Enantioselektive Katalyse in Verbindung mit theoretischen Rechenmodellen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Diplom-Chemiker Matthias Leven

aus Osnabrück

Köln 2013

Erster Referent: Prof. Dr. Bernd Goldfuss

Zweiter Referent: Prof. Dr. Axel Griesbeck

Datum der Mündlichen Prüfung: 24.06.2013

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen bedanken, deren Unterstützung zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen hat.

An erster Stelle bedanke ich mich bei Prof. Dr. Bernd Goldfuss für die gute Betreuung in seiner Arbeitsgruppe, die interessanten Themenstellungen und die Möglichkeit zur eigenen Mitgestaltung der Arbeit. Dabei möchte ich auch die guten Arbeitsbedingungen und die stets freundliche Zusammenarbeit erwähnen.

Herrn Prof. Dr. Axel Griesbeck danke ich für das Erstellen des zweiten Gutachtens und die gute Zusammenarbeit bei gemeinschaftlichen Projekten.

Mein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. Michael Dolg für die Übernahme des Vorsitzes und die solide und engagierte Ausbildung im Institut für Theoretische Chemie, die maßgeblich zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen hat.

Ich bedanke mich ebenfalls bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Goldfuss Maria Schumacher, Roberto Blanco-Trillo, Anca Gliga, Helge Klare, Martin Petzold, Dominik Lorbach, Florian Dato, Falco Fox und Eric Brünning für das hervorragende Arbeitsklima und die produktive Zusammenarbeit.

Ebenfalls danke ich den Mitarbeitern der Universität zu Köln für ihren Beitrag zu dieser Arbeit; Ich danke Dr. Jörg M. Neudörfel für die aufwendigen Messungen und Auswertungen von Röntgendiffraktometrischen Daten, Dr. Niels Schlörer für die gute Zusammenarbeit bei der mechanistischen Aufklärung von katalytischen Vorgängen und für die umfangreichen Möglichkeiten in der NMR-Analytik, Dr. Lars Packschies und dem Rechenzentrum der Universität zu Köln für das Bereitstellen einer hervorragenden HPC-Ausstattung und gelegentlicher Hilfestellung beim Erstellen komplizierterer Abläufe. Ich danke Ebenfalls Dr. Mathias Schäfer und Dipl. Chem. Eduard Maibach für das Messen und Auswerten von Massenspektrometrischen Daten.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern.

1. Kurzzusammenfassung 1
2. Einleitung 3
2.1. Enantioselektive Katalyse mit axial-chiralen Katalysatoren 3
2.2 Addition von Zinkorganylen an Carbonylverbindungen 6
2.2.1. Alkylierung von prochiralen Carbonylverbindungen 6
2.2.2. Alkinylierung von Carbonylverbindungen 7
2.2.3. Vorarbeiten aus der Diplomarbeit 10
2.3. Mechanismen asymmetrischer Palladum-katalysierter Kreuzkupplungen 12
2.4. Amin-katalysierte Organokatalysen 14
2.4.1. Klassifizierung 14
2.4.2. Aktivierung von Donoren durch die Bildung von Enaminen 16
2.4.3. Aktivierung von Akzeptoren durch Bildung von Iminiumionen 19
2.4.4. Aminkatalysen mit Beteiligung von Metallen 21
2.4.5. Aktivierung von Michael-Akzeptoren mit Aminosäuresalzen 23
2.4.6. Addition von 4-Hydroxycumarin an α,β-ungesättigte Ketone 24
2.5. Schenck-En-Reaktionen mit Singulett-Sauerstoff 25
2.6 Theoretische Methoden' 28
3. Ergebnisse und Diskussion 35
3.1 Zielsetzung und Konzeption 35
3.2. Chiralitätsvermittlung durch axiale Chiralität frei drehbarer Biarylachsen 35
3.2.1 Asymmetrische Addition von Dialkylzink-Reagenzien an die Aldehydfunktion 37
3.2.2. Asymmetrische Alkinylierung von Aldehyden 49
3.2.3. Weitere Liganden in der Diethylzink-Addition an Aldehyde 57
3.3 Entwicklung neuartiger modularer, chiraler Stickstoffliganden mit C_2-Symmetrie 58
3.4 Design einer neuartigen Alkalimetall-vermittelten Organokatalyse und chiraler Liganden zur Aktivierung von Michaelakzeptoren unter milden Bedingungen 63
3.5. Asymmetrische Acetalisierung von Aldehyden und Ketonen durch primäre Aminkatalyse 84
3.6. Addition von Danishefsky-Dien an Benzaldehyd durch chiral modifizierte Halogenidionen 87
3.7. Mechanistische Untersuchungen zur Regioselektivität von Photooxygenierungen ungesättigter Carbonylverbindungen 92
3.7.1 Selektive Photooxygenierung β,γ-ungesättigter Ketone 93

3.7.2 Untersuchungen zur hohen Regioselektivität von Photooxygenierungen α,β,γ,δ-ungesättigter Ester 98

3.8. Elektronegativitätsabhängige Enantioselektivität in der Palladium-Kreuzkupplung mit Halogen-Phosphinit-Liganden 102

3.9. Das Curtin-Hammett-Szenario in der Organokatalyse 106

4. Zusammenfassung 114

4.1. Chiralitätsvermittlung durch axiale Chiralität frei drehbarer Biarylachsen 115

4.1.1 Asymmetrische Addition von Dialkylzink-Reagenzien an die Aldehydfunktion 115

4.1.2. Asymmetrische Alkinylierung von Aldehyden 116

4.2 Entwicklung neuartiger modularer, chiraler Stickstoffliganden mit C_2-Symmetrie 118

4.3 Design einer neuartigen Alkalimetall-vermittelten Organokatalyse und chiraler Liganden zur Aktivierung von Michaelakzeptoren unter milden Bedingungen 119

4.4. Asymmetrische Acetalisierung von Aldehyden und Ketonen durch primäre Aminkatalyse 121

4.5. Addition von Danishefsky-Dien an Benzaldehyd durch chiral modifizierte Halogenidionen 122

4.6. Mechanistische Untersuchungen zur Regioselektivität von Photooxygenierungen ungesättigter Carbonylverbindungen 122

4.7. Elektronegativitätsabhängige Enantioselektivität in der Palladium-Kreuzkupplung mit Halogen-Phosphinit-Liganden 123

4.8. Das Curtin-Hammett-Szenario in der Organokatalyse 124

5. Experimenteller Teil 126

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken 126

5.1.1 Lösemittel und Reagenzien 126

5.1.2 Chromatographische Methoden 126

5.1.3 Analytische Verfahren 127

5.2. Synthesen 130

5.2.1 Synthese von Liganden für die asymmetrische Addition von Dialkylzinkreagenzien an Aldehyde (s. auch Diplomarbeit) 130

5.2.2 Synthese von chiralen sekundären Amin-Katalysatoren 131

5.2.3 Liganden für die metallvermittelte Amin-Katalyse 138

5.2.4 Chiral modifizierte Lewis-Basen 149

5.3 Testreaktionen in der asymmetrischen Katalyse 153

5.3.1 Enantioselektive Addition von Zinkorganylen an stereogene Carbonylverbindungen 153

5.3.2 Asymmetrische Alkinylierung von prochiralen Aldehyden 156

5.3.3 Mukaiyama-Aldol Reaktion mit chiral modifizierten Lewis-Basen 161

5.3.4 Asymmetrische Acetalisierung von prochiralen Carbonylverbindungen 162

5.3.5 Asymmetrische 1,4-Addition von Thiophenol an Cyclohexenon 165

5.3.6 Enantioselektive Addition von 4-Hydroxycumarin an verschiedene α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen 166
5.4 Vorstufen 174
6. Anhang 178
6.1 Computerchemie 178
6.2 Scripte für HPC-computing 178
6.3 Methoden 191
6.4. Übersicht Röntgenstrukturen 193
7. Abkürzungen 196
8. Literatur 199

1. Kurzzusammenfassung

Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen wurden verschiedene katalytisch aktive Systeme entwickelt, deren Prinzip darin besteht, elektrophile Reagenzien durch Wechselwirkungen mit verschiedenen Lewis-Säuren oder auch Brönsted-Säuren zu aktivieren. Dabei handelt es sich um chirale Verbindungen, die bei der katalytischen Bildung von Stereozentren eine chirale Induktion bewirken sollen.

