Reflux, 24 h	-	47d
5	R ¹ = H, R ² = Mes	C ₆ F ₅	Toluol, Reflux, 24 h	32 75 : 25 ^b	47e

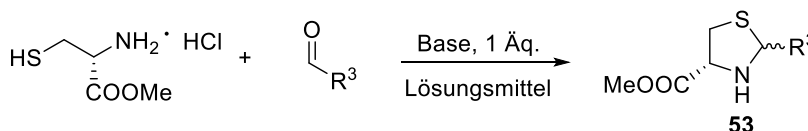
Um das Problem der unzureichenden Nukleophilie von sekundären, sterisch anspruchsvollen Aminen zu umgehen, wurde im Folgenden eine weitere Synthesever variante geprüft (Tabelle 4-3). Diese bestand darin, die Abfolge beider Reaktionsschritte umzukehren. So wurde zunächst ein Ringschluss zum Intermediat **53** beabsichtigt, auf welchen dann die reduktive Aminierung folgen sollte. Mit Perfluoraldehyd wurde eine hohe Ausbeute des reinen Thiazolidins **53a** von 75 % erreicht. Der Vergleich mit der erfolglosen Zyklisierung von Route A verdeutlicht die erhöhte Reaktivität des primären Amins. Zur Darstellung des Chloraladdukts wurde zunächst unter wasserfreien Bedingungen und unter Zusatz von Molsieb gearbeitet (Ansätze 2 und 3), wobei kein Umsatz beobachtet wurde. Dagegen wurde bei Zusatz von Magnesiumsulfat in DMSO der gewünschte Heterozyklus **53a** in 19 % als ein Diastereomergemisch mit $dv = 63:37$ erhalten.

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

Tabelle 4-3: Alternative Syntheseroute B mit vertauschter Reihenfolge der Reaktionsschritte zur Darstellung von Thiazolidinen **47** mit thermolabilen 2-Substituenten sowie Optimierungsstudien beider Reaktionsschritte. [a] Isolierte Ausbeute, [b] Isomere voneinander abgetrennt isoliert. Mes = Mesityl (1,3,5-Trimethylphenyl)

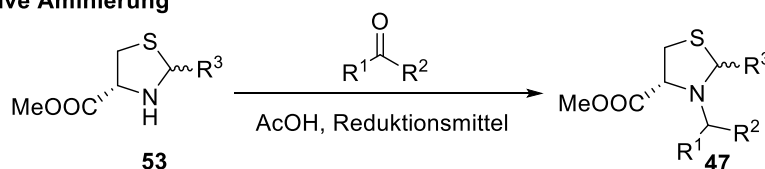


I Zyklisierung



Ansatz	Carbonylverbindung	Reaktionsbedingungen	Base	Ausbeute [%] ^a dv	
1		EtOH, RT, 24 h	K ₂ CO ₃	75 53:47	53a
2		DCM, RT, 24 h	NaHCO ₃ od. NEt ₃	-	
3		Molsieb, DCM, RT, 24 h	NaHCO ₃	-	
4		MgSO ₄ , DMSO, RT, 24 h	-	19 63 : 37 ^b	53b

II Reduktive Aminierung



Ansatz	R ¹ , R ²	R ³	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%] ^a dv	
5	R ¹ = R ² = H	C ₆ F ₅	NaBH ₄ , CH ₃ CN, RT, 48 h	73 52 : 48	47f
6	R ¹ = R ² = H	CCl ₃	NaB(OAc) ₃ H, THF RT, 24 h	-	47g
7	R ¹ = H, R ² = Mes	CCl ₃	NaBH ₄ , CHCl ₃ , RT, 48 h	-	47a
8	R ¹ = R ² = Me	CCl ₃	NaCNBH ₃ , MeOH, RT, 24 h	-	47h

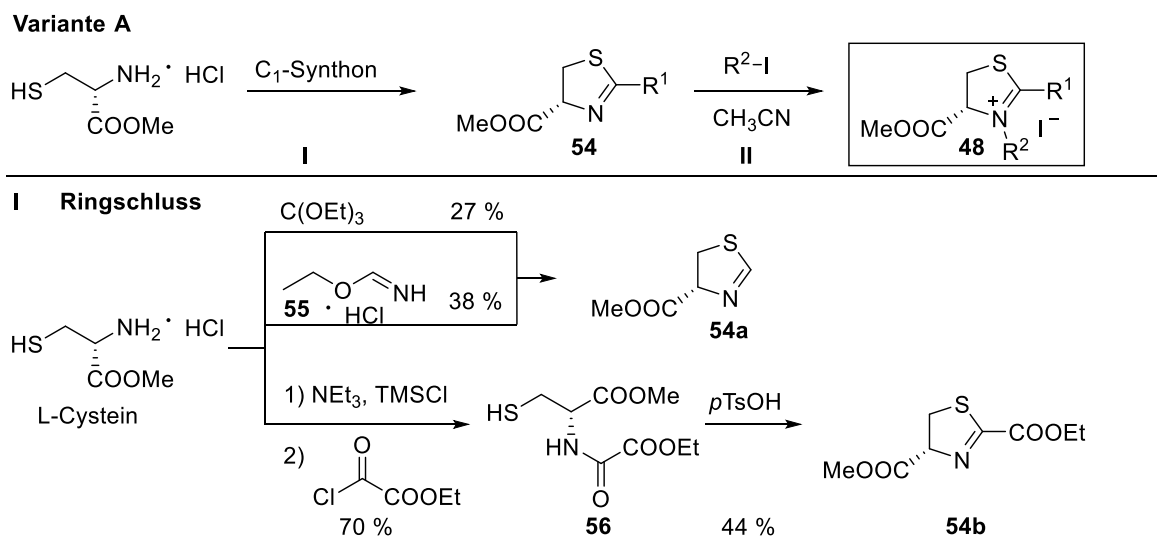
Die anschließende *N*-Alkylierung wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Route A durchgeführt (Tabelle 4-3, II). Dabei wurden sowohl das reaktive NaBH₄ als auch das mildere NaCNBH₃ als Reduktionsmittel getestet. Mit Aceton und Mesitaldehyd konnte keine reduktive Aminierung von **53a** oder **53b** erreicht werden, was möglicherweise auf die Instabilität bzw. die geringe Lebensdauer des zugehörigen Imins zurückzuführen ist. Da der Heterozyklus bereits ausgebildet war, war eine Fixierung des Aldehyds in Form eines Thiazolidins als Zwischenstufe nicht mehr möglich (vgl. Tabelle 4-1, I, **52**). Die einzige erfolgreiche Umwandlung war die *N*-Methylierung mit Formaldehyd zu zwei nicht trennbaren Epimeren von **47f** in 73 % Ausbeute.

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

Über die beiden Syntheserouten A und B wurden zwei mögliche Carbenvorstufen **47e** und **47f** mit jeweils einer Pentafluorphenylfunktion isoliert. Im Anschluss wurde anhand der Umpolung von Benzaldehyd als Referenzreaktion das Potential der thermischen α -Eliminierung von Pentafluorbenzol untersucht. Das Reaktionsgemisch wurde dabei im deuterierten, hochsiedenden 1,1,2,2-Tetrachlorethan ($T_s = 146.7\text{ }^\circ\text{C}$) unter Argonatmosphäre für 24 h erhitzt und der Reaktionsverlauf wurde mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -Analysen über die Zeit verfolgt. In den entsprechenden Spektren konnten keine Hinweise auf das Benzoin-Katalyseprodukt, die Präsenz von Carbenen bzw. ihrer dimerisierten Folgeprodukte gefunden werden. Insgesamt war keine zeitliche Veränderung der Signale im Spektrum festzustellen. Es ist durchaus wahrscheinlich, dass die Abspaltung des F_5 -Benzolderivats das Vorliegen sterisch anspruchsvoller N -Substituenten oder einen aromatischen Charakter erfordert. Die bisher bekannten Beispiele von thermodynamisch stabilen, ungesättigten Thiazolcarbenen würden diese Annahmen unterstützen.²⁵⁹

4.3.1.2 Thiazolinsalze als mögliche Carbenvorläufer

Eine weitere, milde Strategie zur Darstellung von Carbenen beruht auf der Deprotonierung von Thiazolsalzen, die ihrerseits durch die N -Alkylierung von Thiazolen gewonnen werden. Im Rahmen dieses Projektteils wurden gesättigte Thiazolinsalze **48** als Vorläufermoleküle berücksichtigt. Die geplante Synthese basierte auf der Zyklisierung des L-Cysteinmethylesters mit einem Ameisensäureäquivalent oder einem Säurechlorid zu Thiazolin-Heterozyklen **54**.²⁶⁰ Die erhaltenen Verbindungen sollten anschließend in einer nukleophilen Substitution an Alkyljodiden zu Ammoniumsalzen vom Typ **48** umgesetzt werden (Schema 4-12).



Schema 4-12: Reaktionsübersicht zur geplanten Darstellung von Thiazolinsalzen **48** sowie die durchgeführten Ringschlussreaktionen der Variante A.

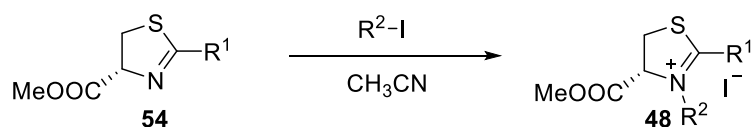
Als Substrat für die Ringschlussreaktion I zu **54** wurde einerseits das Triethylorthoformiat als das geschützte Ameisensäureäquivalent eingesetzt. Andererseits wurde das Ethylformimidat Hydrochloridsalz **55** untersucht, welches zuvor nach einer literaturbekannten Kondensationsreaktion aus Formamid und Ethanol, in Gegenwart des Benzoylchlorids, in 63 % Ausbeute hergestellt wurde.²⁶¹ Das gewünschte Produkt **54a** wurde in einer Ausbeute von 27 % bzw. 38 % isoliert. Eine alternative Zyklisierung umfasste die Funktionalisierung des Amins zum Oxalsäurederivat **56** sowie die anschließende Dehydratisierung zum Thiazolin **54b** in Gegenwart der p -Toluolsulfonsäure. Dabei erwies sich die vorangeschaltete *in-situ*-Silylierung des freien Thiols, die eine doppelte, wenig chemoselektive Acylierung verhindern sollte, als vorteilhaft.²⁶² Die Schutzgruppe hielt den sauren

Bedingungen während der Aufarbeitung praktischerweise nicht stand, wodurch kein weiterer Entschützungs-schritt notwendig war. Die monoacylierte Verbindung **56** wurde als Hauptprodukt in hoher Ausbeute von 70 % erhalten. Der Ringschluss wurde in Toluol unter Refluxbedingungen durchgeführt, wobei das 2-Ethylester-Derivat **54b** in 44 % Ausbeute erhalten wurde. Längere Reaktionszeiten führten hierbei nicht zu einer Umsatzsteigerung.

Im Schritt II sollten die synthetisierten Thiazoline **54** bei verschiedenen Temperaturen mit Iodalkanen zur Reaktion gebracht werden, um eine *N*-Alkylierung zu erreichen (Tabelle 4-4). Bei keinem der durchgeführten Versuche wurde hierbei das gewünschte Salz **48** detektiert. Während bei dem langkettigen Butyliodid kein Umsatz trotz erhöhter Temperatur und langer Reaktionsdauer verzeichnet wurde, kam es bei dem Ansatz 1 mit Methyljodid zur Ringöffnung, unter Ausbildung des endständigen Formamids **57**. Die unerwünschte Nebenreaktion ist höchstwahrscheinlich eine Folge der mangelnden Stabilisierung des gesättigten Heterozyklus. Dagegen stellt die Reaktion von aromatischen Thiazolen mit Halogenalkanen eine gängige und effiziente Transformation dar.²⁶³ Im Folgenden wurde ebenfalls versucht, das Thiazolinsalz **48d** aus dem sekundären Amin **51b** über die Zyklisierung mit dem Triethylorthoformiat zu gewinnen (Tabelle 4-4, Variante B). Doch selbst bei der Refluxtemperatur von 120 °C wurde keine Reaktion festgestellt. Die Reaktivität sekundärer Amine scheint in der Zyklisierung mit Ameisensäurederivaten, ähnlich wie in den Ringschlüssen mit Aldehyden (vgl. Tabelle 4-2), herabgesetzt zu sein.

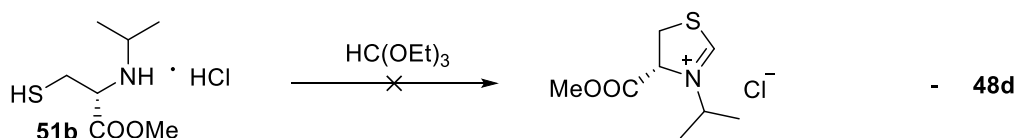
Tabelle 4-4: Ansätze zur *N*-Alkylierung von synthetisierten Thiazolinen **54** in Gegenwart von Iodalkanen der Variante A, sowie Variante B zur alternativen Synthese von Thiazolinsalzen.

II *N*-Alkylierung



Ansatz	R ¹	R ²	Reaktionsbedingungen	Nebenprodukt	Ausbeute [%]
1	H	Me	35 °C, 72 h		- 48a
2	H	Bu	Reflux, 72 h		- 48b
3	COOEt	Me	RT, 72 h		- 48c

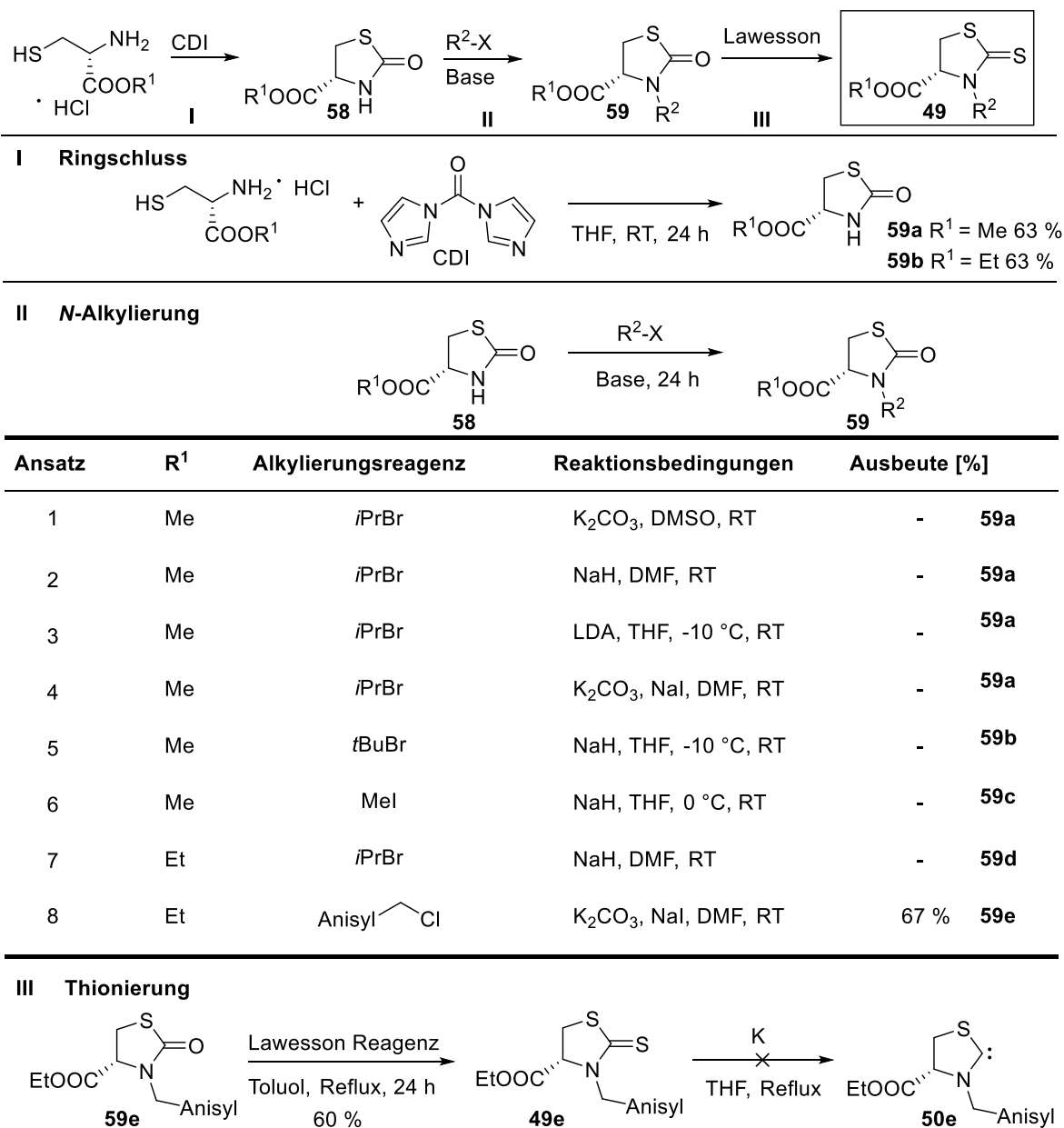
Variante B



4.3.1.3 Thiazolidinthione als mögliche Carbenvorläufer

Als weitere Strategie wurde die reduktive Entschwefelung von Carbenvorläufern betrachtet, die bereits Anfang der 90er Jahre von Kratz erfolgreich angewendet wurde.²⁶⁴ Für die Synthese des Thiazolidinthions **49** wurde hierbei eine dreistufige Route vorgesehen (Schema 4-13). Diese beinhaltete die Zyklisierung des L-Cysteinderivats zum Thiazolidin-2-on **58**, die anschließende *N*-Alkylierung (**59**) und letztlich die Thionierung mit Lawessons Reagenz (**49**).

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden



Schema 4-13: Generelle Übersicht zur Darstellung von Thiazolidinthionen sowie die durchgeführten Synthesen der einzelnen Reaktionsschritte.

Der Ringschluss des ersten Schritts wurde mit 1,1-Carbonyldiimidazol (CDI), einem Phosgen-Äquivalent, durchgeführt. Mit dem Ethyl- bzw. Methyl-ester des L-Cysteins wurden gleichhohe Ausbeuten von 63 % der gewünschten Heterozyklen **59a,b** nach 24 Stunden erhalten (Schema 4-13). Anschließend wurden die gewonnenen Produkte in der N-Alkylierung mit Bromalkanen in Gegenwart von Basen eingesetzt. Die Reaktion mit Isopropylbromid und Kaliumcarbonat ergab keinen Umsatz (Ansatz 1), weshalb auf stärkere Basen wie NaH oder LDA zurückgegriffen wurde (Ansätze 2, 3). Diese führten statt der Produktbildung zu einer Zersetzung des Edukts. Bei Zugabe von Methyljodid nach Deprotonierung mit NaH wurde ebenfalls keine Reaktion beobachtet (Ansatz 6). Der Versuch eines *in situ* Halogenaustauschs durch Zugabe von NaI, nach dem Prinzip der Finkelstein Reaktion, verlief mit sekundären und tertiären Bromalkanen nicht erfolgreich. Da der Halogen-Iod-Austausch von primären Substraten kinetisch begünstigt ist, wurde im Ansatz 8 das aromatische, primäre 4-Methoxybenzylchlorid untersucht. In der Tat wurde eine hohe Ausbeute von 67 % des alkylierten Produkts **59e** gewonnen. Für die anschließende Thionierungsreaktion von **59e** wurde das Lawessons

Reagenz gewählt, das unter milderen Bedingungen und in kleineren Mengen im Vergleich zum üblichen, hochreaktiven Phosphor(V)-Sulfid verwendet wird. Der Reaktionsmechanismus beruht dabei auf dem Gleichgewicht des Dithiadiphosphetans mit dem reaktiven Dithiophosphinylid der monomeren Form. Die letztgenannte Spezies reagiert in Analogie zur Wittig-Reaktion mit der Carbonylfunktion des Substrats zum Thiooxaphosphetan, welches unter Ausbildung der stabilen Phosphinoxids das thionierte Produkt freisetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden wurde das gewünschte Dithiocarbamat **49e** in 60 % Ausbeute isoliert.

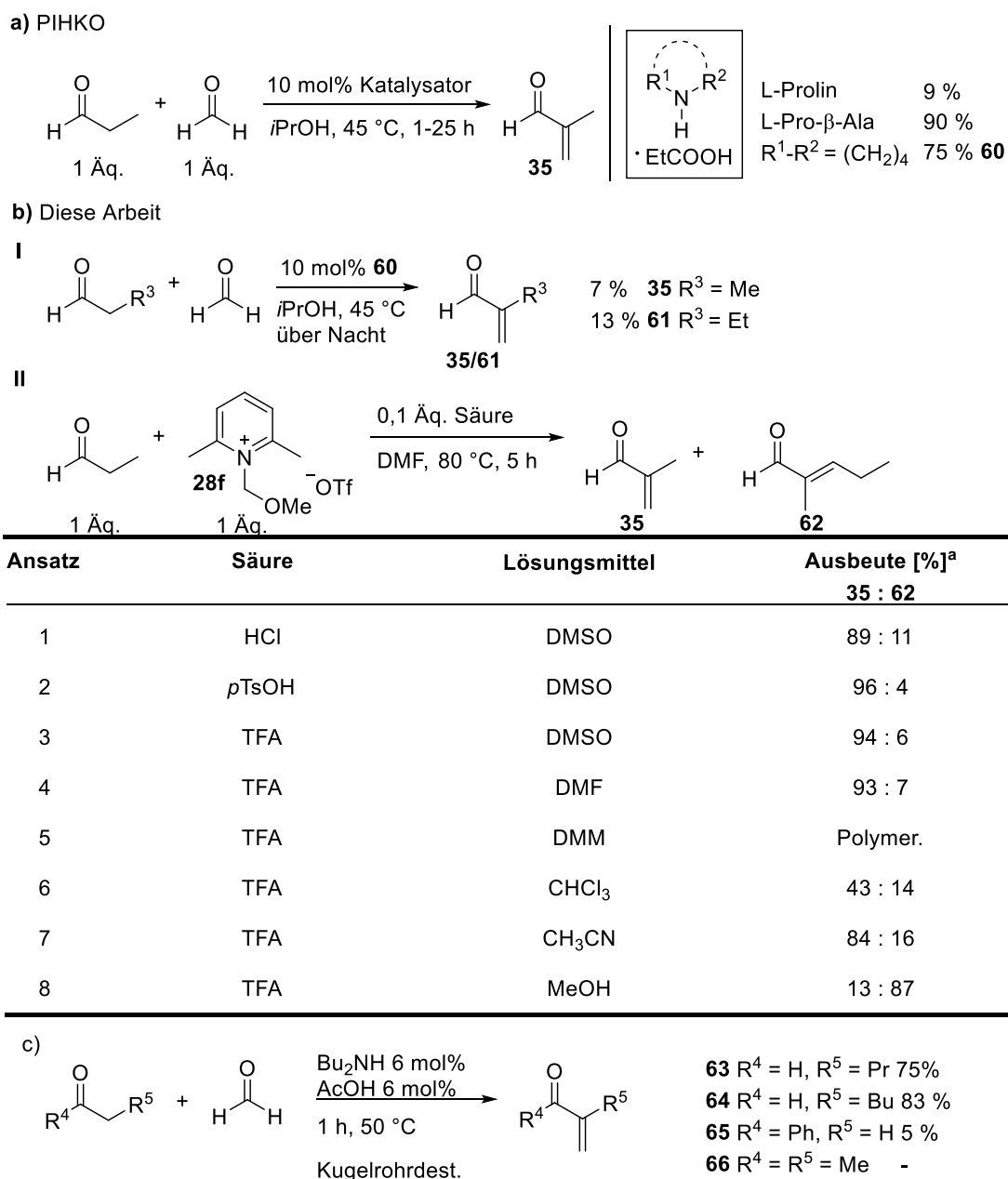
Gemäß der Literaturvorschrift zur reduktiven Entschwefelung nach Kratz wurde **49e** unter inerter Atmosphäre mit Kalium in THF refluxiert. Nach vollständiger Auflösung von Kalium wurde Benzaldehyd hinzugegeben und die Carbenaktivität mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -Messungen verfolgt. Eine frühere Zugabe des Aldehyds würde Nebenreaktionen, wie z. B. dessen Reduktion zum Alkohol einleiten. Reaktionskontrollen haben keine Indizien für die erfolgte Umpolung des Aldehyds zum Benzoinprodukt ergeben. Für den Fall, dass es sich bei Thiazolidin-2-ylidenen um kurzlebige Strukturen handelt, wäre eine zeitverzögerte Zugabe des Aldehyds nicht zielführend gewesen. Die reaktiven Carbenspezies hätten im Vorfeld beispielsweise zu stabilen Dimeren reagiert und wären nicht mehr für die Katalyse verfügbar gewesen. Ebenso denkbar ist die Abspaltung der PMB-Gruppe oder eine thermisch induzierte Fragmentierung der Ringstruktur unter den drastischen Reaktionsbedingungen.

4.3.2 Asymmetrische, organokatalytische α -Methylierung von Carbonylen

4.3.2.1 α -Methylierung von Carbonylen

Die α -Methylierung von Aldehyden kann formal als eine Kondensationsreaktion des Aldolprodukts mit Formaldehyd betrachtet werden. Da eine Kombination zweier Aldehyde in schwach saurer oder basischer Umgebung ein komplexes Gemisch aus Kreuzaldol- und Polymerisationsprodukten erzeugt, untersuchte PIHKO 2005 den Selektivitätseffekt bei Zugabe gängiger, chiraler Organokatalysatoren wie den MacMillan-Katalysator **11**, L-Prolin und anderen Derivaten (Schema 4-14a).^{167a} Bei Übertragung der Literaturvorschrift mit Pyrrolidinacetat auf kleine Aldehyde wie Propanal und Butanal wurden nur unzureichende Ausbeuten von 7 % (**35**) bzw. 13 % (**61**) erhalten (Schema 4-14b, I). Ein Problem stellten der unvollständige Umsatz und die Aufreinigung des Reaktionsprodukts dar. Der Kontakt mit dem Silikagel führte zur Zersetzung des Produkts. Bei Versuchen der destillativen Aufreinigung wurden stets Mischfraktionen mit dem Amin und der Säure erhalten. Auf der Suche nach weiteren Katalysatorstrukturen wurde das Methoxymethylutidinium-Triflatsalz **28f** untersucht, welches zuvor als ein Methylen-Transferreagenz identifiziert worden war (vgl. Kapitel 3.3.2).¹⁶⁶ Bei Temperaturen von 80 °C in DMF wurde in Gegenwart von einem Äquivalent **28f** und starken organischen oder anorganischen Säuren eine hohe Ausbeute von bis zu 96 % des Methylacroleins **35** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nachgewiesen (Schema 4-14b, Ansätze 1-4). Als Nebenprodukt wurde die Homo-Kondensationsverbindung des linearen Aldehyds **62** beobachtet, die in hochsiedenden Lösungsmitteln wie DMF oder DMSO in einem geringen Anteil gebildet wurde. Tieferen Temperaturen oder Lösungsmitteln wie Dimethoxymethan, Chloroform, Acetonitril und Methanol begünstigten die Entstehung dieses Nebenprodukts (Ansätze 5-8). Der Vorteil des Salzes **28f** wurde darin gesehen, dass die aktivierte Methyleneinheit bereits gebunden vorlag und langsam mit der Zeit freigesetzt und von dem linearen Aldehyd abgefangen werden konnte. Damit wurden Nebenreaktionen des hochreaktiven, reinen Formaldehyds wie Polymerisationen weitestgehend unterdrückt. Nachteilig wirkte sich in der Aufreinigung das hochsiedende Lösungsmittel DMF, sowie die benötigte stöchiometrische Menge von **28f** aus. Diese beiden Komponenten wurden säulenchromatografisch aus dem Reaktionsgemisch entfernt, woraufhin das gebildete Produkt **35** mit einer Ausbeute von 16 % isoliert werden konnte (Ansatz 4, nicht gezeigt).

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden



Schema 4-14: α -Methylenylierungsmethoden von Carbonylverbindungen: a) Publierte Methode nach PIHKO.^{167a} b) Methylenierungsstudien des Propanals mit dem aromatischen Salz **28f**. c) Übertragung des publizierten Verfahrens auf weitere Carbonylverbindungen. [a] Durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse bestimmt.

Im nächsten Lösungsansatz wurde eine Vorschrift für die Kondensationsreaktion des Pentanals mit Formaldehyd befolgt, die auf katalytischen Mengen des sekundären Dibutylamins (6 mol%) und der Essigsäure (9 mol%) beruht (Schema 4-14c).²⁶⁵ Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde nach einer Reaktionszeit von 1 Stunde bei 50 °C ein vollständiger Umsatz zu **63** detektiert. Im Anschluss konnte eine Kugelrohrdestillation zur Aufreinigung des Produkts durchgeführt werden, ohne dass das ähnlich siedende Pentanal zur Bildung von Mischfraktionen führte. Die in 75 % Ausbeute gesammelte Fraktion wies eine hohe Reinheit des gewünschten α -Propyl-Acroleins **63** auf. Diese Synthesemethode wurde erfolgreich auf Hexanal ausgeweitet (83 % Ausbeute von **64**). Dagegen wurde das stabilisierte und leicht flüchtige α -Ethyl-Acrolein **61** kommerziell erworben. Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf symmetrische Ketone oder solche mit einem α -ständigen H-Atom war mäßig erfolgreich, da auch nach 24 h keine vollständige Umsetzung beobachtet wurde. Durch Säulenchromatografie kam es zu Zersetzungsprozessen und zu einem hohen Verlust der Produkte,

wobei **65** in 5 % Ausbeute und **66** gar nicht isoliert werden konnten. Eine Optimierung der α -Methylierung von Ketonen ist durch Variation der Base nicht gelungen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Herstellung von terminal 1,3-ungesättigten Carbonylen durch α -Methylierung vereinfacht wird, wenn ein Verfahren mit einer destillativen Aufreinigung des Produkts angewendet wird. Dafür wurde der Einsatz katalytischer Mengen von Aminsalzen, die aus unterschiedlich siedenden Komponenten zusammengesetzt sind, als entscheidend befunden. Aufgrund ähnlicher physikalischer Eigenschaften zwischen dem Edukt- und Produktcarbonyl ist zudem ein vollständiger Umsatz der Reaktion von großem Vorteil für die Aufarbeitung.

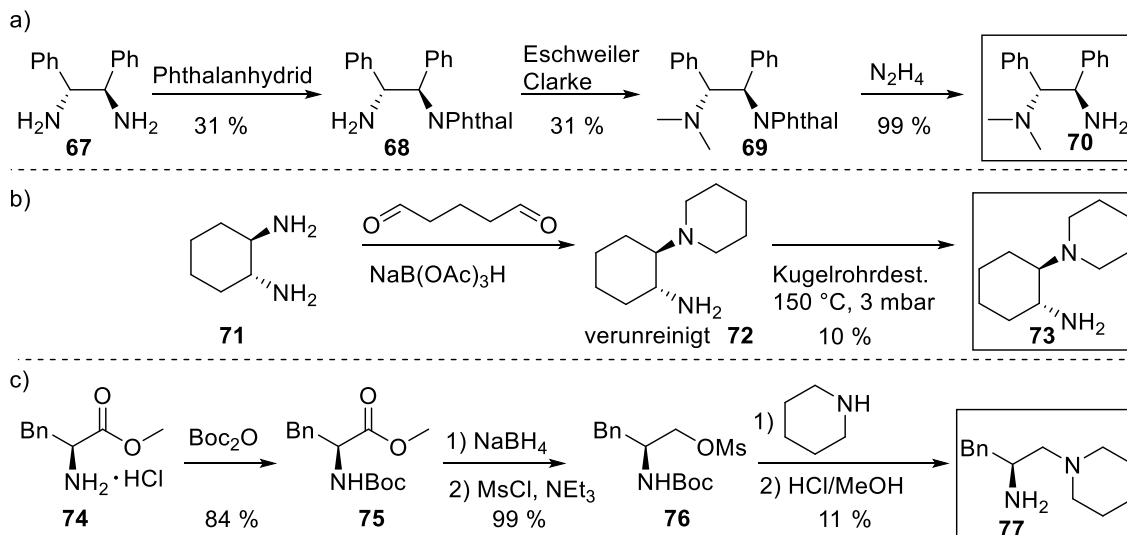
4.3.2.2 Asymmetrische, organokatalytische Hydrierung von terminal 1,3-ungesättigten Aldehyden

4.3.2.2.1 Katalysen mit chiralen primären Aminen

Additionsreaktionen von Nucleophilen an terminale, α -substituierte Enale sind im Kontext der Iminiumkatalyse nur wenig erforscht. Ein Grund hierfür ist die verminderte Reaktivität solcher Substrate im Vergleich zu den Enal-isomeren mit mittelständiger Doppelbindung.²⁶⁶ In mehreren Arbeiten zeigte LUO die Effektivität der Aktivierung von verzweigten Acroleinen durch chirale, primäre Amine auf. So wurden z. B. in der Friedel-Crafts Reaktion mit Indol-Derivaten hohe Ausbeuten (40-95 %) und hohe Enantioselektivitäten von bis zu 94 % *ee* erzielt. Die effektive Stereokontrolle wurde bei dem eingesetzten Ethylendiamin-abgeleiteten Katalysator **70** auf den H-Brücken-stabilisierten Übergangszustand zurückgeführt.²⁶⁶

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, wurden die ersten Testansätze mit bekannten Katalysatoren **70**, **73** und **77** durchgeführt, welche ausgehend von käuflich erwerblichen chiralen Edukten in bis zu drei Stufen synthetisiert wurden (Schema 4-15).

Synthese chiraler primärer Amine



Schema 4-15: a)-c) Synthese literaturbekannter, chiraler Amine zur Iminiumkatalyse der α,β -ungesättigten Aldehyde. Detaillierte Reaktionsvorschriften sind im Kapitel 6.4.5 aufgeführt.

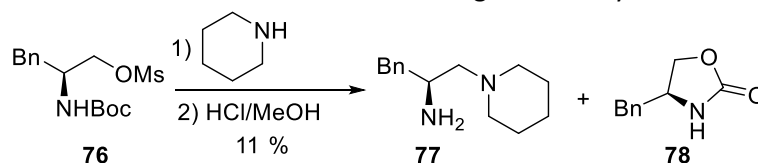
Die Darstellung des chiralen Katalysators **70** basierte auf dem käuflich erwerblichen 1,2-Diphenyl-1,2-diamin **67**. Im ersten Schritt wurde das einseitig Phthaloyl-funktionalisierte Diamin **68** in einer Ausbeute von 31 % erhalten (Schema 4-15a). Das Erhitzen des Monohydrats in Vakuum wird als Möglichkeit gesehen, die Reaktionsausbeute weiter zu verbessern, da somit Wasserreste aus der Reaktionsmischung entfernt werden könnten. Der Einsatz der Sulfonsäure erschwerte die publizierte Aufreinigungsmethode, da anstelle des Produkts **68** das Salz aus dem Edukt und der Säure auskristallisierte. Beim Versuch das Produkt **68** aus dem Filtrat durch Konzentration zu gewinnen,

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

wurde ein mit Phthalsäureanhydrid verunreinigter Rückstand isoliert. Längere Reaktionszeiten könnten den weiteren Fortschritt der Reaktion fördern und damit die Reinheit des Produkts im Filtrat erhöhen. Bei der Eschweiler-Clarke-Methylierung wurde eine Ausbeute von 31 % (**69**) erreicht. Im Anschluss wurde die Schutzgruppe erfolgreich und in nahezu quantitativer Ausbeute entfernt und **70** in guter Reinheit erhalten.

Für die Synthese des zyklisch verbrücktenamins **73** wurde die publizierte Methode einer doppelten reduktiven Aminierung einer der beiden äquivalenten Amingruppen gewählt (Schema 4-15b).²⁶⁷ In ersten Isolationsversuchen wurde eine Mischung aus dem Produkt und Edukt erhalten, das aufgrund der hohen Polarität der Verbindungen nicht säulenchromatografisch aufgereinigt werden konnte. Als Lösungsansatz wurde eine Boc-Schutzgruppe getestet (nicht gezeigt) um die Laufeigenschaften der Verbindung günstig zu beeinflussen. Die Separationsversuche zwischen den Mono- (Produktderivat) und Di-Boc-substituierten Spezies (Eduktderivat) waren jedoch nicht erfolgreich. Letztlich wurde eine Aufreinigung des ungeschützten Rohprodukts nach einer beschriebenen Methode mittels Kugelrohrdestillation untersucht, wobei die gewünschte, niedrig-schmelzende Verbindung **73** ($T_{\text{Schm.}} = 19\text{-}21\text{ }^{\circ}\text{C}$) in hoher Reinheit gewonnen wurde.²⁶⁸

Als dritter Katalysator wurde eine Benzyl-substituierte Ethylendiaminstruktur **77** ausgehend vom L-Phenylalaninmethylester aufgebaut (Schema 4-15c). Nach einer effizienten Schützung desamins **74** durch die Boc-Gruppe (88 % Ausbeute), wurde der Ester **75** durch die Reduktion mit NaBH_4 zum Alkohol reduziert. Für die geplante Substitutionsreaktion der Hydroxyfunktion durch ein sekundäres Amin, war die Umwandlung in eine gute Abgangsgruppe erforderlich. Hierfür wurde entsprechend der Literatur die Mesylgruppe durch Reaktion mit Methansulfonylchlorid eingeführt.²⁶⁹ Der kombinierte Syntheseschritt verlief effizient und ergab 99 % des mesylierten Produkts **76**. Der Umsatz des nachfolgenden Substitutionsschrittes war von der Sterik des sekundärenamins abhängig. Während ein Piperidinrest mit 21 % Ausbeute eingeführt wurde (Verbindung **77**), war mit dem sperrigeren Diisopropylamin nach drei Tagen unter den gleichen Bedingungen kein Umsatz festzustellen. Während der Entschützung mit HCl in Methanol fand eine partielle, intramolekulare Substitution des Piperidins durch das Carbamat statt. Es ist nicht gelungen das Oxazolidin **78** vom Produkt abzutrennen (Schema 4-16). Katalysator **77** wurde dennoch mit 60%-iger Reinheit für die Katalysen verwendet, da davon ausgegangen wurde, dass das Nebenprodukt keine katalytischen Fähigkeiten besitzt. Das Nebenprodukt wies keine Aminfunktion für die Aktivierung von Aldehyden auf.



Schema 4-16: Überblick über die Reaktionsprodukte der Entschützung von **76**.

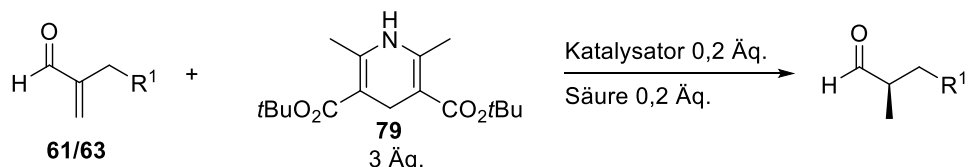
Die synthetisierten Katalysatoren **70**, **73** und **77** wurden in der Reduktionsreaktion von 1,3-ungesättigten Aldehyden eingesetzt (Tabelle 4-5). Als Reduktionsmittel wurde das *tert*-Butylderivat des Hantzsch Esters **79** benutzt, welches in der Arbeit von MACMILLAN zu einer deutlichen Steigerung des Enantiomerenüberschusses im Vergleich zum Ethylester-Analogen beigetragen hat.²⁵⁵ Weiterhin wurden katalytische Mengen verschiedener organischer Säuren getestet (Tabelle 4-5), die in der Additionsreaktion zur Protonierung des Übergangszustandes benötigt wurden.²⁶⁶

Die Trennung der Enantiomere erfolgte mittels chiraler Gaschromatografie der mit Diethylether verdünnten Reaktionsmischung. Dabei wurde unter den als am besten erachteten Messbedingungen festgestellt, dass eine Signalüberlappung zwischen dem zuletzt eluierten Produktenantiomer und dem Eduktaldehyd auftritt. Um die Methode dennoch zur Bestimmung des *ee*-Wertes anwenden zu können, wurde zur Differenzierung der Aldehyde der GCMS-SIM-Modus bei $m/z = 86$ verwendet. Durch diese Methode konnte das Signal der Produktspezies isoliert werden. Für die

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

Ausbeutebestimmung wurde eine $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der rohen Reaktionsmischung in CDCl_3 durchgeführt. Die Umsätze wurden aus dem Integralvergleich der Aldehyd-Signale des Produkts und des Edukts bestimmt. In Tabelle 4-5 sind die Ergebnisse der Reduktionsstudie mit primären chiralen Aminen zusammengefasst.

Tabelle 4-5: Optimierungsstudien der organokatalytischen Reduktion α,β -ungesättigter Aldehyde in Gegenwart des Hantzsch Esters **79** mit verschiedenen Organokatalysatoren **70**, **73** und **77**. [a] Ausbeute durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse und ee -Werte durch chirale GC-MS-Analyse bestimmt. 2-NBS: 2-Nitrobenzoesäure; HFIP: Hexafluorisopropanol.



Ansatz	Katalysator	R ¹	Säure	Reaktionsbedingungen	Ausbeute, ee [%] ^a
1	70	CH ₃	-	DCM, RT, 72 h	24, 12
2	70	CH ₃	HFIP	DCM, RT, 72 h	13, 10
3	70	CH ₃	TFA	DCM, RT, 72 h	100, rac
4	70	CH ₃	2-NBS	DCM, RT, 72 h	91, 3
5	70	Et	TFA	DCM, RT, 72 h	100, rac
6	73	CH ₃	-	DCM, RT, 72 h	27, 2
7	73	CH ₃	TFA	DCM, RT, 72 h	54, rac
8	73	CH ₃	2-NBS	DCM, RT, 72 h	100, rac
9	73	CH ₃	PhCOOH	DCM, RT, 72 h	100, rac
10	77	CH ₃	-	DCM, RT, 72 h	6, 11
11	77	CH ₃	HFIP	DCM, RT, 72 h	16, 10
12	77	CH ₃	TFA	DCM, RT, 72 h	100, rac
13	77	CH ₃	2-NBS	DCM, RT, 72 h	100, rac
14	77	Et	TFA	DCM, RT, 72 h	82, rac

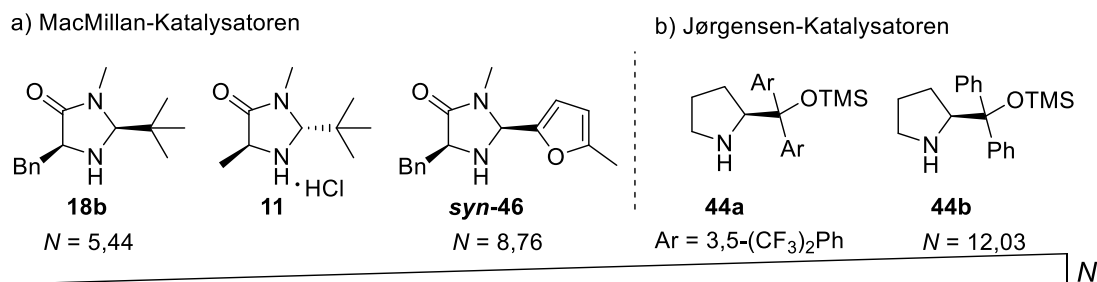
Mit TFA, 2-Nitrobenzoesäure und Benzoesäure wurden quantitative Ausbeuten eines racemischen Produktgemisches des 2-Methylbutanals bzw. 2-Methylpentanals erhalten. Die höchsten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 12 % ee (Ansatz 1) wurden dagegen in Abwesenheit von Säuren erzielt. Anhand dieses Resultats kann geschlossen werden, dass starke Säuren entweder den diastereotopen Übergangszustand destabilisieren oder eine Racemisierung des Produkts herbeiführen. Die Zugabe des schwach sauren und sperrigen Hexafluorisopropanols (HFIP) anstelle der Carbonsäure resultierte nicht im Verlust der Stereoinformation, jedoch trat auch keine katalytische Wirkung ein (Ansatz 2). Die beobachteten geringen ee -Werte spiegeln die Abwesenheit der Stereokontrolle wieder, möglicherweise aufgrund der offenen und freitrotierenden Katalysatorstrukturen.

4.3.2.2.2 Katalysen mit chiralen sekundären Aminen

Aufgrund der starren zyklischen Struktur von literaturbekannten MacMillan- und Jørgensen-Katalysatoren wurden sie, verglichen mit eingesetzten Katalysatorstrukturen aus dem vorangegangenen Kapitel, als vielversprechende Kandidaten für eine effektive chirale Induktion empfunden (Schema 4-17). Zudem wurde eine hohe katalytische Aktivität beider Katalysatorsysteme

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

erwartet, da sie gemäß den zahlreichen Literaturbeispielen effizient in der LUMO- bzw. HOMO-Aktivierung von Aldehyden sind (vgl. Kapitel 4.1.4).

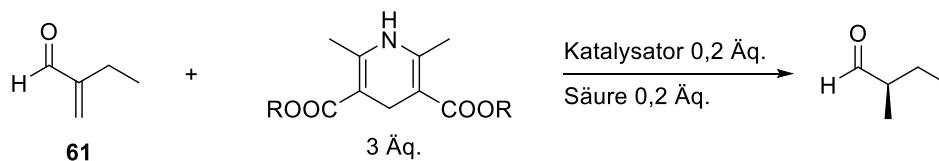


Schema 4-17: Übersicht zu den in der asymmetrischen Reduktion verwendeten a) MacMillan- und b) Jørgensen-Katalysatoren, geordnet nach zunehmender Nukleophilie gemäß der Mayr-Skala. In Anlehnung an [236].

