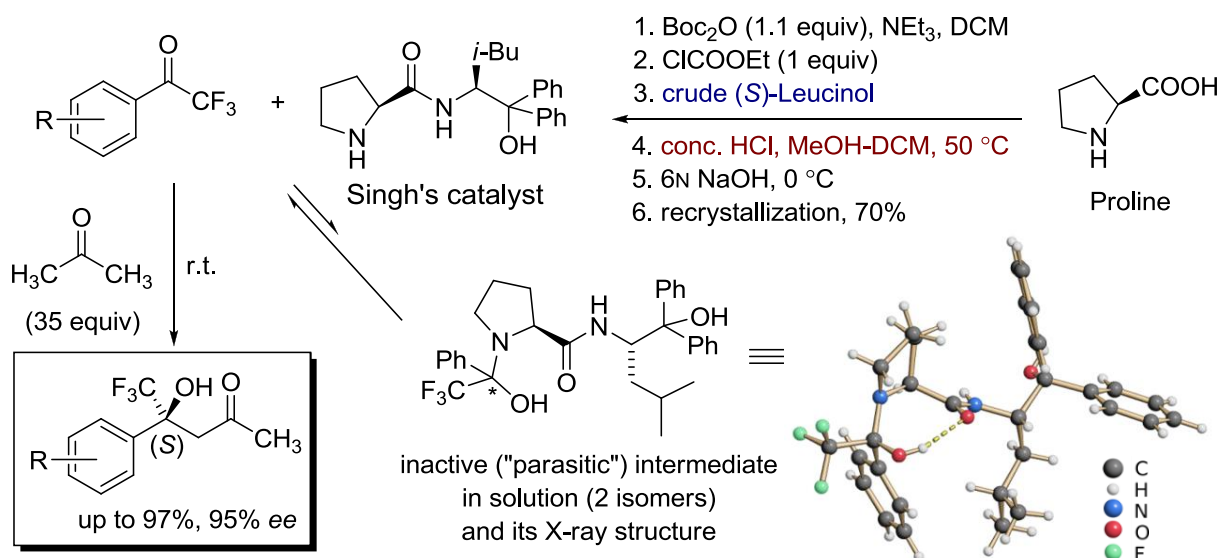


Abstract-Kurzzusammenfassung

Abstract

A practical one-pot procedure for the preparation of Singh's catalyst from either L-/D-proline or Boc-L-proline is described. The coupling partner, a chiral amino alcohol, can be prepared and used directly without purification from the corresponding amino acid ester. One of the key features is the removal of the Boc-group using concentrated HCl in MeOH/DCM as a clean and convenient deprotection method.

Singh's catalyst was found to efficiently promote the organocatalytic enantio-selective aldol addition of acetone to trifluoromethylacetophenones yielding chiral α -aryl, α -trifluoromethyl tertiary alcohols, valuable intermediates in organic synthesis. By employing Singh's catalyst at low loading of 2 mol %, high yields of up to 97% of the resulting β -trifluoromethyl- β -hydroxy ketones were obtained under proper reaction conditions, with very high enantiomeric excesses of up to 95%. To achieve these numbers, it was crucial to identify (and to avoid) conditions that induce racemization of the aldol adducts: protic solvents, including aqueous solution, the presence of acid, and high catalyst loadings of ≥ 5 mol %. This study also demonstrated the importance of careful sample preparation for reaction analysis. Moreover, we characterized the structure by ^{19}F NMR and X-ray crystallography of the "parasitic" (i.e., catalytically incompetent) intermediate which is formed reversibly from Singh's catalyst and the aldol acceptor component. X-ray crystallography also allowed the determination of the product aldols' absolute configuration (*S*).



Scheme 1: The enantioselective aldol addition of acetone to aryl trifluoroacetophenone using Singh's catalyst as an organocatalyst.

Kurzzusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine praktikable Eintopfsynthese für den *Singh* Katalysator ausgehend von L-/D-Prolin oder Boc-L-Prolin beschrieben. Der Kupplungspartner, ein chiraler Aminoalkohol konnte aus dem entsprechenden Aminosäureester dargestellt werden, ohne dass eine Aufreinigung notwendig war. Einen Schlüsselschritt stellt das Entfernen der Boc-Gruppe unter Verwendung von konzentrierter Salzsäure als verlässliche, selektive Entschützungsverfahren dar.

Der *Singh* Katalysator konnte erfolgreich als Katalysator für die organokatalytische, enantioselective Aldol-Addition von Aceton an Trifluormethylacetophenon zur Synthese chiraler α -Aryl- α -Trifluormethyl-tertiärer Alkohole eingesetzt werden. Bei Verwendung einer niedrigen Katalysatormenge von 2 mol % konnten die entsprechenden β -Trifluormethyl- β -hydroxyketone in Ausbeuten bis zu 97% und Enantioselectivitäten bis zu 95% ee erhalten werden. Bei der Wahl der Reaktionsbedingungen stellte es sich als entscheidend heraus, Bedingungen zu vermeiden, die zu einer Racemisierung des Aldol Produktes führen können: Protische Lösungsmittel, wässrige Lösungen, Gegenwart von Säuren und Katalysatorbeladungen ≥ 5 mol %. Diese Studie zeigte zudem die Bedeutung der mit Bedacht ausgeführten Probenentnahme für die Analyse von Reaktionen. Darüber hinaus konnte mittels ^{19}F NMR und Röntgenstrukturanalyse ein katalytisch inaktives Addukt nachgewiesen werden, welches reversibel aus dem *Singh* Katalysator und dem Aldol Akzeptor gebildet wird. Zudem konnte mittels Röntgenstrukturanalyse ebenfalls die absolute Konfiguration des Aldolproduktes bestimmt werden (S).

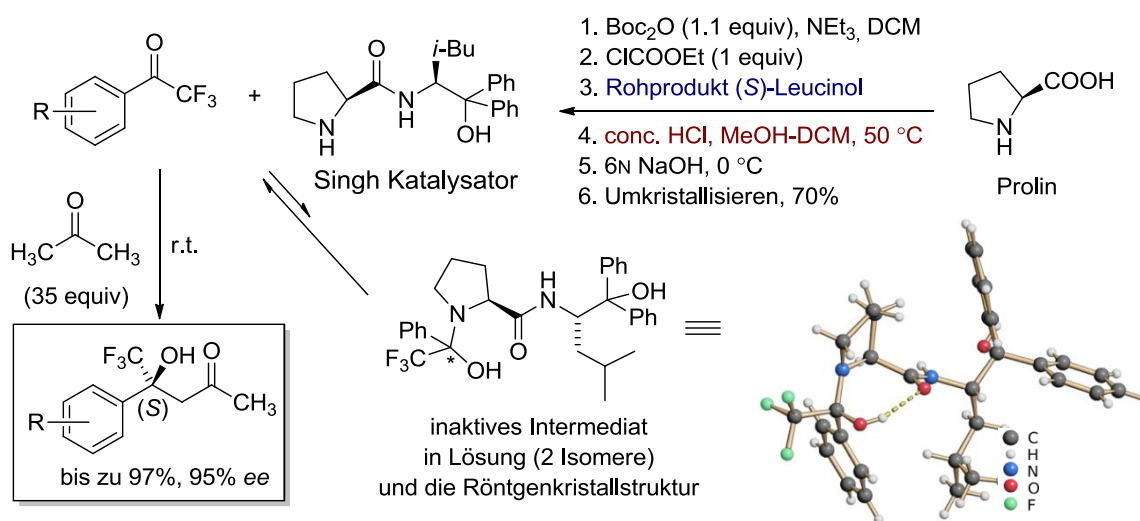


Abbildung 2. Die enantioselective Aldoladdition von Aceton mit Trifluoracetophenon unter Verwendung des *Singh* Katalysators als Organokatalysator.