Die erste Gruppe von Katalysatoren umschließt modulare Terpen-basierte Zinkalkoxide mit axialer Chiralität. Die in den entsprechenden, schon in der voraufgegangenen Diplomarbeit designten Liganden enthaltene Biarylachse ist zunächst frei drehbar und wird erst durch die Einführung des Metalls in einer homochiralen Ausrichtung fixiert. Entsprechende mechanistische NMR-Untersuchungen und quantenchemische Berechnungen zeigen, dass hier einzig die Ausrichtung der frei drehbaren Biarylachse für die chirale Induktion verantwortlich ist. In der asymmetrischen Addition von Dialkylzink-Verbindungen an aromatische Aldehyde werden mit Hilfe dieser Systeme Ausbeuten von 99% und Enantiomerüberschüsse bis 96%ee erzielt. In einer analogen Alkinylierung verschiedener Aldehyde konnten Ausbeuten bis 99% und Enantiomerüberschüsse bis 87% erzielt werden.

Bei der zweiten Gruppe chiraler Katalysatoren handelt es sich um enantiomerenreine *trans*-1,2-Diaminocyclohexan-Derivate mit zwei sekundären und zwei tertiären Aminofunktionen, die stufenweise mit verschiedenen Brönsted-Säuren protoniert werden, können um in der Organokatalyse eingesetzt zu werden. Hier wurden vollständige Umsätze in der Addition von Thiophenol an Michaelakzeptoren erzielt, ohne dass chirale Induktionen erreicht wurden.

Die dritte Gruppe neu entwickelter Katalysatoren besteht aus einer Reihe Sulfonsäuren und deren Metallsalzen, die sich von chiralen *trans*-1,2-Diaminen ableiten. Diese Verbindungen bilden Imine mit α,β-ungesättigten Carbonylverbindungen, die durch intramolekulare Chelatbildung als Michael-Akzeptoren aktiviert werden. Hierbei herrschen zum Teil außerordentlich milde Reaktionsbedingungen vor. Es konnten *in situ* pH-Werte von 8-9 gemessen werden, was für die Anwendung von Aminkatalysatoren sehr ungewöhnlich ist. In der asymmetrischen nucleophilen Addition von 4-Hydroxycumarin an α,β-ungesättigte Ketone werden hier, mit Hilfe dieser Katalysatoren nahezu vollständige Umsätze und Enantiomerüberschüsse von bis zu 83%ee erzielt. Dadurch werden unter anderem auch pharmakologisch wichtige Antikoaggulantien zugänglich. Umfangreiche quantenchemische Berechnungen geben detaillierte Einblicke in den mechanistischen Ablauf dieser Katalyse und veranschaulichen die Funktion der Lewis-Säure.

Zusätzlich wurden auch rein theoretische, mechanistische Untersuchungen aufgrund von quantenmechanischen Rechenmodellen zu weiteren Themen durchgeführt. Darunter sind auch aktuelle Fragestellungen der Organokatalyse und der Photochemie.

(Publikationen zu den einzelnen Themen sind auf der vorletzten Seite dieser Arbeit aufgeführt).

Abstract

In this work several catalytically active systems were designed which are able to activate electrophilic agents by interactions with Lewis or Brönsted-acids. These catalysts are generally chiral substances which are developed to perform chiral induction in catalytically creation of stereocenters.

One type of catalysts has already been designed during the diploma thesis and is based on modular terpene-ligands with flexible chiral biaryl axes. In this work it was found that these flexible biaryl axes incorporated in the chiral ligands are able to rotate without sterical hindrance and do therefor not carry any chiral information. It could be shown by *in situ*-spectroscopic studies, that these complete flexible biaryl axes receive stereochemical information, when Zink is implemented. The resulting complexes are homochiral and it was shown that the highly efficient chiral induction in catalysis is exclusively due to the homochiral adjustment of the flexible biaryl axes. This stereochemical mechanism was proven by quantum chemical calculations. Catalytic tests in the enantioselective addition of dialkylzink-agents to benzaldehyde gave yields up to 99% and enantiomeric excesses up to 96%ee. These catalysts were also tested in the asymmetric alkynylation of various aldehydes with yields up to 99% and 86%ee.

Another type of chiral catalysts was derived from *trans*-1,2-diaminocyclohexane by formal alkylation of the aminogroups. These molecules exhibit two secondary and two ternary aminogroups so that C_2-symmetric structures arise from the stereochemical properties. Catalysts of this type were designed for an organocatalytic approach of activating Michael-acceptors by imine formation and stepwise protonation. Applications were limited to additions of thiophenol to Michael-acceptors.

A third group of newly designed catalysts enables ”LUMO-activation” of Michael systems by aminocatalysis with a novel Lewis acid activation by alkali metals. Sulfonic acids had been derived from chiral *trans*-1,2-diamnes which form imines with incorporated alkali metal ions. This catalytic feature was used for the asymmetric addition of 4-hydroxycoumarines to α,β-unsaturated ketones with yields up to 99% and enantiomeric excesses up to 83%ee. Among the catalytic products is also the pharmacologically active *Warfarin*. It was also found, that this type of semi-organic catalysts enables catalysis under very mild conditions. The measured pH-values of the *in situ* milieu was at the range of nine. This is very unusual for organocatalysis with amino-mediated “LUMO-activation”, since strong acid additives are essential components for ordinary systems. Mechanistic insights are also given by quantum chemical computations which were also crucial for the development of enantioselective ligands.

Additionally quantum chemical studies about mechanistic processes in organocatalysis and photochemistry were performed.

(Publications can be found on the second to last page of this document)

2. Einleitung

2.1. Enantioselektive Katalyse mit axial-chiralen Katalysatoren

Liganden und Katalysatoren mit axial-chiralen Strukturelementen sind weitreichend bekannt.[1] Es handelt sich dabei um Verbindungen, die durch sterisch fixierte Konformationen von drehbaren Einfachbindungen eine chirale Information enthalten, die in entsprechenden Katalysen auf die Substrate übertragen werden kann. Atropisomere dieser Art enthalten oft aromatische Biaryl-Motive, deren Chiralität durch helikale Deskriptoren beschrieben wird.

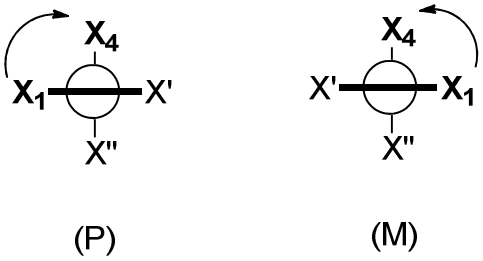


Abbildung 2.1. Deskriptoren für helikale Chiralität.

Die am weitesten verbreiteten chiralen Motive, die auf diesem Prinzip von Chiralität beruhen, sind 1,1‘-Binaphtyl-Derivate. Diese und artverwandte Grundmotive finden Anwendung in weiten Bereichen von Metall- und Organokatalyse. Klassische Beispiele für Chiralititätsvermittlung durch axiale Chiralität sind in Abbildung 2.2 zusammengestellt.[2]