In den ersten Ansätzen wurden die gängigen, alkyl-substituierte MacMillan-Katalysatoren **18b** und **11** verwendet, wobei die Reaktionen sowohl mit als auch ohne Zusatz von TFA durchgeführt wurden (Tabelle 4-6). Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei 0 °C in Chloroform wurde kein Umsatz detektiert (Ansatz 1). Durch Anpassung von Reaktionsbedingungen auf Raumtemperatur und mit DMF als Lösungsmittel wurde eine Ausbeute von 14 % des racemischen Aldehyds erhalten (Ansatz 3). Eine Kontrollreaktion mit TFA ohne Zugabe von MacMillan-Katalysatoren (Ansatz 4) resultierte in einer höheren Ausbeute von 20 %, was darauf hindeutete, dass der Katalysator **18b** vermutlich als Base wirkte und nicht zur Aldehydaktivierung beitrug. In Abwesenheit der Carbonsäure bzw. in Gegenwart des HFIP fand keine Reaktion statt (Ansatz 2). Aus den vorliegenden Ergebnissen wurde geschlossen, dass die Nukleophilie der verwendeten MacMillan-Katalysatoren für die Bildung des Iminiumions mit dem Enal nicht ausreichend war. In weiteren Ansätzen 6-8 wurde deshalb das stärker nukleophile Furanyl-Derivat *syn-46* untersucht. Mit TFA-Zusatz in DCM wurde bei Raumtemperatur ein vergleichbares Resultat des racemischen Produkts von 16 % Ausbeute erreicht. Eine erhöhte Enantioselektivität von 12 % wurde bei dem Ansatz 7 mit TFA in Diethylether ermittelt. Beim vollständigen Verzicht auf die stark azide Säure blieb die Reduktion jedoch aus. Das beste Resultat mit 30 % Ausbeute und 36 % *ee* wurde mit einer Kombination aus HFIP und 2-Nitrobenzoesäure in Dibutylether bei 50 °C erzielt, womit das Potential von MacMillan-Katalysatoren ausgeschöpft war. Die nächsten Versuche konzentrierten sich auf den reaktiveren Jørgensen-Katalysator **44b** mit einem *N*-Parameter von 12,03.²³⁶ In der Tat wurden höhere Umsätze unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen sowie eine Reduktion in Gegenwart von HFIP als Protonendonator mit 35 % Ausbeute und 67 % *ee* erreicht (Ansatz 9). Eine weitere Steigerung der Ausbeute und des Enantiomerenüberschusses wurde durch Einführung des *tert*-Butyl-Hantzsch Esters **79** erreicht. Im Rahmen der Optimierungsstudien ist es durch Variation der Säurekonzentration, sowie durch die Verringerung der Temperatur auf 0 °C gelungen, einen *ee*-Wert von 83 % (38 % Ausbeute) bzw. 73 % *ee* (63 % Ausbeute) zu erzielen (Ansätze 10, 11). Eine weitere Temperaturerniedrigung auf -10 °C hatte keinen Effekt auf die Enantioselektivität, jedoch wurde der Einsatz höherer Mengen an HFIP (1 Äq.) zur Umsatzsteigerung möglich. Trotz der geringen Azidität des HFIP wurde eine deutliche Abnahme des *ee*-Wertes mit der zunehmenden molaren Menge (0,5-2 Äq.) des Alkohols detektiert (Ansätze 11-13). Folglich musste hinsichtlich der Menge des HFIP ein Kompromiss eingegangen werden, um eine gute Ausbeute und einen zufriedenstellenden Enantiomerenüberschuss des Produkts zu erreichen.

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

Tabelle 4-6: Optimierungsstudien der organokatalytischen Reduktion des 2-Ethylacroleins in Gegenwart prominenter Organokatalysatoren nach MACMILLAN und JØRGENSEN. [a] Ausbeute durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse und *ee*-Werte durch chirale GC-MS-Analyse bestimmt. 2-NBS: 2-Nitrobenzoesäure; HFIP: Hexafluorisopropanol.

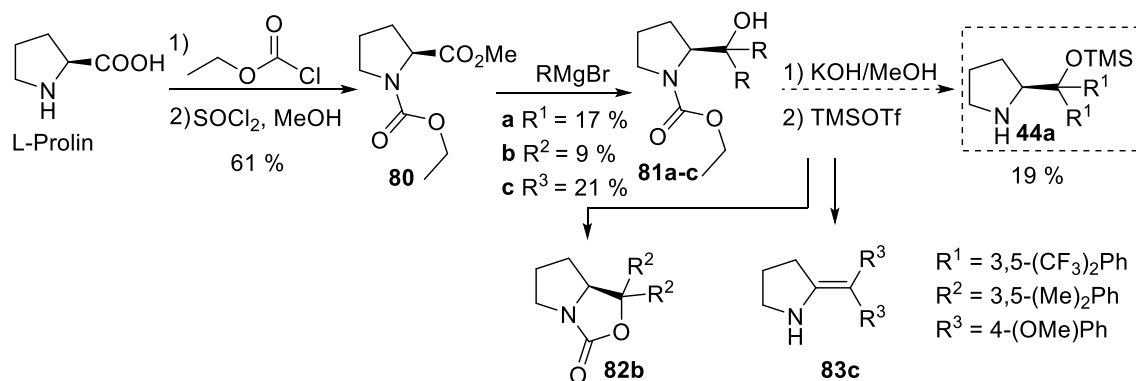


Ansatz	Katalysator	R	Säure	Reaktionsbedingungen	Ausbeute, <i>ee</i> [%] ^a
1	11 od. 18b	Et	TFA	CHCl_3 , 0 °C, 24 h	-
2	11 od. 18b	Et	-	CHCl_3 , 0 °C, 24 h	-
3	18b	Et	TFA	DMF, RT, 24 h	14, rac
4	-	Et	TFA	DMF, RT, 72 h	20, rac
5	18b	Et	HFIP	DMF, RT, 24 h	-
6	syn-46	Et	TFA	DCM, RT, 24 h	16, rac
7	syn-46	Et	TFA	Et_2O , RT, 24 h	14, 12
8	syn-46	Et	HFIP, 2-NBS	Bu_2O , 50 °C, 24 h	30, 36
9	44b	Et	HFIP	DCM, 50 °C, 24 h	35, 67
10	44b	<i>t</i> Bu	HFIP (1 Äq.)	DCM, 0 °C, 72 h	63, 73
11	44b	<i>t</i> Bu	HFIP (0,5 Äq.)	DCM, 0 °C, 48 h	38, 83
12	44b	<i>t</i> Bu	HFIP (1 Äq.)	DCM, -10 °C, 48 h	45, 83
13	44b	<i>t</i> Bu	HFIP (2 Äq.)	DCM, 0 °C, 72 h	61, 65

Weiterhin wurde spekuliert, dass eine Erhöhung der Elektronendichte an den Phenylringen des Katalysators (vergleiche **44a** mit **44b**) in einer Nucleophilsteigerung resultiert. Dieser Faktor wurde als entscheidend angesehen, um eine Zunahme der Ausbeute bei konstanter Stereokontrolle zu erreichen. Vor diesem Hintergrund wurde eine vierstufige Synthese des bis-*p*-Methoxy-substituierten Jørgensen-Katalysators ausgehend von L-Prolinmethylester durchgeführt (Schema 4-18). Die Route war an die Originalvorschrift von JØRGENSEN angelehnt und beinhaltete die Schützung der Aminogruppe durch die Ethyloxycarbonyl-Gruppe, die zweifache Grignard-Reaktion am Ester, Trimethylsilylierung und letztlich die Entschützung. Bedauerlicherweise fand während der Trimethylsilylierung eine Dehydratisierung unter Beteiligung des chiralen Zentrums statt, wobei Verbindung **83c** erhalten wurde. Es kam zum Verlust der Stereoinformation der Verbindung, weshalb auf Katalyseversuche mit **83c** verzichtet wurde.

Bei der analogen Synthese des sperrigen 3,5-Dimethylphenyl-Derivats wurde im Schritt der Entschützung mit KOH in Methanol zusätzlich zum gewünschten Produkt das Vorliegen der Carbaminsäure **82b** festgestellt. Entgegen der meist instabilen Natur solcher Säuren, blieben die Versuche zur Decarboxylierung unter basischen Bedingungen bei erhöhter Temperatur (Zugabe von Überschüssen an KOH in MeOH unter Reflux) oder im sauren Milieu (Zugabe von 2 M HCl in Dioxan) erfolglos. Die Bildung des Nebenprodukts hätte bei Verwendung anderer, nicht Carbamat-basierter Schutzgruppen, wie z. B. Benzylgruppe, vermieden werden können.

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden



Schema 4-18: Strategie zur Darstellung sterisch anspruchsvoller und nukleophiler Jørgensen-Katalysatoren ausgehend von L-Prolin angelehnt an die Synthese aus [228a].

Erfolgreich verlief hingegen die Synthese des optisch reinen Bis-3,5-(trifluormethyl)-Derivats **44a**, bei dem aufgrund der Raumerfüllung und der stark elektronenziehenden Substituenten eine verminderte Nucleophilie erwartet wurde.

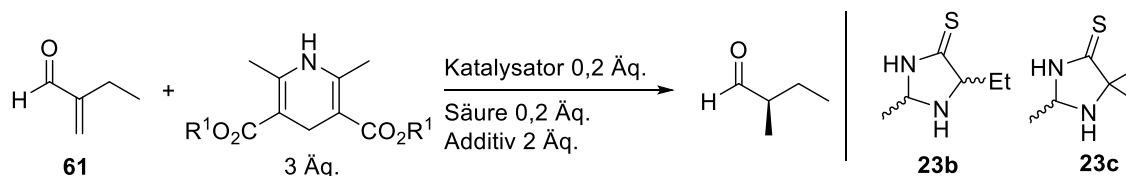
Im Folgenden wurde der Katalysator **44a** in der Reduktion von 2-Ethylacrolein eingesetzt (Tabelle 4-7). Während bei Raumtemperatur und in Gegenwart des Di-*tert*Butyl-Hantzsch-Esters nur geringe Umsätze von < 5 % verzeichnet wurden, zeigte **44a** eine gute katalytische Aktivität (35 % Ausbeute, 67 %*ee*) bei 50 °C mit dem Diethyl-Hantzsch Ester und HFIP (Ansatz 2). Auch bei diesem System waren die Optimierungsmöglichkeiten begrenzt, da gegenläufige Faktoren zur Enantioselektivitäts- oder zur Ausbeutesteigerung beitrugen.

Im nächsten Versuch wurde durch Einsatz von L-Prolin untersucht, ob Wasserstoffbrücken eine Rolle innerhalb der chiralen Induktion einnehmen (Ansatz 5). Es wurde vermutet, dass die freie Carbonsäure der Aminosäure an der Fixierung des Protons teilhat und so zur erhöhten Stereokontrolle beitragen würde (Tabelle 4-7). Entgegen den Erwartungen ergab die Produktanalyse eine deutliche Reduktion des Enantioüberschusses auf 12 %*ee* bei 71 % Ausbeute. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass die Übertragung der Stereoinformation in der vorliegenden Reduktion maßgeblich von sterischen und nicht von attraktiven Wechselwirkungen bestimmt wird.

Die Einführung von verwandten, präbiotisch plausiblen Imidazolidin-4-thionen **23** (vgl. Kapitel 2.3.3) versprach basierend auf den höheren *N*-Parametern eine effizientere Reaktion (Tabelle 4-7).²⁷⁰ Zunächst wurde dem Reaktionsgemisch mit **23b** 2,6-Lutidin als weiteres Additiv zugesetzt, da die Base in früheren Untersuchungen die Iminiumbildung erleichterte.²⁷⁰ In Vergleichsexperimenten wurde eine erniedrigte Ausbeute in Gegenwart des 2,6-Lutidins festgestellt (Ansatz 6), weshalb die Verbindung in folgenden Ansätzen weggelassen wurde. Der Umsatz konnte in Gegenwart von TFA durch eine Temperaturerhöhung auf 50 °C und längere Reaktionszeiten von 3 Tagen auf 46 % erhöht werden (Ansatz 8). Strukturelle Veränderungen des Katalysators unter diesen Reaktionsbedingungen konnten mit Hilfe von ¹H-NMR-Kontrollen der Reaktionsmischung über 3 Tage ausgeschlossen werden (nicht gezeigt). Anschließend wurden die einzelnen Isomere von **23b** nach der chiralen, präparativen HPLC-Methode von A. C. Closs aufgetrennt.¹⁰³ Bei Einsatz optisch reiner Katalysatoren *cis*-**23c** bzw. *trans*-**23b** fand keine chirale Induktion statt und es wurde kein Aktivitätsunterschied zwischen den Konfigurationsisomeren beobachtet (Ansätze 12, 15). Für beide Katalysatoren *cis*-**23b** und *trans*-**23b** wurde eine Ausbeutesteigerung bei Zusatz von 2-Nitrobenzoesäure auf 83 bzw. 84 % verzeichnet, wobei ebenfalls racemische Produkte gebildet wurden (Ansätze 11, 14). Vergleichbare Resultate wurden in Gegenwart von TFA mit dem optisch reinen Konstitutionsisomer **23c** erhalten, das zuvor nach dem gleichen HPLC-Verfahren gewonnen wurde (Ansätze 16, 17).¹⁰³ Zusammenfassend wurde in der untersuchten α -Methylierung von Propanal eine hohe katalytische Aktivität der getesteten Imidazolidin-4-thione in Kombination mit der 2-Nitrobenzoesäure nachgewiesen,

die sich in der hohen Produktbildung kennzeichnete. Hingegen wurde in keinem Ansatz mit **23b** oder **23c** ein Enantiomerenüberschuss des Produktaldehyds beobachtet. Eine Ursache für die abwesende Enantiokontrolle könnten störende, destabilisierende Wechselwirkungen mit der starken Säure im Übergangszustand des stereoselektiven Schritts sein.

Tabelle 4-7: Optimierungsansätze der 2-Ethylacrolein-Reduktion mit dem Katalysator **44a**, L-Prolin sowie den präbiotisch plausiblen Imidazolin-4-thionen **23b** und **23c**. [a] Ausbeute durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse und *ee*-Werte durch chirale GC-MS-Analyse bestimmt. [b] Optisch reine Katalysatoren. 2-NBS: 2-Nitrobenzoesäure; HFIP: Hexafluorisopropanol.



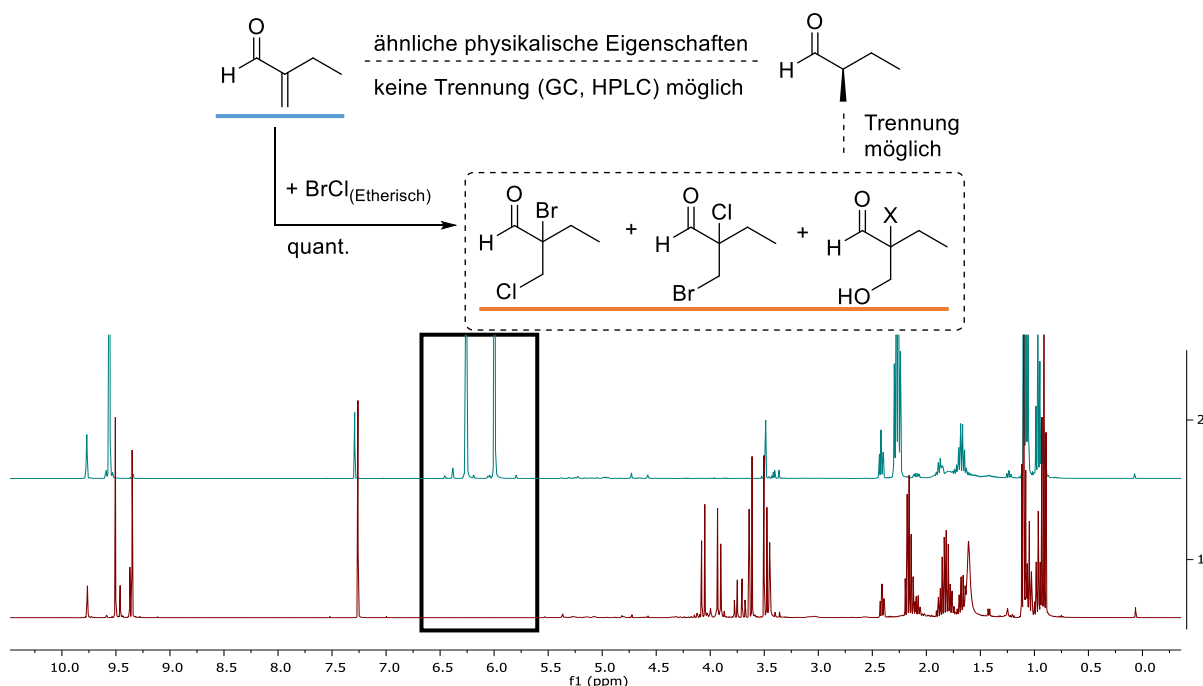
Ansatz	Katalysator	R ¹	Säure/Additiv	Reaktionsbedingungen	Ausbeute, <i>ee</i> [%] ^a
1	44a	<i>t</i> Bu	-	DCM, 50 °C, 24 h	4, 86
2	44a	Et	HFIP	DCM, 50 °C, 48 h	35, 67
3	44a	Et	TFA	DCM, 50 °C, 48 h	22, 3
4	44a	Et	2-NBS	DCM, 50 °C, 24 h	46, 11
5	L-Prolin	Et	HFIP	DCM, RT, 48 h	71, 12
6	23b-cis, trans	<i>t</i> Bu	TFA, 2,6-Lutidin	DCM, RT, 72 h	17, rac
7	23b-cis, trans	<i>t</i> Bu	TFA	DCM, RT, 24 h	30, rac
8	23b-cis, trans	<i>t</i> Bu	TFA	DCM, 50 °C, 72 h	46, rac
9	23b-cis, trans	<i>t</i> Bu	-	DCM, 50 °C, 72 h	25, rac
10	<i>cis</i> - 23b^b	<i>t</i> Bu	HFIP	DCM, 50 °C, 72 h	36, rac
11	<i>cis</i> - 23b^b	<i>t</i> Bu	2-NBS	DCM, 50 °C, 72 h	83, rac
12	<i>cis</i> - 23b^b	<i>t</i> Bu	TFA	DCM, 50 °C, 72 h	47, rac
13	<i>trans</i> - 23b^b	<i>t</i> Bu	HFIP	DCM, 50 °C, 72 h	39, rac
14	<i>trans</i> - 23b^b	<i>t</i> Bu	2-NBS	DCM, 50 °C, 72 h	84, rac
15	<i>trans</i> - 23b^b	<i>t</i> Bu	TFA	DCM, 50 °C, 72 h	50, rac
16	23c^b	<i>t</i> Bu	TFA	DCM, 50 °C, 72 h	46, rac
17	23c^b	<i>t</i> Bu	TFA	DCM, RT, 72 h	13, rac

4.3.2.2.3 Methode zur Auftrennung des Edukt-Produkt-Gemisches

Die ähnliche Struktur und Größe des reduzierten Aldehyds und des entsprechenden ungesättigten Edukts stellten eine Schwierigkeit bei der Auftrennung durch gängige Chromatographiemethoden dar. Die Überlagerung der Signale bei der Gaschromatografie verdeutlichte die Problematik (vgl. Kapitel 6.4.5.6). Als eine Alternative wurde nach einer Edukt-spezifischen Derivatisierungsstrategie gesucht, welche einen wesentlichen Unterschied in den physikalisch-chemischen Eigenschaften beider Verbindungen zur Folge hätte. Der maßgebliche Strukturunterschied zwischen den Aldehyden besteht in der konjugierten Doppelbindung des Edukts, welche einen Angriffspunkt für Nukleophile darstellt. Als geeignete Reagenzien sind u. a. Michael-Donoren denkbar, die selektiv der 4-Position des

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

ungesättigten Aldehyds angreifen würden. Unter den basischen Bedingungen dieser Reaktion wurde allerdings ein unvollständiger Umsatz durch die langsame Gleichgewichtseinstellung sowie Nebenreaktionen wie die Aldolreaktion des Produktaldehyds vermutet. Eine Alternative wurde im Einsatz einer Bromchlorid-Lösung gesehen, welche von SCHULEK zur Gehaltbestimmung von ungesättigten Aldehyden in der analytischen Chemie eingesetzt wurde, wobei verschiedene Halogenierungsprodukte des Acroleinsubstrats erhalten wurden.²⁷¹ Die Lösung wurde *in situ* durch Ansäuern einer wässrigen KBr/KBrO₃-Lösung erhalten. Als Vorteile wurden die hohe Reaktivität und Chemoselektivität des Bromchlorids mit nukleophilen Doppelbindungen gesehen. Tatsächlich fand eine durch ¹H-NMR-Spektroskopie verifizierbare, sofortige Addition der Halogene an die Doppelbindung statt, während die Carbonylfunktion intakt blieb (Schema 4-19). Im Spektrum wurden vier neue Signale detektiert, die den möglichen Konstitutionsisomeren sowie den Hydrolyseprodukten zugeschrieben werden können. Die Zugabe der BrCl-Lösung zu der fertigen Reaktionsmischung resultierte ebenfalls in der gewünschten Reaktion mit dem Edukt, was durch die Übereinstimmung des FID- mit dem SIM-Chromatogramm bestätigt wurde. Zuvor lag im FID-Chromatogramm eine Überlappung des Edukt-Peaks mit einem der beiden Produkt-Peaks vor, die nach Behandlung der rohen Reaktionsmischung mit dem Halogenierungsreagenz nicht mehr beobachtet wurde. Der auf diese Weise ermittelte Enantiomerenüberschuss stimmte mit dem *ee*-Wert überein, der nach der zuvor verwendeten SIM-Methode ermittelt wurde, was die Anwendbarkeit der vorgestellten Methode bestätigte.



Schema 4-19: Problem der Aufreinigung des Edukt/Produkt-Gemisches einer Reduktionsreaktion von 2-Ethylacrolein, sowie der Lösungsansatz einer selektiven Addition des Interhalogenids BrCl an die C-C-Doppelbindung des Edukts nach der Methode von SCHULEK (oben).²⁷¹ Überlagerte ¹H-NMR-Spektren des reinen 2-Ethylacroleins in CDCl₃ (oben) und der Mischung nach unmittelbarer Zugabe des BrCl in Et₂O (unten). Die Signale der Alkenprotonen des 2-Ethylacroleins sind schwarz umrandet. X steht für Cl, Br.

4.4 Zusammenfassung

Der erste Teil dieses Kapitels beschreibt die Entwicklung von chiralen, Thiazolidin-basierten Carbenvorstufen **47-49** ausgehend von L-Cysteinderivaten. Die Modellsysteme unterscheiden sich an den Funktionalitäten der 2-Position, die so gewählt wurden, dass sie unter thermolytischen, reduktiven oder basischen Bedingungen abspaltbar sind, um Carbene zu generieren. In diesem Zusammenhang wurde auch das Potential dieses Carbenmotivs **50** in der asymmetrischen Umpolungsreaktion von Benzaldehyd als gesättigtes, präbiotisch plausibles Analogon für das natürlich vorkommende Thiazolium-Ylid evaluiert.

Zur Einführung thermolabiler Gruppen wurde versucht das *N*-alkylierte L-Cysteinmethylester **51** mit mehrfach halogenierten Aldehyden zu zyklisieren, um gesättigte Thiazolidine **47** als potentielle Carbenvorläufer zu erhalten. Im ersten Schritt der reduktiven Aminierung wurden in Gegenwart von NaBH₄ hohe Ausbeuten von > 70 % der *N*-derivatisierten L-Cysteinmethylester **51a,b** erzielt. Die anschließende Zyklisierung mit Chloral bzw. Perfluorbenzaldehyd begünstigte Nebenreaktionen wie die Polymerisation des Aldehyds und ergab mit dem fluorierten Substrat 32 % des Carbenvorläufers **47e**. Bei Umkehrung der zweistufigen Reaktionssequenz (Ringschluss gefolgt von reduktiver Aminierung) wurde der Umsatz des Ringschlusses gesteigert, jedoch scheiterte die nachfolgende *N*-Alkylierung mit sterisch anspruchsvollen Gruppen. Dagegen wurde das *N*-methylierte Produkt **47f** in einer guten Gesamtausbeute von 55 % isoliert. In folgenden Versuchen zur thermolytischen α -Eliminierung des neutralen Perfluorbenzols von **47e** und **47f** bei 146 °C, in Gegenwart des Benzaldehyds als das Umpolungssubstrat erwiesen sich die Carbenvorläufer allerdings als den Reaktionsbedingungen gegenüber stabil.

Als strukturell verwandt, jedoch dem Prinzip einer basenkatalysierten α -Eliminierung folgend, wurden 2-Carboxylat-funktionalisierte Thiazolinsalze **48** als attraktive Carbenvorläufer erachtet. Es wurde die Reaktionssequenz bestehend aus einer Zyklisierungsreaktion mit stabilen C₁-Synthonen wie das Triethylorthoformiat, anschließender *N*-Alkylierung und Decarboxylierung untersucht. Während bei der Ringschlussreaktion das gewünschte Thiazolidinprodukt **54a** in 38 % Ausbeute isoliert wurde, fand kein Umsatz bei der *N*-Alkylierung mit Iodalkanen statt. Die Änderung der Reaktionsabfolge, mit einer vorgezogenen reduktiven Aminierung des Cysteins und dem darauffolgenden Ringschluss (Variante B), stellte keine Lösungsalternative dar. Die Reaktivität von sekundären Aminen erwies sich in den untersuchten Zyklisierungen als unzureichend.

Als weitere, vielversprechende Darstellungsmethode von Carbenen wurde die reduktive Entschwefelung von Thiazolidinthionen **49** untersucht. Die Synthese des letztgenannten Gerüsts beruhte auf dem Ringschluss mit CDI, der *N*-Alkylierung sowie der anschließenden Thionierung des Heterozyklus zum Dithiocarbamat. Der erste Reaktionsschritt wurde in einer hohen Ausbeute von 63 % realisiert. Für die folgende Substitution am Stickstoff war lediglich das primäre 4-Methoxybenzylchlorid in einer Finkelstein-artigen Reaktion zugänglich (**59e** in 67 % Ausbeute). Schließlich wurde die isolierte Verbindung in Gegenwart des Lawessons-Reagenzes in 60 % Ausbeute zum entsprechenden Thiazolidinthion **49e** umgesetzt. Im Hinblick auf die Carbenbildung wurde die Katalyse des Benzaldehyds nach *in situ* Reduktion mit Kalium ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt. Es wurden weder Hinweise auf das Vorliegen des Carbens bzw. der dimerisierten Spezies, noch Spuren des Benzoinprodukts detektiert. Die Resultate verdeutlichen die Schwierigkeit bei der Übertragung der bei Thiazolium- und Imidazoliumsalzen angewendeter Methoden zur Herstellung langlebiger Carbene auf die gesättigten Thiazolidinanaloga. Vermutlich sind sowohl strukturelle Effekte wie die sterische Abschirmung durch *N*-Substituenten als auch elektronische Faktoren der Reste am Heterozyklus ursächlich für die mangelnde Stabilität der gewünschten Carbenstrukturen.

4 Organokatalytische Strategie zur Umpolung und α -Methylierung von Aldehyden

Im zweiten Teil dieses Kapitels wurde ein organokatalytischer Ansatz zur asymmetrischen α -Methylierung von linearen Aldehyden vorgestellt, welcher das Entstehen von chiralen, verzweigten Aldehyden als Vorläufermoleküle von präbiotischen Metaboliten plausibilisiert. Es wurde eine zweistufige Reaktionssequenz ausgearbeitet, welche in die achirale α -Methylierung von linearen Aldehyden und die selektive Hydrierung der resultierenden C-C Doppelbindung unterteilt war. Im ersten Schritt wurde die literaturbekannte Methode zur Darstellung des α,β -ungesättigten Zwischenprodukts aus Butanal und Formaldehyd auf weitere lineare Aldehyde ausgeweitet. Durch Einsatz katalytischer Mengen der Essigsäure (6 mol%) und des sekundärenamins (6 mol%), sowie durch Verwendung primitiver Substrate war diese Umsetzung mit dem präbiotischen Szenario vereinbar. Der zweite Schritt basierte auf der organokatalytischen LUMO-Aktivierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit chiralen Aminen für die asymmetrische Reduktion durch einen Hantzsch-Ester. Mit literaturbekannten primären Diethylenaminderivaten **70**, **73** und **77** wurden quantitative Umsätze bei Zugabe starker organischer Säuren verzeichnet, während keine Enantiomerenüberschüsse erzielt werden konnten. Bei Verzicht auf azide Reagenzien wurde eine herabgesetzte Ausbeute auf < 25 % bei maximal 12 %*ee* des verzweigten Aldehyds detektiert. Alle Ansätze mit optisch reinen, präbiotisch plausiblen Imidazolidin-4-thionen **23b** und **23c** ergaben racemische Aldehydgemische. Trotz fehlender Enantioselektivität wurde die katalytische Aktivität der Verbindungen **23** in der α -Methylierung nachgewiesen und damit eine auf der frühzeitlichen Erde mögliche Reaktionssequenz zur Steigerung der Komplexität des primitiven Rohmaterials aufgezeigt. Eine verstärkte Enantiokontrolle wurde durch Einsatz prominenter Vertreter der MacMillan- oder Jørgensenkatalysatoren erreicht, mit dem höchsten erzielten *ee*-Wert von 83 % bei 45 % Ausbeute (**44b**). Die effektive sterische Abschirmung des Stickstoffs sowie die Absenkung der Reaktionstemperatur auf 0 °C begünstigten die Enantioselektivität, verringerten aber die katalytische Aktivität. Innerhalb der Optimierungsstudien wurde bemerkt, dass Selektivität und Aktivität durch Veränderungen der Katalyseparameter gegenläufig beeinflusst werden. Das erzielte Resultat mit Katalysator **44b** kommt daher dem kombinierten Optimum beider Reaktionsparameter nahe und bestätigt die Wirksamkeit der asymmetrischen Iminiumaktivierung in der vorliegenden Hydridübertragungsreaktion.

Mit der Methode zur selektiven Addition des BrCl-Reagenzes an die C-C Doppelbindung des Edukts wurde schließlich ein Verfahren zur GC-Auftrennung des Edukt-Produktgemisches gefunden, welches eine zuverlässige Analyse des Reaktionsgemisches zulässt.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Dissertation wurde die Synthese von chiralen, präbiotisch plausiblen Katalysatorsystemen zur Aktivierung von Aldehyden aufgezeigt. Durch die Eingliederung von Aldehyden in die Gerüststruktur dieser Katalysatoren wurde das Potential eines fortwährenden Wandels des Systems geschaffen. Stabilitäts- und Aktivitätsstudien von Katalysatoren verschiedener Generationen wurden durchgeführt, um mögliche Selektionsprozesse aufzuzeigen. Letztlich wurde zur Vervollständigung des ersten, molekularen Evolutionszyklus eine organokatalytische Reaktion entwickelt, die durch gezielte Modifikation von Aldehyden eine Brücke zwischen den beiden Katalysatorgenerationen schlagen sollte (vgl. Abb. 5-1a).

Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der mechanistischen Untersuchung einer metallfreien, lichtinduzierten α -Alkylierung von Aldehyden in Gegenwart von chiralen Organokatalysatoren, sowie auf der Ausweitung des Substratspektrums auf weitere Nucleophile.

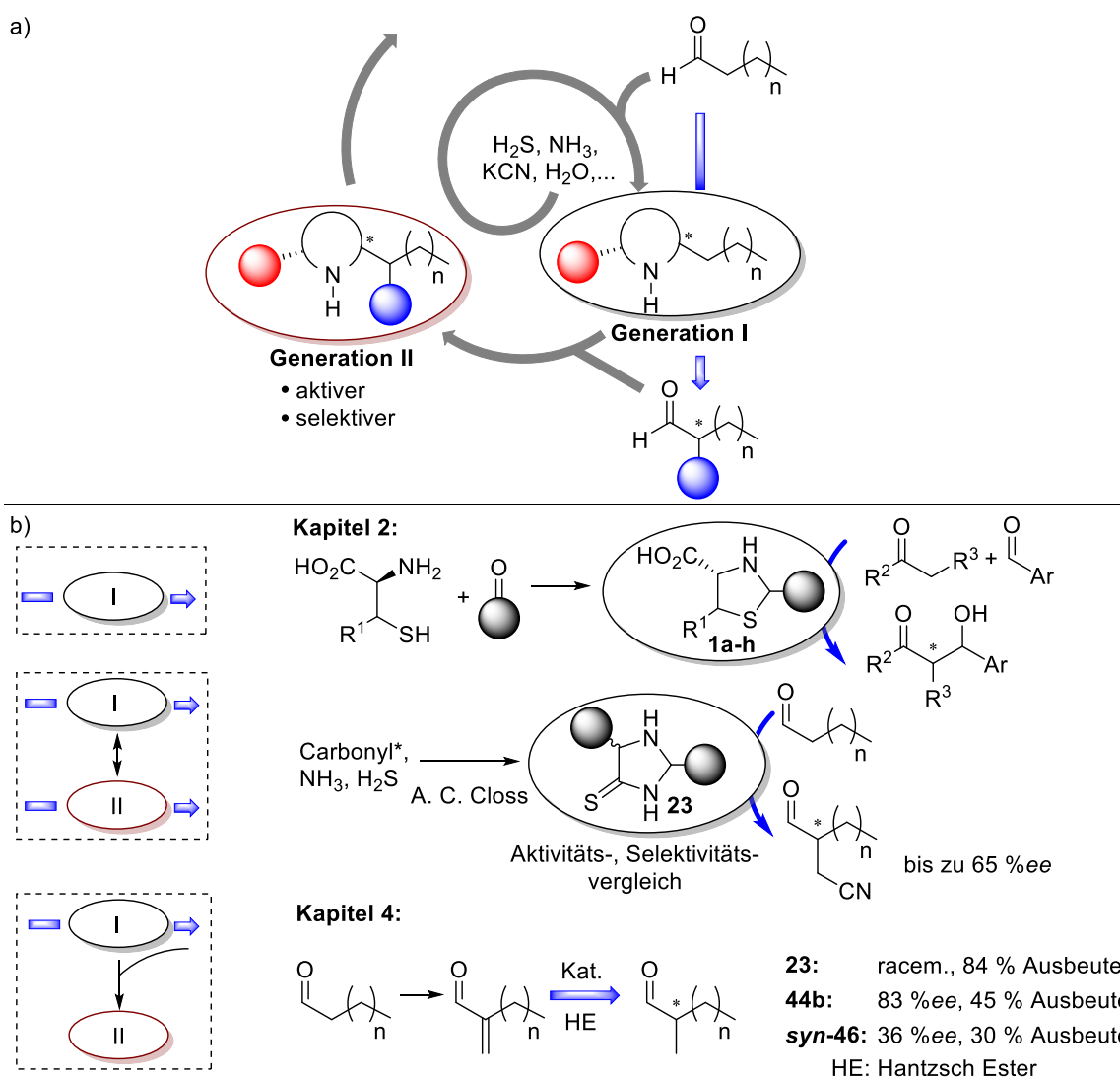


Abbildung 5-1: Modellhafte Darstellung der Amplifizierungsspirale von präbiotisch plausiblen Katalysatorformeln (a), sowie der in Kapitel 2 und 4 untersuchten Teilschritte (b). * lineare Aldehyde führen zur Generation I, α -verzweigte Aldehyde zur Generation II

Das zweite Kapitel behandelt die Darstellung sowie die Untersuchungen zur Enantioselectivität von Thiazolidinderivaten **1** in der asymmetrischen Aldoladdition (Abb. 5-1b). Das Thiazolidinrückgrat, das

aus einer Zyklisierungsreaktion eines 2-Aminoethanthiol-Derivats mit Carbonylverbindungen hervorgeht, wurde als vielversprechendes und präbiotisch plausibles katalytisches Motiv gewählt. Durch Variation von Substratfunktionalitäten wurden Thiazolidine **1a-g** verschiedener Substitutionsmuster in hohen Ausbeuten von 59-86 % isoliert. Während Ringschlüsse von L-Cysteinderivaten mit asymmetrischen Aldehyden nicht trennbare Diastereomereergemische ergaben, wurde **1g** als optisch reine Verbindung kristallisiert. Die Überführung von **1g** in die katalytisch vielversprechende *trans*-Dicarbonsäurespezies **1h** verlief unter verschiedenen Reaktionsbedingungen stets unter Epimerisierung an der 5-Position, was auf die hohe Azidität des geminalen Protons zurückgeführt wurde. Beim Screening der synthetisierten Thiazolidine in der gekreuzten Aldoladdition von aromatischen bzw. aliphatischen Aldehyden mit Aceton, wurden lediglich mit dem literaturbekannten Thiazolidin **1a** Umsätze verzeichnet und von BARBAS III *et al.* beschriebene Enantioselektivitäten reproduziert. Für das zweifach substituierte 5-Carboxythiazolidin **1d** wurde die irreversible Konkurrenzreaktion zum Thiazol-Oxazol-Bizyklus **3** als Ursache für die geringe Ausbeute des Aldolprodukts identifiziert. Zur Unterdrückung der genannten, über die Decarboxylierung verlaufenden Nebenreaktion wurden wässrige Puffer verschiedener pH-Werte zugesetzt. In keinem der Ansätze konnte eine Verschiebung des Aldol/**3**-Verhältnisses zugunsten des Produkts erreicht werden.

Im Anschluss wurde die Studie auf die chiralen substituierten *N*-Methyl-imidazolidinderivate **11**, **16** und **18** ausgeweitet. Aufgrund der guten Katalysatorleistung solcher Systeme in zahlreichen, literaturbekannten Photoredox-Alkylierungen von Aldehyden wurden Imidazolidinone als geeignete Motive für präbiotische Katalysen erachtet. Durch Funktionalisierung von Aldehyden in α -Position wäre der Zugang zu wichtigen Verbindungsklassen wie Aminosäuren und Fettsäuren gelegt. Die Synthese erfolgte in Anlehnung an MACMILLAN *et al.* ausgehend von optisch reinen Aminosäurederivaten und Carbonylverbindungen. Neben der Darstellung vollständig alkylierter Derivate **18a,b** wurden auch schwefelhaltige Gruppen in **16c**, **18c**, **20** und α -Carboxygruppen in **16b,c** eingeführt. Der Reaktivitäts- und Selektivitätsvergleich isolierter Strukturen erfolgte am Beispiel der lichtinduzierten Malonyl-Funktionalisierung von Octanal nach MACMILLAN *et al.*. Alle Derivate zeigten eine katalytische Aktivität, mit 31-51 % isolierter Ausbeute des Katalyseprodukts. Es wurde kein Einfluss des Schwefels in der Seitenkette (**18c**) sowie innerhalb des Thioamid-Rückgrats (**20**) auf die photochemische Aktivierung beobachtet. In Bezug auf die Enantioselektivität wurden sowohl die optisch reinen Katalysatoren **18a-c** als auch die nicht trennbare Diastereomereergemische von **16b** und **20** untersucht. Der höchste Enantiomerenüberschuss von 59%ee wurde mit **18c** erzielt. Mit der Detektion niedriger Enantioselektivitäten des Carboxy-modifizierten Katalysators **16b** (33 %ee) als auch des L-Prolins (30 %ee) wurde zudem die untergeordnete Rolle von Wasserstoffbrücken bei der Stereoinduktion der vorliegenden Photoreaktion verdeutlicht.

Der nächste Abschnitt behandelt das katalytische Potential verwandter Heterozyklen **23**, die aus primitiven Molekülen darstellbar und folglich gut mit dem präbiotischen Szenario vereinbar sind (Abb. 5-1b). Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Plausibilisierung der Rahmenbedingungen der zuvor untersuchten Photokatalyse gelegt. Durch Variation von Reaktionskomponenten und Anpassung der Bestrahlungswellenlänge auf 365 nm bzw. 405 nm konnte eine neuartige und präbiotisch plausible Photoreaktion ohne die Notwendigkeit von externen Photosensibilisatoren etabliert werden. Die optimierte Katalyse tolerierte nicht nur den Einsatz der Strukturen **23**, sondern führte unter Luftatmosphäre zu einer deutlichen Umsatzsteigerung des cyanomethylierten Aldehydprodukts im Vergleich zum MacMillan-Katalysator **11**. Für die Katalysatoren **23c-e**, welche aus dem Aceton hervorgegangen sind, wurden die höchsten Produktausbeuten von bis zu 78 % isoliert. Bei der Gegenüberstellung von Aldehyd-abgeleiteten Katalysatoren **23a,b,f** wurde ein unerwarteter Trend der Produktivitätssteigerung mit Zunahme des Verzweigungsgrades der Seitenkette festgestellt. Gleichzeitig ging aus den Selektivitätsuntersuchungen von A. C. CLOSS zur Bildung dieser Katalysatoren

aus einem Aldehydgemisch hervor, dass die verzweigten Aldehyde bevorzugt in das Katalysatorgerüst eingebaut werden. Die Kombination dieser Erkenntnisse könnte als eine Form der molekularen Selektion interpretiert werden, wobei weiterführende Studien mit einem erweiterten Katalysatorumfang diese Deutung bekräftigen könnten. Für eine Selektion im Sinne der molekularen Evolution wäre eine Katalysatormethode zur Umwandlung linearer Aldehyde in verzweigte, nicht weiter funktionalisierte Aldehyde erforderlich.

Die chirale Produktanalyse der Katalysen mit *trans*- bzw. *cis*-**23b,c** und *trans*-**23f** hat zum einen die effektivere Abschirmung der *trans*- im Vergleich zur *cis*-Konfiguration demonstriert, und zum anderen die Wirksamkeit kleiner Alkylreste bei der Enantiokontrolle verdeutlicht. Durch die Beobachtung der enantiomerenreinen Kristallisation von *trans*-**23b** durch A. C. Closs wurde ferner ein plausibler Mechanismus des Symmetriebruchs auf der primitiven Erde aufgezeigt.

Mit zeitaufgelösten *in situ* NMR-Messungen wurde ein Zugang zum Umsatz-Zeit-Profil der Phototransformation und damit zum Aktivitäts- und Produktivitätsvergleich einzelner Vertreter der Imidazolidin-4-thion-Familie ermöglicht. Interessanterweise korrelierte weder die maximale Ausbeute noch die Anfangsgeschwindigkeit mit dem sterischen Anspruch der Seitenketten. So wurde für den achiralen Katalysator **23e** die beste Performance, durch das Erreichen des Umsatzplateaus von 76 % nach 30 min, ermittelt.

Mit eingehenden Studien zur Aktivität und Produktivität von funktionalisierten, zyklischen Aminen in asymmetrischen α -Alkylierungen von Aldehyden, wurde eine leistungsstarke Katalysatorklasse identifiziert. Die Kombination aus der selektiven Synthese dieser Verbindungen ausgehend von primitiven Ausgangsmolekülen und der katalytischen Selektivität unterstreicht die Plausibilität der Strukturen **23** bei der Teilnahme an primitiven Prozessen zur Komplexitätssteigerung.

Das dritte Kapitel beschäftigt sich mit der mechanistischen Aufklärung der modifizierten, an die präbiotischen Bedingungen angepassten Photoreaktion und beschreibt Strategien zur Identifizierung der photoaktiven Spezies (Abb. 5-2a). Aus Optimierungsstudien des zweiten Kapitels wurde die Erkenntnis gewonnen, dass 2,6-alkylierte Pyridine eine essentielle Rolle innerhalb des Mechanismus einnehmen. Die Analyse der sterischen und elektronischen Effekte von Pyridinsubstituenten auf die Produktbildung und Enantioselektivität offenbarte die Kernfunktion der aromatischen Heterozyklen als Nukleophile. Darauffolgend wurde vermutet, dass *N*-Alkyl-pyridiniumsalze, welche aus der Reaktion von Pyridinderivaten mit Alkylbromiden hervorgehen, einer photolytischen Spaltung zu Schlüsselintermediaten unterliegen. Durch die Synthese der entsprechenden Salze **28**, **29** und deren Einsatz in der Photokatalyse wurde jedoch ihre Beteiligung am lichtinduzierten Reaktionsablauf widerlegt.

Anhand des UV-Vis spektroskopischen Analyseansatzes konnte gezeigt werden, dass für das Paar aus 2,6-Lutidin und dem elektronenarmen Alkylbromid **10** oder **25** eine intensive, bathochrom verschobene Bande gebildet wurde. Diese Bande wurde einem Elektron-Donor-Akzeptor (EDA)-Komplex zugeordnet, welcher mithilfe der Jobschen-Methode und der Benesi-Hildebrand-Methode hinsichtlich der Komplexstöchiometrie bzw. der Stabilität in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht wurde. Dabei deckten sich die ermittelten Stabilitätswerte ($K = 0,47 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform bzw. $K = 0,44 \text{ M}^{-1}$ in Acetonitril für Bromacetonitril **25** und $K = 0,35 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform für Diethylbrommalonat **10**) mit den Literaturdaten für EDA-Komplexe, die durch innersphärische Elektronenübertragungen gekennzeichnet sind. Ferner gelang es durch die Charakterisierung des Charge-Transfer-Komplexes ähnlicher Zusammensetzung (**38**) mittels UV-Vis- und Röntgenkristallstrukturanalyse Parallelen zum gesuchten Intermediat aufzuzeigen. Demzufolge wurde der EDA-Komplex des Ionenpaares **37** als die lichtaktive Spezies postuliert, der aus der vorgeschalteten nukleophilen Abspaltung des Bromoniumions am Alkylbromid durch 2,6-Lutidin gebildet wird. Ein Indiz für die Entstehung eines solchen Komplexes aus dem Alkylbromid und 2,6-Lutidin wurde durch die

erfolgreiche Substitution des Aldehyds und des Katalysators mit Pyrrol erbracht. Analog zur α -Alkylierung von Aldehyden wurde eine photoinduzierte C-C-Bindungsknüpfung mit dem neuen Nukleophil erreicht. Die achirale 3-Komponentenreaktion wurde als vereinfachtes Referenzsystem für weitere mechanistische Untersuchungen verwendet. Mit Hilfe des Setups nach KÖNIG/RIEDLE wurde die Quantenausbeute als Funktion der Zeit bestimmt, wobei der Wert von $\Phi=1$ zu keiner Zeit überschritten wurde. Diese Tatsache, zusammen mit dem beobachteten Ausmaß der Reaktion nach Beendigung der Lichtzufuhr und den geordneten NMR-Kontrollspektren, suggerierten die Abwesenheit von Radikalkettenprozessen. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen wurde ein schlüssiger Mechanismus für die Reaktion mit Bromacetonitril postuliert, bei dem die photochemische Aktivierung des EDA-Komplexes **37** zum Radikal-Paar **39** und die anschließende Radikaladdition an das Pyrrol berücksichtigt wurden.

Für die erfolgreiche Aktivierung von **10** wurde die Notwendigkeit energiereicherer Strahlung ($\lambda = 365$ nm) gegenüber dem Absorptionsmaximum des zugehörigen EDA-Komplexes ($\lambda_{\max} = 420$ nm) erkannt, weshalb ein abweichender Reaktionsablauf angenommen wurde. Mit Hilfe weiterer UV-Vis-Analysen binärer Substratmischungen wurde die Bildung eines UV-absorbierenden EDA-Komplexes **42** aus Pyrrol und **10** detektiert und mit der Photoaktivierung in Verbindung gebracht.

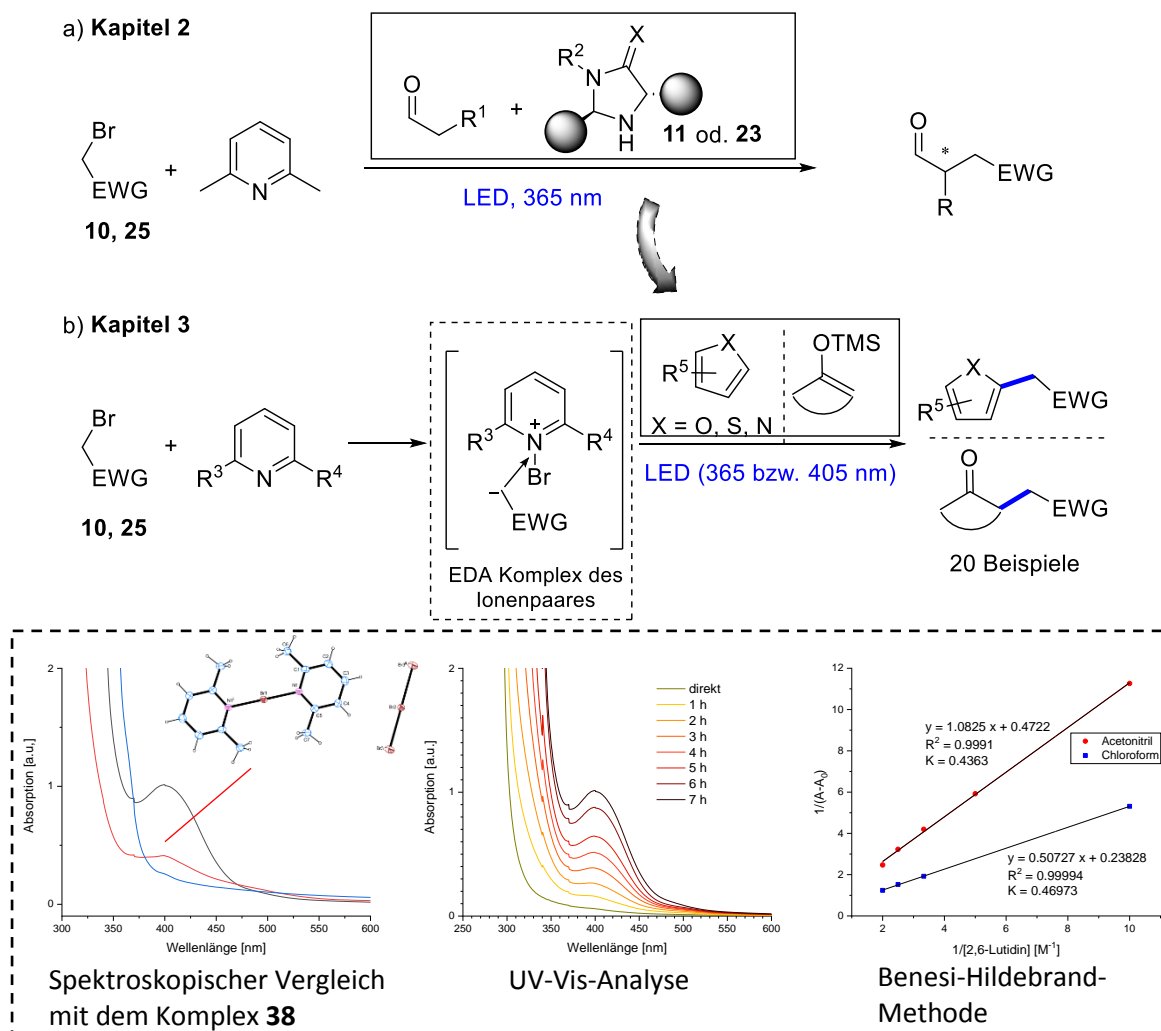
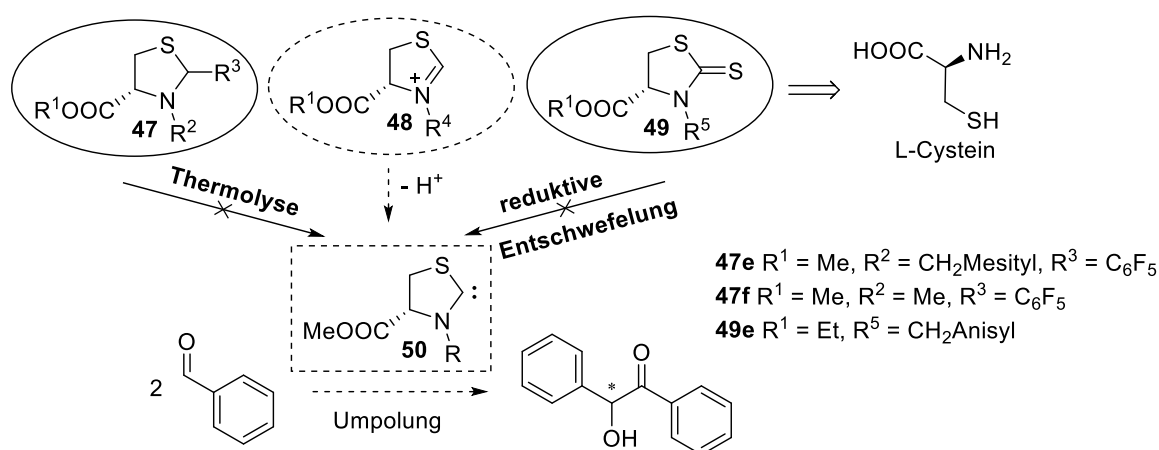


Abbildung 5-2: a) Reaktionsschema der neuartigen Photoreaktion zur asymmetrischen α -Alkylierung von aliphatischen Aldehyden in Gegenwart von Organokatalysatoren ohne externe Photosensibilisatoren. X = S, O b) Ausweitung des Substratumfanges auf ungesättigte Nukleophile. Basierend auf spektroskopischen Untersuchungen (unten) wird der EDA Komplex des Ionenpaares (gestrichelt, Mitte), welcher aus dem Alkylbromid und dem 2,6-Lutidin gebildet wird, als das Schlüsselintermediat postuliert.

Darüber hinaus konnte die Ausweitung beider EDA-Aktivierungsprinzipien auf eine Reihe von Nucleophilen vergleichbarer Nucleophilie-Parameter (N) der Mayr Skala demonstriert werden. Zahlreiche Reaktionsprodukte **36a-j**, **41a-l**, darunter α -alkylierte Heterozyklen und zyklische Ketone, die nicht über den konventionellen thermischen Pfad zugänglich sind, wurden mit der neuartigen Methode isoliert (Abb. 5-2b).

Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit sowie der Verwendung des kostengünstigen 2,6-Lutidins anstelle teurer und empfindlicher Übergangsmetallkomplexe zur Aktivierung, dürfte die vorgestellte C-C-Bindungsknüpfungsreaktion von großem präparativem Nutzen für die chemische Synthese sein. Ebenso wahrscheinlich erscheint die Bedeutung dieser lichtinduzierten Alkylierungen innerhalb der präbiotischen Syntheseroute zu Nucleobasen und Peptiden. Weiterführende Studien zu Folgereaktionen isolierter Reaktionsprodukte würden klären, ob die Reaktionsprodukte zu den chemischen Bausteinen für den Ursprung des Lebens gehören könnten.

Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass die aufgezeigte Schlüsselfunktion des vielfach verwendeten 2,6-Lutidins zum tieferen Verständnis ablaufender Reaktionsprozesse unter Bestrahlung beitragen und einen neuen Ansatzpunkt beim zukünftigen Reaktionsdesign eröffnen wird.



Schema 5-1: Übersicht zu geplanten (gestrichelt dargestellt) und realisierten Synthesen (durchgängig umrandet) von Carbenvorläufern, des gesättigten Carbens **50** und des Benzoin-Umpolungsprodukts.

Im vierten Kapitel wurde die Thematik von präbiotisch plausiblen Organokatalysatoren aufgegriffen und die alternative Aktivierung von Aldehyden durch gesättigte Thiazolcarbene untersucht. Der Schwerpunkt lag auf der Synthese potenzieller Carbenvorläufer **47-49**, welche ausgehend von L-Cystein mit leicht unter thermolytischen, basischen oder reduktiven Bedingungen spaltbaren Funktionalitäten ausgestattet wurden (Schema 5-1). Durch Einsatz dieser chiralen Strukturen in der *in situ* Umpolungsreaktion von Benzaldehyd wurde das Potential der Carbenbildung untersucht.

Zur Einführung thermolabiler Funktionalitäten wie der Perfluorobenzyl-, Trichlormethyl- und der Carboxylgruppe als Seitenketten am Thiazolidin wurde eine zweistufige Reaktionssequenz getestet. In der Reaktionsfolge der reduktiven Aminierung, gefolgt von der Zyklisierung mit mehrfach halogenierten Aldehyden, wurde der gewünschte, fluorierte Carbenvorläufer **47e** in 32 % Ausbeute erhalten. Durch die Umkehrung der Reaktionssequenz (Zyklisierung vor *N*-Alkylierung) konnte ein verwandter, *N*-Methyl-substituierter Zyklus **47f** isoliert werden. Im analogen Verfahren der vorgezogenen Zyklisierung wurde die Trichlormethylgruppe in die Gerüststruktur inkorporiert, wohingegen die anschließenden Versuche zur *N*-Alkylierung erfolglos verliefen. In den Experimenten zur thermolytischen Spaltung des Pentafluorbenzols von **47e** und **47f** und der *in situ* Carbenkatalyse der Benzoinaddition erwiesen sich beide Verbindungen als stabil bei einer Temperatur von 146 °C.

Im Anschluss wurde eine vielversprechende Synthese von Thiazolinsalzen dargelegt, welche als geeignete Motive für eine Basen-vermittelte Carbensynthese erachtet wurden. Die geplante Route

umfasste die Zyklisierung mit aktivierten Ameisensäurederivaten zu Thiazolinen und die anschließende *N*-Alkylierung mit Iodalkanen. Während die Ringschlussreaktionen erfolgreich durchgeführt wurden, fand mit zahlreichen Iodalkanen keine Produktbildung statt. Basierend auf der beobachteten Ringöffnung des Thiazolins **57**, wurde die mangelnde Stabilität der Heterozyklen als Ursache dafür vermutet. Die Herstellung des gewünschten Thiazolinsalzes über die Zyklisierung des *N*-alkylierten L-Cysteinderivats **51b** mit Triethylorthoformiat war ebenfalls ohne Erfolg, was sich wahrscheinlich in der unzureichenden Reaktivität sekundärer Amine begründet.

Die synthetische Strategie zur Erzeugung von redoxlabilen Carbenvorläufern beruhte auf der Gewinnung von Thiazolidinthionen über die Zyklisierung mit CDI, die *N*-Alkylierung und die Thionierung. Im ersten Schritt wurden hohe Ausbeuten der chiralen, zyklischen Thiocarbamate **58** gewonnen. In der anschließenden basenkatalysierten Alkylierung mit sterisch anspruchsvollen Alkylbromiden oder mit Methyljodid fand keine Produktbildung statt. Erst durch Optimierung der Reaktionsbedingungen und mit der Verwendung des sekundären 4-Methoxybenzylchlorids in einer Finkelstein-artigen Reaktion, konnte ein Umsatz zum zweiten Zwischenprodukt **59e** realisiert werden. Die Thionierung zum Zielmolekül **49** wurde in Gegenwart des Lawessons Reagenzes erfolgreich durchgeführt. Unter den reduktiven Reaktionsbedingungen mit Kalium wurde NMR-spektroskopisch eine Zersetzung von **49** zu einem komplexen Gemisch beobachtet, wobei keine Hinweise auf die Existenz der Carbenspezies erlangt werden konnten.

Die fehlgeschlagenen Versuche zur Übertragung literaturbekannter Methoden auf die Herstellung gesättigten Thiazolidincarbene demonstrieren die Komplexität der Carbenchemie. Sowohl sterische als auch elektronische Faktoren könnten für die mangelnde Stabilität der gewünschten Carbenstrukturen verantwortlich gewesen sein, und bilden mögliche Schraubstellen für zukünftige Studien.

Der zweite Abschnitt des vierten Kapitels umfasst die Entwicklung einer asymmetrischen Organokatalyse zur Umwandlung linearer Aldehyde in α -methylierte Aldehyde. Das Ziel bestand hierbei in der Verbindung zweier Generationen von alkylierten Imidazolidin-4-thion-Derivaten durch eine katalytische Reaktion, welche die Bausteine für das Katalysatorgerüst der zweiten Generation bereitstellen würde. Es wurde eine zweistufige Strategie zur α -Methylierung von Aldehyden vorgestellt, die eine säurekatalysierte Methylierung und eine organokatalytische Hydrierung umfasste (Abb. 5-1). Anhand der Methylierung des Butanals wurde die Effektivität des kristallografisch charakterisierten, 2,6-Lutidin-basierten Salzes **28f** demonstriert, das durch die lange Haltbarkeit und die gezielte Freisetzung der Methyleinheit gekennzeichnet war. Weiterhin wurde der Vorzug einer alternativen, an die Literatur angelehnten Methylierungsvariante verdeutlicht, bei der geringe Mengen von Additiven verwendet wurden und die Aufreinigung des Produkts über die Kugelrohrdestillation erfolgte. Für den zweiten Schritt der organokatalytischen Hydrierung mit einem Hantzsch-Ester wurden zahlreiche Optimierungsstudien mit primären und sekundären Organokatalysatoren durchgeführt. Für primäre Ethylendiamin-Systeme **70**, **73** und **77** wurden quantitative Ausbeuten racemischer Produkte in Gegenwart starker Säuren detektiert. Die höchste Enantiokontrolle von 12 %*ee* bei 24 % Ausbeute wurde ohne Säure erzielt. Imidazolidin-4-thione **23** lieferten ausschließlich racemische Produkte unter den untersuchten Reaktionsbedingungen, während mit dem verwandten MacMillan-Katalysator **syn-46** Enantiomerenüberschüsse von bis zu 36 %*ee* (30 % Ausbeute) erhalten wurden. Die beste Katalysatorleistung mit 83 %*ee* bei 45 % Ausbeute zeigte der Jørgensen-Katalysator **44b** unter erniedrigter Temperatur von -10 °C und unter Zusatz des Hexafluoroisopropanols. In Anbetracht der Tatsache, dass die Produktivität und die Enantioselektivität gegenläufig durch die Temperaturänderung und zugesetzte Säuremenge beeinflusst wurden, wird die Wirksamkeit der Methylierung durch das erreichte Ergebnis verdeutlicht. Zudem veranschaulicht der hohe Enantiomerenüberschuss des Produkts die Teilnahme des Katalysators an der chiralen Induktion.

Mit der Methode zur selektiven Addition des BrCl-Reagenzes an die C-C Doppelbindung des Edukts wurde schließlich ein vereinfachtes analytisches Verfahren zur GC-Auftrennung des Edukt-Produktgemisches gefunden. Damit wurde die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses anhand des FID-Chromatogramms ermöglicht, während auf die zusätzliche Aufnahme der Massenspur verzichtet werden konnte.

Der Schwerpunkt weiterer Untersuchungen sollte auf der Rationalisierung von Aktivitätsunterschieden untersuchter Katalysatorsysteme gelegt werden, um die Einflussfaktoren auf die Katalyseparameter zu identifizieren. Im Anschluss könnte über eine gezielte strukturelle oder elektronische Anpassung der Substituenten möglicherweise eine enantioselektive Katalyse mit Imidazolidin-4-thionderivaten erreicht werden.

Zusammenfassend beschreibt die vorliegende Dissertation die Synthese und Anwendung von präbiotisch plausiblen Organokatalysatoren in der asymmetrischen Funktionalisierung von Aldehyden. Mit der Identifizierung von substituierten Imidazolidin-4-thionen als leistungsfähige, enantioselektive Katalysatoren in der lichtinduzierten α -Alkylierung von Aldehyden wurde ein Strukturmotiv aufgezeigt, welches zur Steigerung der Komplexität von primitiven Molekülen beigetragen haben könnte. Weiterhin wurde mit der Entwicklung einer organischen drei-Komponenten-Photoreaktion zur C-C-Bindungsknüpfung verdeutlicht, wie trivial und robust die Reaktionsbedingungen chemischer Transformationen sein können. Detaillierte mechanistische Studien dieser Reaktion haben hingegen gezeigt, dass die Komplexität in mehreren aufeinander folgenden Reaktionsereignissen und der vielfältigen Wechselwirkung zwischen den Substraten liegt.

6 Experimentalteil

6.1 Allgemeine Informationen

6.1.1 Materialien

Alle Lösungsmittel und Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, aus kommerziellen Quellen bezogen (*abcr GmbH, Acros Organics b.v.b.a., Sigma-Aldrich Co. LLC, Alfa Aesar von Thermo Fisher Scientific und TCI Europe N.V.*) und entsprechend den jeweiligen Anweisungen gelagert. Argon-Gas (Ar 5.0) wurde von *Air Liquide Deutschland GmbH* erworben. 2,6-Lutidin, *N*-Methylpyrrol, Pyrrol sowie Aldehyde, die explizit in den Vorschriften spezifiziert sind, wurden vor Verwendung frisch destilliert. Alle anderen Chemikalien wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet, wie sie von den Lieferanten geliefert wurden. Da die Reinheit des kommerziell erworbenen Bromacetonitrils 97% bzw. des Diethylbrommalonats 92% betrug, wurde die eingesetzte Menge (in g, μ L) um diesen Wert korrigiert. Silylenolether wurden nach der literaturbekannten Vorschrift hergestellt.²⁷²

Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (technische Qualität, Porengröße 60 Å, 63-200 μ m) durchgeführt, das von *Sigma-Aldrich Chemie GmbH* erworben wurde. Für die Dünnschichtchromatographie wurden beschichtete Aluminiumfolien (*Machery-Nagel POLYGRAM SIL G/UV 254*) verwendet. Die Verbindungen wurden durch Fluoreszenzlöschung während der Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm) oder durch KMnO_4 -Färbung sichtbar gemacht. Absolute Lösungsmittel wurden einer Trocknungsanlage *MB SPS-800* entnommen und sofort in den Reaktionen eingesetzt. Deuterierte Lösungsmittel für NMR-Spektroskopie wurden von *Sigma-Aldrich* bezogen.

6.1.2 Analytik

UV-Vis-Spektren wurden mit dem *Jasco V-630 UV-VIS-Spektrophotometer* aufgezeichnet.

NMR-Spektren wurden unter der Leitung von Herrn Dr. David Stephenson mit einem *400 MHz Bruker Avance III HD-Spektrometer* und einem *600 MHz Varian NMR-System* mit einem *CryoProbe Prodigy* aufgenommen. Die Spektren wurden anhand des Lösungsmittelpeaks kalibriert. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm und die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Die verschiedenen Multiplizitäten sind definiert durch s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), b (breit) oder durch die jeweiligen Kombinationen. Alle Signale wurden durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie (COSY, HSQC, HMBC) zugeordnet. Die Atomnummerierung für NMR-Zuordnungen basiert nicht auf der IUPAC-Nomenklatur und ist bei der Zuordnung der NMR-Signale als Index hinter dem jeweiligen Atomsymbol vermerkt (H_x oder C_x). Die Ausbeuten beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf isolierte Ausbeuten und werden entsprechend der ^1H -NMR-Analyse auf > 95% Reinheit geschätzt.

HPLC-Messungen wurden mit den HPLC-Geräten *Agilent Technologies 1260 Infinity* oder dem *Agilent Technologies 1200* durchgeführt, die beide mit einem DAD ausgestattet waren. Für **HPLC-MS**-Messungen wurde das *Agilent Technologies 1200* HPLC-System mit DAD und einem Quadrupol-Massenspektrometer (ESI oder APCI) genutzt. Die Säulen mit achiralen und chiralen stationären Phasen wurden von *Chiral Technologies, Daicel-Group, Macherey-Nagel, Agilent* sowie *Merck* bezogen. HPLC-geeignete Lösungsmittel wurden von *Sigma-Aldrich* gekauft.

Die **UPLC-MS**-Analyse wurde mit *Agilent Technologies 1260 Infinity II SFC/UHPLC-Hybrid*system gekoppelt mit *Agilent Technologies 6550 iFunnel Q-TOF/MS* durchgeführt.

Die **GC**-Analyse wurde mit dem *Thermo Trace GC ULTRA* Gerät durchgeführt, das mit einem Autosampler, Split/Splitless-Injektor (20 mL/min Splitflow, 250 °C Injektortemperatur) und FID-Detektor ausgestattet war. Chirale Säulen (25 m, 250 μ m, Filmdicke 250 nm) wurden in der Trapp-Gruppe beschichtet. Für **GC-MS**-Messungen wurde der Gaschromatograph *Trace GC Ultra* gekoppelt

mit Massenspektrometern *ISQ* (Single-Quadrupol-MS) bzw. *PolarisQ* (Quadrupol-Ionenfalle-MS) von *Thermo Fisher Scientific* verwendet. Als Ionisationsmethode wurde EI (200°C, 70 eV) genutzt. Die Chromatogramme und Massenspuren wurden und mit der *Xcalibur Software* von *Thermo Fisher Scientific* ausgewertet.

HRMS-Messungen wurden von Mitarbeitern der zentralen Analytik-Abteilung der LMU München unter der Leitung von Herrn Dr. Werner Spahl an *Thermo Finnigan LTQ FT Ultra FT-ICR* (ESI), *Thermo Q Finnigan MAT 95* (GC-EI) oder selbstständig an der *Orbitrap Q Exactive Plus* (ESI, APCI) von *Thermo Fisher Scientific* durchgeführt.

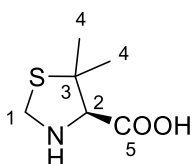
Kristallographische Daten wurden von Herrn Dr. Peter Mayer auf *Bruker D8 Venture TXS* mit Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) gesammelt.

Für die Belichtung wurden folgenden **Hochleistungs-LED Lampen** eingesetzt: *Roschwege Star-UV365-10-00-00 UV-LED 365 nm SMD* (365 nm), *Seoul Viosys CUD4AF1B* (340 nm), *Roschwege Star-UV405-03-00-00 UV-LED 405 nm SMD* (405 nm).

6.2 Experimenteller Teil zu Kapitel 2

6.2.1 Synthese von Thiazolidinen 1

5,5'-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure 1a



D-Penicillamin (500 mg, 3,35 mmol, 1,00 Äq.) wurde in Ethanol (4.5 mL) suspendiert und mit Formalin (500 μ L, 6.25 mmol, 37 wt. % in H₂O, 1.90 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend abfiltriert. Der Niederschlag wurde mit Ethanol (5 mL) gewaschen und *in vacuo* getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

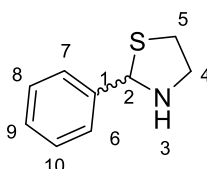
Isolierte Ausbeute: 336 mg, 2,08 mmol, 63 %.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) $\delta = 4.50$ (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H₁), 4.43 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H₁), 3.99 (s, 1H, H₂), 1.68 (s, 3H, H₄), 1.43 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): $\delta = 169.9$ (C₅), 73.0 (C₂), 52.8 (C₃), 45.4 (C₁), 27.2 (C₄), 25.4 (C₄).

HRMS (ESI) [C₆H₁₁NO₂S + H]⁺, berechnet: 162.0583; gefunden: 162.0583.

2-Phenylthiazolidin 1b



2-Aminoethanthiol (500 mg, 4,40 mmol, 1,00 Äq.) wurde mit Benzaldehyd (449 μ L, 4,40 mmol, 1,00 Äq.) und K₂CO₃ (608 mg, 4,40 mmol, 1,00 Äq.) in Ethanol (4.5 mL) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether und dest. Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (4:1 Pentan / Et₂O) als farbloser Feststoff erhalten.

Isolierte Ausbeute: 572 mg, 3,46 mmol, 79 %.

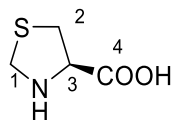
6 Experimentalteil

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 – 7.46 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 7.40 – 7.27 (m, 3H, H_{8-10}), 5.57 (s, 1H, H_2), 3.72 – 3.54 (m, 1H, H_4), 3.24 – 2.98 (m, 3H, $\text{H}_{4,5}$), 1.98 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 140.10 (C_1), 128.64 ($\text{C}_{8,10}$), 128.26 (C_9), 127.34 ($\text{C}_{6,7}$), 73.47 (C_2), 52.97 (C_4), 36.69 (C_5).

HRMS (EI) $[\text{M-H}]^+$, berechnet: 164.0528; gefunden: 164.0527.

Thiazolidin-4-carbonsäure 1c



L-Cystein (500 mg, 4,13 mmol, 1,00 Äq.) wurde in Ethanol (2.5 mL) suspendiert und mit Formalin (650 μL , 8.25 mmol, 37 wt. % in H_2O , 2,00 Äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 46 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend abfiltriert. Der Niederschlag wurde mit Ethanol (5 mL) gewaschen und *in vacuo* getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

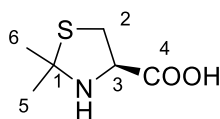
Isolierte Ausbeute: 373 mg, 2,80 mmol, 68 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 4.49 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H_1), 4.47 – 4.44 (m, 1H, H_3), 4.37 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H_1), 3.44 (dd, J = 12.1, 7.4 Hz, 1H, H_2), 3.34 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H, H_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ = 171.9 (C_4), 63.9 (C_3), 48.6 (C_1), 32.9 (C_2).

HRMS (ESI) $[\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]^+$, berechnet: 134.0270; gefunden: 134.0270.

Thiazolidin-4-carbonsäure 1d

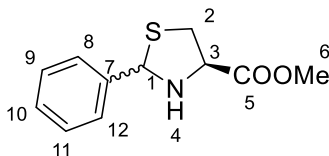


L-Cystein (500 mg, 4,13 mmol, 1,00 Äq.) wurde in Aceton (10 mL) suspendiert und 2 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Aceton (5 mL) gewaschen und *in vacuo* getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit der Literatur überein.⁹¹

Isolierte Ausbeute: 546 mg, 3,39 mmol, 82 %.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.99 (dd, J = 8.6 Hz, 7.1 Hz, 1H, H_3), 3.34 (dd, J = 10.3 Hz, 7.0 Hz, 1H, H_2), 3.08 – 2.85 (m, 1H, H_2), 1.59 (s, 3H, H_5), 1.42 (s, 3H, H_6).

Methyl 2-phenylthiazolidin-4-carboxylat 1e



L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (635 mg, 3,70 mmol, 1,00 Äq.) wurde mit Benzaldehyd (380 μL , 3,70 mmol, 1,00 Äq.) und K_2CO_3 (511 mg, 3,70 mmol, 1,00 Äq.) in Ethanol (2.5 mL) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether und dest. Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Diastereomergemisch mit dv = 35:65 (*cis:trans*), erhalten.

Isolierte Ausbeute: 613,5 mg, 2,75 mmol, 74 %.

cis-Produkt

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 – 7.51 (m, 2H, $\text{H}_{8,12}$), 7.39 – 7.33 (m, 3H, $\text{H}_{9,10,11}$), 5.82 (s, 1H, H_1), 4.29 – 4.16 (m, 1H, H_3), 3.79 (s, 3H, H_6), 3.39 (dd, J = 10.6, 7.1 Hz, 1H, H_2), 3.21 (dd, J = 10.6, 5.8 Hz, 1H, H_2), 1.61 (bs, 1H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.4 (C_5), 141.3 (C_7), 128.9 ($\text{C}_{9,11}$), 128.1 (C_{10}), 127.04 ($\text{C}_{8,12}$), 70.9 (C_1), 64.4 (C_3), 52.7 (C_6), 38.29 (C_2).

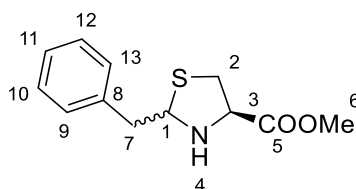
trans-Produkt

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 – 7.51 (m, 2H, $\text{H}_{8,12}$), 7.39 – 7.33 (m, 3H, $\text{H}_{9,10,11}$), 5.56 (s, 1H, H_1), 4.01 – 3.97 (m, 1H, H_3), 3.80 (s, 3H, H_6), 3.47 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H, H_2), 3.11 (dd, J = 10.3, 9.0 Hz, 1H, H_2), 2.67 (bs, 1H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.7 (C_5), 138.3 (C_7), 128.8 ($\text{C}_{9,11}$), 128.5 (C_{10}), 127.6 ($\text{C}_{8,12}$), 72.8 (C_1), 65.7 (C_3), 52.8 (C_6), 39.4 (C_2).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$, berechnet: 224.0740; gefunden: 224.0740.

Methyl 2-benzylthiazolidin-4-carboxylat 1f



L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (1,37 g, 7,98 mmol, 1,20 Äq.) wurde mit 2-Phenylacetaldehyd (800 mg, 6,66 mmol, 1,00 Äq.) und K_2CO_3 (920 mg, 6,66 mmol, 1,00 Äq.) in Ethanol (10 mL) und dest. Wasser (10 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 Pentan / Et_2O) als farbloser Feststoff erhalten. Das Produkt wurde als farbloses Diastereomergemisch mit dv = 42:58 (*cis:trans*) erhalten.

Isolierte Ausbeute: 1,11 g, 4,68 mmol, 59 %.

cis-Produkt

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 – 7.20 (m, 5H, H_{9-13}), 4.93-4.91 (m, 1H, H_1), 4.14-4.08 (m, 1H, H_3), 3.74 (s, 3H, H_6), 3.22 (dd, J =10.6, 6.9 Hz, 1H, H_2), 3.15 (dd, J =13.8, 6.1 Hz, 1H, H_7), 3.07 – 2.99 (m, 1H, H_2), 2.90 (dd, J =13.8, 7.2 Hz, 1H, H_7).

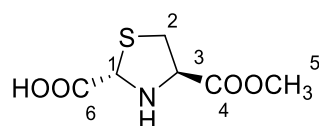
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.1 (C_5), 138.0 (C_8), 129.5 ($\text{C}_{9,13}$), 128.5 ($\text{C}_{10,12}$), 126.9 (C_{11}), 70.5 (C_1), 64.1 (C_3), 52.6 (C_6), 43.8 (C_7), 37.8 (C_2).

trans-Produkt

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 – 7.20 (m, 5H, H_{9-13}), 4.73 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H_1), 3.82 (dd, J = 9.2, 7.0 Hz, 1H, H_3), 3.75 (s, 3H, H_6), 3.30 – 3.24 (m, 2H, $\text{H}_{2,7}$), 3.02 (dd, J = 10.6, 6.5 Hz, 1H, H_7), 2.83 (dd, J = 10.3, 9.2 Hz, 1H, H_2), 2.38 (bs, 1H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.7 (C_5), 137.7 (C_8), 129.1 ($\text{C}_{9,13}$), 128.6 ($\text{C}_{10,12}$), 127.1 (C_{11}), 71.7 (C_1), 65.3 (C_3), 52.6 (C_6), 41.6 (C_7), 38.2 (C_2).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$, berechnet: 238.0896; gefunden: 238.0896.

(2S,4R)-4-(Methoxycarbonyl)thiazolidin-2-carbonsäure 1g

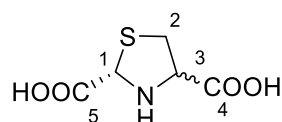
L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (4 g, 23,30 mmol, 1,00 Äq.) wurde in Ethanol (50 mL) gelöst und es wurden Glyoxylsäure Monohydrat (2,14 g, 23,30 mmol, 1,00 Äq.) und Pyridin (3,75 mL, 46,60 mmol, 2,00 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 70 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C heruntergekühlt. Das Produkt kristallisierte in Form farbloser Kristalle aus.

Isolierte Ausbeute: 1,34 g, 7 mmol, 30 %.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 5.05 (s, 1H, H₁), 4.46 – 4.43 (m, 1H, H₃), 3.77 (s, 3H, H₅), 3.23 (dd, J = 10.4, 6.6 Hz, 1H, H₂), 3.10 (dd, J = 10.4, 5.5 Hz, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 174.1 (C₆), 172.7 (C₄), 66.6 (C₃), 65.5 (C₁), 53.0 (C₅), 37.5 (C₂).

HRMS (ESI) [C₆H₁₀NO₄S + H]⁺, berechnet: 192.0325; gefunden: 192.0325.

(2R,4S)-Thiazolidin-2,4-dicarbonsäure 1h

(2S,4R)-4-(Methoxycarbonyl)thiazolidin-2-carbonsäure (500 mg, 2,62 mmol, 1,00 Äq.) und Lithiumhydroxid (273 mg, 6,50 mmol, 5,00 Äq.) wurden bei 0 °C in einem Gemisch aus dest. Wasser und Methanol (4 mL, 1:3) gelöst. Die Lösung wurde unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand über Ionenaustauschchromatografie (Dowex 50X8) aufgereinigt. Die vereinigten flüssigen Phasen wurden lyophilisiert und das Produkt als gelber Feststoff erhalten. Während der Esterspaltung kam es zur Racemisierung an der 4-Position des Rings (*cis:trans* = 39:61).

Isolierte Ausbeute: 160 mg, 0,90 mmol, 70 %.

Hauptisomer:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4.90 (s, 1H, H₁), 3.84 (dd, J = 9.5, 6.4 Hz, 1H, H₃), 3.30 (dd, J = 10.2, 6.4 Hz, 1H, H₂), 2.78 – 2.70 (m, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 171.8 (C₄), 171.7 (C₅), 65.8 (C₂), 64.7 (C₁), 37.5 (C₃).

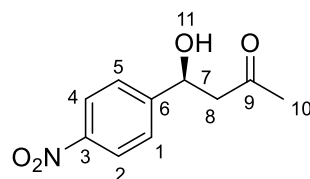
Nebenisomer:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 5.00 (s, 1H, H₁), 4.31 – 4.19 (m, 1H, H₃), 3.21 – 3.08 (m, 1H, H₂), 2.93 (dd, J = 10.2, 5.8 Hz, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 172.8 (C₄), 172.2 (C₅), 65.5 (C₂), 65.4 (C₁), 64.7 (C₁), 37.0 (C₃).

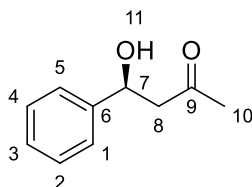
HRMS (ESI) [C₅H₇NO₄S + H]⁺, berechnet: 178.0169; gefunden: 178.0169.

6.2.2 Katalyse der Aldolreaktion

Allgemeine Vorschriften**(S)-4-Hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-on 2a**

4-Nitrobenzaldehyd (151 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.), Organokatalysator (0,20 mmol, 0,20 Äq.) und Aceton (2 mL, 27,00 mmol, 27 Äq.) wurden in DMSO (8 mL) gelöst und die Lösung für 24-72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde dest. Wasser (10 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (1:1 Pentan/Et₂O) als farbloser Feststoff erhalten. Der Enantiomerenüberschuss (*ee*) wurde mit Hilfe chiraler HPLC (IE-3, Hexan/Isopropanol: 98/2, später 90/10, Flussrate: 1 mL/min, erstes Isomer bei *t_r* = 15,5 min, zweites Isomer bei *t_r* = 19,5 min) bestimmt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 – 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{2,4}), 7.56 – 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{1,5}), 5.26 (dt, *J* = 7.6, 3.6 Hz, 1H, H₇), 3.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H₁₁), 2.98 – 2.68 (m, 2H, H₈), 2.22 (s, 3H, H₁₀). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 208.5 (C₉), 150.2 (C₃), 147.3 (C₆), 126.6 (C_{1,5}), 124.0 (C_{2,4}), 69.1 (C₇), 51.7 (C₈), 30.9 (C₁₀).

HRMS (EI) [C₁₀H₁₁NO₄]⁺, berechnet: 209.0683; gefunden: 209.0684.

(S)-4-Hydroxy-4-phenylbutan-2-on 2b

Benzaldehyd (159 mg, 1,50 mmol, 1,00 Äq.), Organokatalysator (0,20 mmol, 0,20 Äq.) und Aceton (3 mL, 40,50 mmol, 27 Äq.) wurden in DMSO (12 mL) gelöst und die Lösung für 24-72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde dest. Wasser (10 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (1:2 Pentan/Et₂O) als farbloser Feststoff erhalten. Der Enantiomerenüberschuss (*ee*) wurde mit Hilfe chiraler HPLC (IF-3, Hexan/Isopropanol: 95/5, Flussrate: 1 mL/min, erstes Isomer bei *t_r* = 12 min, zweites Isomer bei *t_r* = 12,7 min) bestimmt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.34 (m, 4H, H_{1,2,4,5}), 7.33 – 7.28 (m, 1H, H₃), 5.17 (dd, *J* = 9.1, 3.4 Hz, 1H, H₇), 3.37 (bs, 1H, H₁₁), 2.95 – 2.78 (m, 2H, H₈), 2.21 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 209.1 (C₉), 142.7 (C₆), 128.6 (C_{2,4}), 127.7 (C₃), 125.6 (C_{1,5}), 69.9 (C₇), 52.0 (C₈), 30.8 (C₁₀).

HRMS (EI) [C₁₀H₁₂O₂]⁺, berechnet: 164.0832; gefunden: 164.0831.

6 Experimententeil

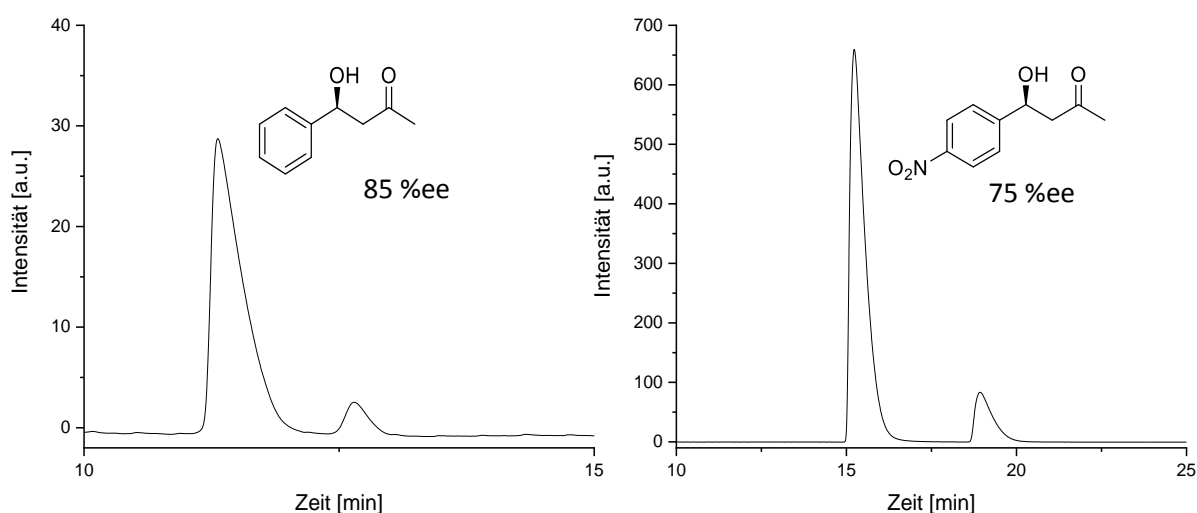
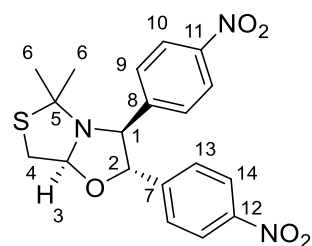


Abbildung 6-1: HPLC-Chromatogramme der chiralen Trennung der Aldol-Enantiomere. *links:* IF-3-Säule, Hexan/*i*Propanol 95/5, 1 mL/min; *rechts:* IE-3-Säule, Hexan/*i*Propanol 90/10, 1 mL/min.

5,5-Dimethyl-2,3-bis(4-nitrophenyl)tetrahydro-5H-thiazolo[4,3-b]oxazol 3



4-Nitrobenzaldehyd (151 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.), Thiazolidin-4-carbonsäure **1d** (32,2 mg, 0,20 mmol, 0,20 Äq.) und Aceton (2 mL, 27,00 mmol, 27 Äq.) wurden in DMSO (8 mL) gelöst und die Lösung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde dest. Wasser (10 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 Pentan/Et₂O) als gelber Feststoff erhalten. Die Zuordnung zum *trans*-Diastereomer erfolgte auf Basis des Abgleichs mit dem ¹H-NMR-Spektrum des analogen, literaturbekannten Diastereomeregemischs von **9**.^{93b} Die Bildung des *cis*-Produkts wurde nicht beobachtet.

Isolierte Ausbeute: 48 mg, 0,12 mmol, 60 % im Bezug auf **1d**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 – 8.11 (m, 4H, H_{10,14}), 7.41 – 7.37 (m, 2H, H₉), 7.28 – 7.25 (m, 2H, H₁₃), 5.77 (dd, *J* = 5.2, 1.0 Hz, 1H, H₃), 4.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 4.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₁), 3.59 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H, H₄), 3.32 (dd, *J* = 12.8, 1.0 Hz, 1H, H₄), 1.54 (s, 3H, H₆), 1.19 (s, 3H, H₆).

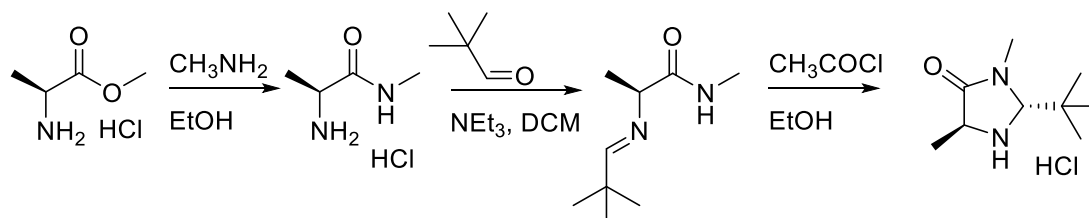
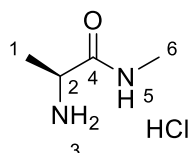
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 148.4 (C₁₂), 147.9 (C₁₁), 146.7 (C₈), 143.5 (C₇), 128.4 (C₉), 127.7 (C₁₃), 124.1 (C_{10,14}), 123.8 (C_{10,14}), 101.3 (C₃), 87.2 (C₂), 78.4 (C₅), 71.4 (C₁), 40.0 (C₅), 32.9 (C₆), 25.6 (C₆).

HRMS (ESI) [C₂₃H₁₉N₃O₅S + H]⁺, berechnet: 402.1118; gefunden: 402.1118.

6.2.3 Synthese von N-Methyl-Imidazolidinonen

6.2.3.1 Synthese des Katalysators **11**

Der Katalysator wurde in Anlehnung an die Literatur synthetisiert.⁹⁷

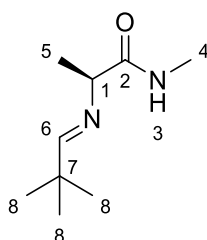
**(S)-2-Amin-N-methylpropanamidhydrochlorid 14a**

L-Alaninmethylesterhydrochlorid (6,00 g, 43,0 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu einer Lösung des Methylamins (33 % in Ethanol, 16,0 mL, 129,2 mmol, 3,00 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde der farblose Rückstand dreifach mit Toluol gewaschen und das Toluol anschließend *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Pulver erhalten und ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.

Isolierte Ausbeute: 5,73 g, 41,3 mmol, 96 %

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₂), 2.78 (s, 3H, H₆), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ = 171.78 (C₄), 49.16 (C₂), 25.83 (C₆), 16.68 (C₁).

(S,E)-2-((2,2-Dimethylpropyliden)amin)-N-methylpropanamid 17a

(S)-2-Amin-N-methylpropanamidhydrochlorid (5,73 g, 41,3 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter inerten Bedingungen zu einer Suspension aus MgSO₄ (3,88 g, 32,2 mmol, 0,78 Äq.), Triethylamin (8,60 mL, 62,0 mmol, 1,50 Äq.) und Pivaldehyd (4,80 mL, 44,2 mmol, 1,07 Äq.) in wasserfreiem DCM (40 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Anschließend wurde Toluol hinzugegeben und der Niederschlag abfiltriert. Das Produkt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* als farbloses Öl gewonnen.

Isolierte Ausbeute: 6,65 g, 39,0 mmol, 99 %

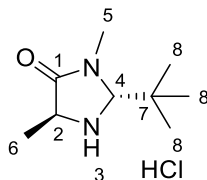
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (s, 1H, H₆), 6.90 (bs, 1H, H₃), 3.67 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₁), 2.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, H₄), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₅), 1.06 (s, 9H, H₈).

6 Experimentalteil

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 174.69 (C_2), 173.06 (C_6), 67.63 (C_1), 36.48 (C_7), 26.80 (C_8), 25.93 (C_4), 21.45 (C_5).

HRMS (EI) [$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$, berechnet: 171.1492, gefunden: 171.1488.

(2*S*,5*S*)-2-(Tert-butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on Hydrochlorid 11



Acetylchlorid (3,20 mL, 44,9 mmol, 1,15 Äq.) wurde unter inerter Atmosphäre und Eiskühlung langsam zu Ethanol (22 mL) gegeben. Anschließend wurde (*S,E*)-2-((2,2-Dimethylpropyliden)amin)-*N*-methylpropanamid (6,65 g, 39,0 mmol, 1,00 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben, wobei die Kristallisation des Produkts einsetzte. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei 70 °C 30 Minuten gerührt. Das Ölbad wurde entfernt und das Rühren über weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Anschließend wurden die farblosen Produktkristalle abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein und bestätigen das Vorliegen eines einzigen Stereoisomers.

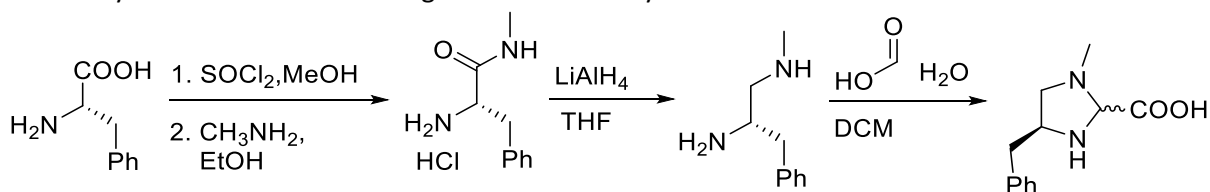
Isolierte Ausbeute: 4,13 g, 20,0 mmol, 51 %

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ = 4.87 (s, 1H, H_4), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 1H, H_2), 3.10 (s, 3H, H_5), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_6), 1.16 (s, 9H, H_8).

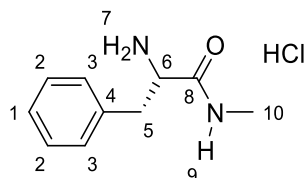
^{13}C NMR (101 MHz, D_2O): δ = 171.24 (C_1), 80.80 (C_4), 53.87 (C_2), 35.84 (C_7), 31.65 (C_5), 24.04 (C_8), 13.48 (C_6).

6.2.3.2 Synthese des Katalysators 16b

Der Katalysator wurde in Anlehnung an die Literatur synthetisiert.⁹⁸



(*S*)-2-Amin-*N*-methyl-3-phenylpropanamidhydrochlorid 14b



Thionylchlorid (2,63 mL, 36,3 mmol, 1,20 Äq.) wurde unter wasserfreien Bedingungen tropfenweise zur Lösung aus *L*-Phenylalanin (5,00 g, 30,3 mmol, 1,00 Äq.) in wasserfreiem Methanol (70 mL) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 70 °C 24 Stunden erhitzt. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, wurde Methylamin (33,0 % in Ethanol, 15,1 mL, 121 mmol, 4 Äq.) hinzugegeben und

die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für 24 Stunden weitergerührt. Dann wurden DCM (50 mL) und dest. Wasser (25 mL) hinzugefügt und der pH-Wert durch Zugabe von K_2CO_3 auf 12 angepasst. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁷³

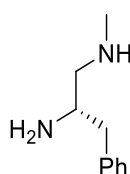
Isolierte Ausbeute: 6,03 g, 28,1 mmol, 93 %

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.35 – 7.18 (m, 6H, $H_{1,2,3}$), 3.62 (dd, $J = 9.3$ Hz, 4 Hz, 1H, H_6), 3.27 (dd, $J = 13.7$, 4 Hz, 1H, H_5), 2.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H, H_{10}), 2.69 (dd, $J = 13.7$, 9.3 Hz, 1H, H_5), 1.66 (bs, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_7).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 174.72$ (C_8), 138.01 (C_4), 129.40 (C_3), 128.81 (C_2), 126.93 (C_1), 56.56 (C_6), 41.06 (C_5), 25.96 (C_{10}).