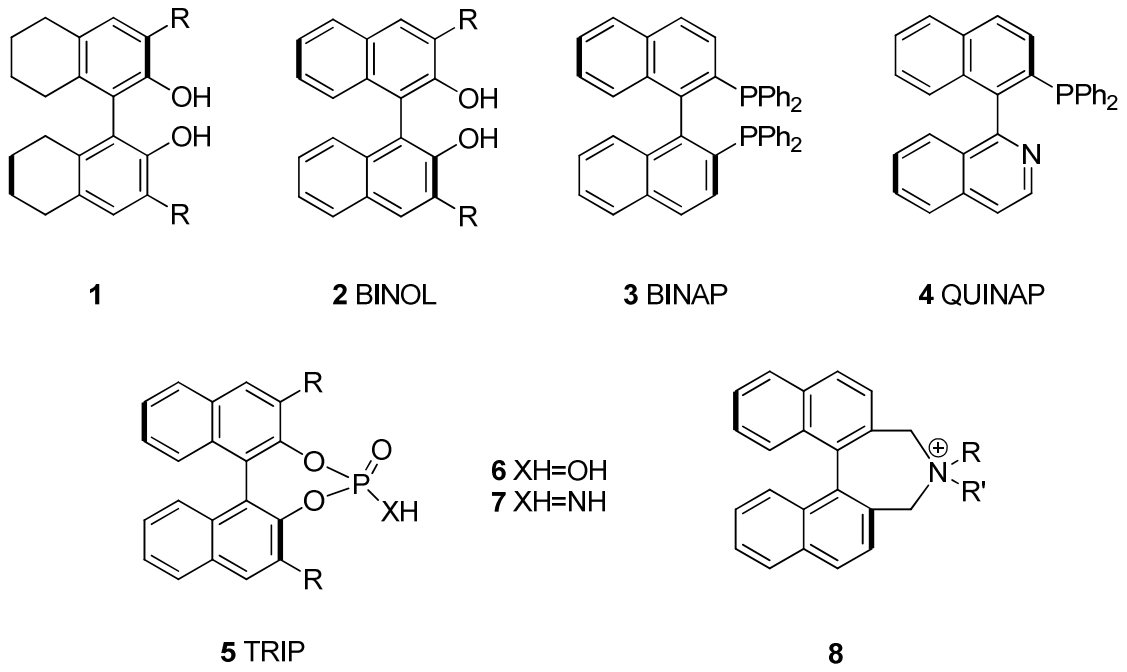
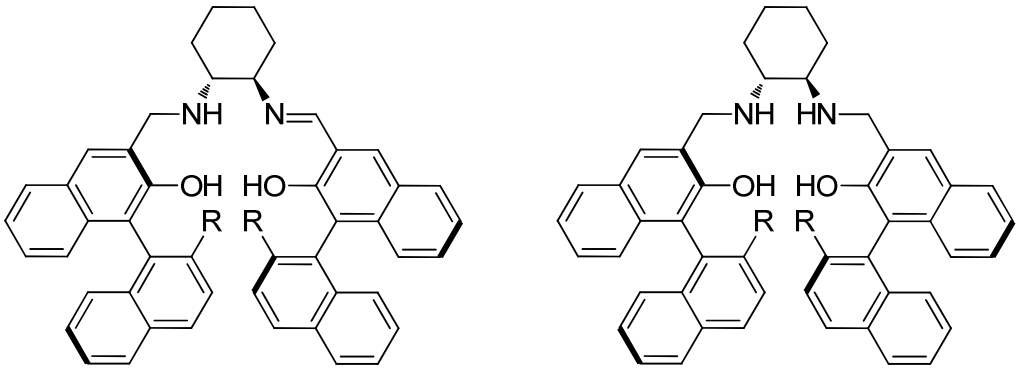


Abbildung 2.2. Klassische Beispiele für katalytisch angewendete Binaphtyle und Binaphtyl-Analoga mit axialer Chiralität.[1]

BINAPs und QUINAPs sind dabei typische Liganden für Übergangsmetallkatalysen mit teilweise sehr hohen Enantioselektivitäten. BINOLe sind in ihrer freien Form als Wasserstoffbrücken-Donoren in der Organokatalyse bekannnt. Derivate dieser chiralen Diole sind beispielsweise Phosphinite, die als chirale Liganden für Übergangsmetalle dienen.[1] Eine wichtige Gruppe von chiralen Brönsted-Säuren, die sehr breite Anwendung in der Organokatalyse und in asymmetrischen Tandemreaktionen finden, sind die TRIP-Derivate, die sich durch Phosphorylierungen von den entsprechenden BINOLen ableiten.[3] Eine weitere Anwendung dieses Konzepts der chiralen Induktion durch axiale Chiralität ist in der enantioselektiven Phasen-Transfer-Katalyse zu finden. Hier finden enantioselektiv Transporte durch Phasengrenzen statt, die dann in chemische Transformationen münden. Ein häufiges Motiv dabei sind chirale quarternäre Ammoniumsalze vom Typ **8**.[4]

Neben der axialen Chiralität als alleiniges chirales Konzept existieren auch Liganden, in denen zusätzlich weitere chirale Bausteine inkorporiert sind, die keine axiale Chiralität besitzen. Ein anschauliches Beispiel für die Kombination von axialer und zentraler Chiralität bildet die von *Katsuki et al.* im Jahr 2005 publizierte Gruppe der Binaphtyl-abgeleiteten Salalen-Liganden für die asymmetrische Epoxidierung von Alkenen.[5]

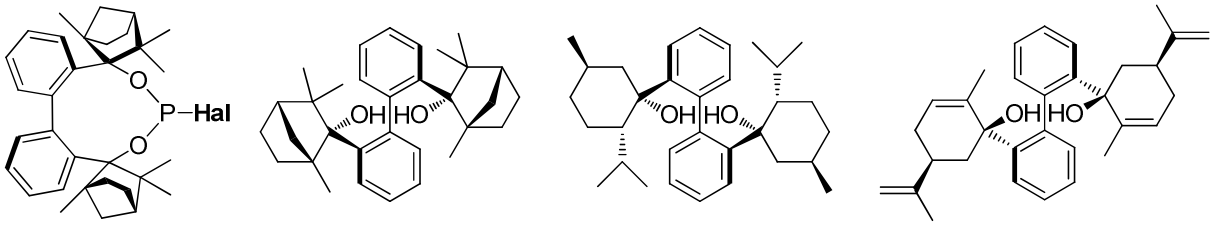


9 Salalene **10** Salane

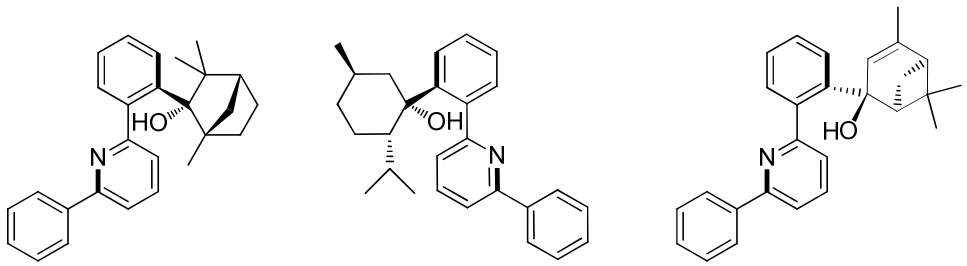
Abbildung 2.3. Kombination von axialer Chiralität mit zentraler Chiralität in einem Konzept.[5]

Mit Hilfe dieser Liganden konnten in der Titan-katalysierten Epoxidierung von Dihydronaphtalin Enantioselektivitäten von bis zu 99%ee erzielt werden.[5]

Ein weiteres Konzept besteht in dem Design von Liganden, die über frei drehbare Biarylachsen verfügen, die nur noch durch die chirale Information eines chiralen Bausteins ausgerichtet werden. (Im Rahmen der hier durchgeführten Arbeit konnte gezeigt werden das die chiralen Biarylachsen solcher Systeme die alleinigen Vermittler der stereochemischen Information sein können).[6]



11 (P)-BIFOP-Hal **12** (P)-BIFOL **13** (M)-BIMOL **14** (P)-BICOL



15 **16** **17**

Abbildung 2.4. Beispiele für Liganden mit frei drehbarer Biarylachse, die durch ein chirales Strukturelement ausgerichtet wird (Die Systeme **15**-**17** wurden in der voraufgegangenen Diplomarbeit entwickelt. Ligand **11** geht synthetisch auf ein Prinzip der freien Drehbarkeit zurück).[6]

Bei den in Abbildung 2.4 gezeigten axial-chiralen Liganden **11**-**14** handelt es sich um Biphenylderivate, bei denen die Ausrichtung der Biarylachse nur durch die modular angebrachten Terpenolreste erfolgt. In der asymmetrischen Alkylierung von Benzaldehyd mit Trimethylaluminium konnten unter Verwendung der Liganden **12**-**14** beispielsweise Umsätze bis zu 73% und Enantioselektivitäten von bis zu 62% ee erzielt werden.[6e)]

Die Liganden **15**-**17** wurden im Rahmen, der auf diese Arbeit voraufgegangenen Diplomarbeit synthetisiert und in der asymmetrischen Alkylierung von Benzaldehyd mit Dialkylzinkreagenzien getestet. In der Addition von Dimethylzink an Benzaldehyd wurden dabei Ausbeuten bis zu 99% und Enantioselektivitäten von bis zu 95% ee erreicht.[6a)]

2.2 Addition von Zinkorganylen an Carbonylverbindungen

Bei der Addition von Zinkorganylen an Carbonylverbindungen handelt es sich um eine formale Addition von Carbanionen an einen Carbonylakzeptor mit einer Zink-(II)-Spezies als Gegenion. Aufgrund der moderaten Reaktivität von Zinkorganylen gegenüber Carbonylsystemen, lassen sich entsprechende Additionen gut durch Katalysatoren kontrollieren. Da diese Reaktion viele funktionelle Gruppen toleriert und sich für viele Systeme regio- und enantioselektiv steuern lässt, sind auf diesem Gebiet viele Anwendungen bekannt.[7]