HRMS (EI) [$C_{10}H_{15}N_2O+H$]⁺, berechnet: 179.1179, gefunden: 179.1177.

(S)-1-Methyl-3-phenylpropan-1,2-diamin 15b



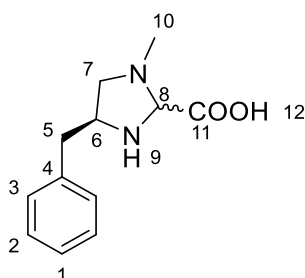
Gemäß der Literaturvorschrift wurde Lithiumaluminiumhydrid (1,00 M, 36,3 mL, 36,3 mmol, 1,30 Äq.) unter wasserfreien Bedingungen tropfenweise zur eisgekühlten Lösung aus (S)-2-Amin-N-methyl-3-phenylpropanamidhydrochlorid (6,03 g, 28,1 mmol, 1,00 Äq.) in wasserfreiem THF (60 mL) gegeben.⁹⁸ Das Reaktionsgemisch wurde bei 70 °C 7 Stunden erhitzt. Anschließend wurde mit wässriger $MgSO_4$ -Lösung gequench und der Niederschlag abfiltriert. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach Aufreinigung durch Destillation ($T_s = 95$ °C, 0,15 mbar) als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 900 mg, 5,48 mmol, 20 %

HRMS (EI) [$C_{10}H_{16}N_2+H$]⁺, berechnet: 165.1386, gefunden: 165.1387.

Isolierte Ausbeute: 900 mg, 5,48 mmol, 20 %

(4S)-4-Benzyl-1-methylimidazolidin-2-carbonsäure 16b



Glyoxylsäuremonohydrat (555 mg, 6,03 mmol, 1,10 Äq.) wurde zur Lösung aus (S)-N1-methyl-3-phenylpropan-1,2-diamin (900 mg, 5,48 mmol, 1,00 Äq.) in DCM (50 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 19 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde das farblose Produkt als ein Diastereomergemisch ($dv = 45:55$) erhalten.

Isolierte Ausbeute: 1,03 g, 4,68 mmol, 85 %

Hauptisomer:

6 Experimentalteil

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.09$ (m, 5H, $\text{H}_{1,2,3}$), 4.20 (s, 1H, H_8), 3.76 (p, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_6), 3.38 (dd, $J = 11.0, 8.0$ Hz, 1H, H_7), 3.07 – 3.00 (m, 1H, H_5), 2.83 (s, 3H, H_{10}), 2.81 – 2.75 (m, 1H, H_5), 2.75 – 2.70 (m, 1H, H_7).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.06$ (C_{11}), 137.46 (C_4), 129.01 ($\text{C}_{2/3}$), 128.88 ($\text{C}_{2/3}$), 127.00 (C_1), 85.01 (C_8), 58.56 (C_6), 58.35 (C_7), 40.58 (C_{10}), 38.47 (C_5).

Nebenisomer:

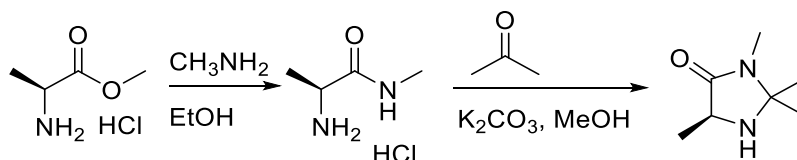
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.09$ (m, 5H, $\text{H}_{1,2,3}$), 4.12 (s, 1H, H_8), 4.00 (p, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 3.61 (dd, $J = 10.6, 6.9$ Hz, 1H, H_7), 3.20 (dd, $J = 13.6, 5.9$ Hz, 1H, H_5), 2.90 (dd, $J = 13.6, 8.9$ Hz, 1H, H_5), 2.79 (s, 3H, H_{10}), 2.58 – 2.50 (m, 1H, H_7).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.45$ (C_{11}), 137.43 (C_4), 129.30 ($\text{C}_{2/3}$), 128.76 ($\text{C}_{2/3}$), 126.91 (C_1), 82.25 (C_8), 59.12 (C_7), 57.45 (C_6), 40.02 (C_5), 39.43 (C_{10}).

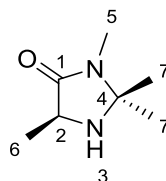
HRMS (EI) [$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$] $^+$, berechnet: 220.1212, gefunden: 220.1844.

6.2.3.3 Synthese des Katalysators **18a**

Der Katalysator wurde in Anlehnung an die Literatur synthetisiert.²⁷⁴



(S)-2,2,3,5-tetramethylimidazolidin-4-on **18a**



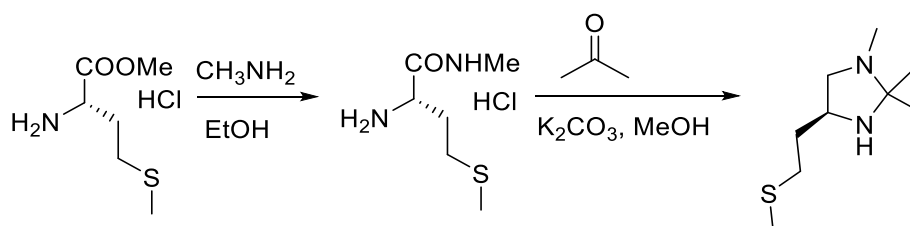
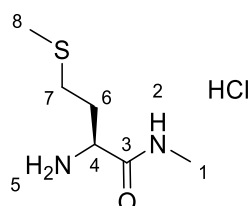
(S)-2-Amin-*N*-methylpropanamidhydrochlorid (255 mg, 1,84 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu einer Suspension aus Aceton (676 μL , 9,20 mmol, 5,00 Äq.) und K_2CO_3 (1,27 g, 9,20 mmol, 5,00 Äq.) in Methanol (6 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei 70 °C 16 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, dest. Wasser (20 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde anschließend mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als hellgelbe Nadeln erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.

Isolierte Ausbeute: 262 mg, 1,84 mmol, 99 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.55$ (q, $J = 6.9$, 1H, H_2), 2.77 (s, 3H, H_5), 1.42 (s, 3H, H_7), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_6), 1.31 (s, 3H, H_7).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.81$ (C_1), 75.60 (C_4), 54.06 (C_2), 27.46 (C_7), 25.40 (C_5), 24.71 (C_7), 17.58 (C_6).

HRMS (EI) [$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$, berechnet: 143.1179, gefunden: 143.1177.

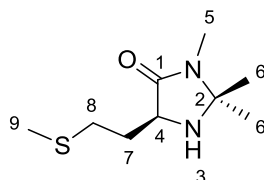
6.2.3.4 Synthese des Katalysators **18c****(S)-2-Amin-N-methyl-4-(methylthio)butanamidhydrochlorid 14c**

L-Methioninmethylesterhydrochlorid (1,70 g, 8,51 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu einer Lösung des Methylamins (33 % in Ethanol, 3,17 mL, 25,5 mmol, 3,00 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde das Produkt als farblose Nadeln erhalten und ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt.

Isolierte Ausbeute: 1,69 g, 8,51 mmol, 99 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 3.61 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_4), 2.77 (s, 3H, H_8), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_7), 2.10 (s, 3H, H_1), 2.08 – 1.83 (m, 2H, H_6).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): δ = 174.83 (C_3), 54.68 (C_4), 34.23 (C_6), 30.67 (C_7), 26.31 (C_8), 15.14 (C_1).

(S)-2,2,3-Trimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)imidazolidin-4-on 18c

(S)-2-Amin-N-methyl-4-(methylthio)butanamidhydrochlorid (300 mg, 1,51 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu einer Suspension aus Aceton (555 μL , 7,55 mmol, 5,00 Äq.) und K_2CO_3 (1,04 g, 7,55 mmol, 5,00 Äq.) in Methanol (10 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 70 °C 16 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* und nach säulenchromatografischer Aufreinigung (100:1 DCM/MeOH) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 350 mg, 1,73 mmol, 91 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.67 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H, H_4), 2.78 (s, 3H, H_5), 2.73 – 2.60 (m, 2H, H_8), 2.24 – 2.14 (m, 1H, H_7), 2.10 (s, 3H, H_9), 1.81 – 1.72 (m, 1H, H_7), 1.40 (s, 3H, H_6), 1.32 (s, 3H, H_6).

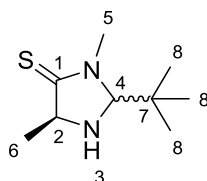
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 173.71 (C_1), 75.80 (C_2), 57.29 (C_4), 31.74 (C_7), 30.78 (C_8), 27.78 (C_6), 25.29 (C_6), 25.25 (C_5), 15.42 (C_9).

HRMS (EI) [$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}^{32}\text{S}$] $^{*+}$, berechnet: 202.1134, gefunden: 202.1135.

6 Experimentalteil

6.2.3.5 Synthese des Katalysators 20

(2*S*,*R*,5*S*)-2-(*tert*-butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-thion 20



Lawessons Reagenz (356 mg, 881 μmol , 0,60 Äq.) wurde unter inerten Bedingungen zu einer Lösung aus (2*S*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on (250 mg, 1,47 mmol, 1,00 Äq.) in wasserfreiem THF (20 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei Raumtemperatur 5 Tage gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde das Rohprodukt säulenchromatografisch aufgereinigt (4:1:1 Pentan/Et₂O/DCM). Das Produkt wurde als ein Diastereomerengemisch in Form eines farblosen Öls erhalten. Mithilfe des ¹H-NMR-Spektrums wurde ein Diastereomerenverhältnis von *dv* = 92:8 ermittelt.

Isolierte Ausbeute: 60,0 mg, 322 μmol , 22 %

Hauptisomer:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₄), 3.91 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₂), 3.28 (s, 3H, H₅), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₆), 0.97 (s, 9H, H₈).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 204.40 (C₁), 90.77 (C₄), 66.83 (C₂), 38.94 (C₇), 37.47 (C₅), 26.32 (C₈), 21.07 (C₆).

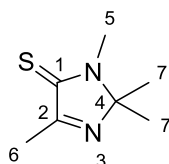
Nebenisomer:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₄), 3.85 (q, *J* = 7.6, 1H, H₂), 3.31 (s, 3H, H₅), 1.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₆), 1.01 (s, 9H, H₈).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 204.98 (C₁), 90.10 (C₄), 65.75 (C₂), 36.41 (C₅), 35.17 (C₇), 26.10 (C₈), 21.18 (C₆).

HRMS (EI) [C₉H₁₈N₂S + H]⁺, berechnet: 187.1263, gefunden: 187.1260.

2,2,3,5-Tetramethyl-2,3-dihydro-4H-imidazol-4-thion 21



Lawessons Reagenz (341mg, 845 μmol , 0,60 Äq.) wurde unter inerten Bedingungen zu einer Lösung aus (*S*)-2,2,3,5-Tetramethylimidazolidin-4-on (200 mg, 1,41 mmol, 1,00 Äq.) in wasserfreiem Toluol (5 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 16 Stunden refluxiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde das Rohprodukt säulenchromatografisch aufgereinigt (3:1:1 Pentan/Ethylacetat/DCM). Das Produkt wurde als braunes Öl erhalten.

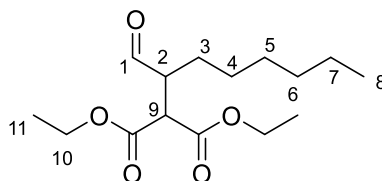
Isolierte Ausbeute: 37,5 mg, 240 μmol , 17 %

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.28 (s, 3H, H₅), 2.35 (s, 3H, H₆), 1.45 (s, 6H, H₇).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 185.94 (C₁), 167.81 (C₂), 93.44 (C₄), 31.00 (C₅), 23.73 (C₇), 16.36 (C₆).

6.2.4 Photoredoxkatalyse mit Diethylbrommalonat

6.2.4.1 Allgemeine Vorschrift



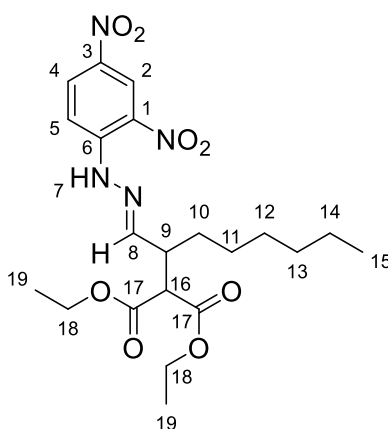
Octanal (120 μL , 769 μmol , 2,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (87,5 μL , 385 μmol , 1,00 Äq.) wurden zu einer Lösung aus TFA (5,88 μL , 76,9 μmol , 0,20Äq.), 2,6-Lutidin (89,1 μL , 769 μmol , 2,00 Äq.), $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (1,42 mg, 1,90 μmol , 0,4 mol%) und Katalysator (76,9 μmol , 0,20 Äq.) in DMF (800 μL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur unter UV-Licht (365 nm) für 24 Stunden bestrahlt. Es wurden destl. Wasser und Et_2O hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (60:1 Pentan / Et_2O) als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁴

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.77 (s, 1H, H_1), 4.21 (dq, J = 13.3, 7.2 Hz, 4H, H_{10}), 3.73 (d, J = 8.6, 1H, H_9), 3.23 – 2.91 (m, 1H, H_2), 1.76-1.64 (m, 1H, H_3), 1.64- 1.53 (m, 1H, H_3), 1.45-1.24 (m, 14H, $\text{H}_{4-7, 11}$), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_8).

6.2.4.2 Bestimmung der Enantioselektivität

Derivatisierung mit DNPH

Diethyl-2-(1-oxooctan-2-yl)malonat (1,00 Äq.) wurde zu einer Lösung aus DNPH (60 %ig in Wasser, 1,00 Äq.) in Acetonitril (2 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Das Rohprodukt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* säulenchromatografisch aufgereinigt (5:1Pentan/Ethylacetat). Das Produkt wurde als gelber, kristalliner Feststoff erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der HPLC-Analyse der *trans*-Isomere (IF-3, Hexan/Isopropanol: 95/5, Flussrate: 1 mL/min, erstes Isomer bei t_r = 25 min, zweites Isomer bei t_r = 28 min) bestimmt.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11.02 (s, 1H, H_7), 9.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_2), 8.27 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H, H_4), 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H_5), 7.65 (d, J = 5.4, 1H, H_8), 4.30 – 4.10 (m, 4H, H_{18}), 3.73 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H, H_{16}), 3.25 – 3.18 (m, 1H, H_9), 1.75 – 1.51 (m, 4H, $\text{H}_{10,11}$), 1.45 – 1.17 (m, 12H, $\text{H}_{12,13,14,19}$), 0.89 – 0.82 (m, 3H, H_{15}).

6 Experimentalteil

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 168.08 (C_{17}), 152.19 (C_8), 145.15 ($\text{C}_{1,6}$), 138.16 (C_3), 130.04 (C_4), 123.52 (C_2), 116.53 (C_5), 61.90 (C_{18}), 54.53 (C_{16}), 41.89 (C_9), 31.66 ($\text{C}_{12/13}$), 30.60 ($\text{C}_{10,11}$), 29.22 ($\text{C}_{12/13}$), 22.63 (C_{14}), 14.21 (C_{19}), 14.11 (C_{15}).

HRMS (EI) [$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$] $^{*+}$, berechnet: 466.2068, gefunden: 466.2060.

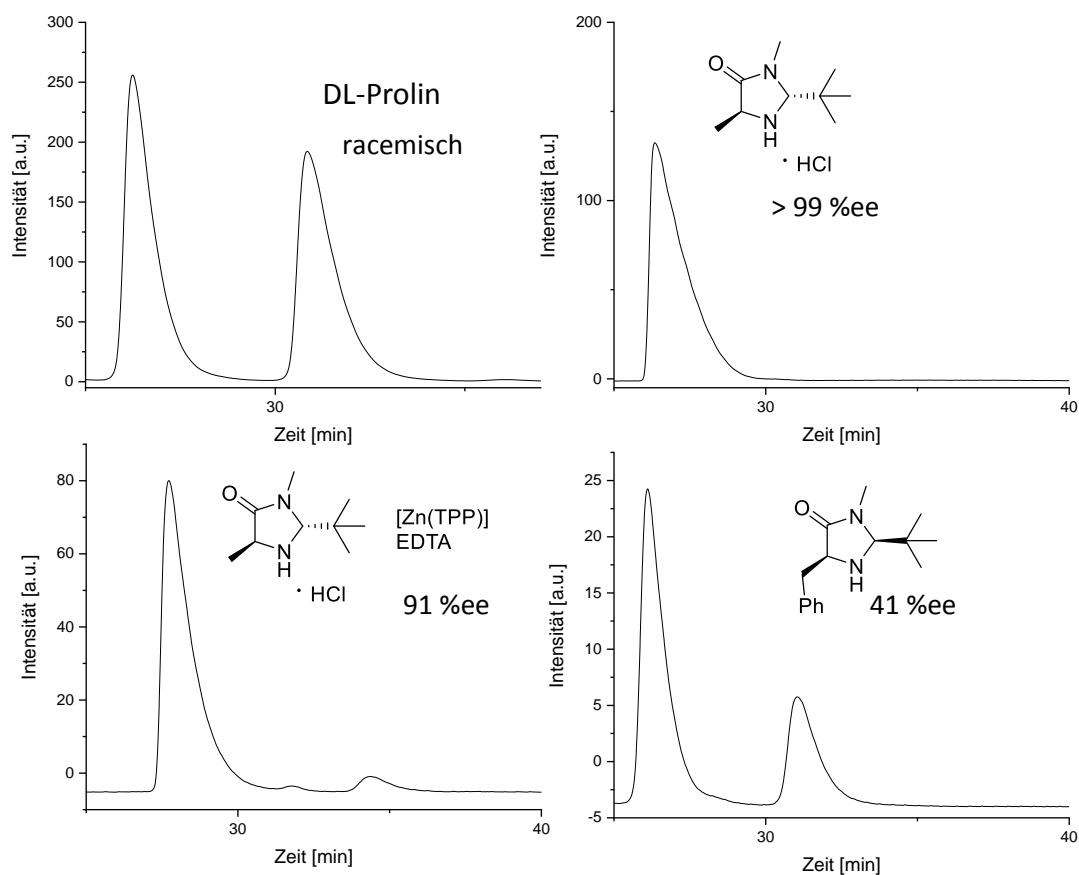


Abbildung 6-2: HPLC-Chromatogramme der chiralen Trennung von DNPH-derivatisierten Katalyseprodukten auf der IF-3-Säule, mit 95/5 Hexan/*i*Propanol, 1 mL/min.

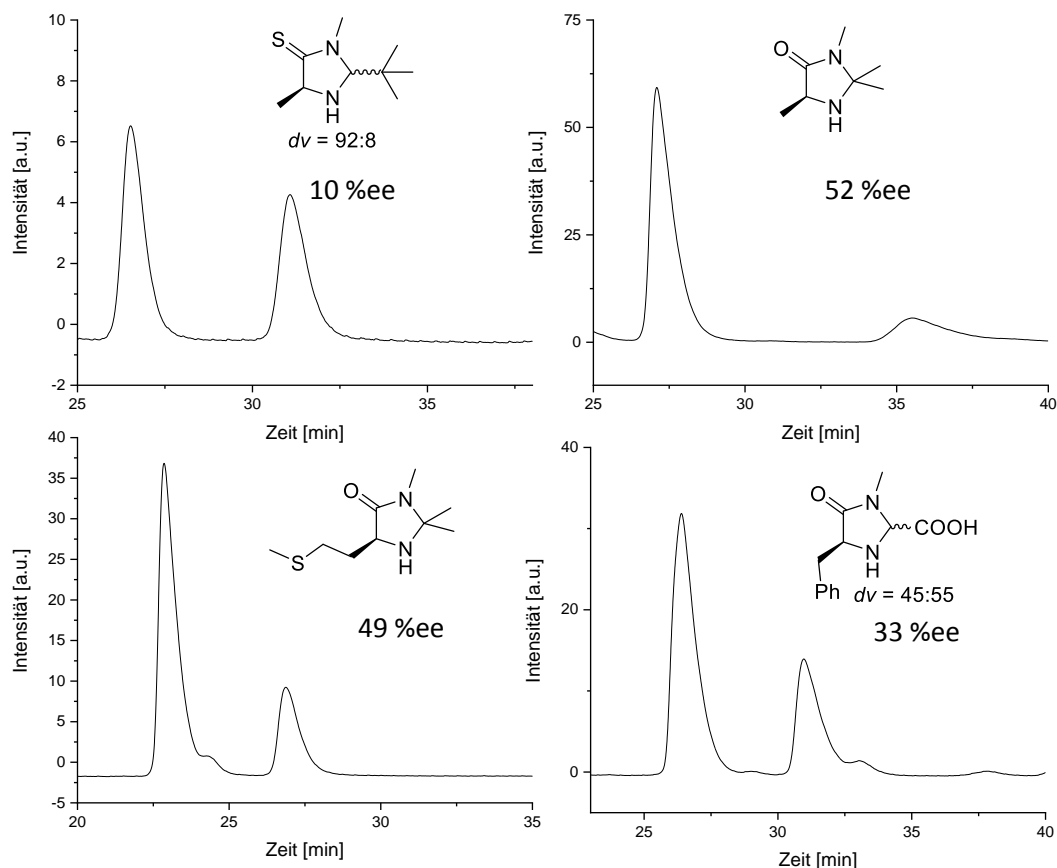
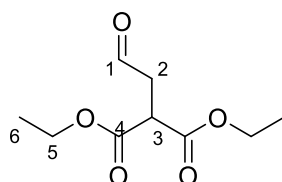


Abbildung 6-3: HPLC-Chromatogramme der chiralen Trennung von DNPH-derivatisierten Katalyseprodukten auf der IF-3-Säule, mit 95/5 Hexan/*i*Propanol, 1 mL/min.

Diethyl-2-(2-oxoethyl)malonat **12g**



Acetaldehyd (429 μL , 7,65 mmol, 5,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (261 μL , 1,53 mmol, 1,00 Äq.) wurden zu einer Lösung aus 2,6-Lutidin (356 μL , 3,07 mmol, 2,00 Äq.) und dem MacMillan-Katalysator **11** (64 mg, 306 μmol , 0,20 Äq) in DMSO (800 μL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur unter UV-Licht (365 nm) für 24 Stunden bestrahlt. Es wurden dest. Wasser und Et_2O hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (25:1 Pentan / Et_2O) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 30 mg, 148 μmol , 10 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.75 (s, 1H, H_1), 4.39 – 4.22 (m, 4H, H_5), 3.85 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H_3), 3.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H_2), 1.35 – 1.17 (m, 6H, H_6).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 198.22 (C_1), 168.52 (C_4), 61.98 (C_5), 45.77 (C_3), 42.41 (C_2), 14.07 (C_6).

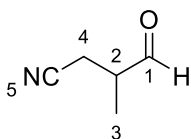
6 Experimententeil

6.2.5 Photoredoxkatalyse mit Bromacetonitril

6.2.5.1 Allgemeine Vorschrift

Frisch destilliertes Aldehyd (3,00 mmol, 5,00 Äq.) und Bromacetonitril (43,1 μL , 0,599 mmol, 1,00 Äq.) wurden zu einer Lösung aus 2,6-Lutidin (139 μL , 1,20 mmol, 2,00 Äq.), Photosensibilisator (*optional*) (3,00 μmol , 0,5 mol%) und Organokatalysator (120 μmol , 0,20 Äq.) in DMSO oder Acetonitril (300 μL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur unter UV-Licht (365 nm) für 24 Stunden bestrahlt. Es wurden dest. Wasser und Et₂O hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Die Produkte wurden säulenchromatografisch aufgereinigt (Pentan/ Et₂O).

3-Methyl-4-oxobutannitril 26a

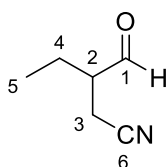


Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift als farbloses Öl nach säulenchromatografischer Aufreinigung (5:1 Pentan/ Et₂O) isoliert. Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der chiralen GC-Analyse des mit NaBH₄ reduzierten Alkohols bestimmt (Heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-TBDMS) β -cyclodextrin in PS 086, Isothermal: 150 kPa, 50 °C; t₁ = 18.6 min, t₂ = 23.0 min). Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁷⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.65 (s, 1H, H₁), 2.78 (m, 1H, H₃), 2.67 (dd, *J* = 16.9, 5.5 Hz, 1H, H₄), 2.46 (dd, *J* = 16.9, 7.6 Hz, 1H, H₄), 1.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 200.0 (C₁), 117.8 (C₅), 42.8 (C₂), 18.0 (C₄), 13.4 (C₃).

3-Formylpentannitril 26b

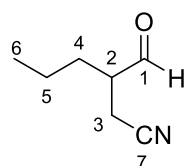


Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift als farbloses Öl nach säulenchromatografischer Aufreinigung (6:1 Pentan/ Et₂O) isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.68 (s, 1H, H₁), 2.76-2.62 (m, 2H, H_{2,3}), 2.50 (dd, *J* = 16.7, 6.8 Hz, 1H, H₃), 1.99-1.89 (m, 1H, H₄), 1.86-1.75 (m, 1H, H₄), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 200.28 (C₁), 117.90 (C₆), 48.89 (C₂), 21.30 (C₄), 15.43 (C₃), 10.69 (C₅).

3-Formylhexannitril 26c

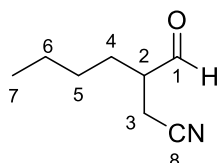


Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift als farbloses Öl nach säulenchromatografischer Aufreinigung (8:1 Pentan/ Et₂O) isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.67 (s, 1H, H₁), 2.72 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₂), 2.62 (dd, *J* = 17.0, 6.1 Hz, 1H, H₃), 2.49 (dd, *J* = 17.0, 6.7 Hz, 1H, H₃), 1.96-1.78 (m, 1H, H₄), 1.75-1.59 (m, 1H, H₄), 1.53-1.36 (m, 6 H, H₅), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 200.29 (C₁), 117.91 (C₇), 47.52 (C₂), 30.22 (C₄), 19.70 (C₅), 15.87 (C₃), 13.99 (C₆).

3-Formylheptannitril 26d



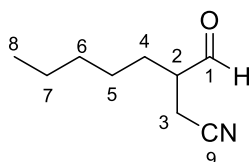
Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift als farbloses Öl nach säulenchromatografischer Aufreinigung (33:1 Pentan/ Et₂O) isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.67 (s, 1H, H₁), 2.72 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₂), 2.63 (dd, *J* = 17.0, 6.1 Hz, 1H, H₃), 2.50 (dd, *J* = 17.0, 6.8 Hz, 1H, H₃), 1.94-1.80 (m, 1H, H₄), 1.77-1.60 (m, 1H, H₄), 1.44-1.32 (m, 6 H, H_{5,6}), 0.98-0.90 (m, 3H, H₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 200.30 (C₁), 117.90 (C₈), 47.69 (C₂), 28.47 (C₅), 27.89 (C₄), 22.66 (C₆), 15.90 (C₃), 13.84 (C₇).

HRMS (EI) [C₈H₁₃NO+H]⁺, berechnet: 140.1070, gefunden: 140.1069.

3-Formyloctannitril 26e

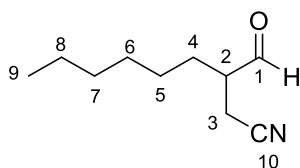


Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift als farbloses Öl nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 Pentan/ Et₂O) isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.66 (s, 1H, H₁), 2.71 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₂), 2.62 (dd, *J* = 17.0, 6.1 Hz, 1H, H₃), 2.49 (dd, *J* = 17.0, 6.7 Hz, 1H, H₃), 1.95-1.75 (m, 1H, H₄), 1.75-1.52 (m, 1H, H₄), 1.46-1.13 (m, 6 H, H₅₋₇), 0.97-0.78 (m, 3H, H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 200.34 (C₁), 117.90 (C₉), 47.66 (C₂), 31.63 (C₆), 28.10 (C₄), 26.00 (C₅), 22.38 (C₇), 15.85 (C₃), 13.96 (C₈).

3-Formylnonannitril 26f



6 Experimentalteil

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Vorschrift als farbloses Öl nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 Pentan/ Et₂O) isoliert. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.⁹⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.66 (s, 1H, H₁), 2.71 (p, J = 6.4 Hz, 1H, H₂), 2.62 (dd, J = 17.0, 6.1 Hz, 1H, H₃), 2.49 (dd, J = 17.0, 6.7 Hz, 1H, H₃), 1.90-1.81 (m, 1H, H₄), 1.75-1.56 (m, 1H, H₄), 1.42-1.24 (m, 8 H, H₅₋₈), 0.89-0.84 (m, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 200.34 (C₁), 117.90 (C₁₀), 47.67 (C₂), 31.51 (C₇), 29.17 (C₆), 28.15 (C₄), 26.31 (C₅), 22.56 (C₈), 15.86 (C₃), 14.06 (C₉).

6.2.5.2 Selektivitätsbestimmung in Bezug auf die Kettenlänge von Aldehyden

Zur Bestimmung der Selektivität ausgewählter Imidazolidin-4-thione in der α -Cyanomethylierung von linearen Aldehyden unterschiedlicher Kettenlänge, wurden GC-Referenzmessungen von einzelnen, aufgereinigten Produkten durchgeführt (Abb. 6-4). Für die Selektivitätsexperimente wurde die folgende Vorschrift befolgt und die Reaktionsmischung ohne weitere Aufreinigung unter den gleichen Reaktionsbedingungen mittels GC/MS analysiert. Die relativen Produktausbeuten wurden auf der Basis des ECN-Konzepts berechnet.

Allgemeine Vorschrift

Eine äquimolare Mischung aus sechs linearen, frisch destillierten Aldehyden (Propanal-Octanal) (jeweils 2,50 mmol, 0,83 Äq.) und Bromacetonitril (216 μ L, 3,00 mmol, 1,00 Äq.) wurden zu einer Lösung aus 2,6-Lutidin (695 μ L, 6,00 mmol, 2,00 Äq.) und Organokatalysator (600 μ mol, 0,20 Äq.) in Acetonitril (1,50 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur unter UV-Licht (365 nm) für 24 Stunden bestrahlt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt und mittels GC/MS untersucht (12,5 m lange SE-30-Säule, Temperaturprogramm: 40 °C/4 min mit 10°C/min auf 280 °C bei 80 kPa). Die relativen Produktausbeuten wurden auf Basis des ECN-Konzepts berechnet.

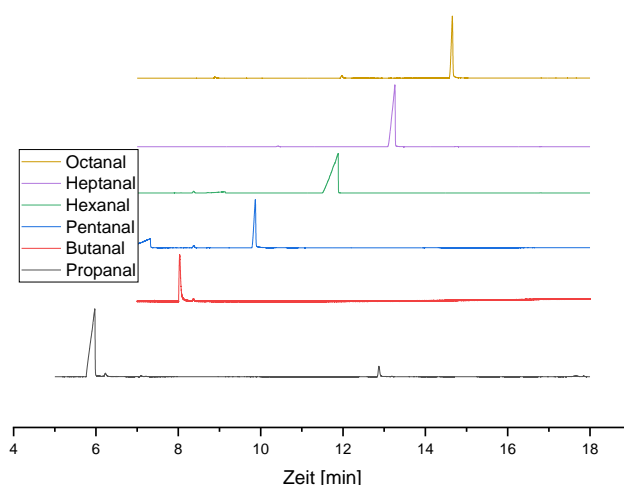


Abbildung 6-4: GC-Chromatogramme der α -cyanomethylierten Referenz-Aldehydprodukte **26a-f**, aufgetrennt auf der SE-30-Säule (12,5 m), Temperaturprogramm: 40 °C/4 min mit 10°C/min auf 280 °C bei 80 kPa.

6.2.5.3 Bestimmung der Enantioselektivität

Allgemeine Vorschrift

Frisch destilliertes Propanal (215 μL , 3,00 mmol, 5,00 Äq.) und Bromacetonitril (43,1 μL , 0,599 mmol, 1,00 Äq.) wurden zu einer Lösung aus 2,6-Lutidin (139 μL , 1,20 mmol, 2,00 Äq.), Photosensibilisator (*optional*) (3,00 μmol , 0,5 mol%) und Organokatalysator (120 μmol , 0,20 Äq.) in Acetonitril (300 μL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur unter UV-Licht (365 nm) für 24 Stunden bestrahlt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand in 5 mL DCM aufgenommen. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit einem Überschuss an NaBH_4 versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde dest. Wasser (5 mL) hinzugegeben und die Lösung dreifach mit Et_2O extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt und der Alkohol säulenchromatografisch aufgereinigt (2:1 Pentan/ Et_2O). Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der chiralen GC-Analyse bestimmt (Heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-TBDMS) β -cyclodextrin in PS 086, Isothermal: 150 kPa, $50\text{ }^\circ\text{C}$; $t_1 = 18.6\text{ min}$, $t_2 = 23.0\text{ min}$), Abb. 6-5.

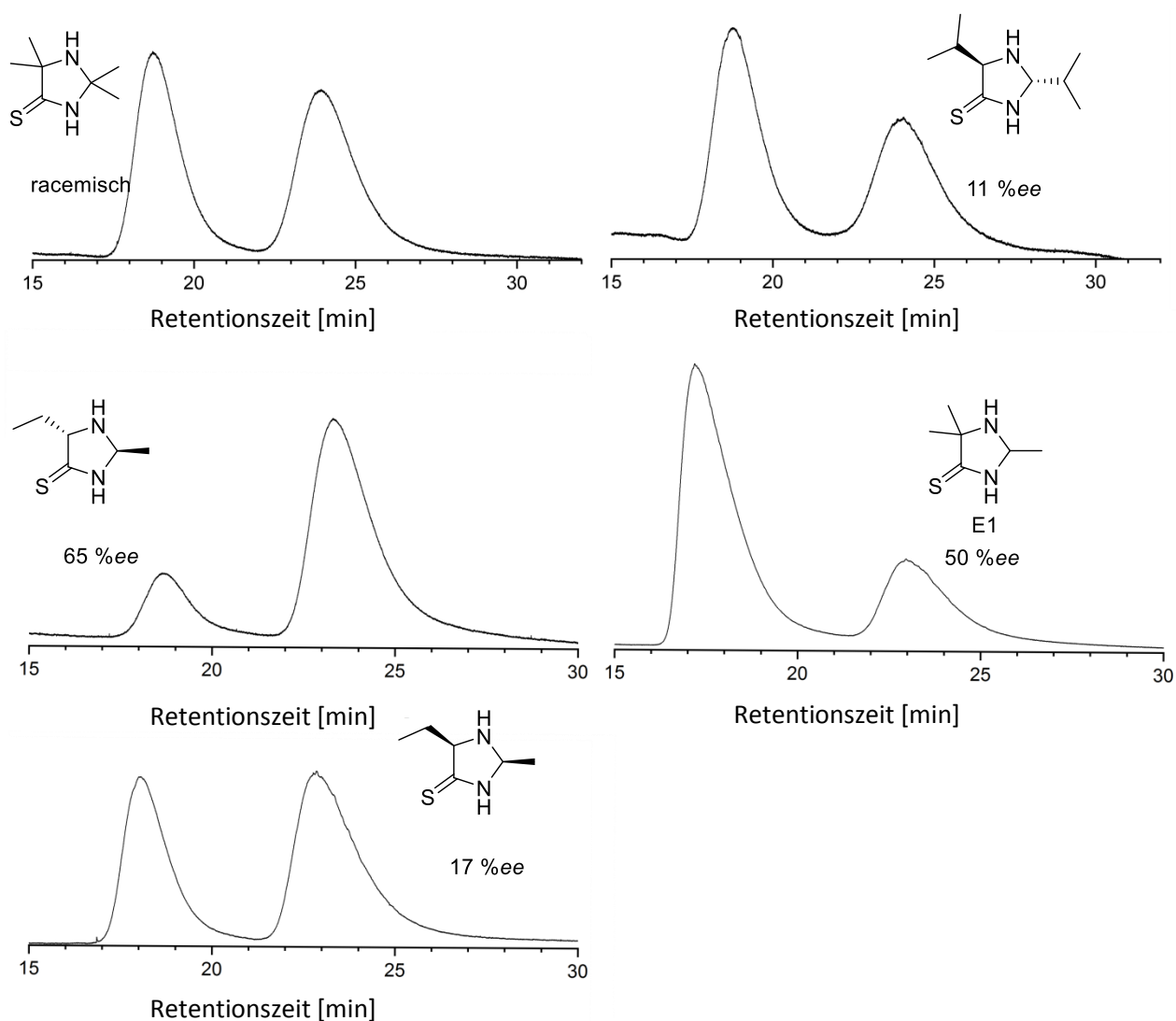
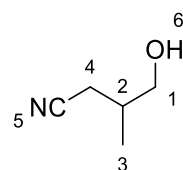


Abbildung 6-5: GC-Chromatogramme der Alkohol-Enantiomere, die durch Reduktion des Katalyseprodukts **26a** erhalten wurden. Die Messung wurde unter isothermalen Bedingungen ($T = 50\text{ }^\circ\text{C}$, $p = 150\text{ kPa}$) auf einer 7 m langen Heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-TBDMS) β -cyclodextrinsäule auf PS 086 durchgeführt.

4-Hydroxy-3-methylbutannitril



3-Methyl-4-oxobutannitril (30,0 mg, 309 μmol , 1,00 Äq.) wurde in DCM gelöst und es wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ein Überschuss an NaBH_4 (35,0 mg, 927 μmol , 3,00 Äq.) zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Lösung durch eine kurze Celite-Säule filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁷⁶

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_3), 1.76 (bs, 1H, H_6), 2.11-2.00 (m, 1H, H_2), 2.39 (dd, J = 16.7, 7.0 Hz, 1H, H_4), 2.50 (dd, J = 16.8, 5.5 Hz, 1H, H_4), 3.50 (dd, J = 10.7, 7.5 Hz, 1H, H_1), 3.66 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H, H_1).

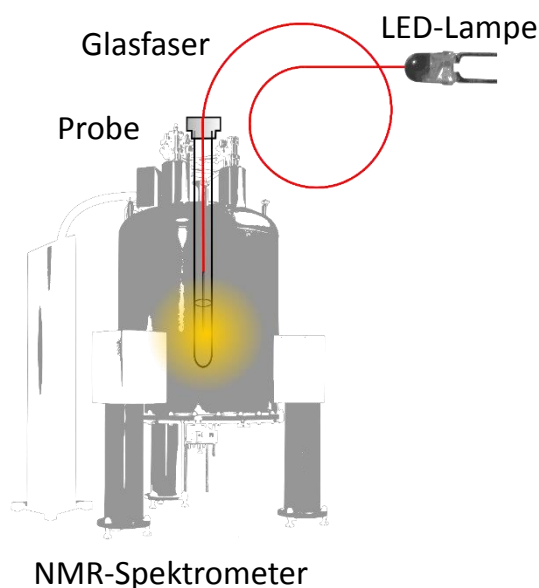
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 16.04 (C_3), 21.08 (C_1), 33.08 (C_2), 65.95 (C_4), 118.87 (C_5).

6.2.6 Kinetische Studien zur lichtinduzierten α -Cyanomethylierung von Propanal

6.2.6.1 Durchführung von Photoreaktionen

Für die kinetischen Studien wurde anfangs Acenaphthen als potenzieller Photosensibilisator hinzugefügt. Später wurde festgestellt, dass diese Verbindung keinen Einfluss auf die Reaktion und die Ausbeuten hat.

In einem NMR-Röhrchen wurden der Katalysator (0,120 mmol, 0,20 Äq.), Acenaphthen (924 μg , 5,99 μmol , 0,01 Äq.), Propanal (174 mg, 3 mmol, 5 Äq.), Bromacetonitril (43,0 μL , 0,599 mmol, 1 Äq.) und 2,6-Lutidin (140 μL , 1,20 mmol, 2,00 Äq.) in 0,3 mL DMSO-d_6 gelöst. In das NMR-Röhrchen wurde das an die Lichtquelle angeschlossene Glasfaserkabel eingeführt, und die Reaktionslösung bei $23\text{ }^\circ\text{C}$ im NMR-Spektrometer belichtet (Schema 6-1). Die erste Messung wurde bei ausgeschalteter LED durchgeführt. Die Lösungen wurden während 16 h kontinuierlich bestrahlt und alle 5 Minuten gemessen.



Schema 6-1: Belichtungsaufbau für die kinetischen Messungen im NMR-Spektrometer.

Es wurde eine gute Peaktrennung im Aldehydbereich in DMSO-d⁶ erreicht (Abbildung 6-6). Aufgrund der beobachteten Oxidation des Propanals im Verlauf der Photokatalyse war der Vergleich dieser beiden Aldehydsignale jedoch nicht geeignet für die Ausbeutebestimmung.

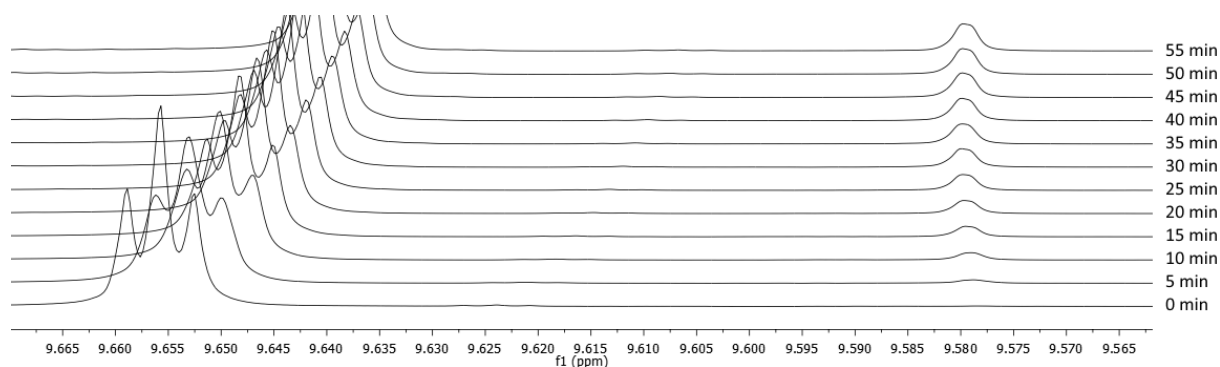


Abbildung 6-6: Vergrößerte Bereiche der überlagerten, zeitaufgelösten NMR-Spektren einer Messung, die nach der angegebenen Zeit aufgenommen wurden. Es ist die Signalzunahme bei 9,58 ppm erkennbar, welche der Bildung des Produkts entspricht.

Aus diesem Grund wurde die Ausbeute durch Vergleich der Integrale des Produktsignals (9,58 ppm) und des Triplettsignals des nicht verbrauchten 2,6-Lutidins berechnet (Abbildung 6-7).

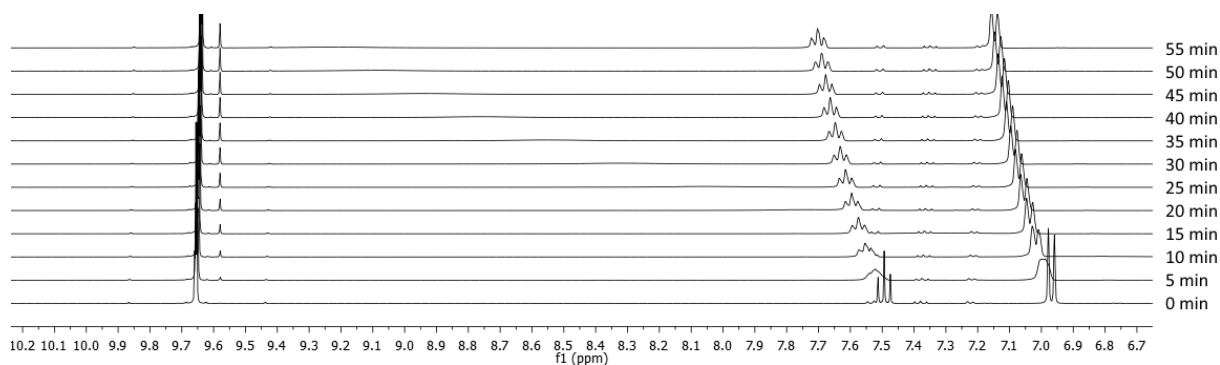


Abbildung 6-7: Vergrößerte Bereiche der überlagerten, zeitaufgelösten NMR-Spektren einer Messung, die nach der angegebenen Zeit aufgenommen wurden. Für die Ausbeutebestimmung wurden das Triplettsignal des 2,6-Lutidins (7.50-7.67 ppm) und das Signal des Produktaldehyds (9.58 ppm) herangezogen.

6.2.6.2 Bestimmung von Reaktionsraten

Die aus den kinetischen Messungen berechneten Ausbeuten sind für die verwendeten Imidazolidin-4-thione in Tabelle 6-1 zusammengefasst.









6 Experimentalteil

Tabelle 6-1: Zeitaufgelöste Produktbildung in Gegenwart von Imidazolidin-4-thion Katalysatoren. Die Ausbeuten wurden über ¹H-NMR-Messungen bei 23 °C in DMSO-d⁶ unter aeroben Bedingungen ermittelt.

<i>t</i> (s)	Ausbeute (%)							
	23e	23c	23d	<i>trans</i> -23f	<i>cis</i> -23f	<i>trans</i> -23b	<i>cis</i> -23b	11
0	0	0	0	0	0	0	0	0
300	22.7	5.3	2.3	0.8	1.0	3.31	3.1	4.4
600	48.6	10.2	4.3	3.1	2.5	4.93	3.8	6.0
900	2	13.3	5.8	3.5	4.7	5.536	4.8	7.4
1200	68.1	16.2	8.7	6.9	6.1	6.13	6.1	8.4
1500	71.2	19.0	9.9	6.3	7.8	8.1	6.4	11.8
1800	71.5	21.4	11.3	11.4	9.2	8.9	6.4	--
2100	72.0	23.4	12.0	--	10.2	10.6	7.7	--
2400	72.0	25.5	12.8	--	10.9	11.2	8.6	13.7
2700	71.7	27.2	12.9	--	12.8	12.0	8.7	14.0
3000	--	26.1	14.1	15.6	15.0	12.83	9.5	14.5
3300	--	31.9	14.9	17.9	14.1	13.1	10.3	14.6
3600	--	31.0	15.2	18.9	15.6	13.6	9.6	14.8
3900	--	--	15.5	22.5	15.9	14.4	9.9	14.8
4200	--	--	16.0	22.3	14.3	15.9	10.1	15.2
4500	--	--	16.5	23.0	14.8	15.6	10.4	14.6
4800	--	--	16.6	24.0	15.1	14.6	10.6	15.3
5100	--	40.2	17.4	25.1	15.6	15.6	11.3	15.8
5400	--	40.7	18.1	25.8	15.5	16.7	10.9	15.8
5700	--	40.6	18.6	26.8	16.6	18.1	11.3	15.8
6000	--	42.2	19.1	27.5	17.0	17.4	11.5	15.9
6300	--	42.4	19.1	28.1	17.4	17.7	11.3	15.8
6600	--	42.6	19.5	28.8	17.9	19.0	11.1	16.3
6900	--	43.7	19.9	29.6	18.8	18.4	12.0	16.4
7200	--	45.0	19.9	29.9	19.0	19.74	12.6	16.7
7500	--	45.3	20.0	30.5	19.4	20.9	11.9	16.5

Die Reaktionsraten $k[s^{-1}]$ wurden durch exponentielle Anpassung $A_t = A_0 [1 - \exp(-k_{\text{obs}}t)] + C$ der zeitabhängigen Produktbildung ermittelt. Es wurden folgende Konzentrationen der Reaktanden in den kinetischen Messungen eingesetzt: 10 M Propanal, 2 M Bromacetonitril, 4 M 2,6-Lutidin, 0,4 M Katalysator und 0,1 M Acenaphthen. Die berechneten Reaktionsraten sowie die zugehörigen Bestimmtheitsmaße R^2 der Anpassungen sind in Tabelle 6-2 dargestellt.

Tabelle 6-2: Ergebnisse der exponentiellen Anpassung für die beobachteten Ratenkonstanten sowie die entsprechenden Determinationskoeffizienten.

								
$k_{\text{obs}}(s^{-1})$	1.72×10^{-3}	2.97×10^{-4}	5.18×10^{-4}	1.37×10^{-4}	3.40×10^{-4}	2.97×10^{-4}	5.21×10^{-4}	7.36×10^{-4}
R^2	0.9834	0.9928	0.9860	0.9899	0.9758	0.9802	0.9758	0.9869

6.2.6.3 Temperaturabhängige COSY-Studien von **26c**

Zum Nachweis der Konformation des Produktaldehyds **26c** wurden COSY-Spektren bei 80 °C und bei Raumtemperatur aufgenommen und das Kopplungssignal zwischen dem Aldehydproton und dem α -Proton analysiert (Abb. 6-8). Die Abwesenheit der 3J -Kopplung bei Raumtemperatur bestätigt die Annahme eines Diederwinkels von 90 ° und somit eine starre senkrechte Orientierung der beiden σ -Bindungen.

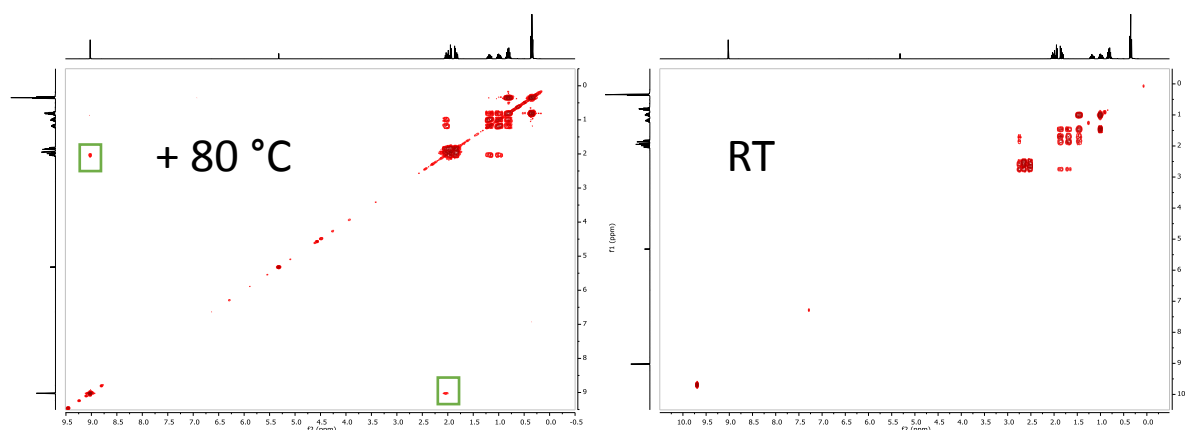


Abbildung 6-8: COSY-Spektren bei 80 °C (links) und Raumtemperatur (rechts) mit den grün umrandeten Kopplungssignalen zwischen dem Aldehydproton und dem α -Proton der Verbindung **26c** in $CDCl_3$.

6.3 Experimenteller Teil zu Kapitel 3

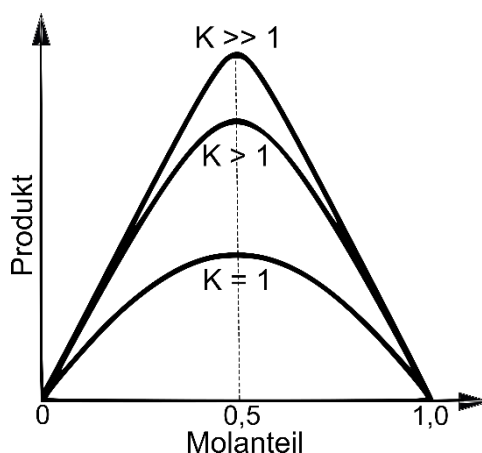
6.3.1 Spektroskopische Analysemethoden

Benesi-Hildebrand Methode zur Bestimmung der Komplexbildungskonstante K_{EDA}

Die UV-Vis Absorption des Komplexes wurde in Chloroform und Acetonitril bei konstanter Konzentration des Alkylbromids ($[G] = 1 \text{ M}$), aber unterschiedlichen Konzentrationen von 2,6-Lutidin ($[H] = 0,1-0,5 \text{ M}$) gemessen. Alle Absorptionsspektren wurden in 1 cm breiten Quarzküvetten mit Hilfe des Jasco V-630 UV-VIS-Spektrophotometers aufgenommen. Die maximale Absorption der neu gebildeten Absorptionsbande für die Experimente in Acetonitril bzw. Chloroform wurde entsprechend der Formel

$$\frac{1}{A} = \frac{1}{K_{EDA} [H][G] d \epsilon_{HG}} + \frac{1}{\epsilon_{HG}}$$

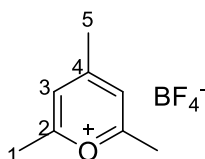
gegen die reziproke Konzentration des 2,6-Lutidins geplottet. Die Komplexbildungskonstante (K_{EDA}) für den EDA-Komplex wurde durch Division des y-Achsenabschnitts durch die Steigung ermittelt. Sie beträgt für die Lösung aus Bromacetonitril und 2,6-Lutidin $0,45 \pm 0,10 \text{ M}^{-1}$ in Acetonitril und $0,47 \pm 0,10 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform. Die Assoziationskonstante für den EDA-Komplex zwischen 2,6-Lutidine und Diethylbrommalonat ist $K_{EDA} = 0,35 \pm 0,10 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform.

Jobsche Methode

Schema 6-2: Theoretische Jobsche Kurven eines Komplexes der 1:1 Stöchiometrie mit unterschiedlich hohen Komplexbildungskonstanten K .

Es wurden äquimolare Stammlösungen aus Bromacetonitril bzw. Diethylbrommalonat und 2,6-Lutidin in verschiedenen Verhältnissen bei gleichbleibender Gesamtkonzentration hergestellt und spektroskopisch vermessen. Der Unterschied in der Farbintensität der Lösungen war bereits für das Auge sichtbar. Für beide Komplexe aus 2,6-Lutidin mit **10** bzw. mit **25** wurde eine 1:1-Stöchiometrie bestimmt. Die spitzer zulaufende Kurve für den Komplex mit **25** deutet auf eine stärkere Wechselwirkung im Vergleich zur Assoziation mit **10** hin (vgl. Schema 6-2).

6.3.2 Synthese von Pyridiniumsalzen

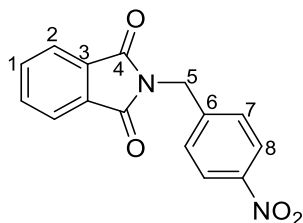
Trimethylpyryliumtetrafluoroborat 34

Tert-Butanol (4,00 mL, 41,0 mmol, 1,05 Äq.) wurde in 50 mL Essigsäureanhydrid (530 mmol, 13,6 Äq.) gelöst. Tetrafluorborsäure (6,75 mL, 39,0 mmol, 1,0 Äq.) wurde unter Rühren tropfenweise hinzugegeben, sodass bei letzter Zugabe eine Temperatur von 100 °C erreicht wurde. Die Reaktionsmischung verfärbte sich von farblos über gelb zu braun. Nach Abkühlen des Gemisches auf 80 °C, wurde ein Eisbad untergestellt, um eine Reaktionstemperatur von 0 °C zu erreichen. Anschließend wurden 100 mL des eiskalten Diethylethers hinzugegeben und damit eine Fällung initiiert. Nach Filtration des Feststoffs und des Waschens mit Et₂O wurde das Produkt als farbloses Pulver erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.¹⁶⁴

Isolierte Ausbeute: 5,07 g, 24,2 mmol, 62 %

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.73 (s, 2H, H₃), 2.81 (s, 6H, H₁), 2.65 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ = 177.8 (C₂), 174.6 (C₄), 123.0 (C₃), 20.4 (C_{1,5}).

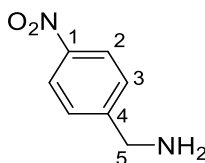
Synthese des 4-Nitrobenzylamins als Vorläufer von 28e***N*-(*p*-Nitrobenzyl)phthalimid**

Kaliumphthalimid (3,77 g, 20,4 mmol, 1,10 Äq.) wurde zu einer Lösung aus 4-Nitrobenzylbromid (4,00 g, 18,5 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL DMF gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 19 Stunden gerührt. Anschließend wurde dest. Wasser (20 mL) hinzugegeben, das Reaktionsgemisch abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Der Feststoff wurde gesammelt und stellte die erste Produktcharge dar. Das Filtrat wurde dreifach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach der Fällung mit Et₂O bei 0 °C, Filtration und Trocknung wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Isolierte Ausbeute: 5,30 g, 18,8 mmol, quantitativ

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H, H₈), 7.96-7.82 (m, 4 H, H_{1,2}), 7.59 (d, *J* = 8.36 Hz, 2H, H₇), 4.93 (s, 2H, H₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.9 (C₄), 147.7 (C₉), 143.4 (C₆), 134.5 (C_{1/2}), 132.0 (C₃), 129.5 (C₇), 124.1 (C₈), 123.8 (C_{1/2}), 41.0 (C₅).

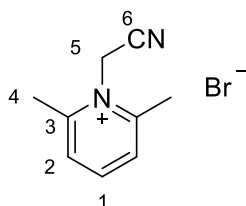
4-Nitrobenzylamin

Hydrazin Monohydrat (3,66 ml, 75,2 mmol, 4,00 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (0,358 g, 1,88 mmol, 0,10 Äq.) wurden zu einer Lösung aus *N*-(*p*-Nitrobenzyl)phthalimid (5,31 g, 18,8 mmol, 1,00 Äq.) in 30 mL THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 70 °C 5 Stunden gerührt. Anschließend wurde dest. Wasser (20 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (5:1 DCM/MeOH) als Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 1,44 g, 9,44 mmol, 50 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, *J* = 8.72 Hz, 2H, H₂), 7.49 (d, *J* = 8.76 Hz, 2H, H₃), 4.00 (s, 2H, H₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 150.7 (C₁), 147.0 (C₄), 127.8 (C₃), 123.9 (C₂), 45.9 (C₅).

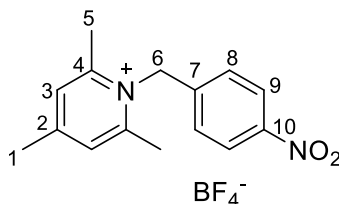
1-(Cyanmethyl)-2,6-dimethylpyridin-1-iumbromid 28a

Bromacetonitril (718 µL, 10,0 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu einer Lösung aus 2,6-Lutidin (1,16 mL, 10,0 mmol, 1,00 Äq.) in 1 mL Toluol gegeben und über Nacht refluxiert.¹⁶⁰ Das Reaktionsgemisch verfärbte sich von farblos zu schwarz und es fiel ein dunkler, kristalliner Feststoff aus. Am Rand des Kolbens, oberhalb des Lösungsmittelspiegels, wurde das saubere, farblose Produkt abgeschieden, das gesammelt und aus Ethanol umkristallisiert wurde. Die Ausbeute wurde nicht bestimmt.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶): δ = 8.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₂), 5.97 (s, 2H, H₅), 2.93 (s, 6H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*⁶): δ = 156.7 (C₃), 146.6 (C₁), 127.9 (C₂), 113.2 (C₆), 40.7 (C₅), 21.31 (C₄).

HRMS (ESI) [C₉H₁₁N₂]⁺: berechnet: 147.0917, gefunden: 147.0918.

2,4,6-Trimethyl-1-(4-nitrobenzyl)pyridin-1-iumtetrafluorborat 28c

4-Nitrobenzylamin (509,3 mg, 3,35 mmol, 1,00 Äq.) und Triethylamin (467 µL, 3,35 mmol, 1,00 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung aus Trimethylpyryliumfluorborat (703 mg, 3,35 mmol, 1,00 Äq.) in 100 mL wasserfreien DCM gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde Essigsäure (383 µL, 6,70 mmol, 2,00 Äq.)

hinzugegeben und das Rühren für weitere 15 Stunden fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt durch Fällung aus kaltem Et₂O erhalten.

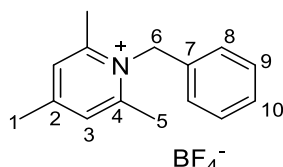
Isolierte Ausbeute: 135 mg, 0,393 mmol, 12 %

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₉), 7.68 (s, 2H, H₃), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₈), 5.86 (s, 2H, H₆), 2.59 (s, 6H, H₅), 2.50 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD): δ = 161.26 (C₂), 156.72 (C₄), 148.37 (C₁₀), 139.44 (C₇), 131.22 (C₈), 130.16 (C₃), 125.59 (C₉), 55.71 (C₆), 21.68 (C₁), 21.30 (C₅).

HRMS (ESI) [C₁₅H₁₇N₂O₂]⁺: berechnet: 257.1285, gefunden: 257.1285.

1-Benzyl-2,4,6-trimethylpyridin-1-iumtetrafluoroborat 28d



Benzylamin (226 µL, 2,07 mmol, 1,00 Äq.) und Triethylamin (332 µL, 2,38 mmol, 1,10 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung aus Trimethylpyryliumfluorborat (501 mg, 2,38 mmol, 1,10 Äq.) in 100 mL wasserfreien DCM gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde Essigsäure (272 µL, 4,76 mmol, 2,20 Äq.) hinzugegeben und das Rühren für weitere 15 Stunden fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt durch Fällung aus kaltem Et₂O erhalten.

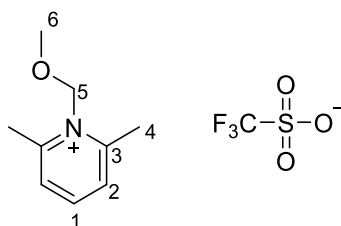
Isolierte Ausbeute: 648 mg, 2,17 mmol, quantitativ

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (s, 2H, H₃), 7.46-7.36 (m, 3H, H₉, ₁₀), 7.01 (d, *J* = 6.92 Hz, 2H, H₈), 5.84 (s, 2H, H₆), 2.73 (s, 6H, H₅), 2.62 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 160.7 (C₂), 156.6 (C₄), 133.5 (C₇), 130.7 (C_{3,9}), 130.0 (C_{3,9}), 129.7 (C₁₀), 126.4 (C₈), 56.1 (C₆), 21.6 (C₁), 21.2 (C₅).

HRMS (ESI) [C₁₅H₁₈N]⁺: berechnet: 212.1434, gefunden: 212.1433.

1-(Methoxymethyl)-2,6-dimethylpyridin-1-iumtriflat 28f



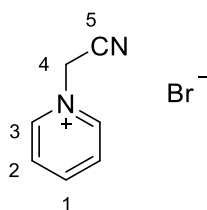
TMSOTf (950 µL, 5,26 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung aus 2,6-Lutidin (613 µL, 5,26 mmol, 1,00 Äq.) und Dimethoxymethan (465 µL, 5,26 mmol, 1,00 Äq.) in 10 mL wasserfreien DCM bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde das farblose, kristalline Produkt abfiltriert, mit kaltem DCM gewaschen und getrocknet. Es wurde eine Kristallstruktur erhalten.

Isolierte Ausbeute: 1,27 g, 4,22 mmol, 80 %

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₂), 5.90 (s, 2H, H₅), 3.54 (s, 3H, H₆), 2.93 (s, 6H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ = 156.5 (C₃), 146.4 (C₁), 127.9 (C₂), 81.4 (C₅), 56.9 (C₆), 20.3 (C₄).

HRMS (ESI) [C₉H₁₄ON]⁺: berechnet: 152.1070, gefunden: 152.1070.

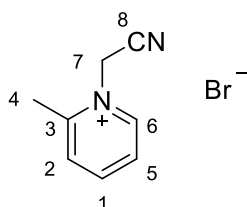
1-(Cyanmethyl)pyridin-1-iumbromid 28g

Bromacetonitril (605 μL , 8,42 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu Pyridin (678 μL , 8,42 mmol, 1,00 Äq.) unter Eiskühlung gegeben. Nach 5 Minuten kristallisierte ein brauner Feststoff, der abfiltriert und aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}/\text{MeOH}$ 1:2:6 umkristallisiert wurde. Es wurden bräunliche Kristalle isoliert. Alle Spektraldaten stimmen mit der Literatur überein.²⁷⁷

Isolierte Ausbeute: 1,41 g, 7,07 mmol, 84 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.35 - 9.13$ (m, 2H, H_3), 8.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_1), 8.28 (dd, $J = 7.9$ Hz, 6,5 Hz, 2H, H_2), 6.08 (s, 2H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 147.54$ (C_3), 145.41 (C_1), 128.52 (C_2), 114.26 (C_5), 47.62 (C_4).

1-(Cyanmethyl)-2-methylpyridin-1-iumbromid 28h

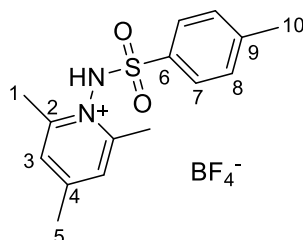
Bromacetonitril (300 μL , 4,17 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu 2-Methylpyridin (416 μL , 4,17 mmol, 1,00 Äq.) unter Eiskühlung gegeben. Aus der gelblichen Lösung kristallisierte ein orange-farbiger Feststoff, der abfiltriert und aus MeOH umkristallisiert wurde.

Isolierte Ausbeute: 279 mg, 1,23 mmol, 31 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.14$ (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H_6), 8.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_1), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_2), 8.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_5), 6.07 (s, 2H, H_7), 2.92 (s, 3H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 156.19$ (C_3), 147.24 (C_1), 146.13 (C_6), 130.22 (C_2), 126.09 (C_5), 113.53 (C_8), 45.04 (C_7), 19.95 (C_4).

HRMS (ESI) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2$] $^+$: berechnet: 133.0760, gefunden: 133.0760.

2,4,6-Trimethyl-1-((4-methylphenyl)sulfonamid)pyridin-1-iumtetrafluoroborat 29a

p-Toluolsulfonhydrazin (444 mg, 2,38 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu einer Lösung aus Trimethylpyryliumfluorborat (501 mg, 2,39 mmol, 1,00 Äq.) in 15 mL wasserfreien Ethanols gegeben. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde bei 90 °C über 2 Tage gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde der rote Niederschlag in wenig DCM aufgenommen. Das Produkt wurde mit Et_2O bei 0 °C als roter Feststoff gefällt, abfiltriert und getrocknet.

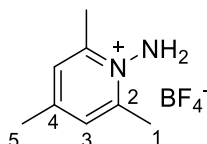
Isolierte Ausbeute: 667 mg, 1,76 mmol, 74 %

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.76 (d, J = 8.44 Hz, 2H, H₇), 7.73 (s, 2H, H₃), 7.52 (d, J = 8.00 Hz, 2H, H₈), 2.59 (s, 3H, H₅), 2.52 (s, 6H, H₁), 2.49 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD): δ = 162.2 (C₄), 159.6 (C₂), 147.9 (C₉), 137.1 (C₆), 131.8 (C₈), 129.8 (C₃), 128.9 (C₇), 21.8 (C₅), 21.6 (C₁₀), 20.5 (C₁).

HRMS (ESI) [C₁₅H₁₉O₂N₂S]⁺, berechnet: 291.1162, gefunden: 291.1164.

1-Amin-2,4,6-trimethylpyridin-1-iumtetrafluoroborat 29b



Hydrazinhydrat (231 μ L, 4,76 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu einer Lösung aus Trimethylpyryliumfluorborat (1,00 g, 4,76 mmol, 1,00 Äq.) in 15 mL Ethanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 17 Stunden gerührt. Nach Abkühlen des Gemisches auf 0 °C wurde Et₂O hinzugegeben um eine Fällung einzuleiten. Das Produkt wurde als orange-roter Feststoff erhalten.

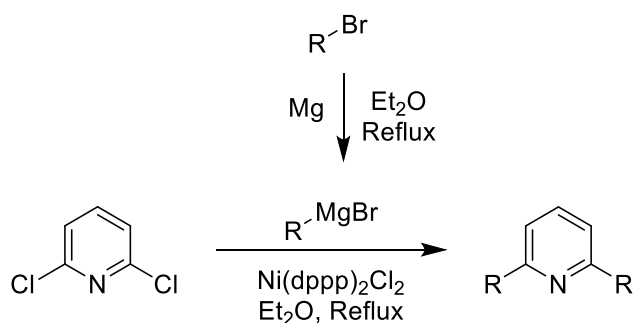
Isolierte Ausbeute: 0,21 g, 0,944 mmol, 20 %

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.62 (s, 2H, H₃), 2.77 (s, 6H, H₂), 2.52 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD): δ = 157.1 (C₄), 155.8 (C₂), 128.5 (C₃), 21.2 (C₅), 19.8 (C₁).

HRMS (ESI) [C₈H₁₃N₂]⁺, berechnet: 137.1070, gefunden: 137.1073.

6.3.3 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 2,6-Lutidinderivaten



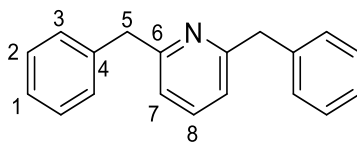
Gemäß der Literaturvorschrift nach Chen wurden unter inerten Bedingungen Magnesiumspäne in 5 mL wasserfreien Et₂O vorgelegt.¹⁶¹ Nach Zugabe von etwa 0.5 mL der Lösung aus Alkylbromid (27,0 mmol, 1,00 Äq.) in 15 mL Et₂O wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig erhitzt, um die Grignard-Reaktion zu initiieren. Das Reaktionsgemisch verfärbte sich von farblos über dunkelgrau zu schwarz. Die übrige Alkylbromidlösung wurde tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch anschließend 3 Stunden refluxiert. Die Lösung wurde am Ende der Reaktionszeit unter Stickstoff abfiltriert und ohne weitere Aufarbeitung für die Kumada-Kupplung eingesetzt.

Für die Kumada-Kreuzkupplung wurde 2,6-Dichlorpyridin (1,00 g, 6,75 mmol, 1,00 Äq.) und das Dichlor-(1,3-bis-(diphenylphosphin)propan-)nickel (36,6 mg, 67,5 μ mol, 0,10 Äq.) in 40 mL wasserfreiem Et₂O unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Die Grignard-Lösung wurde tropfenweise hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden unter inerten Bedingungen refluxiert. Anschließend wurde die Reaktion mit Eiswasser und gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung gequenchet, die Phasen abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten

6 Experimentalteil

organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Die Produkte wurden nach säulenchromatografischer Aufreinigung als farblose Öle erhalten.

2,6-Dibenzylpyridin 27a



Säulenchromatografische Aufreinigung (7:1 Pentan/ Et_2O)

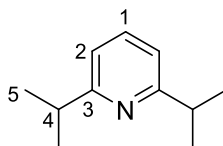
Isolierte Ausbeute: 1,68 g, 6,48 mmol, 96 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ (t, $J = 7.70$ Hz, 1H, H_8), 7.25-7.11 (m, 10H, $\text{H}_{1,2,3}$), 6.79 (d, $J = 7.68$ Hz, 2H, H_7), 4.09 (s, 4H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.6$ (C_6), 139.7 (C_4), 137.1 (C_8), 129.4 ($\text{C}_{2/3}$), 128.6 ($\text{C}_{2/3}$), 126.4 (C_1), 120.6 (C_7), 44.8 (C_5).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}+\text{H}$] $^+$: berechnet: 260.14392, gefunden: 260.14335.

2,6-Diisopropylpyridin 27b



Säulenchromatografische Aufreinigung (100:1 Pentan/ Et_2O)

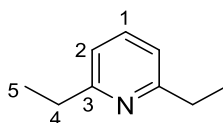
Isolierte Ausbeute: 528 mg, 3,24 mmol, 48 %, verunreinigt

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (t, $J = 7.72$ Hz, 1H, H_1), 6.96 (d, $J = 7.68$ Hz, 2H, H_2), 3.03 (sept, $J = 6.92$ Hz, 2H, H_4), 1.29 (d, $J = 6.92$ Hz, 12H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$ (C_3), 136.7 (C_1), 117.3 (C_2), 36.5 (C_4), 22.8 (C_5).

HRMS (EI) [$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}-\text{H}$] $^+$: berechnet: 162.1277, gefunden: 162.1276.

2,6-Diethylpyridin 27c



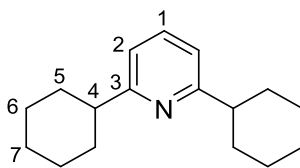
Säulenchromatografische Aufreinigung (50:1 Pentan/ Et_2O)

Isolierte Ausbeute: 520 mg, 3,85 mmol, 57 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (t, $J = 7.66$ Hz, 1H, H_1), 6.96 (d, $J = 7.64$ Hz, 2H, H_2), 2.79 (q, $J = 7.61$, 4H, H_4), 1.29 (t, $J = 7.62$, 6H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.0$ (C_3), 136.9 (C_1), 119.1 (C_2), 31.6 (C_4), 14.3 (C_5).

HRMS (EI) [$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$] $^+$: berechnet: 135.1048, gefunden: 135.1045.

2,6-Dicyclohexylpyridin 27d

Säulenchromatografische Aufreinigung (80:1 Pentan/Et₂O)

Isolierte Ausbeute: 1,26 g, 5,18 mmol, 77 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (t, *J* = 7.72 Hz, 1H, H₁), 6.95 (d, *J* = 7.72 Hz, 2H, H₂), 2.74-2.61 (m, 2H, H₄), 2.01-0.88 (m, 20H, H_{5,6,7}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.8 (C₃), 136.6 (C₁), 117.7 (C₂), 46.8 (C₄), 33.3 (C₅), 26.7 (C_{6/7}), 26.3 (C_{6/7}).

HRMS (EI) [C₁₇H₂₅N]⁺: berechnet: 243.1987, gefunden: 243.1986.

6.3.4 Substratstudie der lichtinduzierten C-C-Bindungsknüpfung

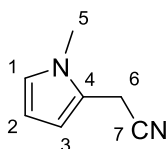
6.3.4.1 Reaktionen mit Bromacetonitril

Allgemeine Vorschrift

Das Nukleophil (5,00 Äq.), 2,6-Lutidin (3,00 Äq.) und Bromacetonitril (2,00 Äq.) wurden in Chloroform (2 m gegenüber dem Alkylbromid) gelöst und mit Hilfe von drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen entgast. Das Reaktionsgemisch wurde bei 405 nm für 36 h bestrahlt. Anschließend wurde 2 m wässrige HCl-Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatografisch aufgereinigt (Pentan/ Et₂O).

Ähnliche Ausbeuten wurden in Gegenwart von Sauerstoff, ohne vorheriges Entgasen der Lösung, erhalten.

2-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)acetonitril 36a



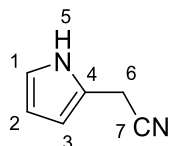
Nach der allgemeinen Vorschrift aus frisch dest. *N*-Methylpyrrol (656 µL, 7,40 mmol, 5,00 Äq.), 2,6-Lutidin (343 µL, 2,96 mmol, 2,00 Äq.) und Bromacetonitril (106 µL, 1,48 µmol, 1,00 Äq.) in 740 µL CHCl₃ synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (15:1 Pentan/ Et₂O) als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 152 mg, 1,27 mmol, 86 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.65 (dd, *J* = 2.8, 1.8 Hz, 1H, H₁), 6.15–6.12 (m, 1H, H₃), 6.09 (dd, *J* = 3.6, 2.8 Hz, 1H, H₂), 3.68 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, H₆), 3.63 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 123.6 (C₁), 120.0 (C₄), 116.7 (C₇), 109.2 (C₃), 107.5 (C₂), 33.8 (C₅), 15.9 (C₆).

HRMS (EI) [C₇H₈N₂]⁺: berechnet: 120.0682, gefunden: 120.0682.

2-(1*H*-Pyrrol-2-yl)acetonitril 36b

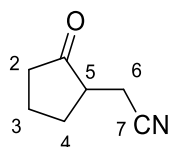
Nach der allgemeinen Vorschrift aus frisch dest. Pyrrol (434 μL , 6,25 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (290 μL , 2,50 mmol, 2,00 Äq.) und Bromacetonitril (90 μL , 1,25 mmol, 1,00 Äq.) in 625 μL CHCl_3 synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatigrafischer Aufreinigung (10:1 \rightarrow 4:1 Pentan/ Et_2O) als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 111 mg, 1.05 mmol, 84 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.29 (s, 1H, H₅), 6.78 (dd, J = 2.7, 1.6 Hz, 1H, H₁), 6.19–6.16 (m, 1H, H₂), 6.16–6.12 (m, 1H, H₃), 3.77 (s, 2H, H₆).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 119.0 (C₁), 118.7 (C₄), 117.1 (C₇), 109.4 (C₂), 108.4 (C₃), 17.0 (C₆).

HRMS (EI) [$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2$] $^{*+}$: berechnet: 106.0525, gefunden: 106.0524.

2-(2-Oxocyclopentyl)acetonitril 36c

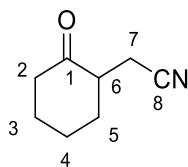
Nach der allgemeinen Vorschrift aus Cyclopent-1-en-1-yloxytrimethylsilan (977 mg, 6,25 mmol, 5,00 Äq.), 2,6-Lutidin (290 μL , 2,50 mmol, 2,00 Äq.) und Bromacetonitril (90 μL , 1,25 mmol, 1,00 Äq.) in 625 μL CHCl_3 synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatigrafischer Aufreinigung (4:1 Pentan/ Et_2O) als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 41 mg, 333 μmol , 27 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.78–2.66 (m, 1H, H₆), 2.49–2.34 (m, 4H, H₂), H-4), H_{5,6}), 2.27–2.04 (m, 2H, H_{2,3}), 1.96–1.80 (m, 1H, H₃), 1.80–1.64 (m, 1H, H₄).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 216.2 (C₁), 118.1 (C₇), 45.5 (C₅), 37.2 (C₂), 29.0 (C₄), 20.3 (C₃), 17.4 (C₆).

HRMS (EI) [$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$] $^{*+}$: berechnet: 123.0679, gefunden: 123.0678.

2-(2-Oxocyclohexyl)acetonitril 36d

Nach der allgemeinen Vorschrift aus Cyclohex-1-en-1-yloxytrimethylsilan (700 mg, 4,11 mmol, 5,00 Äq.), 2,6-Lutidin (190 μL , 1,64 mmol, 2,00 Äq.) und Bromacetonitril (59 μL , 822 μmol , 1,00 Äq.) in 411 μL CHCl_3 synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatigrafischer Aufreinigung (4:1 Pentan/ Et_2O) als farbloses Öl erhalten.

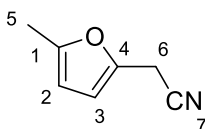
Isolierte Ausbeute: 50 mg, 364 μmol , 44%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.72 - 2.58$ (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), $2.48 - 2.26$ (m, 4H, $\text{H}_{2,5,7}$), 2.11 (ddt, $J = 12.9$, 6.1 , 2.8 Hz, 1H, H_3), 1.93 (dddd, $J = 11.5$, 4.8 , 3.2 , 1.8 Hz, 1H, H_4), $1.78 - 1.55$ (m, 2H, H_4), 1.46 (qd, $J = 12.7$, 3.6 Hz, 1H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.7$ (C_1), 118.6 (C_8), 46.8 (C_6), 41.6 (C_2), 33.4 (C_5), 27.5 (C_3), 24.9 (C_4), 17.8 (C_7).

HRMS (EI) [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}+\text{H}$] $^+$: berechnet: 138.0913, gefunden: 138.0913.

2-(5-Methylfuran-2-yl)acetonitril 36e



Nach der allgemeinen Vorschrift aus 2-Methylfuran (323 μL , 3,65 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (169 μL , 1,46 mmol, 2,00 Äq.) und Bromacetonitril (52 μL , 730 μmol , 1,00 Äq.) in 365 μL CHCl_3 synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (30:1 \rightarrow 4:1 Pentan/ Et_2O) als sehr flüchtiges, farbloses Öl erhalten, weshalb das Lösungsmittel unter Stickstoffstrom entfernt wurde.

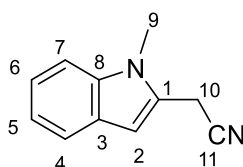
Isolierte Ausbeute: 35 mg, 289 μmol , 40 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.18$ (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H_3), 5.93 (dd, $J = 3.1$, 1.2 Hz, 1H, H_2), 3.71 (s, 2H, H_6), 2.27 (s, 3H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.1$ ($\text{C}_{1,4}$), 141.0 ($\text{C}_{1,4}$), 115.9 (C_7), 109.4 (C_3), 106.8 (C_2), 17.7 (C_6), 13.6 (C_5).

HRMS (EI) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$] $^+$: berechnet: 121.0522, gefunden: 121.0519.

2-(1-Methyl-1H-indol-2-yl)acetonitril 36f



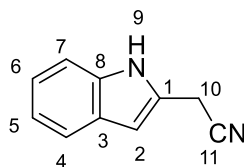
Nach der allgemeinen Vorschrift aus 1-Methylindol (490 μL , 3,82 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (177 μL , 1,52 mmol, 2,00 Äq.) und Bromacetonitril (54,8 μL , 762 μmol , 1,00 Äq.) in 381 μL CHCl_3 synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 Pentan/ Et_2O) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Isolierte Ausbeute: 60 mg, 352 μmol , 46 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ (dd, $J = 7.9$, 0.9 Hz, 1H, H_4), $7.30 - 7.17$ (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 7.10 (ddd, $J = 8.0$, 6.8 , 1.2 Hz, 1H, H_5), 6.49 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H_2), 3.80 (s, 2H, H_{10}), 3.68 (s, 3H, H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.0$ (C_8), 127.8 (C_1), 127.2 (C_3), 122.4 (C_6), 120.8 (C_4), 120.2 (C_5), 116.1 (C_{11}), 109.3 (C_7), 102.4 (C_2), 29.9 (C_9), 16.8 (C_{10}).

HRMS (EI) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$] $^+$: berechnet: 170.0838, gefunden: 170.0840.

2-(1*H*-Indol-2-yl)acetonitril 36g

Nach der allgemeinen Vorschrift aus Indol (488 mg, 4,17 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (193 μ L, 1,67 mmol, 2,00 Äq.) und Bromacetonitril (60 μ L, 834 μ mol, 1,00 Äq.) in 417 μ L CHCl_3 synthetisiert. Das 2'-substituierte Hauptprodukt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 Pentan/ Et_2O) als grünliches Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 16 mg, 102 μ mol, 12 %

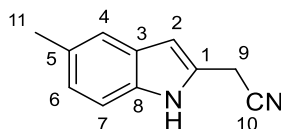
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.26 (s, 1H, H_9), 7.59 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H_4), 7.33 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H, H_7), 7.23 (ddt, J = 8.3, 7.0, 1.8 Hz, 1H, H_6), 7.15 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H_5), 6.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H_2), 3.85 (s, 2H, H_{10}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 136.6 (C_8), 128.1 (C_3), 126.0 (C_1), 122.8 (C_6), 120.6 (C_5), 120.5 (C_4), 116.6 (C_{11}), 111.1 (C_7), 102.7 (C_2), 17.6 (C_{10}).

HRMS (EI) [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$] $^{*+}$: berechnet: 156.0682, gefunden: 156.0679.

Regioisomere von 36h

Nach der allgemeinen Vorschrift aus 5-Methylindol (547 mg, 4,17 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (193 μ L, 1,67 mmol, 2,00 Äq.) und Bromacetonitril (60 μ L, 834 μ mol, 1,00 Äq.) in 417 μ L CHCl_3 synthetisiert. Es wurden das 2'-substituierte und das 4'-substituierte Regioisomer nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 -> 3:1 Pentan/ Et_2O) als farblose Feststoffe erhalten.

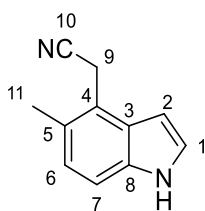
2-(5-Methyl-1*H*-indol-2-yl)acetonitril 36h-1

Isolierte Ausbeute: 30 mg, 176 μ mol, 21 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.22 (s, 1H, N-H), 7.39-7.15 (m, 2H, $\text{H}_{4,7}$), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_6), 6.58 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H, H_2), 3.91 (s, 2H, H_9), 2.48 (s, 3H, H_{11}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 134.6 (C_1), 127.8 (C_8), 127.5 (C_5), 125.2 (C_6), 125.10 (C_4), 119.3 (C_3), 117.9 (C_{10}), 111.2 (C_7), 100.2 (C_2), 19.09 (C_9), 18.36 (C_{11}).

HRMS (EI) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$] $^{*+}$: berechnet: 170.0838, gefunden: 170.0834.

2-(5-Methyl-1*H*-indol-4-yl)acetonitril 36h-2

Isolierte Ausbeute: 23 mg, 135 μmol , 16 %

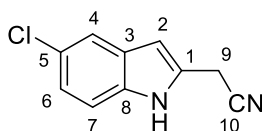
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.07 (s, 1H, N-H), 7.36 (s, 1H, H₇), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₆), 7.05 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H, H₁), 6.40 (dt, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H, H₂), 3.88 (s, 2H, H₉), 2.45 (s, 3H, H₁₁).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 134.9 (C₄), 129.9 (C₃), 128.5 (C₅), 125.9 (C₈), 124.4 (C₁), 120.3 (C₇), 116.5 (C₁₀), 110.7 (C₆), 102.4 (C₂), 19.09 (C₁₁), 18.36 (C₉).

HRMS (EI) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$]⁺: berechnet: 170.0838, gefunden: 170.0834.

Regioisomere von 36i

Nach der allgemeinen Vorschrift aus 5-Chlorindol (506 mg, 3,33 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (155 μL , 1,33 mmol, 2,00 Äq.) und Bromacetonitril (48 μL , 667 μmol , 1,00 Äq.) in 333 μL CHCl_3 synthetisiert. Es wurden das 2'-substituierte und das 4'-substituierte Regioisomer nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 -> 2:1 Pentan/ Et_2O) als farblose Feststoffe erhalten.

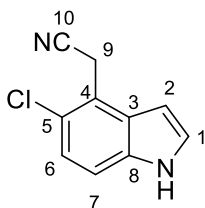
2-(5-Chlor-1*H*-indol-2-yl)acetonitril 36i-1

Isolierte Ausbeute: 33 mg, 173 μmol , 26 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.25 (s, 1H, N-H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₄), 7.20 – 7.16 (m, 1H, H₇), 7.08 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H, H₆), 6.34 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H, H₂), 3.84 (s, 2H, H₉).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 135.0 (C₈), 129.2 (C₁), 127.3 (C₃), 126.3 (C₅), 123.2 (C₄), 120.1 (C₆), 116.3 (C₁₀), 112.1 (C₇), 102.6 (C₂), 17.7 (C₉).

HRMS (EI) [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{Cl}$]⁺: berechnet: 190.0292, gefunden: 190.0286.

2-(5-Chlor-1*H*-indol-4-yl)acetonitril 36i-2

Isolierte Ausbeute: 34 mg, 180 μmol , 27 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.31 (s, 1H, N-H), 7.27 – 7.23 (m, 2H, $\text{H}_{7,1}$), 7.20 – 7.13 (m, 1H, H_6), 6.58 (ddd, J = 3.2, 2.1, 1.0 Hz, 1H, H_2), 4.01 (s, 2H, H_9).

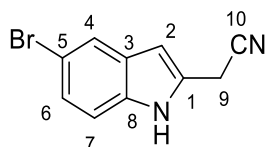
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 134.4 (C_8), 128.4 (C_5), 126.3 (C_1), 125.5 (C_3), 123.3 (C_6), 119.1 (C_4), 117.2 (C_{10}), 112.6 (C_7), 101.0 (C_2), 19.1 (C_9).

HRMS (EI) [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{Cl}$] $^{+}$: berechnet: 190.0292, gefunden: 190.0286.

Regioisomere von 36j

Nach der allgemeinen Vorschrift aus 5-Bromindol (527 mg, 2,69 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (125 μL , 1,08 mmol, 2,00 Äq.) und Bromacetonitril (39 μL , 538 μmol , 1,00 Äq.) in 538 μL CHCl_3 synthetisiert. Es wurden das 2'-substituierte und das 4'-substituierte Regioisomer nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 -> 2:1 Pentan/ Et_2O) als farblose Feststoffe erhalten.

2-(5-Brom-1H-indol-2-yl)acetonitril 36j-1



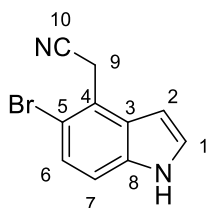
Isolierte Ausbeute: 50 mg, 213 μmol , 40 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.52 (s, 1H, N-H), 7.68 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H, H_4), 7.32 (dq, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H, H_6), 7.24 (ddd, J = 8.6, 2.0, 0.7 Hz, 1H, H_7), 6.42 (dt, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H, H_2), 3.98 (s, 2H, H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 136.3 (C_8), 130.8 (C_3), 125.5 (C_7), 123.4 (C_4), 117.9 (C_{10}), 113.8 (C_6), 113.4 (C_5), 101.9 (C_2), 17.7 (C_9).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{Br} - \text{H}$] $^+$: berechnet: 232.9720, gefunden: 232.9720.

2-(5-Brom-1H-indol-4-yl)acetonitril 36j-2



Isolierte Ausbeute: 35 mg, 149 μmol , 28 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.52 (s, 1H, H-N), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_6), 7.31–7.19 (m, 2H, H_1 , H_7), 6.64–6.58 (m, 1H, H_2), 4.10 (s, 2H, H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 134.9 (C_8), 128.6 (C_3), 126.2 (C_1), 126.2 (C_6), 121.0 (C_4), 117.1 (C_{10}), 115.2 (C_5), 113.0 (C_7), 101.0 (C_2), 21.9 (C_9).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{Br} - \text{H}$] $^+$: berechnet: 232.9720, gefunden: 232.9720.

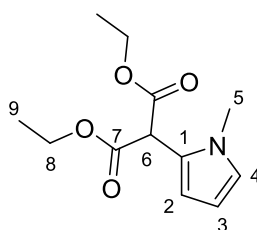
6.3.4.2 Reaktionen mit Diethylbrommalonat

Allgemeine Vorschrift

Das Nukleophil (5,00 Äq.), 2,6-Lutidin (3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (2,00 Äq.) wurden zusammengegeben mit Hilfe von drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen entgast und bei 405 nm für 24 h bestrahlt. Anschließend wurde 2 M wässrige HCl-Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatigrafisch aufgereinigt (Pentan/ Et₂O).

Die Ansätze mit Indol-Derivaten wurden vor Bestrahlung in Chloroform 0.5-1 M gelöst.

Ähnliche Ausbeuten wurden in Gegenwart von Sauerstoff, ohne vorheriges Entgasen der Lösung, erhalten.

Diethyl-2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)malonat 41a

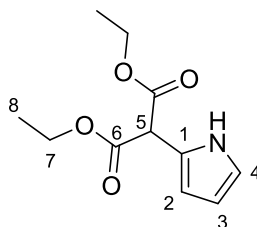
Nach der allgemeinen Vorschrift aus frisch dest. *N*-Methylpyrrol (330 μ L, 3,70 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (257 μ L, 2,22 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (137 μ L, 740 μ mol, 1,00 Äq.) synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatigrafischer Aufreinigung (40:1 -> 10:1 Pentan/ Et₂O) als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 154 mg, 644 μ mol, 87 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.62 (dd, J = 2.7, 1.8 Hz, 1H, H₄), 6.21 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H, H₂), 6.10 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 1H, H₃), 4.71 (s, 1H, -6), 4.33–4.16 (m, 4H, H₈), 3.59 (s, 3H, H₅), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.6 (C₇), 123.8 (C₄), 123.4 (C₁), 109.9 (C₂), 107.4 (C₃), 62.0 (C₈), 50.8 (C₆), 34.4 (C₅), 14.2 (C₉).

HRMS (ESI) [C₁₂H₁₇NO₄ + H]⁺: berechnet: 240.1230, gefunden: 240.1233.

Diethyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)malonat 41b

Nach der allgemeinen Vorschrift aus frisch dest. Pyrrol (206.83 μ L, 2,98 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (207,20 μ L, 1,79 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (110 μ L, 596 μ mol, 1,00 Äq.) synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatigrafischer Aufreinigung (20:1 Pentan/ Et₂O) als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 68 mg, 302 μ mol, 51 %

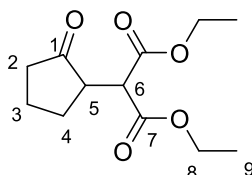
6 Experimentalteil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.81 (td, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H, H₄), 6.19–6.11 (m, 2H, H_{2,3}), 4.75 (s, 1H, H₅), 4.32–4.12 (m, 4H, H₇), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.8 (C₆), 121.6 (C₁), 118.9 (C₄), 108.8 (C₂), 108.3 (C₃), 62.2 (C₇), 51.2 (C₅), 14.1 (C₈).

HRMS (ESI) [C₁₁H₁₅NO₄ + H]⁺: berechnet: 226.1074, gefunden: 226.1077.

Diethyl-2-(2-oxocyclopentyl)malonat 41c



Nach der allgemeinen Vorschrift aus (Cyclopent-1-en-1-yloxy)trimethylsilan (400 mg, 2,56 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (178 µL, 1,54 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (95.0 µL, 512 µmol, 1,00 Äq.) synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 -> 10:1 Pentan/ Et₂O) als gelbliches Öl erhalten.