2.2.1. Alkylierung von prochiralen Carbonylverbindungen

Im Vergleich mit Alkalimetallorganylen, wie Grignardverbindungen, Lithiumorganylen usw. verhalten sich selbst die reaktiveren Vertreter der Dialkylzinkverbindungen gegenüber Aldehyden und Ketonen eher reaktionsträge. Durch Zugabe von Lewissäure-Lewisbase-Katalysatoren lassen sich die gängigen Dialkylzink-Reagenzien unter milden Bedingungen und mit großer Effizienz an Aldehyde addieren. Die dabei gebildeten sekundären Alkohole lassen sich durch Einsatz von chiralen Katalysatoren gleichzeitig in hohen Enantiomerenreinheiten gewinnen und sind oft von großem präparativem Interesse.[7]

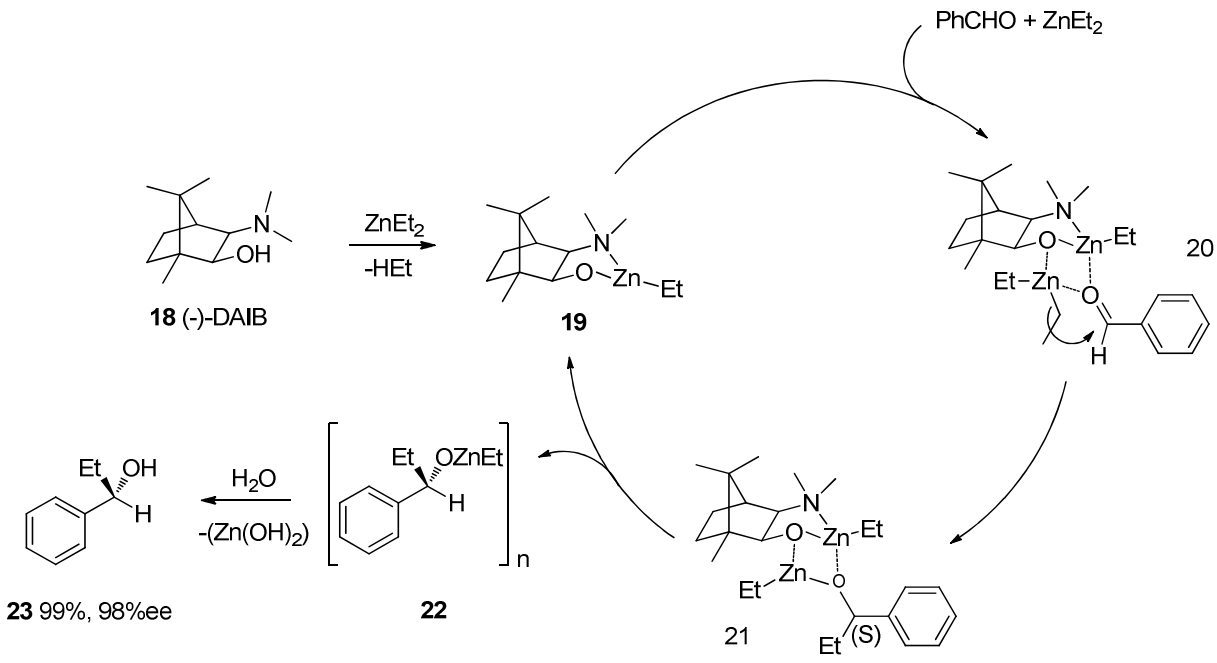


Abbildung 2.5. Katalysezyklus der (-)-DAIB-katalysierten Addition von Diethylzink an Benzaldehyd.[7a)]

Im katalytischen Zyklus, der der Addition von Zinkorganylen an Aldehyde zugrunde liegt, bildet sich zunächst *in situ* die katalytisch aktive Spezies vom Typ **19**. Als Liganden werden oft stickstoffhaltige Alkohole eingesetzt. Im folgenden Schritt bildet sich ein Komplex **20** aus dem Aldehyd und weiterem Dialkylzink, in dem die Aktivierung der Komponenten zu Tage tritt. Die Akzeptoreigenschaften des Aldehyds werden durch Wechselwirkungen mit zwei Zinkatomen als Lewissäuren verstärkt. Gleichzeitig führt die Wechselwirkung des in Komplex **20** gebundenen Diethylzink mit dem Alkoxidsauerstoff des Katalysators zu einer erhöhten Nucleophilie der „aktiven" Ethylgruppe, die auf den Aldehyd übertragen wird. Der anschließend durch Wanderung der „aktiven" Ethylgruppe gebildete Komplex **21** zerfällt zu einem tetrameren Ethylzinkalkoxid **22** des Produkt-Alkohols, das stabiler ist als Komplex **21**. Dadurch wird der Katalysator **19** wieder freigesetzt.[7a)]

Für katalytisch aktive Strukturmotive gibt es aufgrund der weitreichenden Forschungen auf dem Gebiet der Alkylzink-Additionen an Carbonylverbindungen, äußerst zahlreiche Beispiele.[8] Darunter sind Ephedrinderivate,[9] BINOLe und BINAPs,[10] Terpen- und Pyridylalkohole,[11] die von *Trost* et al. entwickelten Bisprolinole, verschiedene Sulfonamide,[8a-d)] Mandelamide[8e)] und Alkaloide, wie die der Chinchona-Gruppe.[8g-i)]

2.2.2. Alkinylierung von Carbonylverbindungen

Bei den Zielverbindungen der katalytisch erzeugten Alkohole hat sich vor allem die Gruppe der Propargylalkohole als interessant erwiesen. Da unter den Propargylalkoholen viele pharmazeutisch

interessante Vertreter sind und auch wichtige building-blocks für Pharmazeutika auf chirale Propargylalkohole zurückgehen, besteht hier ein weitreichendes präparatives Interesse.

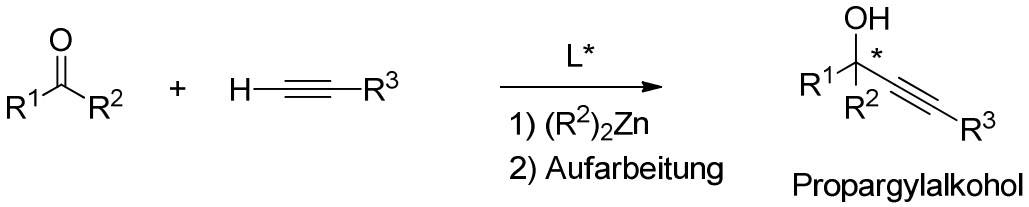
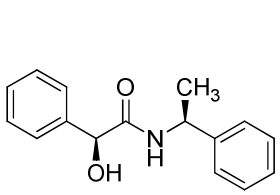


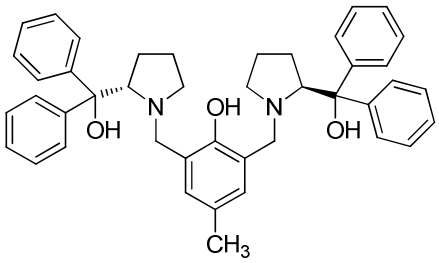
Abbildung 2.6. Katalytische Alkinylierung von prochiralen Carbonylverbindungen mit Zinkkatalysatoren.[8]

Durch das in Abbildung 2.6. gezeigte Prinzip lassen sich aus Carbonylverbindungen und terminalen Alkinen chirale Propargyllakohole erzeugen. Dabei setzt sich das acide Alkin *in situ* mit dem zugesetzten Zinkorganyl zu einem Zinkacetylid um, das im weiteren Verlauf der Reaktion wie in Abbildung 2.5 gezeigt mit der Carbonyl-Komponente abreagiert. Entscheidend ist auch hierfür das Vorhandensein eines katalytisch aktiven Zinkkomplex, der auch Lewis-basische Eigenschaften besitzt. Beispiele für entsprechende Ligandensysteme lieferten *Dahmen*,[8e)] *Trost*[12] und *Pedro*,[13] die in verschiedenen Alkinylierungen hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielen konnten.



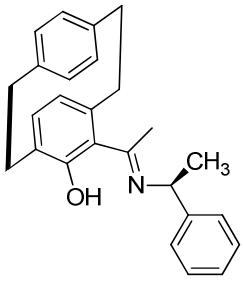
24
Mandelamide
nach Pedro

bis 93% und 92%ee



25
Bisprolinole nach
Trost

bis 100% und 99%ee



26
Paracyclophane
nach Dahmen

bis 92% und 98%ee

Abbildung 2.7. Liganden nach *Pedro*, *Trost* und *Dahmen*, die in verschiedenen Alkinylierungen, von Aldehyden eingesetzt wurden.[8e), 12, 13]

Beispiele für die synthetische Anwendung von asymmetrischen Alkinylierungen von Aldehyden und Ketonen sind die Synthesen von Efavirenz oder den Strongylodiolen A und B.[14] Bei den Strongylodiolen handelt es sich um chirale Naturstoffe, denen ein cytotoxisches Potential bei der Bekämpfung von Leukämiezellen zukommt. Die Schlüsselschritte bei den eng verwandten Totalsynthesen sind Zink-katalysierte Alkinylierungen von langkettigen Aldehyden mit einem geschützten Pentadiinol.