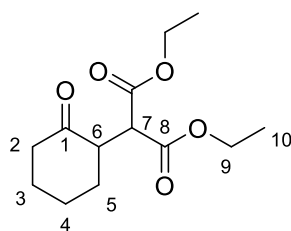
Isolierte Ausbeute: 93 mg, 384 µmol, 75 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.28–4.09 (m, 4H, H₈), 3.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H₆), 2.75–2.64 (m, 1H, H₅), 2.40–2.15 (m, 3H, H_{2,4}), 2.15–2.01 (m, 1H, H₃), 1.99–1.70 (m, 2H, H_{3,4}), 1.28 (t, *J* = 11.6 Hz, 3H, H₉), 1.25 (t, *J* = 11.6 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 217.3 (C₁), 168.7 (C_{10/7}), 168.1 (C_{10/7}), 61.7 (C_{8,11}), 51.4 (C₆), 48.5 (C₅), 37.5 (C₂), 26.6 (C₄), 20.7 (C₃), 14.2 (C_{9/12}), 14.1 (C_{9/12}).

HRMS (ESI) [C₁₂H₁₈O₅ + H]⁺: berechnet: 243.1227, gefunden: 243.1230.

Diethyl-2-(2-oxocyclohexyl)malonat 41d



Nach der allgemeinen Vorschrift aus (Cyclohex-1-en-1-yloxy)trimethylsilan (400 mg, 2,35 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (163 µL, 1,41 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (116 µL, 470 µmol, 1,00 Äq.) synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 -> 10:1 Pentan/ Et₂O) als gelbliches Öl erhalten.

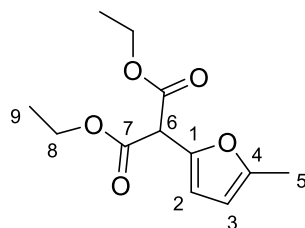
Isolierte Ausbeute: 90 mg, 352 µmol, 75%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.25 – 4.12 (m, 4H, H₉), 3.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₇), 3.17 (ddd, *J* = 13.0, 9.5, 5.4 Hz, 1H, H₆), 2.48 – 2.32 (m, 2H, H₂), 2.15 – 1.99 (m, 2H, H_{5,3}), 1.94 – 1.85 (m, 1H, H₄), 1.79 – 1.60 (m, 2H, H_{4,3}), 1.54 (qd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1H, H₅), 1.25 (tdd, *J* = 7.1, 2.8, 0.8 Hz, 6H, H₁₀).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 209.8 (C_1), 168.5 (C_8), 61.6 (C_9), 52.4 (C_7), 50.4 (C_6), 42.0 (C_2), 31.3 (C_5), 27.9 (C_3), 25.2 (C_4), 14.2 (C_{10}).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5 + \text{Na}$] $^+$: berechnet: 279.1203, gefunden: 279.1203.

Diethyl-2-(5-methylfuran-2-yl)malonat 41e



Nach der allgemeinen Vorschrift aus 2-Methylfuran (264 μL , 2,92 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (204 μL , 1,76 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (109 μL , 586 μmol , 1,00 Äq.) synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (100:1 \rightarrow 50:1 Pentan/ Et_2O) als farbloses Öl erhalten.

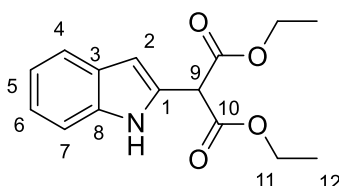
Isolierte Ausbeute: 29 mg, 117 μmol , 20 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H_2), 5.97–5.93 (m, 1H, H_3), 4.70 (s, 1H, H_6), 4.30–4.15 (m, 4H, H_8), 2.27 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_5), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_9).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 166.6 (C_7), 152.6 (C_4), 144.1 (C_1), 110.1 (C_2), 106.8 (C_3), 62.2 (C_8), 52.3 (C_6), 14.1 (C_9), 13.7 (C_5).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_6 + \text{H}$] $^+$: berechnet: 244.0947, gefunden: 244.0943.

Diethyl-2-(1H-indol-2-yl)malonat 41f



Nach der allgemeinen Vorschrift aus Indol (271 mg, 2,31 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (161 μL , 1,39 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (86 μL , 462 μmol , 1,00 Äq.) in 462 μL CHCl_3 (1 M) synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (30:1 Pentan/ Et_2O) als farbloses Öl erhalten. Das 3'-substituierte Produkt konnte nicht von dem 2'-Hauptprodukt abgetrennt werden und bildet 20 % des Produktgemisches.

Isolierte Ausbeute: 67,2 mg, 244 μmol , 53 % (2'-Produkt nach Abzug des 3'-Nebenprodukts)

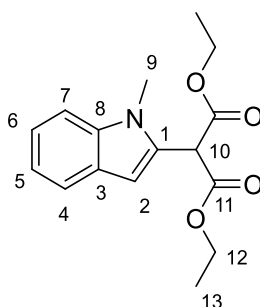
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.01 (s, 1H, N-H), 7.58 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H_4), 7.39 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H, H_7), 7.19 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, H_6), 7.10 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H_5), 6.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_2), 4.92 (s, 1H, H_9), 4.32–4.20 (m, 4H, H_{11}), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{12}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 167.3 (C_{10}), 136.6 (C_8), 128.7 (C_1), 127.8 (C_3), 122.5 (C_6), 120.6 (C_4), 120.1 (C_5), 111.3 (C_7), 103.4 (C_2), 62.5 (C_{11}), 51.8 (C_9), 14.1 (C_{12}).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4 + \text{Na}$] $^+$: berechnet: 298.1050, gefunden: 298.1050.

Regioisomere von 41g

Nach der allgemeinen Vorschrift aus 1-Methylindol (294 μL , 2,29 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (159 μL , 1,37 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (84,9 μL , 457 μmol , 1,00 Äq.) in 462 μL CHCl_3 (1 M) synthetisiert. Es wurden das 3'-substituierte und das 2'-substituierte Produkt nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 Pentan/ Et_2O) als farblose Öle erhalten.

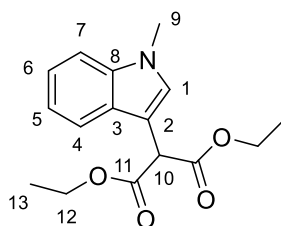
Diethyl-2-(1-methyl-1H-indol-2-yl)malonat 41g

Isolierte Ausbeute: 25 mg, 86,4 μmol , 19 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H_4), 7.35 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H, H_7), 7.26 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H, H_6), 7.14 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H_5), 6.63 (s, 1H, H_2), 4.96 (s, 1H, H_{10}), 4.35–4.26 (m, 4H, H_{12}), 3.75 (s, 3H, H_9), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{13}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 167.1 (C_{11}), 138.1 (C_8), 131.0 (C_1), 127.4 (C_3), 122.1 (C_6), 120.9 (C_4), 119.8 (C_5), 109.4 (C_7), 103.1 (C_2), 62.3 (C_{12}), 51.4 (C_{10}), 30.4 (C_9), 14.2 (C_{13}).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N} + \text{H}$] $^+$: berechnet: 290.1387, gefunden: 290.1392.

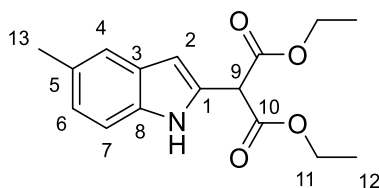
Diethyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)malonat 41g'

Isolierte Ausbeute: 100 mg, 346 μmol , 76 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H_4), 7.34–7.29 (m, 1H, H_7), 7.30 (s, 1H, H_1), 7.27–7.21 (m, 1H, H_6), 7.15 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H_5), 4.90 (s, 1H, H_{10}), 4.20 (qd, J = 7.1, 4.4 Hz, 4H, H_{12}), 3.75 (s, 3H, H_9), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{13}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 168.8 (C_{11}), 136.8 (C_8), 128.7 (C_1), 127.2 (C_3), 122.0 (C_6), 119.6 (C_5), 119.3 (C_4), 109.5 (C_7), 105.9 (C_2), 61.8 (C_{12}), 49.8 (C_{10}), 33.0 (C_9), 14.2 (C_{13}).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N} + \text{Na}$] $^+$: berechnet: 312.1206, gefunden: 312.1207.

Diethyl-2-(5-methyl-1*H*-indol-2-yl)malonat 41h

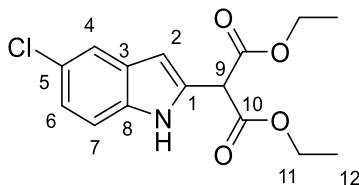
Nach der allgemeinen Vorschrift aus 5-Methylindol (303 mg, 2,31 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (161 μ L, 1,39 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (86 μ L, 462 μ mol, 1,00 Äq.) in 462 μ L CHCl_3 (1 M) synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (30:1 Pentan/ Et_2O) als farbloses Öl erhalten. Das 3'-substituierte Produkt konnte nicht von dem 2'-Hauptprodukt abgetrennt werden und bildet 27 % des Produktgemisches.

Isolierte Ausbeute: 71 mg, 245 μ mol, 53 % (2'-Produkt nach Abzug des 3'-Nebenprodukts)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.86 (s, 1H, N-H), 7.27 – 7.26 (m, 1H, H_4), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_7), 6.91 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H, H_6), 6.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_2), 4.80 (s, 1H, H_9), 4.19 – 4.08 (m, 4H, H_{11}), 2.33 (s, 3H, H_{13}), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H_{12}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 167.3 (C_{10}), 134.9 (C_8), 129.1 (C_5), 128.7 ($\text{C}_{1/3}$), 128.0 ($\text{C}_{1/3}$), 124.0 (C_6), 120.1 (C_4), 110.9 (C_7), 102.8 (C_2), 62.4 (C_{11}), 51.8 (C_9), 21.5 (C_{13}), 14.1 (C_{12}).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4 + \text{Na}$] $^+$: berechnet: 312.1206, gefunden: 312.1208.

Diethyl 2-(5-chlor-1*H*-indol-2-yl)malonat 41i

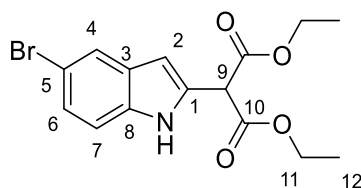
Nach der allgemeinen Vorschrift aus 5-Chlorindol (350 mg, 2,31 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (161 μ L, 1,39 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (86 μ L, 462 μ mol, 1,00 Äq.) in 462 μ L CHCl_3 (1 M) synthetisiert. Das Hauptprodukt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 -> 10:1 Pentan/ Et_2O) als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 60 mg, 194 μ mol, 42 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.10 (s, 1H, N-H), 7.55 – 7.53 (m, 1H, H_4), 7.29 (dt, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H, H_7), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H, H_6), 6.43 (q, J = 0.8, 1H, H_2), 4.89 (s, 1H, H_9), 4.30 – 4.20 (m, 4H, H_{11}), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{12}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 167.2 (C_{10}), 134.9 (C_8), 130.2 (C_1), 128.8 (C_3), 125.7 (C_5), 122.7 (C_6), 120.0 (C_4), 112.3 (C_7), 103.0 (C_2), 62.6 (C_{11}), 51.6 (C_9), 14.1 (C_{12}).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{Cl} + \text{Na}$] $^+$: berechnet: 332.0660, gefunden: 332.0661.

Diethyl-2-(5-brom-1*H*-indol-2-yl)malonat 41j

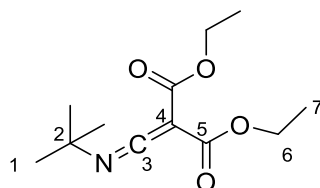
Nach der allgemeinen Vorschrift aus 5-Bromindol (533 mg, 2,72 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (189 μ L, 1,63 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (101 μ L, 544 μ mol, 1,00 Äq.) in 1,09 mL CHCl_3 (0.5 M) synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 -> 10:1 Pentan/ Et_2O) als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 141 mg, 397 μ mol, 73 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.20 (s, 1H, N-H), 7.70 (dt, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H, H_4), 7.30–7.19 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}$), 6.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_2), 4.90 (s, 1H, H_9), 4.31–4.20 (m, 4H, H_{11}), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{12}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 167.1 (C_{10}), 135.2 (C_8), 130.1 (C_1), 129.5 (C_3), 125.3 (C_6), 123.1 (C_4), 113.2 (C_5), 112.8 (C_7), 102.8 (C_2), 62.6 (C_{11}), 51.6 (C_9), 14.1 (C_{12}).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4 - \text{H}$] $^-$: berechnet: 352.0190, gefunden: 352.0190.

Diethyl-2-((*tert*-butylimin)methylen)malonat 41k

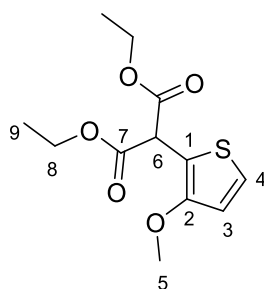
Nach der allgemeinen Vorschrift aus *N-tert*-Butylmethanimin (345 μ L, 3,51 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (244 μ L, 2,11 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (130 μ L, 703 μ mol, 1,00 Äq) synthetisiert. Das Hauptprodukt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (15:1 -> 2:1 Pentan/ Et_2O) als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

Isolierte Ausbeute: 96 mg, 398 μ mol, 57 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H_6), 1.53 (s, 9H, H_1), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_7).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 165.4 (C_5), 149.6 (C_3), 63.3 (C_2), 61.3 (C_4), 60.1 (C_6), 30.5 (C_1), 14.5 (C_7).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4 + \text{H}$] $^+$: berechnet: 242.1387, gefunden: 242.1390.

Diethyl-2-(3-methoxythiophen-2-yl)malonat 41l

Nach der allgemeinen Vorschrift aus 3-Methoxythiophen (535,65 μL , 5,26 mmol, 5,00 Äq), 2,6-Lutidin (365 μL , 3,16 mmol, 3,00 Äq.) und Diethylbrommalonat (195 μL , 1,05 mmol, 1,00 Äq) synthetisiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 Pentan/ Et_2O) als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 74 mg, 273 μmol , 26 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H_4), 6.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H_3), 5.07 (s, 1H, H_6), 4.29–4.15 (m, 4H, H_8), 3.82 (s, 3H, H_5), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_9).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 167.7 (C_7), 155.8 (C_2), 124.6 (C_4), 115.3 (C_3), 110.9 (C_1), 62.0 (C_8), 59.0 (C_5), 49.3 (C_6), 14.1 (C_9).

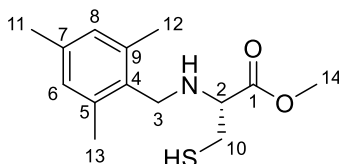
HRMS (ESI) [$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S} + \text{H}$] $^+$: berechnet: 273.0791, gefunden: 273.0793.

6 Experimentaltteil

6.4 Experimenteller Teil zu Kapitel 4

6.4.1 Synthese von Thiazolidinen 47

Methyl-(2,4,6-trimethylbenzyl)-L-cysteinat 51a



L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (1,00 g, 5,83 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter inerten Bedingungen in wasserfreiem Methanol (20 mL) gelöst. Triethylamin (0,81 mL, 5,83 mmol, 1,00 Äq.), frisch dest. 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd (1,12 mL, 7,57 mmol, 1,30 Äq.), Essigsäure (4 mL) und NaCNBH₃ (767 mg, 11,65 mmol, 2,09 Äq.) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit ges. wässr. NaHCO₃- und Na₂S₂O₃-Lösungen gequenchet und mit Et₂O (40 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 Pentan/Et₂O) als gelbes Öl erhalten.

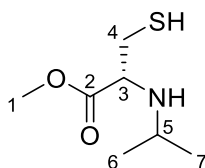
Isolierte Ausbeute: 1,10 g, 4,10 mmol, 70 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.97 – 6.73 (m, 2H, H_{6,8}), 3.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H₃), 3.79 (s, 3H, H₁₄), 3.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H₃), 3.49 (dd, *J* = 6.8, 5.0 Hz, 1H, H₂), 2.88 – 2.70 (m, 2H, H₁₀), 2.40 – 2.37 (s, 6H, H_{12,13}), 2.26 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.69 (C₁), 137.16 (C_{5,9}), 136.74 (C₇), 132.68 (C₄), 128.92 (C_{6,8}), 62.95 (C₂), 51.96 (C₁₄), 45.86 (C₃), 27.78 (C₁₀), 20.82 (C₁₁), 19.33 (C_{12,13}).

HRMS (ESI) [C₁₄H₂₁O₂NS + H]⁺: berechnet: 268.1369, gefunden: 268.1363.

Methylisopropyl-L-cysteinat 51b



Zu einer Lösung aus L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (12,7 g, 74,0 mmol, 1,00 Äq.) in Chloroform (150 mL) wurde Triethylamin (10,3 µL, 74,0 mmol, 1,00 Äq.), Aceton (8,22 mL, 111 mmol, 1,50 Äq.), und Essigsäure (5 mL) gegeben und bei 0 °C 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde NaBH₄ (4,20 g, 111 mmol, 1,50 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit ges. wässr. NaHCO₃ gequenchet und mit DCM (100 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 Pentan/Et₂O) als farbloses Öl erhalten. Als Nebenprodukt wurde die nachfolgende Verbindung isoliert.

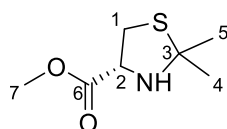
Isolierte Ausbeute: 10,2 g, 57,5 mmol, 78 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.74 (s, 3H, H_1), 3.65 (dd, J = 6.8, 6.2 Hz, 1H, H_3), 3.07 – 2.89 (m, 2H, H_4), 2.78 (hept, J = 6.2 Hz, 1H, H_5), 1.04 (dd, J = 7.9, 6.2 Hz, 6H, $\text{H}_{6,7}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 174.49 (C_2), 58.20 (C_3), 52.10 (C_1), 47.22 (C_5), 42.46 (C_4), 23.57 (C_6), 22.28 (C_7).

HRMS (ESI) [$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$: berechnet: 178.0896, gefunden: 178.0889.

Methyl-(*R*)-2,2-dimethylthiazolidin-4-carboxylat 52

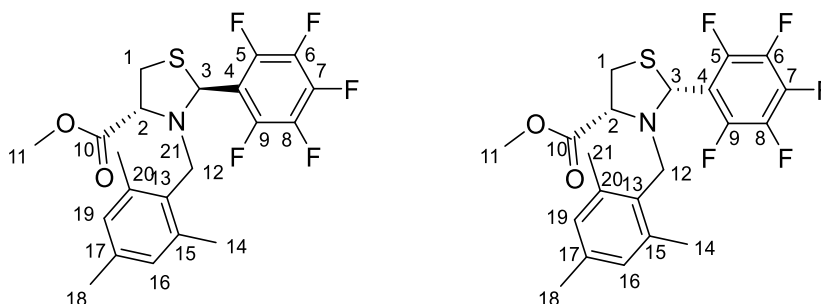


Isolierte Ausbeute: 2,84 g, 16,2 mmol, 22 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.07 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H, H_2), 3.77 (s, 3H, H_7), 3.48 – 3.36 (m, 1H, H_1), 3.01 (dd, J = 10.5, 9.1 Hz, 1H, H_1), 1.69 (s, 3H, $\text{H}_{4,5}$), 1.51 (s, 3H, $\text{H}_{4,5}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.11 (C_6), 75.85 (C_4), 64.49 (C_2), 52.62 (C_7), 40.34 (C_1), 32.72 ($\text{C}_{4,5}$), 30.57 ($_{4,5}$).

Methyl-(4*R*)-2-(perfluorphenyl)thiazolidin-4-carboxylat 47e



Kommerzielles Ethylglyoxalat (50 % in Toluol, 25 mL) wurde über eine Vigreux-Kolonne bei 150 °C und 200 mbar destilliert, um den Großteil des Toluols zu entfernen. Anschließend wurde die Vigreux Kolonne entfernt und das Destillat erneut bei 120 °C und 30 mbar destilliert, wobei reines Ethylglyoxalat erhalten wurde.

Zu einer Lösung aus Methyl(2,4,5-trimethylbenzyl)-L-cystein (200 mg, 748 μmol , 1,00 Äq.) in Toluol (4 mL) wurde 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (168 mg, 1,12 mmol, 1,15 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht refluxiert und anschließend mit dest. Wasser (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (100:1 Pentan/ Et_2O) als ein Diastereomerenmischung in Form eines gelblichen Öls erhalten. Mithilfe des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Produktgemisches wurde ein Diastereomerenverhältnis von $d_v = 75:25$ ermittelt.

Hauptisomer:

Isolierte Ausbeute: 80,0 mg, 180 μmol , 24 %

6 Experimentalteil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.65 (s, 2H, H_{16,19}), 5.80 (s, 1H, H₃), 4.21 (dd, *J* = 6.0, 1.1 Hz, 1H, H₂), 4.18 – 4.04 (m, 2H, H₁₂), 3.80 (s, 3H, H₁₁), 3.59 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1H, H₁), 3.08 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H₁), 2.21 (s, 6H, H_{14,21}), 2.15 (s, 3H, H₁₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.86 (C₁₀), 145.97-139.38 (C₄₋₉), 137.01 (C_{15,20}), 136.16 (C₁₇), 130.46 (C₁₃), 128.66 (C_{19,16}), 67.59 (C₂), 57.32 (C₃), 51.84 (C₁₁), 46.86 (C₁₂), 33.39 (C₁), 20.52 (C₁₈), 19.42 (C_{14,21}).

HRMS (ESI) [C₂₁H₂₀F₅NO₂S + H]⁺: berechnet: 446.1208, gefunden: 446.1206.

Nebenisomer:

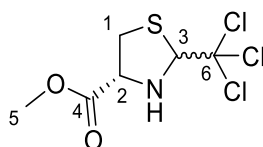
Isolierte Ausbeute: 25,0 mg, 0,056 mmol, 8 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.60 (s, 2H, H_{16,19}), 5.31 (s, 1H, H₃), 4.02 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H₁₂), 3.88 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H, H₂), 3.82 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H₁₂), 3.68 (s, 3H, H₁₁), 3.62 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₁), 3.23 (ddd, *J* = 10.6, 5.4, 1.2 Hz, 1H, H₁), 2.28 (s, 6H, H_{14,21}), 2.14 (s, 3H, H₁₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.94 (C₁₀), 145.49 – 140.84 (C_{4,9}), 138.17 (C_{15,20}), 137.36 (C₁₇), 129.59 (C₁₃), 128.51 (C_{16,19}), 72.22 (C₂), 60.32 (C₃), 52.24 (C₁₂), 52.14 (C₁₁), 34.49 (C₁), 20.52 (C₁₈), 19.81 (C_{14,21}).

HRMS (ESI) [C₂₁H₂₀F₅NO₂S + H]⁺: berechnet: 446.1208, gefunden: 446.1206.

Methyl-(4R)-2-(trichlormethyl)thiazolidin-4-carboxylat 53b



Reines Chloral wurde durch Destillation des Chloralhydrats (2,00 g) in konz. Schwefelsäure (2,5 mL) bei 116 °C gewonnen.

L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (1,23 g, 7,15 mmol, 1,00 Äq.) und MgSO₄ (1,00 g) wurden zu einer Lösung aus frisch dest. Chloral (2,11 g, 14,3 mmol, 2,00 Äq.) in wasserfreiem DMSO (20 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung (10 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 Pentan/Et₂O) als ein Diastereomerenmisch in Form eines gelblichen Öls erhalten. Mithilfe des ¹H-NMR-Spektrums des Produktgemisches wurde ein Diastereomerenverhältnis von *dv* = 94:6 ermittelt.

Hauptisomer:

Isolierte Ausbeute: 224 mg, 0,847 mmol, 12 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.29 (s, 1H, H₃), 4.15 (dd, *J* = 10.3, 5.8 Hz, 1H, H₂), 3.80 (s, 3H, H₅), 3.25 (ddd, *J* = 10.4, 5.8, 0.5 Hz, 1H, H₁), 3.09 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.37 (C₄), 101.44 (C₆), 82.52 (C₃), 66.02 (C₂), 53.71 (C₅), 36.35 (C₁).

HRMS (ESI) [C₆H₈Cl₃NO₂S + H]⁺: berechnet: 263.9414, gefunden: 263.9414.

Nebenisomer:

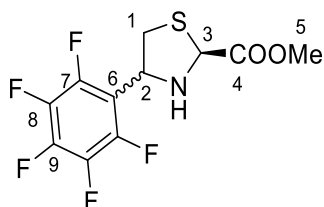
Isolierte Ausbeute: 134 mg, 0,506 mmol, 7 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.33$ (s, 1H, H_3), 4.44 (dd, $J = 6.1, 4.9$ Hz, 1H, H_2), 3.80 (s, 3H, H_5), 3.49 (dd, $J = 10.7, 6.1$ Hz, 1H, H_1), 3.17 (dd, $J = 10.7, 4.9$ Hz, 1H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.38$ (C_4), 104.77 (C_6), 82.15 (C_3), 64.98 (C_2), 53.05 (C_5), 36.54 (C_1).

HRMS (ESI) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$: berechnet: 263.9414, gefunden: 263.9414.

Methyl-(2S)-4-(perfluorphenyl)thiazolidin-2-carboxylat 53a



Perfluorbenzaldehyd (537 mg, 2,74 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu einer Suspension aus L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (470 mg, 2,74 mmol, 1,00 Äq.) und K_2CO_3 (492 mg, 3,56 mmol, 1,30 Äq.) in Ethanol (25 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit dest. Wasser gequenchet und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als ein Diastereomerenmischung nach säulenchromatografischer Aufreinigung (100:1 DCM/MeOH) in Form eines gelblichen Öls erhalten (645 mg, 2,06 mmol, 75 %). Mithilfe des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Produktgemisches wurde ein Diastereomerenverhältnis von $dv = 53:47$ ermittelt.

Hauptisomer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.06$ (s, 1H, H_3), 4.02 – 3.85 (m, 1H, H_2), 3.81 (s, 3H, H_5), 3.48 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H_1), 3.12 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.76$ (C_4), 146.79 (C_8), 144.37 (C_9), 139.21 (C_7), 115.77 (C_6), 66.19 (C_2), 59.48 (C_3), 52.95 (C_5), 39.60 (C_1).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}_2\text{SF}_5 + \text{H}$] $^+$: berechnet: 314.0269, gefunden: 314.0269.

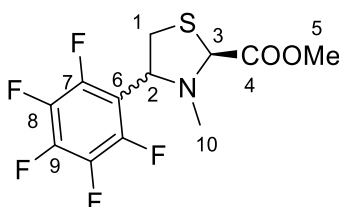
Nebenisomer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.82$ (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H_3), 4.47 (s, 1H, H_2), 3.84 (s, 3H, H_5), 3.50 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H, H_1), 3.32 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.93$ (C_4), 146.17 (C_8), 143.65 (C_9), 138.99 (C_7), 115.13 (C_6), 139.21 (C_7), 65.49 (C_2), 60.61 (C_3), 52.95 (C_5), 38.33 (C_1).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}_2\text{SF}_5 + \text{H}$] $^+$: berechnet: 314.0269, gefunden: 314.0269.

Methyl-(S)-3-methyl-4-(perfluorphenyl)thiazolidin-2-carboxylat 47f



Methyl-(2S)-4-(perfluorphenyl)thiazolidin-2-carboxylat (100 mg, 319 μmol , 1,00 Äq.) wurde in Acetonitril (8 mL) gelöst. NaBH_4 (24 mg, 638 μmol , 2,00 Äq.), Essigsäure (0,16 mL) und 37 wt% wässr. Formaldehydlösung (131 μL , 1,60 mmol, 5,00 Äq.) wurden bei 0 °C hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit ges. wässr.

6 Experimentaltteil

NaHCO₃-Lösung (10 mL) gequench und die wässrige Phase mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (3:1 Pentan/DCM) als ein Diastereomerenmisch in Form eines farblosen Feststoffs erhalten. Mithilfe des ¹H-NMR-Spektrums des Produktgemisches wurde ein Diastereomerenverhältnis von *dv* = 52:48 ermittelt.

Hauptisomer:

Isolierte Ausbeute: 41 mg, 124 μmol, 39 %

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.21 (s, 1H, H₃), 3.79 (s, 3H, H₅), 3.68 – 3.57 (m, 1H, H₂), 3.56 – 3.43 (m, 1H, H₁), 3.22 (dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, 1H, H₁), 2.42 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 170.64 (C₄), 146.48 (C₈), 142.26 (C₉), 138.60 (C₇), 115.37 (C₆), 72.08 (C₂), 62.80 (C₃), 52.66 (C₅), 39.79 (C₁₀), 34.43 (C₁).

HRMS (ESI) [C₁₂H₁₀NO₂SF₅ + H]⁺: berechnet: 328.0425, gefunden: 328.0424.

Nebenisomer:

Isolierte Ausbeute: 35 mg, 108 μmol, 34 %

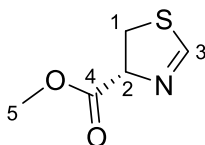
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.70 (s, 1H, H₃), 4.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₂), 3.78 (s, 3H, H₅), 3.68 – 3.57 (m, 1H, H₁), 3.13 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₁), 2.51 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 171.59 (C₄), 144.46 (C₈), 139.80 (C₉), 136.70 (C₇), 115.37 (C₆), 69.07 (C₂), 59.58 (C₃), 52.03 (C₅), 35.48 (C₁₀), 33.82 (C₁).

HRMS (ESI) [C₁₂H₁₀NO₂SF₅ + H]⁺: berechnet: 328.0425, gefunden: 328.0424.

6.4.2 Synthese von Thiazolinsalzen 48

Methyl-(*R*)-4,5-dihydrothiazol-4-carboxylat 54a



Route A:^[59]

Nach der Literaturvorschrift von MIDDLETON wurde die Lösung aus Ethanol (1,27 mL, 21,7 mmol, 1,00 Äq.) und Formamid (865 μL, 21,7 mmol, 1,00 Äq.) tropfenweise unter Stickstoffatmosphäre zu der Lösung aus Benzoylchlorid (3,05 g, 21,7 mmol, 1,00 Äq.) in wasserfreiem Et₂O (15 mL) hinzugegeben.²⁶¹ Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht. Der kristalline Niederschlag wurde gesammelt, mit Et₂O gewaschen und getrocknet. Das Produkt (1,48 g, 13,9 mmol, 63 %) wurde ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt.

Ethylformimidat Hydrochlorid (500 mg, 4,56 mmol, 1,00 Äq.) und L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (783 mg, 4,56 mmol, 1,00 Äq.) wurden in DCM gelöst. Triethylamin (1,27 mL, 9,13 mmol, 2,00 Äq.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von dest. Wasser wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (2:1 Pentan/Et₂O) als ein farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 254 mg, 1,75 mmol, 38 %

Route B:

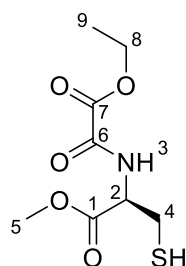
L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (1,00 g, 5,83 mmol, 1,00 Äq.) wurde in Triethylorthoformat (30 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde das Rohprodukt säulenchromatografisch aufgereinigt (2:1 Pentan/Et₂O) und als ein farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 300 mg, 1,57 mmol, 27 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₃), 5.11 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 2.5 Hz, 1H, H₂), 3.82 (s, 3H, H₅), 3.60 – 3.43 (m, 2H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.07 (C₄), 159.77 (C₃), 77.81 (C₂), 52.98 (C₅), 33.35 (C₁).

HRMS (ESI) [C₅H₇NO₂S + H]⁺: berechnet: 146.0270, gefunden: 146.0266.

Methyl-(2-ethoxy-2-oxoacetyl)-L-cysteinat 56

Triethylamin (5,60 mL, 40,5 mmol, 2,30 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (3,00 g, 17,5 mmol, 1,00 Äq.) in wasserfreiem Acetonitril (45 mL) unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Minuten gerührt bevor das TMSCl (2,88 mL, 22,8 mmol, 1,30 Äq.) hinzugegeben wurde. Nach 10 Minuten wurde die Lösung aus Ethyl-2-chlor-2-oxoacetat (1,96 mL, 17,5 mmol, 1,00 Äq.) in Acetonitril (15 mL) tropfenweise zugetropft und das entstehende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die wässrige Phase wurde nach Zugabe von 2 M HCl mit E₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (2:1 Pentan/Et₂O) als ein farbloses Öl erhalten.

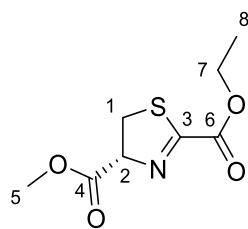
Isolierte Ausbeute: 3,91 g, 16,6 mmol, 70 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₃), 4.87 (dt, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H, H₂), 4.37 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈), 3.81 (s, 3H, H₅), 3.14 – 2.97 (m, 2H, H₄), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.42 (C₁), 159.81 (C₇), 156.24 (C₆), 63.53 (C₈), 54.10 (C₂), 53.09 (C₅), 26.36 (C₄), 13.96 (C₉).

HRMS (ESI) [C₈H₁₃NO₅S – H]⁻: berechnet: 234.0442, gefunden: 234.0442.

2-Ethyl-4-methyl-(R)-4,5-dihydrothiazol-2,4-dicarboxylat 54b



Methyl(2-ethoxy-2-oxoacetyl)-L-cysteinat (2,74 g, 11,6 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Toluol (60 mL) gelöst. *p*-Toluolsulfonsäure (572 mg, 3,32 mmol, 0,30 Äq.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 3 Tage in einer Dean-Stark Apparatur refluxiert. Das Produkt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* säulenchromatografisch aufgereinigt (5:1 Pentan/Et₂O) als gelbliches Öl erhalten.

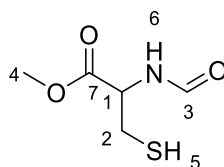
Isolierte Ausbeute: 1,11 g, 5,10 mmol, 44 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.29 (t, 1H, H₂), 4.43 – 4.33 (m, 2H, H₇), 3.81 (s, 3H, H₅), 3.71 (ddd, *J* = 11.7, 9.5, 0.8 Hz, 1H, H₁), 3.66 – 3.56 (m, 1H, H₁), 1.37 (t, *J* = 7.1, 3H, H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.97 (C₄), 165.73 (C₃), 159.64 (C₆), 78.75 (C₂), 63.23 (C₇), 52.97 (C₅), 35.11 (C₁), 14.02 (C₈).

HRMS (ESI) [C₈H₁₁NO₄S + H]⁺: berechnet: 218.0482, gefunden: 218.0479.

Methyl formylcysteinat 57



Methyl-4,5-dihydrothiazol-4-carboxylat (200 mg, 1,38 mmol, 1,00 Äq.) wurde in Acetonitril (0,5 mL) gelöst und mit Methyljodid (85,76 µL, 1,38 mmol, 1,00 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (95:5 DCM/MeOH) als gelbliches Öl erhalten.

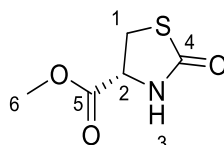
Isolierte Ausbeute: 23 mg, 138 µmol, 10 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (s, 1H, H₃), 6.62 (bs, 1H, NH), 4.97 – 4.93 (m, 1H, H₁), 3.80 (s, 3H, H₄), 3.03 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.2 Hz, 2H, H₂), 1.37 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, SH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.21 (C₇), 160.72 (C₃), 53.08 (C₁), 52.42 (C₄), 26.85 (C₂).

6.4.3 Synthese von Thiazolidinthionen 49

Methyl-2-oxothiazolidin-4-carboxylat 59a



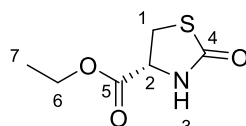
1,1'-Carbonyldiimidazol (1,42 g, 8,74 mmol, 1,00 Äq.) wurde zu einer Lösung aus L-Cysteinmethylester Hydrochlorid (1,50 g, 8,74 mmol, 1,00 Äq.) in THF (24 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei

Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Gemisch über eine kurze Celite-Säule filtriert und das Filtrat *in vacuo* eingengt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (1:1 Pentan/Et₂O) als ein farbloses Öl erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit den Literaturdaten überein.²⁷⁸

Isolierte Ausbeute: 888 mg, 5,50 mmol, 63 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.48 (s, 1H, H₃), 4.44 (ddd, *J* = 8.3, 5.1, 1.1 Hz, 1H, H₂), 3.82 (s, 3H, H₆), 3.70 (dd, *J* = 11.3, 8.2 Hz, 1H, H₁), 3.62 (dd, *J* = 11.3, 5.0 Hz, 1H, H₁).

Ethyl-2-oxothiazolidin-4-carboxylat 59b



L-Cysteinethylester Hydrochlorid (7,75 g, 41,8 mmol, 1,00 Äq.) wurde in THF (100 mL) gelöst. 1,1'-Carbonyldiimidazol (6,77 g, 41,8 mmol, 1,00 Äq.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 2 Tage gerührt. Die Suspension wurde über eine kurze Celite-Säule filtriert, das Filtrat über MgSO₄ getrocknet und *in vacuo* eingengt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (1:1 Pentan/Et₂O) als ein gelbliches Öl erhalten.

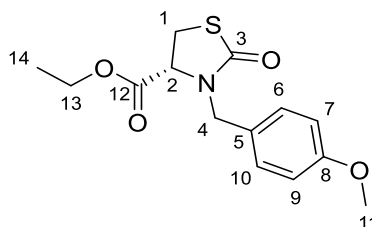
Isolierte Ausbeute: 4,57 g, 26,1 mmol, 63 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.55 (s, 1H, H₃), 4.42 (ddd, *J* = 8.2, 5.2, 1.0 Hz, 1H, H₂), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₆), 3.69 (dd, *J* = 11.3, 8.2 Hz, 1H, H₁), 3.64 – 3.50 (m, 1H, H₁), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 174.66 (C₄), 169.99 (C₅), 62.44 (C₆), 56.05 (C₂), 31.77 (C₁), 14.10 (C₇).

HRMS (EI) [C₆H₉NO₃S]⁺: berechnet: 175.0298, gefunden: 175.0297.

Ethyl-3-(4-methoxybenzyl)-2-oxothiazolidin-4-carboxylat 59e



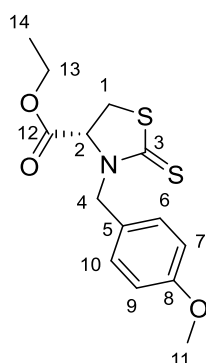
Ethyl-2-oxothiazolidin-4-carboxylat (1,00 g, 5,71 mmol, 1,00 Äq.) wurde in DMF (15 mL) gelöst. Es wurden K₂CO₃ (1,18 g, 11,4 mmol, 1,50 Äq.), katalytische Menge an NaI und 4-Methoxybenzylchlorid (1,07 g, 6,85 mmol, 1,20 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde dest. Wasser (50 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit E₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 -> 5:1 Pentan/Et₂O) als ein gelbliches Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 1.12 g, 3,79 mmol, 67 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 – 7.07 (m, 2H, H_{6,10}), 6.93 – 6.76 (m, 2H, H_{7,9}), 5.08 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₄), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₃), 4.12 (dd, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H, H₂), 3.99 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₄), 3.80 (s, 3H, H₁₁), 3.48 (dd, *J* = 11.4, 8.5 Hz, 1H, H₁), 3.33 (dd, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H, H₁), 1.30 (t, *J* = 7.2, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.70 (C₃), 170.08 (C₁₂), 159.54 (C₁₀), 129.95 (C_{8,12}), 127.67 (C₅), 114.37 (C_{6,10}), 62.32 (C₁₃), 59.40 (C₂), 55.44 (C₁₁), 47.44 (C₄), 29.20 (C₁), 14.31 (C₁₄).

HRMS (ESI) [C₁₄H₁₇NO₄S + H]⁺: berechnet: 296.0951, gefunden: 296.0952.

Ethyl-3-(4-methoxybenzyl)-2-thioxothiazolidin-4-carboxylat 49e

Ethyl-3-(4-methoxybenzyl)-2-oxothiazolidin-4-carboxylat (980 mg, 3,32 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Toluol (20 mL) gelöst. Lawessons Reagenz (2,01 g, 4,98 mmol, 1,50 Äq.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht refluxiert. Nach Abkühlen des Gemisches auf Raumtemperatur wurde dest. Wasser hinzugegeben und die wässrige Phase mit E₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 -> 5:1 Pentan/Et₂O) als ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

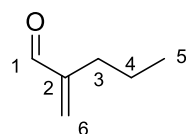
Isolierte Ausbeute: 616 mg, 1,97 mmol, 60 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 – 7.21 (m, 2H, H₆, H₁₀), 6.92 – 6.87 (m, 2H, H_{7,9}), 5.83 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₄), 4.57 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H, H₂), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₃), 4.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H₄), 3.83 (s, 3H, H₁₁), 3.51 (dd, *J* = 11.5, 8.8 Hz, 1H, H₁), 3.39 (dd, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 1H, H₁), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 197.71 (C₃), 168.63 (C₁₂), 159.71 (C₈), 129.99 (C_{10,6}), 126.93 (C₅), 114.40 (C_{7,9}), 66.64 (C₂), 62.58 (C₁₃), 55.35 (C₁₁), 51.44 (C₄), 30.95 (C₁), 14.18 (C₁₄).

HRMS (ESI) [C₁₄H₁₇O₃NS₂ + H]⁺: berechnet: 312.0723, gefunden: 312.0721.

6.4.4 α-Methylierung von Carbonylen

2-Methylenpentanal 63

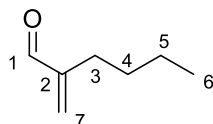
Frisch dest. Pentanal (3,10 mL, 29,15 mmol, 1,00 Äq.) wurde mit Essigsäure (167 µL, 2,92 mmol, 0,10 Äq.), Dibutylamin (246 µL, 1,46 mmol, 0,05 Äq.) und 37 %wt wässr. Formaldehydlösung (3,28 mL, 44,02 mmol, 1,51 Äq.) versetzt und bei 50 °C über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit dest. Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und über eine Kugelrohrdestillation aufgereinigt (143 °C). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁷⁹

Isolierte Ausbeute: 2,16 g, 22,02 mmol, 75 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.52 (s, 1H, H₁), 6.23 (s, 1H, H₆), 5.98 (s, 1H, H₆), 2.41 – 2.05 (m, 2H, H₃), 1.71 – 1.32 (m, 2H, H₄), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 194.94 (C₁), 150.31 (C₂), 134.19 (C₆), 29.92 (C₃), 21.08 (C₄), 13.84 (C₅).

HRMS (EI) [C₆H₁₀O - H]⁺: berechnet: 97.0648, gefunden: 97.0648.

2-Methylenhexanal 64

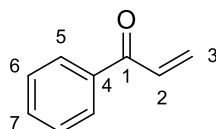
Frisch dest. Hexanal (3,59 mL, 29,15 mmol, 1,00 Äq.) wurde mit Essigsäure (167 μ L, 2,92 mmol, 0,10 Äq.), Dibutylamin (246 μ L, 1,46 mmol, 0,05 Äq.) und 37 %wt wässr. Formaldehydlösung (3,28 mL, 44,02 mmol, 1,51 Äq.) versetzt und bei 50 °C über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit dest. Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und über eine Kugelrohrdestillation aufgereinigt (162 °C). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁸⁰

Isolierte Ausbeute: 2,71 g, 24,15 mmol, 83 %

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.52 (s, 1H, H₁), 6.23 (s, 1H, H₇), 5.97 (s, 1H, H₇), 2.38 – 2.11 (m, 2H, H₃), 1.47 – 1.36 (m, 2H, H₄), 1.36 – 1.26 (m, 2H, H₅), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H₆).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 194.92 (C₁), 150.58 (C₂), 134.02 (C₇), 30.01 (C₄), 27.60 (C₃), 22.49 (C₅), 13.96 (C₆).

HRMS (EI) [$C_6H_{13}O + H$]⁺: berechnet: 113.0961, gefunden: 113.0960.

1-Phenylprop-2-en-1-on 65

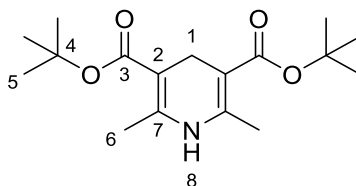
Acetophenon (1,90 mL, 16,29 mmol, 1,00 Äq.) wurde mit Trifluoressigsäure (2,10 mL, 27,44 mmol, 1,68 Äq.), Di(isopropyl)amin (2,30 mL, 16,29 mmol, 1,00 Äq.) und 37 %wt wässr. Formaldehydlösung (7,44 mL, 99,93 mmol, 6,14 Äq.) versetzt und über Nacht refluxiert. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit dest. Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (100:1 Pentan/ Et_2O) als ein farbloses Öl erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁸¹

Isolierte Ausbeute: 109 mg, 815 μ mol, 5 %

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.09 – 7.83 (m, 2H, H₅), 7.64 – 7.53 (m, 1H, H₇), 7.53 – 7.42 (m, 2H, H₆), 7.16 (dd, J = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₂), 6.44 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H₃), 5.93 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 1H, H₃).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 191.20 (C₁), 137.40 (C₄), 133.12 (C₇), 132.52 (C₂), 130.33 (C₃), 128.83 (C₅), 128.75 (C₆).

HRMS (EI) [$C_9H_8O - H$]⁺: berechnet: 131.0491, gefunden: 131.0493.

6.4.5 Organokatalytische α -Methylierung von Carbonylen**Di-tert-butyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat 79**

Gemäß der Literatur wurden Paraformaldehyd (900 mg, 29,70 mmol, 1,00 Äq.), 2-Methyl-2-propanyl-3-oxobutanoat (9,30 mL, 57,01 mmol, 1,90 Äq.) und Ammoniumacetat (3,48 g, 45,14 mmol, 1,50 Äq.) unter Stickstoffatmosphäre zusammengegeben und auf 80°C für 30 Minuten erhitzt. Anschließend wurde Eiswasser hinzugegeben und der gelbe Feststoff abfiltriert. Das Produkt wurde nach Umkristallisation aus Methanol unter Stickstoffatmosphäre als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten. Das Produkt wurde unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt um die Oxidation zum Pyridin-Derivat zu verlangsamen. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁸²

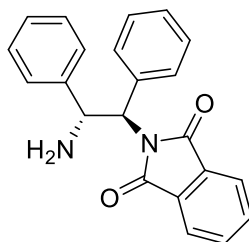
Isolierte Ausbeute: 4,59 g, 14,85 mmol, 50 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.16 (s, 2H, H₁), 2.13 (s, 6H, H₆), 1.47 (s, 18H, H₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.72 (C₃), 143.86 (C₇), 101.05 (C₂), 79.56 (C₄), 28.53 (C₅), 25.58 (C₁), 19.37 (C₆).

HRMS (EI) [C₉H₈O-H⁺]⁺: berechnet: 131.0491, gefunden: 131.0493.

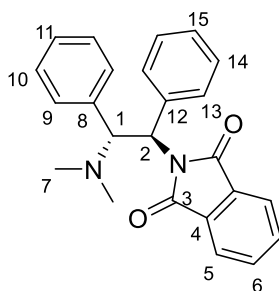
6.4.5.1 Synthese von 70

2-((1R,2R)-2-Amin-1,2-diphenylethyl)isoindolin-1,3-dion 68

Gemäß der Literaturvorschrift wurde *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (1,82 g, 9,56 mmol, 1,00 Äq.) mit Toluol versetzt und zur Entfernung des Wassers azeotrop destilliert.²⁸³ Anschließend wurden 30 mL des wasserfreien Toluols unter Stickstoffatmosphäre hinzugefügt. Nach Zugabe des Phthalsäureanhydrids (1,42 g, 9,56 mmol, 1,00 Äq.) und des (1*R*,2*R*)-1,2-Diphenylethan-1,2-diamins (2,03 g, 9,56 mmol, 1,00 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch in einer Dean-Stark Apparatur über Nacht refluxiert. Anschließend wurde der Niederschlag abgetrennt und das Filtrat *in vacuo* eingedunstet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten und im nächsten Schritt ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt. Gemäß dem ¹H-NMR Spektrum waren Reste an Toluol und Phthalsäureanhydrid vorhanden. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁸⁴

Isolierte Ausbeute: 1,00 g, 2,92 mmol, 31 % (um die Menge an Toluol und Phthalsäureanhydrid korrigiert)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 – 7.98 (m, 1H, H_{arom, phthal.}), 7.91 (m, 1H, H_{arom, phthal.}), 7.80 – 7.69 (m, 2H, H_{arom, phthal.}), 7.45 – 7.31 (m, 6H, H_{arom}), 7.30-7.24 (m, 4H, H_{arom}), 5.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CHNR₂), 5.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CHNH₂).

2-((1*R*,2*R*)-2-(dimethylamin)-1,2-diphenylethyl)isoindolin-1,3-dion 69

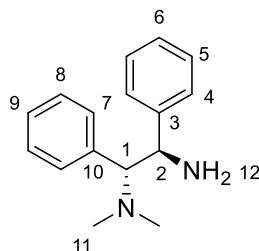
Gemäß der Literaturvorschrift wurde 2-((1*R*,2*R*)-2-Amin-1,2-diphenylethyl)isoindolin-1,3-dion (1,00 g, 2,92 mmol, 1,00 Äq) in 37 wt% wässr. Formaldehydlösung (2,17 mL, 29,21 mmol, 10,0 Äq.) gelöst und mit 98 % Ameisensäure (1,46 mL, 31,97 mmol, 13,0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht refluxiert. Nach Abkühlen der Lösung wurden dest. Wasser (10 mL) und DCM (10 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (5:1 Pentan/Et₂O) als gelblicher Feststoff erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁸⁴

Isolierte Ausbeute: 336 mg, 908 µmol, 31 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 – 7.68 (m, 2H, H₅), 7.67 – 7.53 (m, 2H, H₆), 7.50 – 7.36 (m, 2H, H_{9/13}), 7.24 – 6.94 (m, 8H, H_{10,11,14,15}), 5.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H₂), 5.14 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H₁), 2.02 (s, 6H, H₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.77 (C₃), 137.61 (C₁₂), 133.84 (C₆), 132.84 (C_{4,8}), 129.72 (C_{9,13}), 128.39 (C_{10/14}) (C₁), 127.81 (C_{10/14}), 127.74 (C₁₁), 127.36 (C₁₅), 123.29 (C₅), 66.08 (C₁), 55.03 (C₂), 40.96 (C₇).

HRMS (EI) [C₂₄H₂₂O₂N₂-H⁺]⁺: berechnet: 369.1598, gefunden: 369.1596.

(1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*¹-Dimethyl-1,2-diphenylethan-1,2-diamin 70

Gemäß der Literaturvorschrift wurde 2-((1*R*,2*R*)-2-(Dimethylamin)-1,2-diphenylethyl)isoindolin-1,3-dion (336 mg, 908 µmol, 1,00 Äq.) in 10 mL Ethanol gelöst und mit Hydrazin Monohydrat (467 µL, 9,40 mmol, 10,35 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch für 3 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen der Lösung wurden dest. Wasser (10 mL) und Et₂O (10 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁸⁴

Isolierte Ausbeute: 217 mg, 900 µmol, 99 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 – 6.83 (m, 10H, H_{arom}), 4.36 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H₂), 3.57 (d, *J* = 10.5, 1H, H₁), 2.15 (s, 6H, H₁₁).

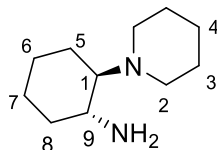
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 143.37 (C₃), 133.97 (C₁₀), 129.94 (C₈), 128.18 (C_{5/7}), 128.11 (C_{5/7}), 127.46 (C₄), 126.99 (C_{6/9}), 126.96 (C_{6/9}), 75.36 (C₁), 55.75 (C₂), 41.09 (C₁₁).

HRMS (EI) [C₁₆H₂₀N₂-H₂]⁺: berechnet: 238.1465, gefunden: 238.1464.

6 Experimentarteil

6.4.5.2 Synthese von 72

(1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexan-1-amin 72



Gemäß der Literaturvorschrift wurde Glutaraldehyd (50 wt% in H₂O, 0,93 mL, 5,10 mmol, 1,04 Äq.) tropfenweise zu einem Gemisch aus (1*R*,2*R*)-Cyclohexan-1,2-diamin (550 mg, 4,90 mmol, 1,00 Äq.) und NaBH(OAc)₃ (4,16 g, 19,6 mmol, 4,00 Äq.) in 1,2-Dichlorethan (30 mL) gegeben und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 6 M NaOH (aq.) gequenchet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff nach Aufreinigung mit der Kugelrohrdestillation (150 °C, 3 mbar) erhalten.²⁸⁵

Isolierte Ausbeute: 89 mg, 490 µmol, 10 %

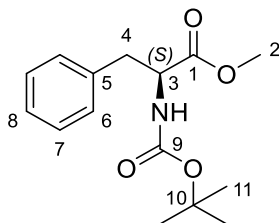
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.67 – 2.49 (m, 3H, H_{9,2}), 2.34 – 2.07 (m, 2H, H₂), 1.97 – 1.85 (m, 2H, C_{8,1}), 1.79 – 1.28 (m, 9H, H₃₋₇), 1.21 – 0.90 (m, 4H, H_{6,7,8}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 71.35 (C₁), 50.78 (C₉), 49.81 (C₂), 35.28 (C₈), 26.98 (C₃), 26.05 (C₅), 25.21 (C_{4/6/7}), 25.16 (C_{4/6/7}), 22.65 (C_{4/6/7}).

HRMS (EI) [C₁₁H₂₂N₂]⁺: berechnet: 182.1778, gefunden: 182.1776.

6.4.5.3 Synthese von 77

Methyl(*tert*-butoxycarbonyl)-L-phenylalaninat 75



Gemäß der Literaturvorschrift wurde Methyl-(*S*)-phenylalaninat Hydrochlorid (9,50 g, 44,05 mmol, 1,00 Äq.) in 70 mL DCM gelöst, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit Triethylamin (6,14 mL, 44,05 mmol, 1,00 Äq.) versetzt.²⁶⁹ Anschließend wurde eine Lösung aus Boc₂O (10,12 mL, 44,05 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL DCM langsam hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 0,5 M wässr. Zitronensäure (70 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten und ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt. Gemäß dem ¹H-NMR Spektrum waren Spuren an Boc₂O vorhanden. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.

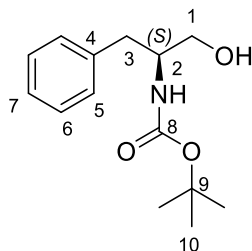
Isolierte Ausbeute: 10,29 g, 36,84 mmol, 84 % (um Boc₂O-Spuren korrigiert)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31–7.22 (m, 3H, H_{8,7}), 7.17 – 7.01 (m, 2H, H₆), 4.97 (d, *J* = 8.4 Hz, NH), 4.59 (q, *J* = 6.6, 1H, H₃), 3.71 (s, 3H, H₂), 3.08 (qd, *J* = 13.8, 6.0 Hz, 2H, H₄), 1.41 (s, 9H, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.47 (C₁), 155.20 (C₉), 136.13 (C₅), 129.42 (C₆), 128.67 (C₇), 127.15 (C₈), 80.05 (C₁₀), 54.55 (C₃), 52.33 (C₂), 38.50 (C₄), 28.43 (C₁₁).

HRMS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4+\text{Na}]^+$: berechnet: 302.1363, gefunden: 302.1364.

(S)-2-((*tert*-Butoxymethyl)amin)-3-phenylpropan-1-ol



Gemäß der Literaturvorschrift wurde Methyl(*tert*-butoxycarbonyl)-L-phenylalaninat (10,29 g, 36,84 mmol, 1,00 Äq.) in 50 mL THF gelöst und mit NaBH_4 (3,53 g, 93,31 mmol, 2,53 Äq.) versetzt.²⁶⁹ Das Reaktionsgemisch auf 65 °C erhitzt, mit Methanol (40 mL) versetzt und für 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit dest. Wasser (70 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten und ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.

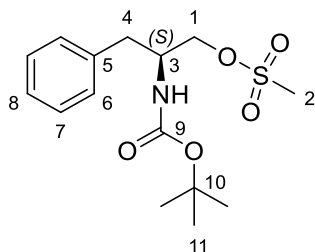
Isolierte Ausbeute: 9,26 g, 36,84 mmol, quant.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.43 – 7.17 (m, 5H, H_{5-7}), 4.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 3.90 (s, 1H, H_2), 3.76 – 3.46 (m, 2H, H_1), 2.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_3), 2.57 (bs, 1H, OH), 1.45 (s, 9H, H_{10}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 156.39 (C_8), 138.05 (C_4), 129.52 ($\text{C}_{5/6}$), 128.77 ($\text{C}_{5/6}$), 126.75 (C_7), 79.95 (C_9), 64.56 (C_1), 53.96 (C_2), 37.69 (C_3), 28.58 (C_{10}).

HRMS (EI) $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3]^+$: berechnet: 251.1516, gefunden: 251.1514.

(S)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amin)-3-phenylpropylmethansulfonat 76



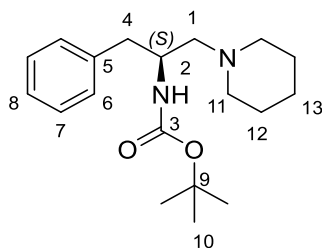
Gemäß der Literaturvorschrift wurde wasserfreies Triethylamin (15,41 mL, 110,53 mmol, 3,00 Äq.) unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung aus (S)-2-((*tert*-Butoxymethyl)amin)-3-phenylpropan-1-ol (9,26 g, 36,84 mmol, 1,00 Äq.) in wasserfreiem THF (80 mL) gegeben und das Gemisch auf 0 °C abgekühlt.²⁶⁹ Methansulfonylchlorid (8,69 mL, 110,53 mmol, 3,00 Äq.) wurde langsam hinzugegeben, sodass die Temperatur unterhalb von 5 °C gehalten wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei 0 °C für 1 Stunde gerührt. Das Gemisch wurde mit ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung (70 mL) gequenchet und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff nach säulenchromatografischer Aufreinigung (5:1 Pentan/ Et_2O) erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.

Isolierte Ausbeute: 12,1 g, 36,73 mmol, 99 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42 – 7.07 (m, 5H, H_{6-8}), 4.75 (s, 1H, NH), 4.31 – 4.17 (m, 1H, H_1), 4.17 – 4.04 (m, 2H, $\text{H}_{1,3}$), 3.02 (s, 3H, H_2), 2.95 – 2.74 (m, 2H, H_4), 1.42 (s, 9H, H_{11}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 155.28 (C_9), 136.70 (C_5), 129.40 ($\text{C}_{6/7}$), 128.91 ($\text{C}_{6/7}$), 127.11 (C_8), 80.16 (C_{10}), 69.93 (C_1), 50.99 (C_3), 37.41 ($\text{C}_{2,4}$), 28.44 (C_{10}).

tert-Butyl-(S)-(1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-2-yl)carbamate



Gemäß der Literaturvorschrift wurde **76** (1,50 g, 4,55 mmol, 1,00 Äq.) in wasserfreiem Acetonitril (7 mL) gelöst und mit Piperidin (1,88 mL, 18,21 mmol, 4,00 Äq.) und Triethylamin (1,27 mL, 9,11 mmol, 2,00 Äq.) unter Stickstoffatmosphäre versetzt.²⁶⁹ Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und in DCM (50 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 10 % Zitronensäure und anschließend mit ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff nach säulenchromatografischer Aufreinigung (3:1 -> 1:1 Pentan/ Et_2O) erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.

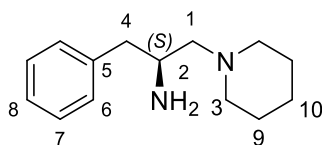
Isolierte Ausbeute: 303 mg, 950 μmol , 21 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.29 – 7.26 (m, 2H, H_7), 7.20 (m, 3H, $\text{H}_{6,8}$), 4.69 (bs, 1H, NH), 3.91 (bs, 1H, H_2), 2.92 (bs, 1H, H_4), 2.81 (dd, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H, H_4), 2.37 (bs, 1H, H_{11}), 2.30 (bs, 1H, H_{11}), 2.23 (dd, J = 12.6, 8.1 Hz, 1H, H_1), 2.18 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 1H, H_1), 1.56-1.52 (m, 2H, H_{12}), 1.43 (s, 9H, H_{10}), 1.42 – 1.35 (m, 2H, H_{13}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 155.94 (C_3), 138.27 (C_5), 129.86 (C_6), 128.32 (C_7), 126.29 (C_8), 61.36 (C_1), 54.80 (C_{11}), 48.78 (C_2), 39.17 (C_4), 28.57 (C_{10}), 26.20 (C_{12}), 24.55 (C_{13}).

HRMS (EI) [$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$] $^{*+}$: berechnet: 318.2302, gefunden: 318.2301.

(S)-1-Phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-2-amin **77**

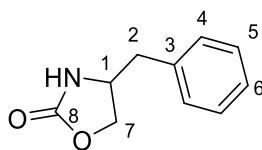


Gemäß der Literaturvorschrift wurde *tert*-Butyl-(S)-(1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-2-yl)carbamate (303 mg, 950 μmol , 1,00 Äq.) mit einer 1,2 M methanolischer HCl-Lösung versetzt und bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt.²⁶⁹ Anschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Produkt als bräunliches Öl erhalten. Es lag im Gemisch mit der nachfolgenden Struktur im Verhältnis 60:40 (Produkt/Nebenprodukt) vor. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.

Isolierte Ausbeute: 110 mg, 504 μmol , 53 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 – 7.30 (m, 2H, H_7), 7.26 – 7.21 (m, 3H, $\text{H}_{6,8}$), 3.28 – 3.18 (m, 1H, H_2), 2.76 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H, H_4), 2.52 (m, 2H, $\text{H}_{4,3}$), 2.32 (bs, 1H, H_3), 2.32 – 2.17 (m, 2H, H_1), 1.72 (bs, 2H, NH_2), 1.66 – 1.54 (m, 2H, H_9), 1.48-1.42 (m, 2H, H_{10}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 139.62 (C_5), 129.38 (C_6), 128.48 (C_7), 126.23 (C_8), 65.85 (C_1), 55.21 (C_3), 49.52 (C_2), 42.48 (C_4), 26.28 (C_9), 24.62 (C_{10}).

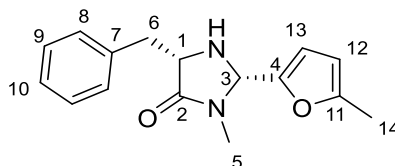
4-Benzylloxazolidin-2-on 78

Isolierte Ausbeute: 74 mg, 418 μmol , 44 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 – 7.30 (m, 2H, H_5), 7.30 – 7.24 (m, 1H, H_6), 7.21 – 7.13 (m, 2H, H_4), 5.54 (bs, 1H, NH), 4.45 (dd, J = 8.5, 7.9 Hz, 1H, H_7), 4.24 – 3.93 (m, 2H, $\text{H}_{7,1}$), 2.88 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 159.34 (C_8), 136.07 (C_3), 129.16 ($\text{C}_{4/5}$), 129.11 ($\text{C}_{4/5}$), 127.41 (C_6), 69.78 (C_7), 53.93 (C_1), 41.62 (C_2).

HRMS (EI) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2+\text{H}$] $^+$: berechnet: 178.0863, gefunden: 178.0863.

6.4.5.4 Synthese von *syn-46***(2*S*,5*S*)-5-Benzyl-3-methyl-2-(5-methylfuran-2-yl)imidazolidin-4-on *syn-46***

Gemäß der Literaturvorschrift wurde $\text{Sm}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$ (312 mg, 522 μmol , 0,05 Äq.) unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem THF (30 mL) suspendiert und mit Molekularsieb 4 Å (1,00 g) versetzt.²¹⁶ Anschließend wurden (*S*)-2-Amin-N-methyl-3-phenylpropanamidhydrochlorid **14b** (3,00 g, 13,06 mmol, 1,25 Äq.) und das frisch dest. 5-Methylfurfural (1,04 mL, 10,45 mmol, 1,00 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Nach Filtration des Gemisches über eine kurze Celite-Säule mit DCM, wurde das Filtrat über MgSO_4 getrocknet und *in vacuo* eingedunstet. Das gewünschte Stereoisomer wurden durch säulenchromatografische Aufreinigung (1:1 Pentan/ Et_2O) von dem schneller eluierenden (*2R*, *5S*)-Isomer abgetrennt und als gelbliches Öl erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein. Die optische Reinheit des abgetrennten Isomers wurde mittels der chiralen HPLC (IA-Säule, 95/5 Hexan/*i*Propanol, 1mL/min) überprüft (vgl. Abb. 6-8).

Isolierte Ausbeute: 1,27 g, 4,70 mmol, 45 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42 – 7.14 (m, 5H, H_{8-10}), 6.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H_{13}), 5.90 (m, 1H, H_{12}), 5.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_3), 3.81 (ddd, J = 7.7, 4.3, 1.2 Hz, 1H, H_1), 3.27 (dd, J = 14.2, 4.2 Hz, 1H, H_6), 3.11 (dd, J = 14.3, 7.6 Hz, 1H, H_6), 2.66 (s, 3H, H_5), 2.22 (s, 3H, H_{14}), 2.10 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 173.96 (C_2), 153.54 ($\text{C}_{4/11}$), 148.56 ($\text{C}_{4/11}$), 137.24 (C_7), 129.57 (C_9), 128.81 (C_8), 126.91 (C_{10}), 111.07 (C_{13}), 106.56 (C_{12}), 71.12 (C_3), 60.29 (C_1), 37.60 (C_6), 27.14 (C_5), 13.69 (C_{14}).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$] $^+$: berechnet: 271.1441, gefunden: 271.1442.

6 Experimentalteil

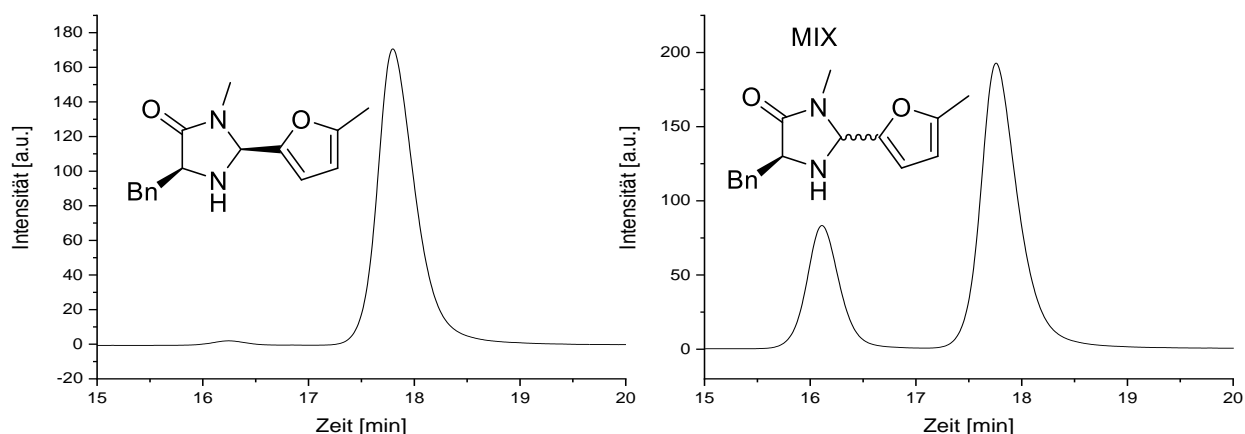
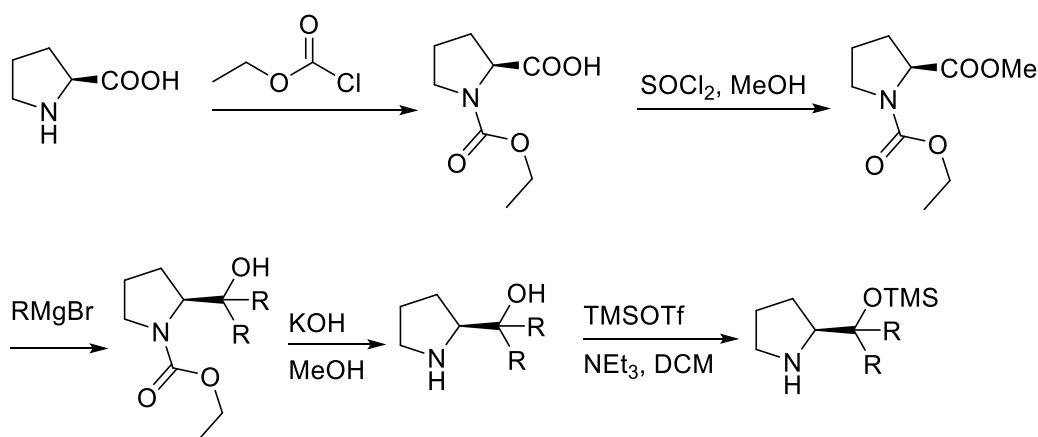
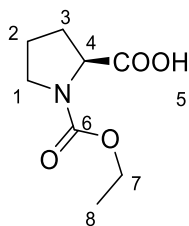


Abbildung 6-9: HPLC-Chromatogramme der chiralen Trennung der beiden MacMillan-Katalysator Diastereomeren (IA-Säule, 95/5 Hexan/*i*Propanol, 1mL/min).

6.4.5.5 Synthese von Derivaten des Jørgensen-Katalysators



(Ethoxycarbonyl)-L-prolin 80



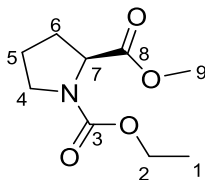
An Anlehnung an die Literatur wurde L-Prolin (5,75 g, 49,94 mmol, 1,00 Äq.) in dest. Wasser (100 mL) gelöst und mit NaHCO_3 (4,20 g, 49,94 mmol, 1,00 Äq.) versetzt.²⁸⁶ Anschließend wurde Chlorameisensäureethylester (4,75 mL, 49,94 mmol, 1,00 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten und ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.

Isolierte Ausbeute: 5,95 g, 31,79 mmol, 64 % (um Ethylacetat-Spuren korrigiert)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.40 - 4.30$ (m, 1H, H_4), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_7), 3.65 – 3.33 (m, 2H, H_1), 2.40 – 2.08 (m, 2H, H_3), 2.00 – 1.86 (m, 2H, H_2), 1.40 – 1.11 (m, 3H, H_8).

HRMS (ESI) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{-H}$]: berechnet: 186.0772, gefunden: 186.0770.

1-Ethyl-2-methyl-(S)-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat 81



(Ethoxycarbonyl)-L-prolin (5,95 g, 31,79 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Methanol (130 mL) gelöst und mit Thionylchlorid (3,46 mL, 47,68 mmol, 1,50 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Produkt wurde als ein Gemisch von Rotameren in Form eines farblosen Feststoffs erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.²⁸⁷

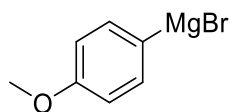
Isolierte Ausbeute: 6,16 g, 30,61 mmol, 96 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.33$ (dd, $J = 8.5, 3.3$ Hz, 1H, H_7), 4.27 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H, H_7), 4.19 – 3.98 (m, 4H, H_2), 3.70 (s, 3H, H_9), 3.68 (s, 3H, H_9), 3.61 – 3.32 (m, 4H, H_4), 2.26 – 2.10 (m, 2H, H_6), 2.04 – 1.75 (m, 6H, $\text{H}_{6,5}$), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_1), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_1).

HRMS (ESI) [$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{+Na}$] $^+$: berechnet: 224.0893, gefunden: 224.0892.

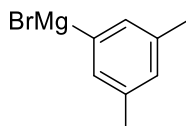
Synthese der Grignard-Reagenzien

4-Methoxyphenylmagnesiumbromid



LiCl (2,35 g, 55,43 g, 1,20 Äq.) wurde unter Vakuum getrocknet und anschließend unter Stickstoffatmosphäre versetzt. Anschließend wurden wasserfreies THF (40 mL) und Magnesiumspäne (1,35 g, 55,34 g, 1,20 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung aus 4-Bromanisol (8,64 g, 46,19 mmol, 1,00 Äq.) in 15 mL THF wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten hinzugegossen, wobei das Gemisch sich schwarz verfärbte. Nach weiteren zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Grignard-Reagenz unter Stickstoffatmosphäre filtriert und zur Grignard-Reaktionsmischung überführt.

3,5-Dimethylphenylmagnesiumbromid

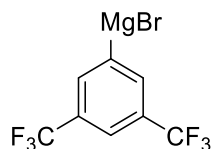


Magnesiumspäne (1,35 g, 55,34 g, 1,10 Äq.) und eine Messerspitze Iod wurden in wasserfreiem THF (100 mL) suspendiert und mit 1-Brom-3,5-dimethylbenzol (1,50 mL, 11,02 mmol, 0,30 Äq.) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch solange erhitzt, bis eine Entfärbung sichtbar wurde. Eine Lösung aus dem verbleibenden 1-Brom-3,5-dimethylbenzol (5,36 mL, 39,48 mmol, 0,70 Äq.) in wasserfreiem THF (10 mL) wurde langsam hinzugegossen um das Refluxieren des Reaktionsgemisches aufrechtzuerhalten. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für weitere 3 Stunden

6 Experimentalteil

unter Rückfluss erhitzt. Die resultierende schwarze Lösung wurde unter Stickstoffatmosphäre filtriert und zur Grignard-Reaktionsmischung überführt.

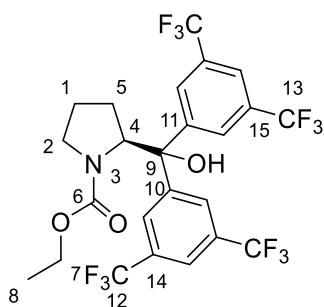
(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)magnesiumbromid



1-Brom-3,5-bis(trifluormethyl)benzol (5,89 mL, 34,13 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem THF gelöst und auf -10 °C abgekühlt. Anschließend wurde tropfenweise eine kommerziell erworbene *iso*-Propylmagnesiumchlorid Lösung (2,0 M in THF, 26,84 mL, 53,67 mmol, 1,57 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Die resultierende schwarze Lösung wurde unter Stickstoffatmosphäre filtriert und zur Grignard-Reaktionsmischung überführt.

Grignard-Reaktionen

Ethyl-(S)-2-(bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat 81a



1-Ethyl-2-methyl-(S)-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,40 g, 11,93 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem THF (50 mL) gelöst. Das frisch hergestellte Grignard-Reagenz (3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)magnesiumbromid (34,13 mmol, 2,86 Äq.) in THF wurde tropfenweise bei -10 °C hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit ges. wässr. NH₄Cl-Lösung gequench und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 -> 10:1 Pentan/Et₂O) erhalten.

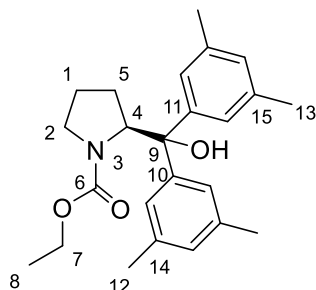
Isolierte Ausbeute: 1.20 g, 2,01 mmol, 17 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (s, 1H, H_{arom}), 7.86 (s, 3H, H_{arom}), 7.82 (s, 2H, H_{arom}), 4.86 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H, H₄), 4.28 – 4.04 (m, 2H, H₇), 3.62 – 3.43 (m, 1H, H₂), 2.94 (ddd, J = 11.1, 7.8, 6.4 Hz, 1H, H₂), 2.11 (dq, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H, H₅), 1.80 (ddt, J = 13.5, 7.5, 5.8 Hz, 1H, H₅), 1.72 – 1.61 (m, 1H, H₁), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₈), 1.07 – 0.91 (m, 1H, H₁).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 158.94 (C_6), 147.21 ($\text{C}_{10,11}$), 145.23 (C_6), 131.53 (q, J = 33 Hz, $\text{C}_{14/15}$), 128.10 (q, J = 4 Hz, C_{arom}), 127.71 (q, J = 4 Hz, C_{arom}), 124.68 (q, J = 272 Hz, $\text{C}_{12,13}$), 121.84 (C_{arom}), 80.92 (C_9), 66.80 (C_4), 62.94 (C_7), 48.13 (C_2), 30.32 (C_5), 23.38 (C_1), 14.59 (C_8).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{F}_{12}\text{-H}$] $^-$: berechnet: 596.1101; gefunden: 596.1113.

Ethyl-(S)-2-(bis(3,5-dimethylphenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat 81b



1-Ethyl-2-methyl-(S)-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,32 g, 11,53 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem THF (50 mL) gelöst. Das frisch hergestellte Grignard-Reagenz 3,5-Dimethylphenylmagnesiumbromid (46,12 mmol, 4,00 Äq.) in THF wurde tropfenweise bei 0 °C hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit ges. wässr. NH_4Cl -Lösung gequench und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 -> 5:1 Pentan/ Et_2O) erhalten.

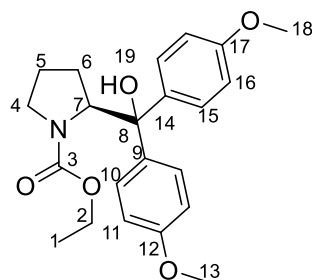
Isolierte Ausbeute: 380 mg, 1,00 mmol, 9 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.00 (s, 2H, H_{arom}), 6.99 (s, 2H, H_{arom}), 6.90 (s, 2H, H_{arom}), 4.87 (dd, J = 5.5, 3.4 Hz, 1H, H_4), 4.15 (m, J = 6.0 Hz, 2H, H_7), 3.46 – 3.35 (m, 1H, H_2), 2.97 – 2.85 (m, 1H, H_2), 2.29 (s, 6H, $\text{H}_{12,13}$), 2.28 (s, 6H, $\text{H}_{12,13}$), 2.14 – 2.04 (m, 1H, H_5), 1.98 – 1.90 (m, 1H, H_5), 1.53 – 1.42 (m, 1H, H_1), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_8), 0.90 – 0.80 (m, 1H, H_1).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 158.48 (C_6), 146.39 ($\text{C}_{10,11}$), 143.60 ($\text{C}_{10,11}$), 137.22 ($\text{C}_{14,15}$), 136.89 ($\text{C}_{14,15}$), 128.86 (C_{arom}), 128.79 (C_{arom}), 126.12 (C_{arom}), 125.58 (C_{arom}), 81.77 (C_9), 65.93 (C_4), 61.93 (C_7), 47.87 (C_2), 29.85 (C_5), 23.10 (C_1), 21.69 ($\text{C}_{12/13}$), 21.63 ($\text{C}_{12/13}$), 14.82 (C_8).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{-OH+H}$] $^+$: berechnet: 265.2349; gefunden: 365.2271.

Ethyl-(S)-2-(hydroxybis(4-methoxyphenyl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat 81c



1-Ethyl-2-methyl-(S)-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,32 g, 11,53 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem THF (50 mL) gelöst. Das frisch hergestellte Grignard-Reagenz 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (46,18 mmol, 4,00 Äq.) in THF wurde tropfenweise bei 0 °C

6 Experimentalteil

hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit ges. wässr. NH_4Cl -Lösung gequenchet und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl nach säulenchromatografischer Aufreinigung (10:1 -> 5:1 Pentan/ Et_2O) erhalten.

Isolierte Ausbeute: 933 mg, 2,42 mmol, 21 %

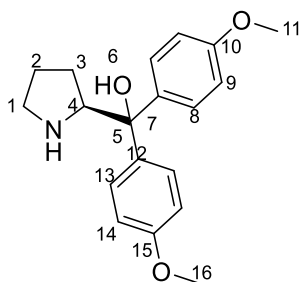
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 – 7.19 (m, 4H, $\text{H}_{10,15}$), 6.91 – 6.75 (m, 4H, $\text{H}_{11,16}$), 4.87 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H, H_7), 4.24 – 4.02 (m, 2H, H_2), 3.80 (s, 6H, $\text{H}_{13,18}$), 3.46 – 3.34 (m, 1H, H_4), 2.99 – 2.90 (m, 1H, H_4), 2.14 – 2.03 (m, 1H, H_6), 1.93 – 1.84 (m, 1H, H_6), 1.48 (ddt, J = 12.9, 8.5, 4.1 Hz, 1H, H_5), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_1), 0.90 – 0.75 (m, 1H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 158.85 (C_3), 158.66 ($\text{C}_{12/17}$), 137.55 ($\text{C}_{9/14}$), 129.48 ($\text{C}_{10,15}$), 113.29 ($\text{C}_{11,16}$), 81.16 (C_8), 66.12 (C_7), 62.04 (C_2), 55.39 ($\text{C}_{13,18}$), 47.83 (C_4), 29.77 (C_6), 23.11 (C_5), 14.82 (C_1).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5+\text{Na}$] $^+$: berechnet: 408.1781, gefunden: 408.1782.

Entschützung

(S)-Bis(4-methoxyphenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol



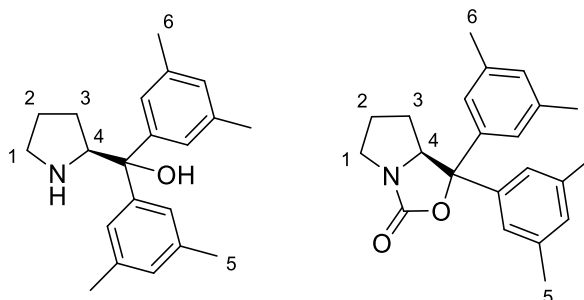
Ethyl-(S)-2-(hydroxybis(4-methoxyphenyl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (933 mg, 2,42 mmol, 1,00 Äq.) wurde in Methanol (10 mL) und dest. Wasser (12 mL) gelöst und mit Kaliumhydroxid (1,72 g, 30,6 mmol, 12,67 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden refluxiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 708 mg, 2,26 mmol, 93 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.43 – 7.35 (m, 2H, $\text{H}_{8/13}$), 7.30 – 7.21 (m, 2H, $\text{H}_{8/13}$), 6.91 – 6.81 (m, 4H, $\text{H}_{9/14}$), 4.48 (dd, J = 10.4, 5.5 Hz, 1H, H_4), 3.80 (s, 3H, $\text{H}_{11/16}$), 3.79 (s, 3H, $\text{H}_{11/16}$), 3.78 – 3.68 (m, 1H, H_1), 3.25 (ddd, J = 11.4, 9.5, 3.7 Hz, 1H, H_1), 2.08 – 1.78 (m, 2H, H_2), 1.67 (dddd, J = 12.6, 7.3, 5.5, 2.0 Hz, 1H, H_3), 1.12 (dtd, J = 12.6, 10.9, 8.7 Hz, 1H, H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 159.50 ($\text{C}_{10/15}$), 158.97 ($\text{C}_{10/15}$), 135.85 ($\text{C}_{7/12}$), 132.79 ($\text{C}_{7/12}$), 127.64 ($\text{C}_{8/13}$), 126.91 ($\text{C}_{8/13}$), 113.88 ($\text{C}_{9/14}$), 113.65 ($\text{C}_{9/14}$), 85.86 (C_5), 69.52 (C_4), 55.43 ($\text{C}_{11/16}$), 46.20 (C_1), 29.17 (C_3), 25.05 (C_2).

HRMS (ESI) [$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3+\text{H}$] $^+$: berechnet: 314.1751, gefunden: 314.1754.

(S)-Bis(3,5-dimethylphenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol 82b

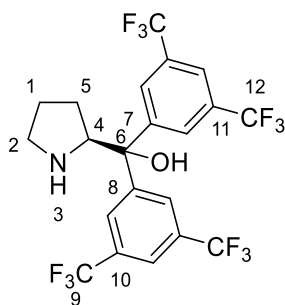
Ethyl-(S)-2-(bis(3,5-dimethylphenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (380 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) wurde in Methanol (10 mL) und dest. Wasser (12 mL) gelöst und mit Kaliumhydroxid (860 mg, 15,3 mmol, 15,30 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden refluxiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wurde ein nicht separierbares Produktgemisch (1:1 Produkt/NP) in Form eines gelblichen Öls erhalten.

Isolierte Ausbeute: 332 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.13 – 6.56 (m, 12H, H_{arom}), 4.40 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 1H, $\text{H}_{4,\text{Produkt}}$), 4.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H, $\text{H}_{4,\text{NP}}$), 3.60 (dt, J = 11.5, 8.1 Hz, 1H, $\text{H}_{1,\text{Produkt}}$), 3.10 (ddd, J = 11.4, 9.5, 3.7 Hz, 1H, $\text{H}_{1,\text{Produkt}}$), 2.95 – 2.74 (m, 2H, $\text{H}_{1,\text{NP}}$), 2.19 (s, 6H, $\text{H}_{5,6}$), 2.17 (s, 12H, $\text{H}_{5,6}$), 2.16 (s, 6H, $\text{H}_{5,6}$), 1.91 – 1.67 (m, 2H, $\text{H}_{2,\text{Produkt}}$), 1.67 – 1.39 (m, 5H, $\text{H}_{2,3,\text{NP/Produkt}}$), 1.00 (dtd, J = 12.5, 10.8, 8.7 Hz, 1H, $\text{H}_{3,\text{Produkt}}$).

HRMS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}+\text{H}]^+$: berechnet: 310.2165; gefunden: 310.2166.

$[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2+\text{H}]^+$: berechnet: 336.1958; gefunden: 336.1960.

(S)-Bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol

Ethyl-(S)-2-(bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,20 g, 2,01 mmol, 1,00 Äq.) wurde in Methanol (10 mL) und dest. Wasser (12 mL) gelöst und mit Kaliumhydroxid (1,72 g, 30,6 mmol, 15,22 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden refluxiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 627 mg, 1,19 mmol, 59 %

6 Experimentalteil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 – 8.01 (m, 2H, H_{arom}), 7.99 – 7.94 (m, 2H, H_{arom}), 7.79 – 7.72 (m, 2H, H_{arom}), 4.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 3.21 – 2.96 (m, 2H, H₂), 1.91 – 1.71 (m, 2H, H₁), 1.66 – 1.41 (m, 2H, H₅).

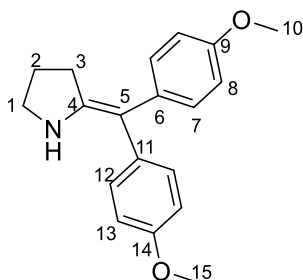
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 149.54 (C_{7,8}), 146.61 (C_{7,8}), 132.25 (q, *J* = 33 Hz, C_{10/11}), 131.92 (q, *J* = 33 Hz, C_{10/11}), 126.16 (q, *J* = 4 Hz, C_{arom}), 125.79 (q, *J* = 4 Hz, C_{arom}), 123.34 (q, *J* = 272 Hz, C_{9,12}), 121.65 (q, *J* = 4 Hz, C_{arom}), 121.45 (q, *J* = 4 Hz, C_{arom}), 64.35 (C₄), 47.10 (C₂), 26.86 (C₅), 25.70 (C₁).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -62.77.

HRMS (ESI) [C₂₁H₁₅NOF₁₂+H]⁺: berechnet: 526.1035; gefunden: 526.1039.

Trifluormethylsilylierung

2-(Bis(4-methoxyphenyl)methylen)pyrrolidin 83c

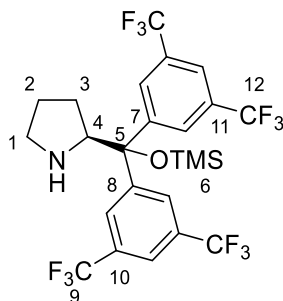


(S)-Bis(4-methoxyphenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol (708 mg, 2,26 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem DCM (10 mL) gelöst und mit Triethylamin (410 µL, 2,94 mmol, 1,30 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und es wurde tropfenweise TMSOTf (532 µL, 2,94 mmol, 1,30 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 8 Stunden weiter gerührt. Anschließend wurde mit dest. Wasser (15 mL) gequench und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das abgebildete Nebenprodukt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (3:1 -> 1:1 Pentan/Et₂O) als farbloses Öl erhalten.

Isolierte Ausbeute: 220 mg, 745 µmol, 33 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.09 – 6.94 (m, 4H, H_{7/12}), 6.67 – 6.52 (m, 4H, H_{8/13}), 3.79 – 3.63 (m, 2H, H₁), 3.56 (s, 6H, H_{10/15}), 2.23 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₃), 1.87 – 1.67 (m, 2H, H₂).

(S)-Bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol 44a



(S)-Bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol (627 mg, 1,19 mmol, 1,00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem DCM (10 mL) gelöst und mit Triethylamin (216 µL, 1,55 mmol, 1,30 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und es wurde tropfenweise TMSOTf (281 µL, 1,55 mmol, 1,30 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf

Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde weiter gerührt. Anschließend wurde mit dest. Wasser (15 mL) gequenchet und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatografischer Aufreinigung (20:1 Pentan/ Et_2O) als farbloses Öl erhalten. Alle Spektraldaten stimmen mit vorhergehenden Daten überein.^{228a}

Isolierte Ausbeute: 230 mg, 381 μmol , 32 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.04 – 7.96 (m, 2H, H_{arom}), 7.87 – 7.80 (m, 2H, H_{arom}), 7.77 – 7.72 (m, 2H, H_{arom}), 4.21 (t, J = 7.3, 1H, H_4), 3.05 – 2.80 (m, 1H, H_1), 2.56 (ddd, J = 10.1, 7.0, 5.8 Hz, 1H, H_1), 1.69 (dtd, J = 13.4, 7.9, 7.5, 5.2 Hz, 1H, H_3), 1.62 – 1.37 (m, 2H, $\text{H}_{2,3}$), 1.18 – 0.99 (m, 1H, H_2), -0.09 (s, 9H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 148.30 ($\text{C}_{7/8}$), 146.51 ($\text{C}_{7/8}$), 132.68 (q, J = 33 Hz, C_{arom}), 130.98 (q, J = 33 Hz, $\text{C}_{10/11}$), 128.74 (q, J = 4 Hz, C_{arom}), 128.20 (q, J = 4 Hz, C_{arom}), 124.86 (q, J = 273 Hz, $\text{C}_{9/12}$), 124.67 (q, J = 273 Hz, $\text{C}_{9/12}$), 121.81 (q, J = 4 Hz, C_{arom}), 121.63 (q, J = 4 Hz, C_{arom}), 82.47 (C_5), 64.42 (C_4), 47.39 (C_1), 27.70 (C_3), 25.41 (C_2), 2.04 (C_6).

^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3): δ = -62.81.

6.4.5.6 Chirale GC-Analyse der rohen Reaktionsmischung

Zur Bestimmung von Enantioselektivitäten wurde ein Aliquot der Reaktionsmischung entnommen und mit Et_2O verdünnt. Anschließend wurde die Probe mit Hilfe der GC/MS analysiert (6-TBDMS-2,3-Ac)- β -CD, 25 m, Filmdicke 250 nm, 30 kPa Helium, SIM bei 86 m/z). Aufgrund der Überlagerung des später eluierenden Produktenantimere mit dem Edukt, war die FID-Detektion nicht für die Bestimmung des *ee*-Wertes geeignet. Der Letztere wurde über die SIM-Methode ermittelt (Abb. 6-9).

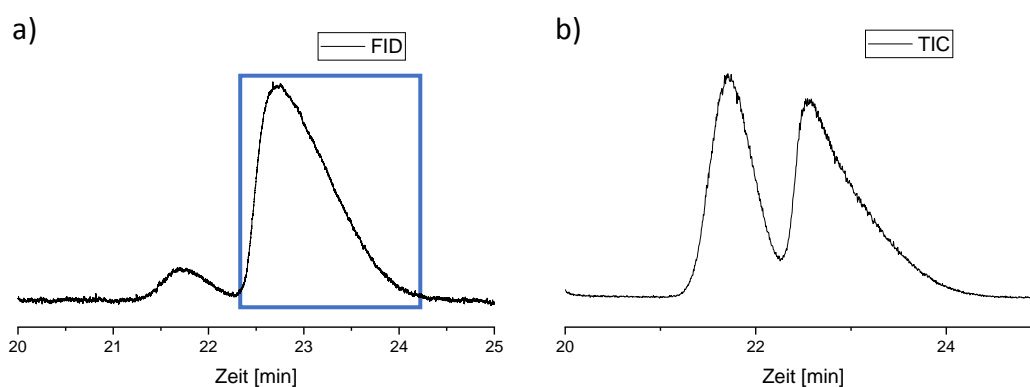


Abbildung 6-10: a) Ausgewählter Bereich eines FID-Chromatogramms der rohen Reaktionsmischung. Der blau umrandete Peak ist einem Gemisch aus dem Edukt und einem der Produktenantimere zuzuordnen. b) Derselbe Bereich eines TIC-Chromatogramms bei einer produktspezifischen SIM-Messung.

6 Experimententeil

6.5 Kristallographische Daten

6.5.1 Verbindung **28f**

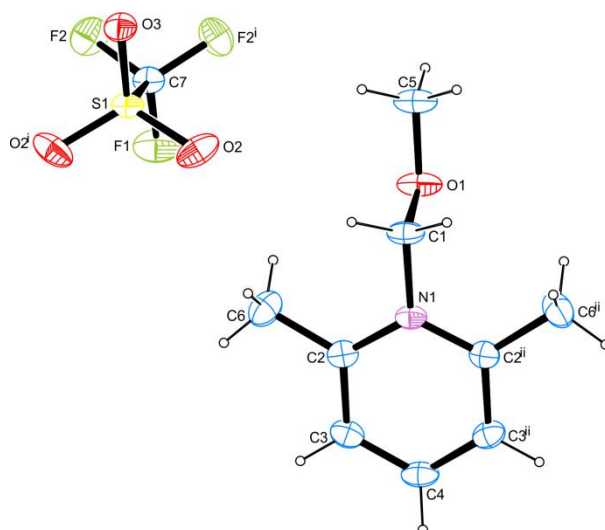


Abbildung 6-11: Kristallstruktur von **28f**.