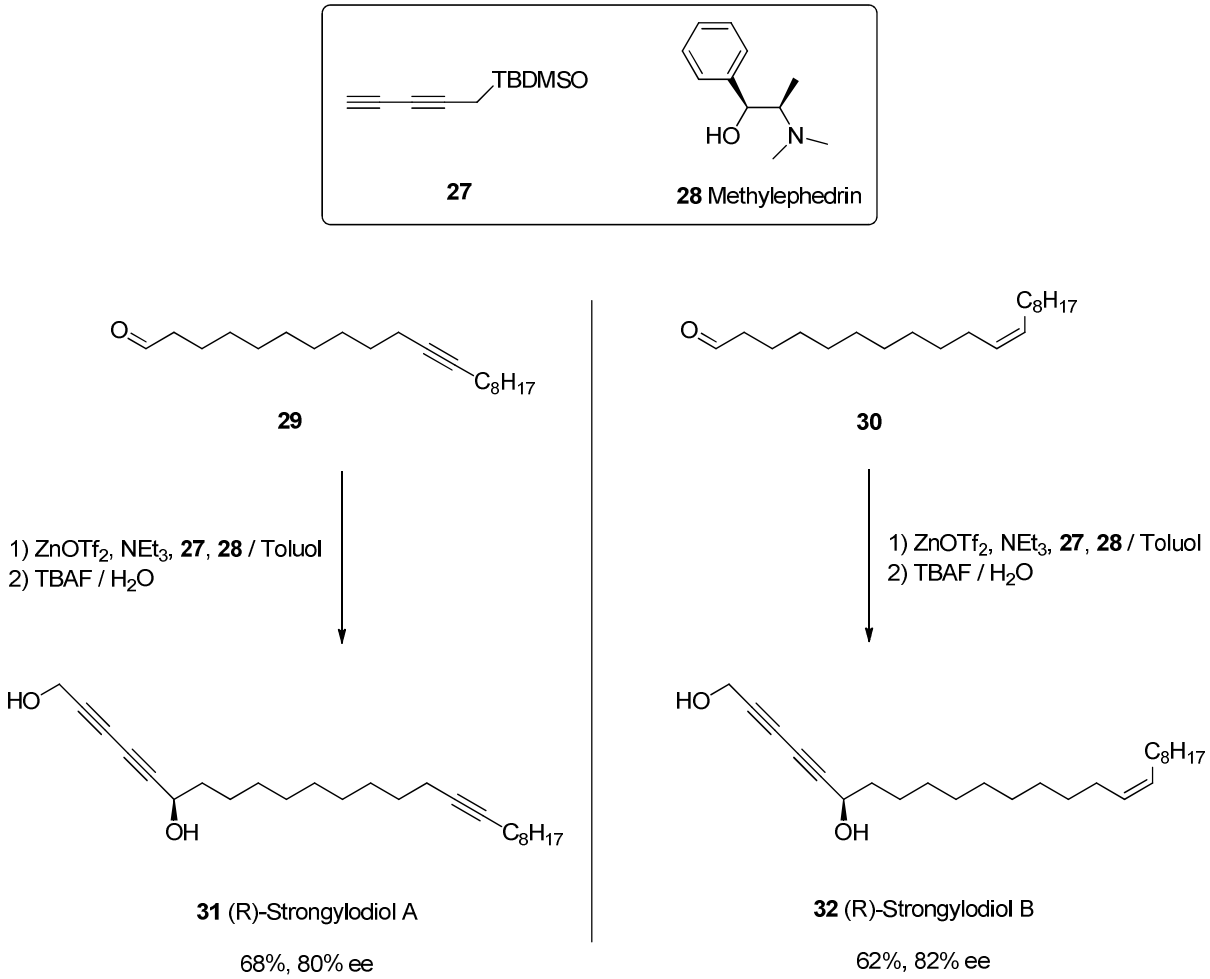


Abbildung 2.8. Enantioselektive Alkinylierung als Schlüsselschritt in der Totalsynthese der (*R*)-Strongylodiole A und B.[14]

In den hier gezeigten Katalysen dient Zink-(II)-triflat als Zinkquelle und die Deprotonierung des Alkin-Terminus erfolgt mit Hilfe von Triethylamin.

Ein weiteres Beispiel für den synthetischen Einsatz von asymmetrischen Alkinylierungen von Carbonylverbindungen ist die kommerziell angewendete Synthese des Virustatikum Efavirenz.[15] Bei der Synthese dieses Reverse-Transkriptase-Inhibitors wird ebenfalls ein Ephedrinderivat als Ligand

verwendet. Allerdings finden hier Lithiumacetylide Verwendung, die einen stöchiometrischen Einsatz des chiralen Liganden erfordern.

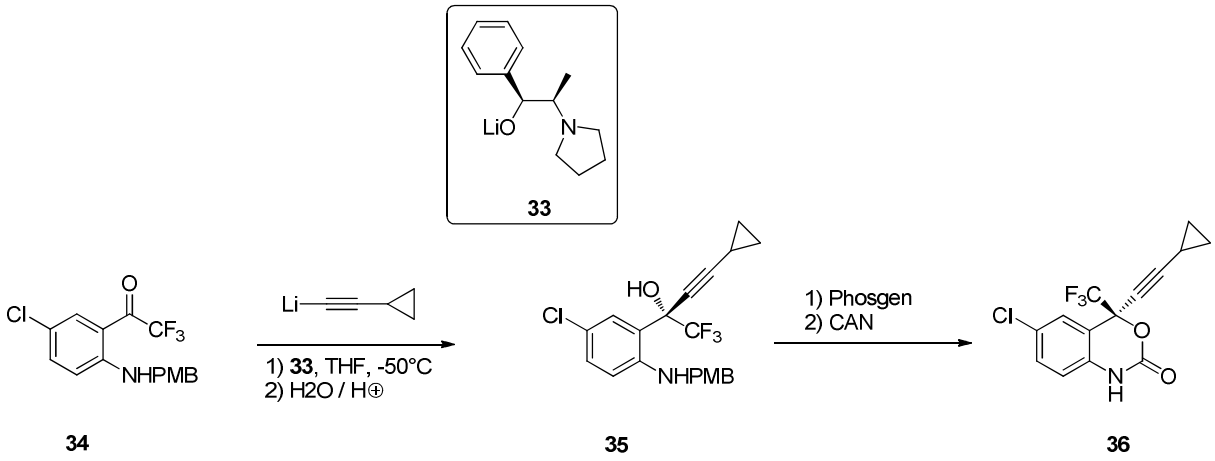


Abbildung 2.9. Kommerzielle Synthese von Efavirenz **36** (*Merck*) mit asymmetrischer Alkinylierung als Schlüsselschritt.[15]

In dem Verlauf der hier gezeigten Vollsynthese des enantiomerenreinen Efavirenz ist der entscheidende Schlüsselschritt zur Generierung des Stereozentrums eine asymmetrische Addition eines Lithiumacetylids an die Ketofunktion der Vorstufe **34**.

2.2.3. Vorarbeiten aus der Diplomarbeit

Im Rahmen der voraufgegangenen Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe Goldfuss wurden neue Liganden entwickelt, die ebenfalls in der asymmetrischen Alkylierung von Carbonylverbindungen getestet wurden.[6a)] Bei den entsprechenden Verbindungen handelt es sich um Phenyl-Pyridyl-Terpenole, die chirale Biarylachsen enthalten. Eine Besonderheit dieser Systeme besteht darin, dass die enthaltenen Biarylachsen eine chirale Information erhalten, indem sie durch Wechselwirkungen mit den Terpenresten ausgelenkt werden. Die bereits in Abschnitt 2.1. gezeigten Liganden leiten sich durch Lithiierung und anschließende Addition von Terpenonen von dem 1,6-Diphenylpyridin ab. Als chirale Bausteine wurden die Terpenone (+)-Fenchon, (-)-Menthon und (-)-Verbenon in die homologen Synthesen eingesetzt.