Summenformel	C ₁₀ H ₁₄ F ₃ NO ₄ S	Absorptionskorrektur	Multi-Scan
<i>M_r</i> /g mol ⁻¹	301.28	Transmissionsfaktorbereich	0.93–0.99
Kristallgröße/mm	0.090 × 0.050 × 0.030	gesam. Reflektionen	13536
<i>T</i> /K	102.(2)	<i>R</i> _{int}	0.0295
Strahlung	MoKα	Mittel σ(<i>I</i>)/ <i>I</i>	0.0226
Diffraktometer	'Bruker D8 Venture TXS'	θ Bereich	2.350–33.140
Kristallsystem	monoclinic	beob. Reflektionen	2188
Raumgruppe	'P 1 21/m 1'	x, y (Gewichtungsschema)	0.0454, 0.2232
<i>a</i> /Å	8.4076(2)	Wasserstoffkorrektur	constr
<i>b</i> /Å	8.8064(3)	Refl. bei Korrektur	2569
<i>c</i> /Å	9.2357(2)	Parameter	101
α/°	90	Beschränkungen	0
β/°	110.1920(10)	<i>R</i> (<i>F</i> _{obs})	0.0347
γ/°	90	<i>R</i> _w (<i>F</i> ²)	0.0990
<i>V</i> /Å ³	641.79(3)	<i>S</i>	1.057
<i>Z</i>	2	Shift/Fehler _{max}	0.001
kalk. Dichte / g cm ⁻³	1.559	Max. Elektronendichte / e Å ⁻³	0.516
μ/mm ⁻¹	0.299	Min. Elektronendichte / e Å ⁻³	-0.490

6.5.2 Verbindung 36j-2

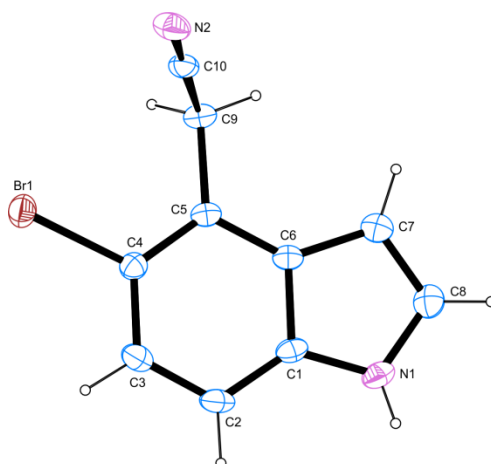


Abbildung 6-12: Kristallstruktur von 36j-2.

Summenformel	$C_{10}H_7BrN_2$	Absorptionskorrektur	Multi-Scan
$M_r/g\ mol^{-1}$	235.09	Transmissionsfaktorbereich	0.77–0.88
Kristallgröße/mm	0.080 × 0.040 × 0.030	gemess. Reflexionen	18721
T/K	102.(2)	R_{int}	0.0450
Strahlung	MoK α	Mittel $\sigma(I)/I$	0.0289
Diffraktometer	'Bruker D8 Venture TXS'	θ Bereich	3.105–30.505
Kristallsystem	monoclinic	beob. Reflexionen	2435
Raumgruppe	'P 1 21/n 1'	x, y (Gewichtungsschema)	0.0227, 0.5798
$a/\text{\AA}$	4.2749(3)	Wasserstoffkorrektur	H(C) constr, H(N) refall
$b/\text{\AA}$	15.9865(12)	Ref. bei Korrektur	2727
$c/\text{\AA}$	13.1507(11)	Parameter	122
$\alpha/^\circ$	90	Beschränkungen	0
$\beta/^\circ$	93.888(3)	$R(F_{obs})$	0.0245
$\gamma/^\circ$	90	$R_w(F^2)$	0.0629
$V/\text{\AA}^3$	896.66(12)	S	1.089
Z	4	Shift/Fehler $_{max}$	0.001
kalk. Dichte / $g\ cm^{-3}$	1.741	Max. Elektronendichte / $e\ \text{\AA}^{-3}$	0.558
μ/mm^{-1}	4.532	Min. Elektronendichte / $e\ \text{\AA}^{-3}$	-0.297

6 Experimentalteil

6.5.3 Verbindung 38

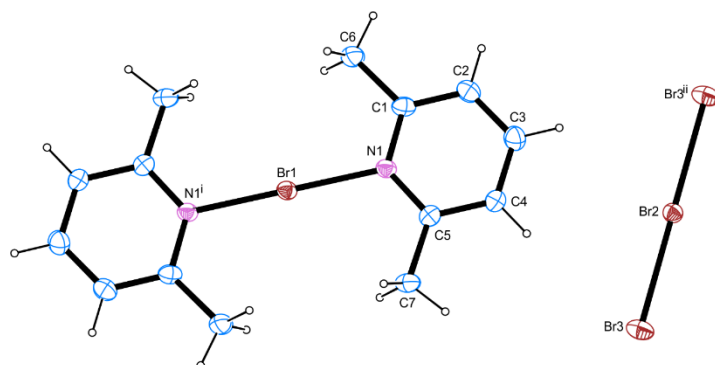


Abbildung 6-13: Kristallstruktur von 38.

Summenformel	$C_{14}H_{18}Br_4N_2$	Absorptionskorrektur	Multi-Scan
$M_r/g\ mol^{-1}$	533.94	Transmissionsfaktorbereich	0.57–0.84
Kristallgröße/mm	$0.070 \times 0.060 \times 0.020$	gemess. Reflektionen	8362
T/K	102.(2)	R_{int}	0.0566
Strahlung	MoK α	Mittel $\sigma(I)/I$	0.0601
Diffraktometer	'Bruker D8 Venture TXS'	θ Bereich	2.865–30.506
Kristallsystem	triclinic	beob. Reflektionen	2313
Raumgruppe	'P -1'	x, y (Gewichtungsschema)	0.0261, 0.3737
$a/\text{\AA}$	7.3554(8)	Wasserstoffkorrektur	constr
$b/\text{\AA}$	7.9637(9)	Ref. bei Korrektur	2712
$c/\text{\AA}$	8.6832(10)	Parameter	96
$\alpha/^\circ$	63.246(4)	Beschränkungen	0
$\beta/^\circ$	79.031(4)	$R(F_{obs})$	0.0343
$\gamma/^\circ$	84.531(4)	$R_w(F^2)$	0.0873
$V/\text{\AA}^3$	445.85(9)	S	1.049
Z	1	Shift/Fehler $_{max}$	0.001
kalk. Dichte /	1.989	Max. Elektronendichte /	0.769
$g\ cm^{-3}$		$e\ \text{\AA}^{-3}$	
μ/mm^{-1}	9.019	Min. Elektronendichte /	-0.628
		$e\ \text{\AA}^{-3}$	

7 Danksagung

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Oliver Trapp, für das Ermöglichen meiner Promotion in seinem Arbeitskreis. Insbesondere danke ich für die Gelassenheit, ein offenes Ohr und die Möglichkeit zur Entfaltung und Umsetzung eigener Ideen.

Ich danke Dr. Armin Ofial für die Zweitkorrektur meiner Doktorarbeit.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der zentralen Analytik unter der Leitung von Dr. Stephenson (NMR-Spektroskopie), Dr. Mayer (Kristallstrukturanalyse) und Dr. Spahl (Massenspektrometrie) für die kompetenten und schnellen Messungen zahlreicher Proben sowie die nette Beratung und die Zeit bei besonderen Anfragen. Ebenso möchte ich einen Dank an die Mitarbeiter der Ver- und Entsorgung, Fr. Buchholz, Fr. Reineke sowie Hr. Gayer für die Geduld bei dem Abfüllen von Chemikalien in kleine Gefäße und die Instandhaltung von Zapfanlagen des Stickstoffs und der Lösungsmittel, selbst während der Corona-Krise, aussprechen.

Mein spezieller Dank gilt Brigitte Janker und Carrie Louis, für das Ausstrahlen der positiven Energie und für die große Hilfe bei organisatorischen Angelegenheiten sowie der Ausstattung mit NMR-Röhrchen. Ich bedanke mich herzlich bei Hildegart Lipfert und Heike Traub dafür, dass sie mir mit Rat und Tat beiseite standen, wenn es um das Ausfüllen jeglicher Formulare ging.

Danke an die ehemaligen und aktuellen Mitglieder des Arbeitskreises - Kai Kohler, Laura Huber, Dr. Saskia Lamour, Maren Haas, Dr. Sebastian Pallmann, Constanze Sydow, Florian Kruse, Jennifer Teichert, Fabian Sauer, Anna Closs, Sophia Schwarz, Nathalie Kurrle, Max Bechtel, Dr. Max Siebert, Max Seibicke, Lena Carina Mayer, Simone Heitsch, Jan Menke, Stefanie Auras, Sabrina Kräh, Gloria Betzenbichler, Dr. Jan Felix Scholtes, Dr. Alexander Siegle, Dr. Regina Berg und Dr. Claudia Meier - für die angenehme Arbeitsatmosphäre. Ich werde mich mit Freude an die zahlreichen Spieleabende, das Plätzchen backen, das gemeinsame Grillen, das Basteln der Hüte und die Doktorfeiern erinnern.

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Praktikanten (Forschungspraktikanten und Bacheloranden) Veronika Mahler, Emanuel Joseph, Marlene Arnold, Julia Rauh, Leo Gao, Thea Schinkel, Andreas Bartonek und Tobias Haupt bedanken, deren Betreuung mir unglaublich viel Spaß bereitet hat.

Ich habe auch die kollegiale und aufgeschlossene Art von Doktoranden anderer Arbeitskreise geschätzt, die mir bei verzögerten Lieferzeiten Chemikalien geliehen, CV-Messungen durchgeführt und die Belichtungsapparatur für die kinetischen Messungen anvertraut haben.

Ich danke Kai für die Vermittlung der musikalischen Grundkenntnisse, die fachbezogenen als auch die philosophischen Gespräche und die amüsante Unterhaltung durch Abfrage von meinen Praktikanten. Einen besonderen Dank möchte ich meiner Boxpartnerin Laura aussprechen, die über die Zeit zu meiner engen Freundin geworden ist. Danke für das Engagement bei der Auswertung von Ergebnissen, das Teilen des Birnen-Tarte Rezepts, die online Spiel- und Malabende sowie die unermüdliche Hilfsbereitschaft und Aufmunterung.

Vielen Dank an Maren für die Gestaltung sportlicher Aktivitäten wie das Skifahren und Wandern sowie für die Spiele- und Serienabende mit Conny und Anna, die unvergesslich bleiben werden.

Danke Anna, für die Korrektur des Manuskripts, die gelungene Zusammenarbeit und die gemeinsamen Freizeitbeschäftigungen wie z.B. die Eisherstellung und die Pilzsuche.

Ich danke Basti und Jan Felix für die gemeinsame morgentliche Sportbetätigung beim Badminton. Großer Dank gilt Jan Felix und Regina für die Korrektur dieser Arbeit und die konstruktive Kritik.

Ein großer, herzlicher Dank geht an meine Eltern, Polina und Jens dafür, dass sie in allen Lebenslagen für mich da sind und an mich glauben.

7 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Felix für die gemeinsamen Fernreisen, das Teilen schöner Momente, die Unterstützung, das Zuhören und die Anteilnahme an meinen täglichen Erlebnissen.

8 Literaturverzeichnis

- ¹ a) B. Lindström, L. J. Pettersson, *CATTECH* **2003**, *7*, 130–138; b) K. Kakaei, M. D. Esrafilii, A. Ehsani, *Graphene Surfaces - Particles and Catalysts*. Academic Press, **2019**, S. 1–21.
- ² W. Ostwald, *Z. phys. Chem.* **1894**, *15*, 705–706.
- ³ W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740–745.
- ⁴ a) G. Bredig, E. Stern, *Elektrochem.* **1904**, *10*, 582–587; b) E. Stern, *Phys. Chem.* **1905**, *50*, 513–517.
- ⁵ D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- ⁶ S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2178–2189.
- ⁷ a) Y. Tu, Z. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806–9807; b) S. E. Denmark, Z. Wu, C. Crudden, H. Matsushashi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288–8289; c) D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491–492.
- ⁸ a) M. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902; b) E. J. Corey, M. Grogan, *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 157–160.
- ⁹ a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; b) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- ¹⁰ H. Y. Bae, D. Höfler, P. S. J. Kaib, P. Kasaplar, C. Kanta De, A. Döhring, S. Lee, K. Kaupmees, I. Leito, B. List, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 888–894.
- ¹¹ B. R. Buckley, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2009**, *105*, 113–128.
- ¹² vgl. das Raumfahrzeug „Starship“
- ¹³ a) M. E. Kasper, J.-L. Beuzit, C. Verinaud, N. Yaitskova, P. Baudoz, A. Boccaletti, R. G. Gratton, N. Hubin, F. Kerber, R. Roelfsema, H. M. Schmid, N. A. Thatte, K. Dohlen, M. Feldt, L. Venema, S. Wolf, *Proc. SPIE* **2008**, *7015*, 70151S; b) I. S. McLean, M. Iye, *Proc. SPIE* **2006**, *6269*, 62691R.
- ¹⁴ D. Eidemüller, **2018**: *Auf der Suche nach Biosignaturen*, online unter www.weltderphysik.de/thema/bmbf/astro-undastroteilchenphysik/auf-der-suche-nach-biosignaturen/ (22.09.2020).
- ¹⁵ S. L. Grimm et al., **2018**, arXiv:1802.01377.
- ¹⁶ a) R. Stupp, H. Kuhn, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2469–2482; b) G. C. McLeod, *Limnol. Oceanogr.* **1957**, *2*, 360–362.
- ¹⁷ J. Joyce, *Origins of life: the central concepts*. D. W. Deamer, G. R. Fleischaker, Jones and Bartlett, Boston, **1994**.
- ¹⁸ a) A. I. Oparin, *The origin of life, VIII*. The Macmillan Company, New York, **1953**; b) J. B. S. Haldane, *Genesis of life. The Earth and its atmosphere*. D. R. Bates, Basic Books Inc., New York, **1957**, S. 287–301.
- ¹⁹ C. A. Hutchison III, R. Y. Chuang, V. N. Noskov, N. Assad-Garcia, T. J. Deerinck, M. H. Ellisman, J. Gill, K. Kannan, B. J. Karas, L. Ma, J. F. Pelletier, Z. Q. Qi, R. A. Richter, E. A. Strychalski, L. Sun, Y. Suzuki, B. Tsvetanova, K. S. Wise, H. O. Smith, J. I. Glass, C. Merryman, D. G. Gibson, J. C. Venter, *Science* **2016**, *351*, aad6253.
- ²⁰ E. V. Koonin, *Nat Rev Microbiol.* **2003**, *1*, 127–136.
- ²¹ S. I. Walker, N. Packard, G. D. Cody, *Phil. Trans. R. Soc. A* **2017**, *375*, 20160337.
- ²² C. Mileikowsky, *Icarus* **2000**, *145*, 391–427.
- ²³ a) J. Fritz, N. Artemieva, A. Greshake, *Meteorit. Plan. Sci.* **2005**, *40*, 1393; b) J. Melosh, *Nature* **1988**, *332*, 687–688; c) C. Mileikowsky, F. Cucinotta, J. W. Wilson, B. Gladman, G. Horneck, L. Lindgren, H. J. Melosh, H. Rickman, M. J. Valtonen, J. Q. Zheng, *Icarus* **2000**, *145*, 391–427.
- ²⁴ G. Horneck, H. Bücker, G. Reitz, *Adv. Space Res.* **1994**, *14*, 41–45.
- ²⁵ G. Horneck, P. Rettberg, G. Reitz, J. Wehner, U. Eschweiler, K. Strauch, C. Panitz, V. Starke, C. Baumstark-Khan, *Orig. of Life Evol. Biosph.* **2001**, *31*, 527–547.
- ²⁶ J. Frösler, C. Panitz, J. Wingender, H.-C. Flemming, P. Rettberg, *Astrobiol.* **2017**, *17*, 431–447.
- ²⁷ D. S. McKay, E. K. Gibson Jr., K. L. Thomas-Keperta, H. Vali, C. S. Romanek, S. J. Clemett, X. D. F. Chillier, C. R. Maechling, R. N. Zare, *Science* **1996**, *273*, 924–930.
- ²⁸ J. L. Kirschvink, B. P. Weiss, *Palaeontol. Electron.* **2002**, *4*.
- ²⁹ „Mars2020“- Landung
- ³⁰ M. D. Lilley, J. A. Baross, L. I. Gordon, *Hydrothermal Processes at Seafloor Spreading Centers*. P. A. Rona, K. Bostrom, L. Laubier, K. L. Smith Jr., Plenum Press, New York, **1984**.
- ³¹ K. Kashafi, D. R. Lovley, *Science* **2003**, *301*, 934.
- ³² C. Huber, G. Wächtershäuser, *Science* **1997**, *276*, 245–247.
- ³³ a) W. Martin, J. Baross, D. Kelley, M. J. Russell, *Nat. Rev. Microbiol.* **2008**, *6*, 805–814; b) G. Wächtershäuser, *PNAS* **1990**, *87*, 200–204.

- ³⁴ W. J. Brazelton, M. O. Schrenk, D. S. Kelley, J. A. Baross, *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 6257–6270.
- ³⁵ S. Schwarz, D. Semenov, O. Trapp, Publikation in Vorbereitung, **2020**.
- ³⁶ a) C. Woese, *The Genetic Code, the Molecular Basis for Genetic Expression*. Harper and Row, New York, **1967**;
b) F. H. C. Crick, *J. Mol. Biol.* **1968**, *38*, 367–379; c) L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1968**, *38*, 381–393.
- ³⁷ H. B. White III, *J. Mol. Evol.* **1976**, *7*, 101–104.
- ³⁸ a) K. Kruger, P. J. Grabowski, A. J. Zaugg, J. Sands, D. E. Gottschling, T. R. Cech, *Cell* **1982**, *31*, 147–157; b) C. Guerrier-Takada, K. Gardiner, T. Marsh, N. Pace, S. Altman, *Cell* **1983**, *35*, 849–857.
- ³⁹ W. Gilbert, *Nature* **1986**, *319*, 618.
- ⁴⁰ a) L. E. Orgel, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *39*, 99–123; b) T. A. Steitz, P. B. Moore, *Trends Biochem. Sci.* **2003**, *28*, 411–418.
- ⁴¹ A. Butlerow, *C. R. Acad. Sci., Paris* **1861**, *53*, 145.
- ⁴² B. K. D. Pearce, R. E. Pudritz, *Astrobiol.* **2016**, *16*, 853–872.
- ⁴³ J. Oro, A. P. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, *94*, 217–227.
- ⁴⁴ E. Fischer, B. Helferich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 210–235.
- ⁴⁵ W. D. Fuller, R. A. Sanchez, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1972**, *67*, 25–33.
- ⁴⁶ S. Becker, I. Thoma, A. Deutsch, T. Gehrke, P. Mayer, H. Zipse, T. Carell, *Science* **2016**, *352*, 833–836.
- ⁴⁷ S. W. Fox, K. Harada, *Science* **1961**, *133*, 1923–1924.
- ⁴⁸ J. Oro, *Fed. Proc.* **1963**, *22*, 681.
- ⁴⁹ J. P. Ferris, R. A. Sanchez, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1968**, *33*, 693–704.
- ⁵⁰ L. E. Orgel, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *39*, 99–123.
- ⁵¹ R. A. Sanchez, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1970**, *47*, 531–543.
- ⁵² a) C. Anastasi, M. A. Crowe, M. W. Powner, J. D. Sutherland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6176–6179; b) M. W. Powner, B. Gerland, J. D. Sutherland, *Nature* **2009**, *459*, 239–242.
- ⁵³ M. W. Powner, J. D. Sutherland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4641–4643.
- ⁵⁴ a) R. Larralde, M. P. Robertson, S. L. Miller, *PNAS* **1995**, *92*, 8158–8160; b) G. Springsteen, G. F. Joyce, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9578–9583.
- ⁵⁵ S. Becker, J. Feldmann, S. Wiedemann, H. Okamura, C. Schneider, K. Iwan, *Science* **2019**, *366*, 76–82.
- ⁵⁶ J. S. Teichert, F. M. Kruse, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9944–9947.
- ⁵⁷ H.-J. Kim, S. A. Benner, *PNAS* **2017**, *114*, 11315–11320.
- ⁵⁸ S. Stairs, A. Nikmal, D.-K. Bučar, S.-L. Zheng, J. W. Szostak, M. W. Powner, *Nat. Comm.* **2017**, *8*, 15270.
- ⁵⁹ a) R. Lohrmann, L. E. Orgel, *Science* **1968**, *161*, 64–66; b) R. Lohrmann, L. E. Orgel, *Science* **1971**, *171*, 490–494;
c) R. Osterberg, L. E. Orgel, R. Lohrmann, *J. Mol. Evol.* **1973**, *2*, 231–234; d) G. J. Handschuh, R. Lohrmann, L. E. Orgel, *J. Mol. Evol.* **1973**, *2*, 251–262.
- ⁶⁰ M. W. Powner, J. D. Sutherland, J. W. Szostak, *Synlett* **2011**, *14*, 1956–1964.
- ⁶¹ J. Xu, M. Tsanakopoulou, C. J. Magnani, R. Szabla, J. E. Šponer, J. Šponer, R. W. Góra, J. D. Sutherland, *Nat Chem.* **2017**, *9*, 303–309.
- ⁶² a) T. Inoue, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1982**, *162*, 201–217; b) T. Wu, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5496–5501.
- ⁶³ C. Deck, M. Jauker, C. Richert, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 603–608.
- ⁶⁴ G. Costanzo, R. Saladino, G. Botta, A. Giorgi, A. Scipioni, S. Pino, E. Di Mauro, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 999–1008.
- ⁶⁵ a) B. J. Weimann, R. Lohrmann, L. E. Orgel, H. Schneider-Bernloehr, J. E. Sulston, *Science* **1968**, *161*, 387–388;
b) J. P. Ferris, G. Ertem, *Science* **1992**, *257*, 1387–1389; c) J. P. Ferris, G. Ertem, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *1*, 12270–12275; d) J. P. Ferris, A. R. Hill Jr., R. Liu, L. E. Orgel, *Nature* **1996**, *381*, 59–61; e) J. P. Ferris, *Origins Life Evol. B.* **2002**, *32*, 311–332.
- ⁶⁶ W. Huang, J. P. Ferris, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8914–8919.
- ⁶⁷ S. Miyakawa, J. P. Ferris, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8202–8208.
- ⁶⁸ P. C. Joshi, S. Pitsch, J. P. Ferris, *Origins Life Evol. B.* **2007**, *37*, 3–26.
- ⁶⁹ R. Shapiro, *Life* **2000**, *49*, 173–176.
- ⁷⁰ a) G. Fuchs, *FEMS Microbiol. Rev.* **1986**, *39*, 181–213; b) G. Fuchs, E. Stupperich, *Evolution of Prokaryotes*. K. H. Schleifer, E. Stackebrandt, Academic Press, London, **1985**, S. 235–251.
- ⁷¹ J. Moran, **2018**, *An Acetyl CoA pathway before enzymes?* Online-Kommentar unter <https://natureecoevocommunity.nature.com/posts/32286-an-acetyl-coa-pathway-before-enzymes> (22.09.2020)
- ⁷² a) G. Wächtershäuser, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 200–204; b) E. Smith, H. J. Morowitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 13168–13173; c) H. Hartman, *J. Mol. Evol.* **1975**, *4*, 359–370; d) E. Camprubi, S. F.

- Jordan, R. Vasiliadou, N. Lane, *Life* **2017**, *69*, 373–381; e) J. E. Goldford, H. Hartman, T. F. Smith, D. Segrè, *Cell* **2017**, *168*, 1126–1134.
- ⁷³ S. J. Varma, K. B. Muchowska, P. Chatelain, J. Moran, *Nat. Ecol. Evol.* **2018**, *2*, 1019–1024.
- ⁷⁴ K. B. Muchowska, S. J. Varma, J. Moran, *Nature* **2019**, *569*, 104–107.
- ⁷⁵ M. Quack, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4618–4630.
- ⁷⁶ J. C. Kemp, G. D. Henson, C. T. Steiner, E. R. Powell, *Nature* **1987**, *326*, 270–273.
- ⁷⁷ C. Meinert, S. V. Hoffmann, P. Cassam-Chenaï, A. C. Evans, C. Giri, L. Nahon, U. J. Meierhenrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 210–214.
- ⁷⁸ W. A. Bonner, *D-Amino Acids in Sequences of Secreted Peptides of Multicellular Organisms*. In *Homochirality and life*, P. Jollès, Birkhäuser Basel, **1998**, *85*, S. 159–188.
- ⁷⁹ Y. Yamagata, *J. Theor. Biol.* **1966**, *11*, 495–498.
- ⁸⁰ G. E. Tranter, *Nature* **1985**, *318*, 172–173.
- ⁸¹ L.-C. Sögütöglu, R. R. E. Steendam, H. Meekes, E. Vlieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6723–6732.
- ⁸² K. Mislou, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2003**, *68*, 849–864.
- ⁸³ Review zu amplifikationsfähigen Systemen: J. F. Scholtes, O. Trapp, *Synlett* **2020**, in press.
- ⁸⁴ F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459–463.
- ⁸⁵ a) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767–768; b) O. Trapp, S. Lamour, F. Maier, A. Siegle, K. Zawatzky, B. F. Straub, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, in press.
- ⁸⁶ a) T. Kawasaki, Y. Matsumura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, M. Ito, K. Soai, *Science* **2009**, *324*, 492–495; b) I. Sato, D. Omiya, T. Saito, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11739–11740; b) T. Kawasaki, Y. Okano, E. Suzuki, S. Takano, S. Oji, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8131–8133.
- ⁸⁷ N. A. Hawbaker, D. G. Blackmond, *Nature Chem.* **2019**, *11*, 957–962.
- ⁸⁸ J. C. Aponte, D. Whitaker, M. W. Powner, J. E. Elsilá, J. P. Dworkin, *ACS Earth Space Chem.* **2019**, *3*, 463–472.
- ⁸⁹ E. T. Parker, H. J. Cleaves, M. P. Callahan, J. P. Dworkin, D. P. Glavin, A. Lazcano, J. L. Bada, *Origins Life Evol. B.* **2011**, *41*, 201–212.
- ⁹⁰ K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- ⁹¹ X. Zhang, P. Sun, L. Huangshan, B.-H. Hu, P. B. Messersmith, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9662–9665.
- ⁹² G. Cremonesi, P. D. Croce, F. Fontana, A. Forni, C. La Rosa, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3371–3379.
- ⁹³ a) F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, R. Destro, P. Gariboldi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 519–541; b) N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100–15101.
- ⁹⁴ D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- ⁹⁵ C. S. Cockell, *The Ultraviolet Radiation Environment of Earth and Mars: Past and Present*. in *Astrobiology*. G. Horneck, C. Baumstark-Khan, Springer, Berlin, Heidelberg, **2002**.
- ⁹⁶ E. R. Welin, A. A. Warkentin, J. C. Conrad, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9668–9672; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 9804–9808.
- ⁹⁷ T. H. Graham, B. D. Horning, D. W. C. MacMillan, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 42–53.
- ⁹⁸ N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331–8338.
- ⁹⁹ a) X. Liang, J. Fan, F. Shi, W. Su, *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 2505–2507; b) X. Liang, S. Li, W. Su, *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 289–291.
- ¹⁰⁰ J. B. Brazier, G. Evans, T. J. K. Gibbs, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 133–136.
- ¹⁰¹ A. B. Charette, *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Vol. 22, Georg Thieme Verlag, **2005**, S. 150.
- ¹⁰² M. Paventi, J. T. Edward, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 282–289.
- ¹⁰³ A. C. Closs, E. Fuks, M. Bechtel, O. Trapp, *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 10702–10706.
- ¹⁰⁴ K. Rybicka-Jasińska, W. Shan, K. Zawada, K. M. Kadish, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15451–15458.
- ¹⁰⁵ J. W. Tucker, C.R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622.
- ¹⁰⁶ M. A. Cismesia, T. P. Yoon, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426–5434.
- ¹⁰⁷ J. Shu, Z. Qiu, Q. Wei, J. Zhuang, D. Tang, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 15113.
- ¹⁰⁸ C. He, Q. He, C. Deng, L. Shi, D. Zhu, Y. Fu, H. Cao, J. Cheng, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7536–7538.
- ¹⁰⁹ F. Tutunea, *Spectroelectrochemistry and voltammetry of Metalloporphyrines*, Dissertation, Marquette University, **2009**.
- ¹¹⁰ A. V. Salker, S. D. Gokakakar, *Int. J. Phys. Sci.* **2009**, *4*, 377–384.
- ¹¹¹ a) M. A. Sephton, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 292–311; b) T. Henning, D. Semenov, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 9016–9042.
- ¹¹² M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10280–10281.

- ¹¹³ I. Ghosh, R. S. Shaikh, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8544–8549; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 8664–8669.
- ¹¹⁴ In Zusammenarbeit mit H. Volfova, F. Buth, E. Riedle, LMU München.
- ¹¹⁵ I. Saikia, A. J. Borah, P. Phukan, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 6837–7042.
- ¹¹⁶ J.T. Scanlon, D.E. Willis, *J. Chromatogr. Sci.* **1985**, *23*, 333–340.
- ¹¹⁷ L. F. Fieser, M. Fieser, *Lehrbuch der organischen Chemie*, 3. Auflage, Verlag Chemie, **1957**, S. 267.
- ¹¹⁸ a) Z. Martins, *Life* **2018**, *8*, 28; b) P. G. Stoks, A. W. Schwartz, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1982**, *46*, 309–315.
- ¹¹⁹ G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385–394.
- ¹²⁰ N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103.
- ¹²¹ N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- ¹²² S. P. Pitre, C. D. McTiernan, J. C. Scaiano, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1320–1330.
- ¹²³ Ru: a) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80; b) E. R. Welin, A. A. Warkentin, J. C. Conrad, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9668–9672; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 9804–9808; c) D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877; Ir: d) H.-W. Shih, M. N. Vander Wal, R. L. Grange, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600–13603, Fe: e) A. Gualandi, M. Marchini, L. Mengozzi, M. Natali, M. Lucarini, P. Ceroni, P. G. Cozzi, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5927–5931; Farbstoffe: f) V. Srivastava, P. P. Singh, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 31377–31392; g) M. Neumann, S. Földner, B. König, K. Zeitler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 951–954; h) D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 97–113.
- ¹²⁴ M. Silvi, E. Arceo, I. D. Jurberg, C. Cassani, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6120–6123.
- ¹²⁵ C. G. S. Lima, T. de M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg, M. W. Paixão, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1389–1407.
- ¹²⁶ a) M. Grätzel, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 376–384; b) H. Takeda, O. Ishitani, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 346–354; c) K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *177*, 347–414.
- ¹²⁷ D. M. Hedstrand, W. M. Kruizinga, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255–1258.
- ¹²⁸ H. Cano-Yelo, A. Deronzier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1093–1098.
- ¹²⁹ a) K. Okada, K. Okamoto, N. Morita, K. Okubo, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401–9402; b) K. Okada, K. Okamoto, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736–8738; c) K. Okada, K. Okamoto, M. Oda, *Chem. Commun.* **1989**, 1636–1637; d) K. Okada, K. Okubo, N. Morita, M. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7377–7380; e) K. Okada, K. Okubo, N. Morita, M. Oda, *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 2021–2024.
- ¹³⁰ M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.
- ¹³¹ M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887.
- ¹³² J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.
- ¹³³ a) A. G. Condie, J. C. González-Gómez, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464–1465; b) D. B. Freeman, L. Furst, A. G. Condie, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94–97.
- ¹³⁴ Q. Liu, Y.-N. Li, H.-H. Zhang, B. Chen, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 620–627.
- ¹³⁵ Y. Pan, S. Wang, C. W. Kee, E. Dubuisson, Y. Yang, K. P. Loh, C.-H. Tan, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3341–3344.
- ¹³⁶ J. Xuan, Z.-J. Feng, S.-W. Duan, W.-J. Xiao, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4065–4068.
- ¹³⁷ M. Rueping, S. Zhu, R. M. Koenigs, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8679–8681.
- ¹³⁸ a) P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672–675; b) L. R. Espelt, E. M. Wiensch, T. P. J. Yoon, *Org. Chem.* **2013**, *78*, 4107–4114; c) S. Zhu, A. Das, L. Bui, H. Zhou, D. P. Curran, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1823–1829; d) Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338–3341; e) A. McNally, C. Prier, D. W. C. MacMillan, *Science* **2011**, *334*, 1114–1117.
- ¹³⁹ D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877.
- ¹⁴⁰ M. Osawa, H. Nagai, M. Akita, *Dalton Trans.* **2007**, 827–829.
- ¹⁴¹ D. Kalyani, K. B. McMurtrey, S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566–18569.
- ¹⁴² a) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505–5508; b) M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2794–2800; c) X.-Z. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844–5847.
- ¹⁴³ A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, R. A. Garza-Sanchez, F. Glorius, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 5909–5913.
- ¹⁴⁴ C. Le, T. Q. Chen, T. Liang, P. Zhang, D. W. C. MacMillan, *Science* **2018**, *360*, 1010–1014.
- ¹⁴⁵ Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437–440.
- ¹⁴⁶ D. S. Hamilton, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18577–18580.
- ¹⁴⁷ a) A. J. Perkowski, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10334–10337; b) T. M. Nguyen, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588–9591; c) T. M. Nguyen, N. Manohar, D. A. Nicewicz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6198–6201; d) D. J. Wilger, J.-M. M. Grandjean, T. R. Lammert, D. A. Nicewicz, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 720–726.

- ¹⁴⁸ A. G. Capacci, J. T. Malinowski, N. J. McAlpine, J. Kuhne, D. W. C. MacMillan, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1073–1077.
- ¹⁴⁹ D. Uraguchi, N. Kinoshita, T. Kizu, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13768–13771.
- ¹⁵⁰ a) K. T. Tarantino, P. Liu, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10022–10025; b) L. J. Rono, H. G. Yayla, D. Y. Wang, M. F. Armstrong, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735–17738.
- ¹⁵¹ P. V. Pham, D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6119–6122.
- ¹⁵² a) M. Nappi, G. Bergonzini, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4921–4925; b) Ł. Woźniak, J. J. Murphy, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5678–5681.
- ¹⁵³ a) E. Arceo, I. D. Jurberg, A. Álvarez-Fernández, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 750–756; b) S. R. Kandukuri, A. Bahamonde, I. Chatterjee, I. D. Jurberg, E. C. Escudero-Adan, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1485–1489.
- ¹⁵⁴ Z. Cao, T. Ghosh, P. Melchiorre, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3274.
- ¹⁵⁵ M. Yan, J. C. Lo, J. T. Edwards, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692–12714.
- ¹⁵⁶ a) D. H. R. Barton, S. W. A McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1975**, *1*, 1574–1585; b) D. H. R. Barton, S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 675–684.
- ¹⁵⁷ B. Schweitzer-Chaput, M. A. Horwitz, E. de Pedro Beato, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 129–135.
- ¹⁵⁸ D. Spinnato, B. Schweitzer-Chaput, G. Goti, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 9485–9490.
- ¹⁵⁹ z. B. a) K.-I. Moriya, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Synlett.* **2007**, *7*, 1139–1142; b) V. Bacauanu, S. Cardinal, M. Yamauchi, M. Kondo, D. F. Fernández, R. Remy, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 12723–12728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12543–12548.
- ¹⁶⁰ L. Huber, **2019**, *Mechanism study of a photoreaction for the α -alkylation of aldehydes*, unveröffentlichte Masterarbeit, LMU, München.
- ¹⁶¹ R. Pollice, M. Bot, I. J. Kobylanski, I. Shenderovich, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13126–13140.
- ¹⁶² E. Follet, H. Zipse, S. Lakhdar, A. R. Ofial, G. Berionni, *Synthesis* **2017**, *49*, 3495–3504; b) H. C. Brown, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1248–1268.
- ¹⁶³ S. Tshepelevitch, A. Kütt, M. Lökov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6735–6748.
- ¹⁶⁴ T. W. Greulich, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 254–257.
- ¹⁶⁵ H. Sashida, M. Kato, T. Tsuchiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3826–3832.
- ¹⁶⁶ H. Fujioka, T. Okitsu, Y. Sawama, N. Murata, R. Li, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5930–5938.
- ¹⁶⁷ a) A. Erkkilä, P. M. Pihko, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538–2541; b) A. Bugarin, K. D. Jones, B. T. Connell, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 1715–1717.
- ¹⁶⁸ K. C. Lethesh, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, P. Nockemann, B. Kirchner, S. Zahn, T. N. Parac-Vogt, W. Dehaen, K. Binnemans, *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 8424–8438.
- ¹⁶⁹ H. G. Roth, N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Synlett.* **2016**, *27*, 714–723.
- ¹⁷⁰ S. R. Waldvogel, *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry. Synthesis, Materials, Devices*. T. Fuchigami, M. Atobe, S. Inagi, Wiley & Sons, **2015**.
- ¹⁷¹ H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703–2707.
- ¹⁷² H. Mayr, A. R. Ofial, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 584–595.
- ¹⁷³ N-Parameter zu finden auf: <https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/>
- ¹⁷⁴ H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500–9512.
- ¹⁷⁵ U. Megerle, R. Lechner, B. König, E. Riedle, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1400–1406.
- ¹⁷⁶ a) G. M. Burnett, H. W. Melville, *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 225–288; b) R. G. McIntosh, R. L. Eager, J. W. T. Spinks, *Science* **1960**, *131*, 992–992.
- ¹⁷⁷ a) M. K. Mishra, S. Lenka, P. L. Nayak, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **1981**, *19*, 2457–2464; b) W. K.-D. Brill, C. Riva-Toniolo *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6279–6282.
- ¹⁷⁸ S. L. Rössler, B. J. Jelier, E. Magnier, G. Dagousset, E. M. Carreira, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 9264–9280; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 9350–9366.
- ¹⁷⁹ *Umgerechnet zu SCE aus*: A. F. Diaz, A. Martinez, K. K. Kanazawa, *J. Electroanal. Chem.* **1981**, *130*, 181–187.
- ¹⁸⁰ F. De Vleschouwer, V. Van Speybroeck, M. Waroquier, P. Geerlings, F. De Proft, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2721–2724.
- ¹⁸¹ B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5415.
- ¹⁸² B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573–575.
- ¹⁸³ R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions*. Academic Press, San Diego, **2002**.
- ¹⁸⁴ H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417–430.
- ¹⁸⁵ J.-I. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229–230.
- ¹⁸⁶ A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.

- ¹⁸⁷ a) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279–1281; b) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014.
- ¹⁸⁸ a) J. Huang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5027–5029; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617–2619.
- ¹⁸⁹ a) N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094–12095; b) Y. M. A. Yamada, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2165–2169; c) J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293–4296.
- ¹⁹⁰ J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293–4296.
- ¹⁹¹ L. Simón, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1775–1788.
- ¹⁹² P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366.
- ¹⁹³ J. Lacour, D. Moraleda, *Chem. Commun.* **2009**, 7073–7089.
- ¹⁹⁴ K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534–561.
- ¹⁹⁵ a) U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446–447; b) Review: M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517.
- ¹⁹⁶ a) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415; b) C. Hofstetter, P. S. Wilkinson, T. C. Pochapsky, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8794–8800; c) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1026–1030.
- ¹⁹⁷ D. B. Llewellyn, D. Adamson, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4165–4168.
- ¹⁹⁸ S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195.
- ¹⁹⁹ M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559.
- ²⁰⁰ a) S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198–7199; b) A. R. Brown, W.-H. Kuo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286–9288.
- ²⁰¹ a) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3511–3522; b) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000.
- ²⁰² R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3726.
- ²⁰³ L. Baragwanath, C. A. Rose, K. Zeitler, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9214–9217.
- ²⁰⁴ J. Pesch, K. Harms, T. Bach, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2025–2035.
- ²⁰⁵ Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8432–8433.
- ²⁰⁶ a) H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3572–3574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3492–3494; b) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1491–1495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463–1467.
- ²⁰⁷ R. U. Braun, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3297–3300.
- ²⁰⁸ a) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331–6334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205–6208; b) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370–14371.
- ²⁰⁹ M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131–3134.
- ²¹⁰ A. Chan, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 905–908.
- ²¹¹ V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736–8737.
- ²¹² B. List, *Synlett.* **2001**, *11*, 1675–1686.
- ²¹³ Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- ²¹⁴ W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.
- ²¹⁵ H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- ²¹⁶ A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799.
- ²¹⁷ A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154.
- ²¹⁸ a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911–12912; b) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17; c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479.
- ²¹⁹ D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. D. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovichand, B. Linder, *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 425–471.
- ²²⁰ M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997–5003.
- ²²¹ T. Kanzian, S. Lakhdar, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526–9529.
- ²²² a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337; b) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425.
- ²²³ B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656–5657.
- ²²⁴ R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1005–1008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975–978.
- ²²⁵ B. List, P. Pojarliev, H. Martin, *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425.

- ²²⁶ a) N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527–2530; b) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740; c) J. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *3*, 4441–4444.
- ²²⁷ M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angew.Chem.Int.Ed.* **2008**, *47*, 1871–1874.
- ²²⁸ a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; b) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287.
- ²²⁹ M. H. Haindl, M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5941–5943.
- ²³⁰ C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876–7880.
- ²³¹ a) Z.-J. Jia, H. Jiang, J.-L. Li, B. Gschwend, Q.-Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y.-C. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053–5061; b) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, Ł. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264.
- ²³² M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965.
- ²³³ a) M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711; b) W. Wang, H. Li, J. Wang, L. Zu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 354–355.
- ²³⁴ G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
- ²³⁵ S. Lee, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11413–11424.
- ²³⁶ F. An, B. Maji, E. Min, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1526–1547.
- ²³⁷ a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244; b) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875; c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.
- ²³⁸ a) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173; b) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894–7895; c) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194.
- ²³⁹ M. Strell, A. Kalojanoff, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1025–1032.
- ²⁴⁰ a) J. Y. Shi, C. A. Wang, Z. J. Li, Q. Wang, Y. Zhang, W. Wang, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 6206–6213; b) H. Hagiwara, T. Kuroda, T. Hoshi, T. Suzuki, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 909–916.
- ²⁴¹ M. Zora, *J. Mol. Struct.* **2002**, *619*, 121–133.
- ²⁴² A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458–2460.
- ²⁴³ M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058–2059.
- ²⁴⁴ M. Mečiarová, P. Tisovský, R. Šebesta, *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 4855–4864.
- ²⁴⁵ H.-Y. Jang, J.-B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004–7005.
- ²⁴⁶ a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582–585; b) A. Mastracchio, A. A. Warkentin, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2010**, *107*, 20648–20651.
- ²⁴⁷ P. V. Pham, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1470–1473.
- ²⁴⁸ J. C. Conrad, J. Kong, B. N. Laforteza, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640–11641.
- ²⁴⁹ P. Tisovský, M. Mečiarová, R. Šebesta, *Chem. Pap.* **2014**, *68*, 1113–1120.
- ²⁵⁰ H. Schönherr, T. Cernak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12256–12267.
- ²⁵¹ A. Gualandi, E. Emer, M. G. Capdevila, P. G. Cozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7842–7846; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7988–7992.
- ²⁵² G. Filippini, M. Silvi, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4447–4451.
- ²⁵³ J. M. Berg, L. Stryer, J. L. Tymoczko, *Biochemie. Spektrum Akademischer Verlag*, **2007**, S. 533–538.
- ²⁵⁴ R. Singal, G. D. Ginder, *Blood* **1999**, *93*, 4059–4070.
- ²⁵⁵ S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.
- ²⁵⁶ a) D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1021–1023; b) G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 4073–4079.
- ²⁵⁷ a) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546–2558; b) A. J. Arduengo III, J. C. Calabrese, F. Davidson, H. V. Rasika Dias, J. R. Goerlich, R. Krafczyk, W. J. Marshall, M. Tamm, R. Schmutzler, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2348–2364.
- ²⁵⁸ Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry: *Macromolecular Compounds*, H. Bartl (Leverkusen), J. Falbe (Düsseldorf), Georg Thieme Verlag, **2014**, *E 20*, S. 441.
- ²⁵⁹ a) A. J. Arduengo III, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 365–374; b) O. Hollóczki, Z. Kelemen, L. Nyulászai, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, *14*, 6014–6022.
- ²⁶⁰ J. H. Musser, T. T. Hudec, K. Bailey, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 947–953.

-
- ²⁶¹ R. Ohme, E. Schmitz, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 531–553.
- ²⁶² I. Shinkai, T. Liu, R. Reamer, M. Schletzinger, *Synthesis* **1980**, 924–926.
- ²⁶³ J. F. Binder, A. M. Corrente, C. L. B. Macdonald, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 2138–2147.
- ²⁶⁴ N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561–562.
- ²⁶⁵ A. P. Closson, M. G. Monteleone, U.S. Pat. Appl. Publ., 20120010301, 12 Jan 2012.
- ²⁶⁶ N. Fu, L. Zhang, S. Luo, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 510–520.
- ²⁶⁷ Z. Jing, X. Bai, W. Chen, G. Zhang, B. Zhu, Z. Jiang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 260–263.
- ²⁶⁸ M. Dajek, R. Kowalczyk, P. Boratyński, *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 4358–4363.
- ²⁶⁹ S. Kondaparla, A. Soni, A. Manhas, K. Srivastava, S. K. Purib, S. B. Katti, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 105676–105689.
- ²⁷⁰ A. C. Closs, O. Trapp, Publikation in Vorbereitung.
- ²⁷¹ K. Burger, E. Schulek, *Talanta*. **1960**, *7*, 46–50.
- ²⁷² C. Y. Gan, J. N. Lambert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2363–2372.
- ²⁷³ M. B. Onaran, A. B. Comeau, C. T. Seto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10792–10802.
- ²⁷⁴ M. C. Holland, J. B. Metternich, C. Daniliuc, W. B. Schweizer, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9917–9917.
- ²⁷⁵ C. J. Cobley, K. Gardner, J. Klosin, C. Praquin, C. Hill, G. T. Whiteker, A. Zanotti-Gerosa, J. L. Petersen, K. A. Abboud, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4031–4040.
- ²⁷⁶ E. de Lemos, F.-H. Porée, A. Bourin, J. Barbion, E. Agouridas, M.-I. Lannou, A. Commerçon, J.-F. Betzer, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11092–11112.
- ²⁷⁷ D. S. Allgäuer, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6379–6388.
- ²⁷⁸ A. Fürstner, D. De Souza, L. Turet, M. D. B. Fenster, L. Parra-Rapado, C. Wirtz, R. Mynott, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2006**, *13*, 115–134.
- ²⁷⁹ O. Lifchits, M. Mahlau, C. M. Reisinger, A. Lee, C. Farès, I. Polyak, G. Gopakumar, W. Thiel, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6677–6693.
- ²⁸⁰ V. Terrasson, A. van der Lee, R. M. de Figueiredo, J. M. Campagne, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7875 – 7880.
- ²⁸¹ Z. Shi, Q. Tong, W. W. Y. Leong, G. Zhong, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9802 – 9806.
- ²⁸² A. F. G. Maier, S. Tussing, T. Schneider, U. Flörke, Z.-W. Qu, S. Grimme, J. Paradies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12219–12223.
- ²⁸³ M. Shang, X. Wang, S. M. Koo, J. Youn, J.Z. Chan, W. Yao, B.T. Hastings, M. Wasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 95–98.
- ²⁸⁴ H. Yue, H. Huang, G. Bian, H. Zong, F. Li, L. Song, *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 170–180.
- ²⁸⁵ M. Dajek, R. Kowalczyk, P. Boratyński, *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 4358–4363.
- ²⁸⁶ K. C. Bhowmick, K. R. K. Prasad, N. N. Joshi, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 851–855.
- ²⁸⁷ J. Novacek, L. Roiser, K. Zielke, R. Robiette, M. Waser, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11422–11428.