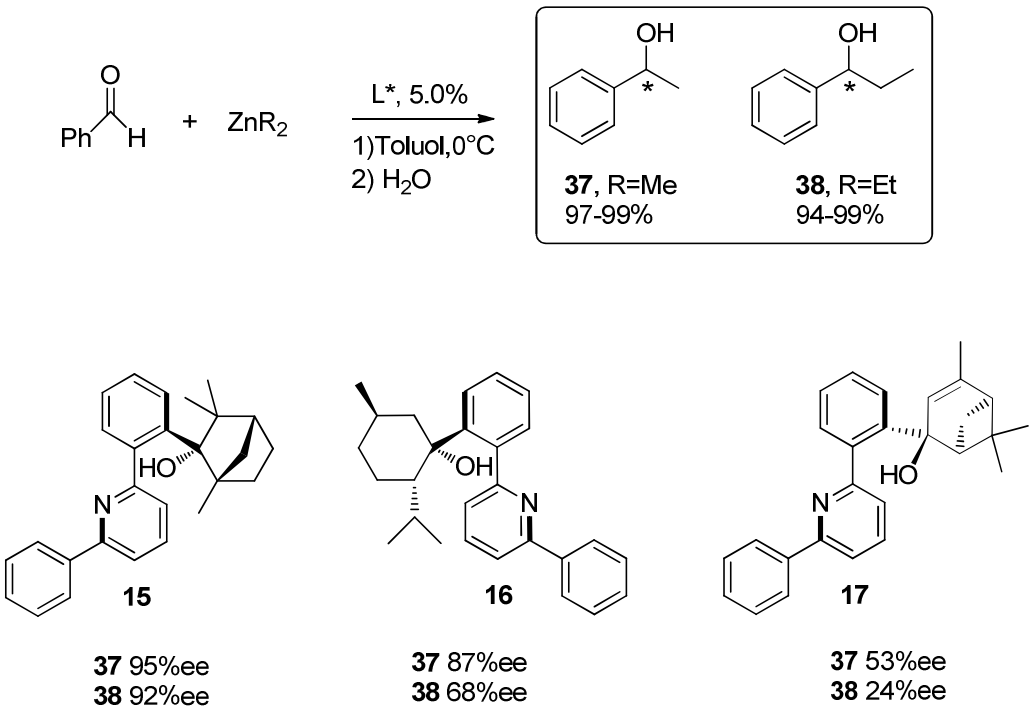


Abbildung 2.10. Screening der Liganden **15**-**17** in asymmetrischen Alkylierungen von Benzaldehyd.[6a)]

In den katalytischen Tests wurden die Liganden **15**-**17** zu 5 mol% in die Reaktion eingesetzt. Als Reagenzien wurden Dimethylzink und Diethylzink verwendet, wobei die Methylierung des Benzaldehyd zu durchweg besseren Enantioselektivitäten und Ausbeuten führte. In allen Katalysen konnten nahezu vollständige Umsätze erzielt werden, mit nur etwas geringeren Ausbeuten bei der Verwendung von Diethylzink. Die Enantioselektivitäten, die erreicht werden konnten, hingen allerdings stark von den eingesetzten Liganden ab. Mit Hilfe des Fenchonderivats **15** wurde für beide Substrate das (*R*)-Enantiomer im Überschuss gebildet und es wurden Enantioselektivitäten von bis zu 95%ee erreicht. Mit dem Menthonderivat **16** konnte das Phenylethanol **37** mit 87% ee gewonnen werden. Dabei wurde bevorzugt das (*S*)-Enantiomer gebildet. Das homologe Phenylpropanol **38** wurde mit einer Enantioselektivität von 68% ee gebildet, ebenfalls mit einer Präferenz zum (*S*)-Enantiomer. Durch den Einsatz des Verbenonderivats **17** konnten nur weitaus geringere Enantioselektivitäten erreicht werden als mit **15** und **16**. Hier wurde das (*R*)-Phenylethanol **37** mit einer Enantioselektivität von 53% ee und das (*R*)-Phenylpropanol **38** mit 24% ee generiert.

Das grundlegende Konzept des Ligandendesign bestand darin, die chirale Biarylachse über die Terpenreste auszulenken und zu fixieren. Auf diese Weise erhält die chirale Biarylachse eine stereochemische Information, die mit Hilfe der freistehenden Phenylgruppe auf die Umgebung und damit auf die Substrate der Katalyse übertragen wird.

2.3. Mechanismen asymmetrischer Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen

Palladium-katalysierte Kupplungen von relativ unreaktiven Substraten erlauben eine ungewöhnlich große Vielzahl an regioselektiven und stereoselektiven Verknüpfungen. Dabei können viele schwer zugängliche Kupplungsprodukte unter Tolerierung unterschiedlichster funktioneller Gruppen erzeugt werden.[16]

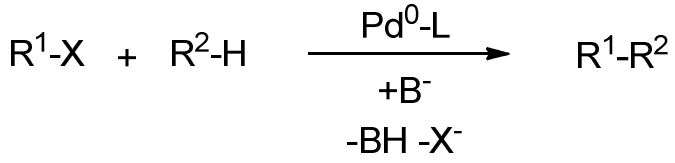


Abbildung 2.11. Bruttoreaktion gängiger Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen.[16]

Die Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen lassen sich in mehrere Varianten unterteilen, die sich im Wesentlichen in der Art der Abgangsgruppe X (Abbildung 2.11) unterscheiden. Nach *Tsuji* und *Trost* werden Acetatreste als Abgangsgruppe verwendet. In ähnlicher Weise können nach *Heck* auch Halogenide eingesetzt werden. Die entsprechenden Basen zur Aufnahme des eliminierten Protons sind dabei meist ternäre Amine. Als Liganden für diese Reaktionen eignen sich bidentate Phoshor- oder Stickstoff-Phosphor-Liganden, wie BINAPs oder *o*-Phosphinophenyl-oxazolidine.[17] Hierzu gibt es auch zahlreiche Beispiele von erfolgreichen asymmetrischen Transformationen. Eine andere bewährte Variante der Palladium-Kreuzkupplung ist die Kupplung nach Suzuki. Hier werden ebenfalls Halogenide eingesetzt, allerdings findet die Kupplung mit Organoboriden statt. Als Basen dienen dazu Alkalicarbonate oder Hydroxide, die die entsprechenden Abgangsgruppen abfangen. Ähnlich verläuft die *Stille*-Kupplung, bei der organische Stannate verwendet werden. Hier sind keine basischen Bedingungen erforderlich, da das Zinn die entsprechenden Halogenidionen aus der Kupplung abfängt.[16]

Den entsprechenden Reaktionsverläufen liegt immer ein grundlegender Mechanismus zu Grunde, der je nach Variante und eingesetzten Substraten im Detail variieren kann.

Zuerst findet eine oxidative Addition des Organyls mit der Abgangsgruppe X an das elementare Palladium statt. Dabei wird das Palladium in die R-X-Bindung insertiert und es entsteht eine metallorganische Verbindung mit Palladium in der Oxidatiosstufe II.

Im nächsten Schritt tritt die Base in Erscheinung, indem entweder ein Proton aus der substituierten Spezies abstrahiert wird, oder, wie im Fall der *Suzuki*-Kupplung, ein metallartiges Borat abzufangen. Diese Stufe wird oft als Transmetallierung bezeichnet, obwohl nicht in jedem Fall Metalle als Bestandteile der Basen beteiligt sind.[16]

Der letzte essentielle Schritt in einer Palladium-Kreuzkupplung ist immer die reduktive Eliminierung, die zur Freisetzung des Palladiumkatalysators führt und das Palladium in der Oxidationsstufe 0 regeneriert.

Zwischen diesen essentiellen Schritten können noch weitere Umlagerungen stattfinden, die den jeweiligen Katalysezyklus weiter komplizieren. Ein Beispiel für einen Katalysezyklus dieser Art ist die enantioselektive *Heck*-Reaktion am Dihydrofuran.[18]

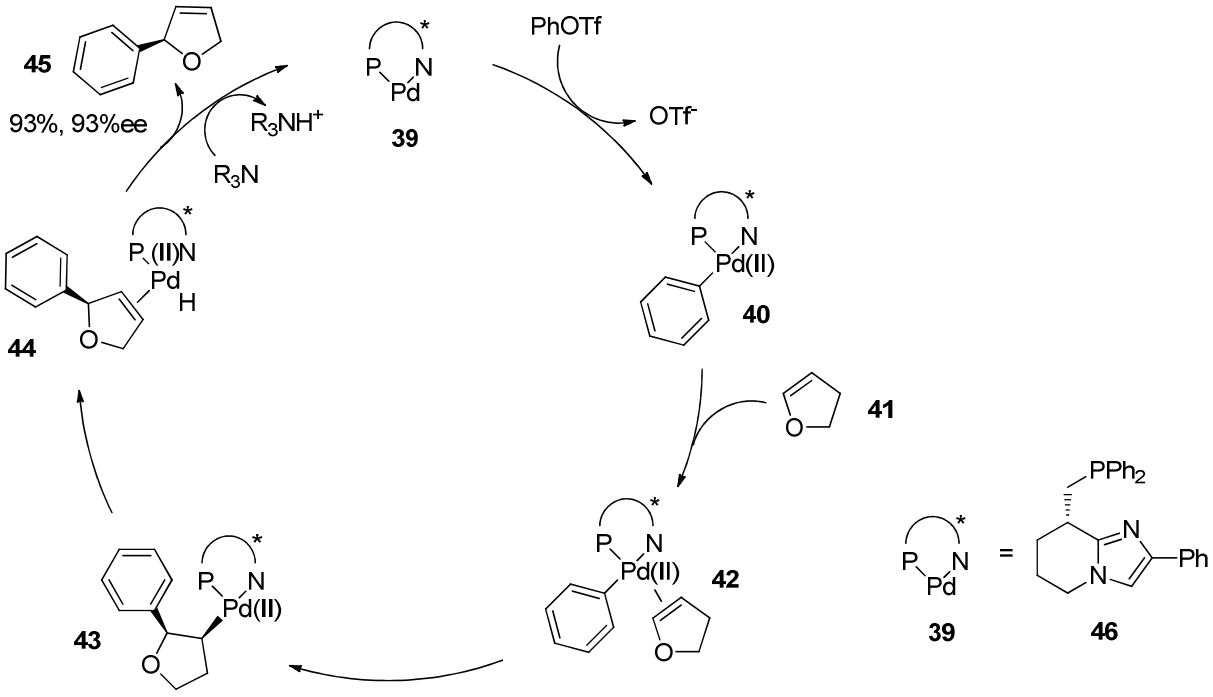


Abbildung 2.12. Mechanismus der Heck-Kupplung mit fünf Stufen. Mit Hilfe von dichtefunktionaltheoretischen Berechnungen konnte die Insertion von **42** nach **43** als enantiodeterminierender Schritt identifiziert werden.[19]

Anhand des Katalysezyklus in Abbildung 2.12 lassen sich die einzelnen Stufen des Reaktionsmechanismus der *Heck*-Kupplung nachvollziehen. Zwischen oxidativer Addition und der Eliminierung des Protons (ähnlich der Transmetallierung) tritt ein weiterer Schritt auf, der vor allem für enantioselektive Reaktionen dieses Typs von Bedeutung ist. In der Insertion von **42** nach **43** erfolgt die Bildung der Stereozentren, die bis zur Abspaltung der Produkte unverändert bleiben. Durch entsprechende Berechnung von Energieprofilen konnte gezeigt werden, dass dieser Schritt für viele Systeme auch enantiodeterminierend ist.[19]

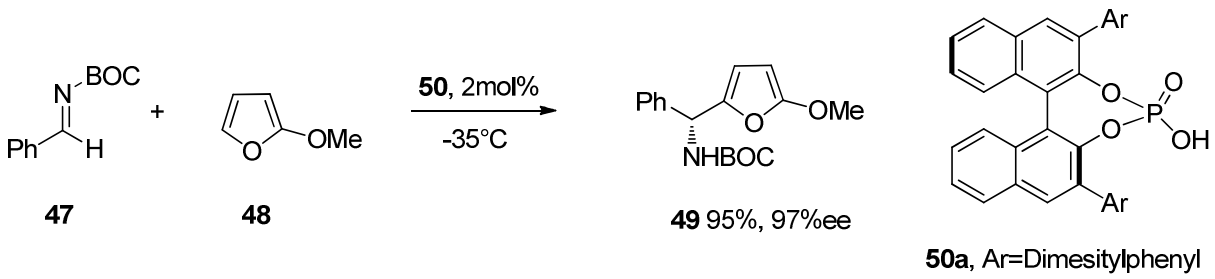
Die auf die Insertion folgenden Schritte der reduktiven Eliminierung (und hier β-Hydrid-Abstraktion) fallen in den meisten Kupplungen entweder zusammen oder stellen niedrigere Aktivierungsbarrieren dar, so dass die Enantioselektivität im Normalfall in der C-C-Verknüpfung entsteht.[18, 19]

2.4. Amin-katalysierte Organokatalysen

Ein weites und vielseitig bearbeitetes Feld der Katalysechemie ist die Organokatalyse. Diese umfassende Gruppe von katalytischen Reaktionen zeichnet sich dadurch aus, dass das entscheidende Prinzip der Aktivierung der Substrate ohne den Einsatz von Übergangsmetallen als Lewissäuren auskommt. Ein entscheidender Vorteil dabei ist, dass hierzu keine der oft toxischen und teuren Metalle aus der Übergangsmetall-Katalyse eingesetzt werden müssen. Viele der zugrunde liegenden Mechanismen und Strukturmotive sind außerdem aus der Biochemie bekannt und müssen so nicht erst neu erschlossen werden. Dazu ist auch die weit in der Natur verbreitete Diversität an organokatalytisch aktiven Substanzen von Vorteil, die viele wirtschaftliche Ex-Chiralpool-Synthesen von Organokatalysatoren ermöglicht.

2.4.1. Klassifizierung

Aktivierungen von Substraten können dabei in sehr unterschiedlicher Weise erfolgen. Durch chirale Brönstedsäuren können verschiedenste Substrate durch Protonierung aktiviert werden. Das chirale Säure-Anion fungiert dabei als chirales Gegenion, das im Weiteren stattfindende nucleophile Angriffe steuert. Als Substrate eignen sich vor allem Imine, die dann im Sinne einer Mannichreaktion reagieren. Ein Beispiel hierfür sind Mannich-artige Reaktionen nach *Terada*, bei denen Arylimine mit elektronenreichen Heteroaromaten umgesetzt werden.[20]



47 **48** **49** 95%, 97%ee **50a**, Ar=Dimesitylphenyl

Abbildung 2.13. Mannich-artige Reaktion durch asymmetrische Brönstedsäure-Katalyse nach *Terada*.[20]

Eine weitere, durch chirale Brönstedsäuren katalysierte Reaktion, die für diese Arbeit auf dem Gebiet der enantioselektiven Acetalisierung von Bedeutung ist, ist die enantioselektive Bildung von Aminalen aus Aldehyden mit Salizylamid nach *List*.[21]

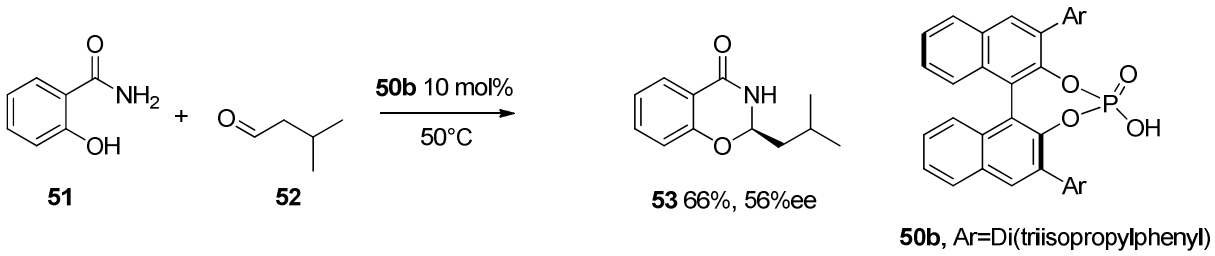


Abbildung 2.14. Beispiel für chirale Aminale nach *List*.[21]

In späteren Arbeiten der Gruppe *List* wurden N-N-analoge Katalysatoren für diese Reaktion getestet, mit deren Hilfe Enantioselektivitäten von bis zu 90%ee erzielt werden konnten. Das Strukturmotiv, das in Verbindung **53** zur Geltung kommt ist auch in dem Schmerzmittel Chlorothenoxazin enthalten, das ebenfalls in einer Brönstedsäure-Katalyse dieser Art hergestellt werden konnte.

Eine weitere Form der Wasserstoff-Akzeptor-basierten Katalyse besteht in der Aktivierung durch Wasserstoffbrücken. Bei dieser Art der Katalyse sind meist Protonen von acideren Harnstoffderivaten, Hydroxygruppen, Quadratsäurederivaten und Ähnliches beteiligt. Das Prinzip beruht dabei auf der Ausbildung, meist mehrerer Wasserstoffbrücken zu Carbonyl- oder Carbonylanalogen Gruppen, deren Akzeptoreigenschaften sich dadurch verstärken. In den meisten Fällen wird diese Aktivierung des Akzeptors durch eine Lewis-basische Aktivierung des Donors unterstützt. Durch dieses Konzept gelangt man zu den weit verbreiteten Brönstedsäure-Lewisbase-Katalysatoren, die teilweise relativ leicht aus Alkaloiden und chiralen Diaminen zugänglich sind. Ein sehr anschauliches Beispiel für einen Katalysator von dieser Konzeption ist der Thioharnstoff-Katalysator von *Takemoto*.[22]

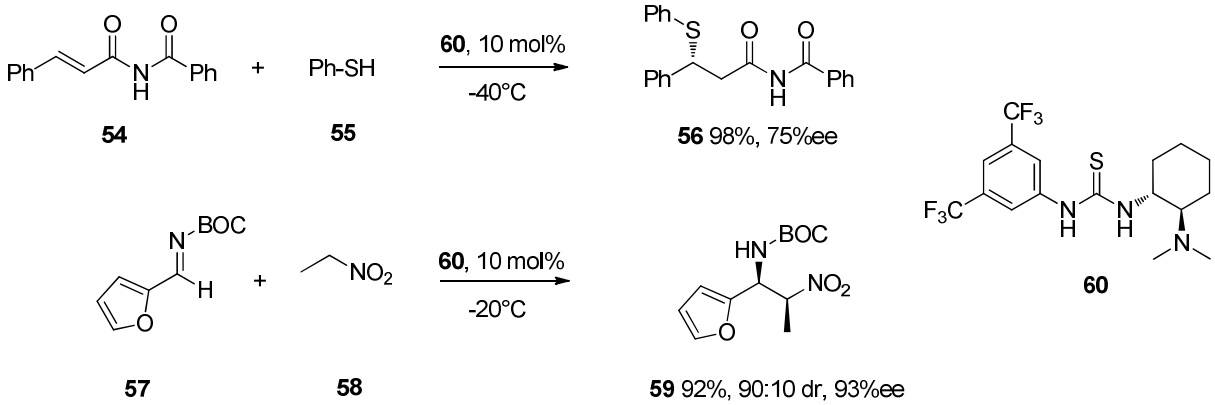


Abbildung 2.15. Durch Lewisbase assistierte Wasserstoffbrücken-Katalyse mit *Takemotos* Katalysator **60**.[23]

In dieser Form der Katalyse werden die Reagenzien **55** und **58** durch Deprotonierung in Nucleophile umgewandelt. Gleichzeitig erhöht das Thioharnstoff-Motiv die Elektrophilie der Substrate **54** und **57** durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen.[22, 23]

Völlig anders als die Brönstedsäure-basierten Katalysatoren wirken die verschiedenen Aminkatalysatoren. Teilweise lassen sich ähnliche Reaktionen mit primären und sekundären Aminoverbindungen katalysieren, jedoch auf deutlich anderen Wegen.

2.4.2. Aktivierung von Donoren durch die Bildung von Enaminen

Eine Methode zur Aktivierung von Carbonylverbindungen mit aciden Protonen als Donoren beruht auf der Überführung der Carbonylfunktionen in Enamine. Dieser Vorgang ist von enormer Wichtigkeit in der Boichemie und auch in der Organischen Synthese. Zur Bildung von Enaminen aus C-H-aciden Carbonylverbindungen eignen sich vor allem sekundäre Amine, die zusammen mit Säureadditiven intermediäre oder auch isolierbare Enamine bilden können.[24]

Ein sehr weitreichend bekanntes Beispiel für eine katalytisch aktive Substanz, die durch Bildung von intermediären Enaminen wirkt ist die Aminosäure L-Prolin.[25]

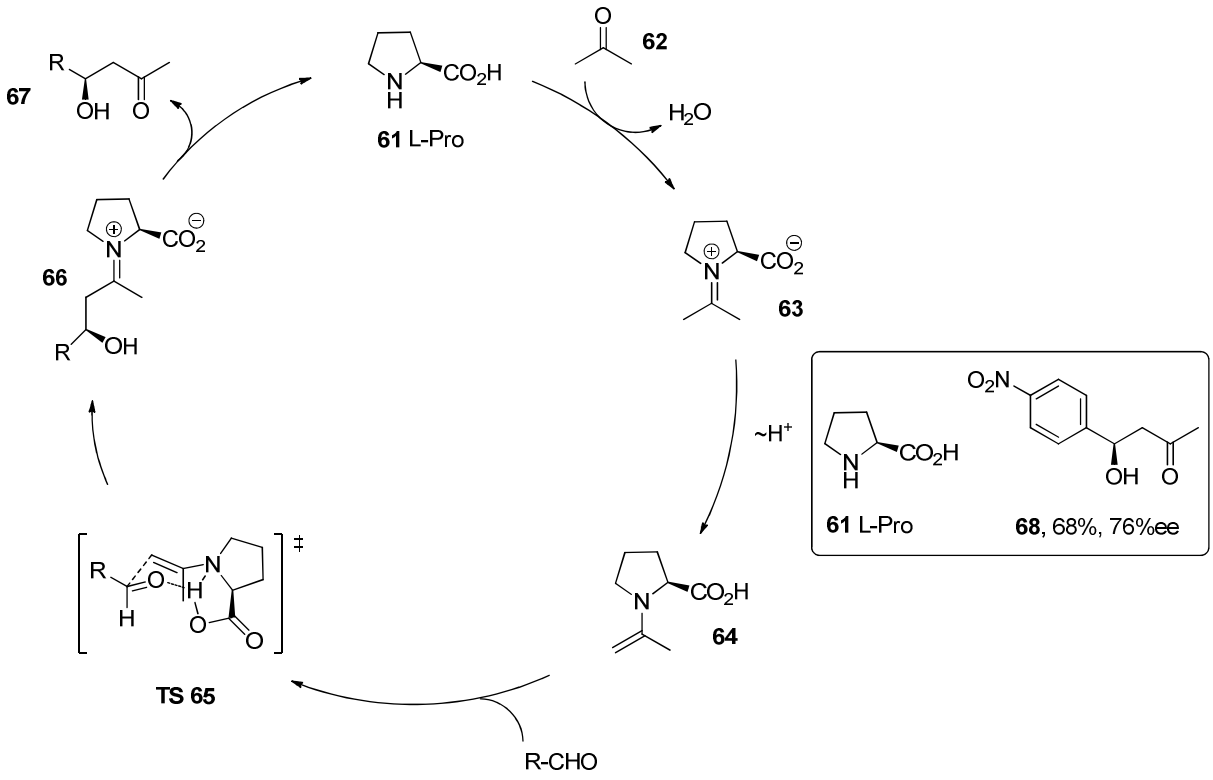


Abbildung 2.16. Katalysezyklus der L-Prolin-katalysierten Aldolreaktion. Die Aktivierung des Donors **62** erfolgt durch intermediäre Überführung in ein Enamin.[25]

Der Katalysezyklus der in Abbildung 2.16 gezeigten L-Prolin-katalysierten Aldolreaktion zeigt, dass der entscheidende Schritt für die Aktivierung des Donors **62** die Bildung eines Enamin-Intermediats vom Typ **64** ist. Erst durch diese Transformation kann ein elektrophiler Angriff in der α-Position des Substrats erfolgen. Auch die essentielle Funktion der Säurefunktion im Katalysator **61** wird ersichtlich. Zum einen ist die Bildung des Enamin-Intermediat **64** Säure-katalysiert, zum anderen aktiviert die Säurefunktion in **TS 65** die elektrophiele Komponente bei einer gleichzeitigen räumlichen Fixierung in der Trajektorie, die für eine Enantioselektivität entscheidend ist.

Weitere Katalysatoren, die auf einem vergleichbaren Prinzip basieren, sind sogenannte säurefreie Katalysatoren. Diese, oft vom L-Prolin abgeleiteten Substanzen besitzen statt einer Säurefunktion raumerfüllende Gruppen, die in der Lage sind Protonen zu koordinieren. Für deren Einsatz werden allerdings Säureadditive benötigt, die als externe Protonenquellen dienen. Prominente Beispiele für Katalysatoren dieses Typs sind die von *Jörgensen* und *Hayashi* im Jahr 2005 publizierten Diarylprolinolsilylether, die in zahlreichen Katalysen verwendet werden. Diese Katalysatoren werden vor allem zur intermediären Erzeugung von sterisch abgeschirmten Enamin-Intermediaten mit enantioselektiven und diasteroselektiven Folgereaktionen benutzt.[26]

Weitreichende Studien zu den mechanistischen Abläufen in den entsprechenden katalytischen Prozessen wurden im Jahr 2012 von *Blackmond* et al. durchgeführt. Die Grundlagen dazu waren *in situ*-NMR-Untersuchungen, die unter Anderem am Beispiel der konjugierten Addition von Propanal an ω-Nitrostyren vorgenommen wurden.[27]

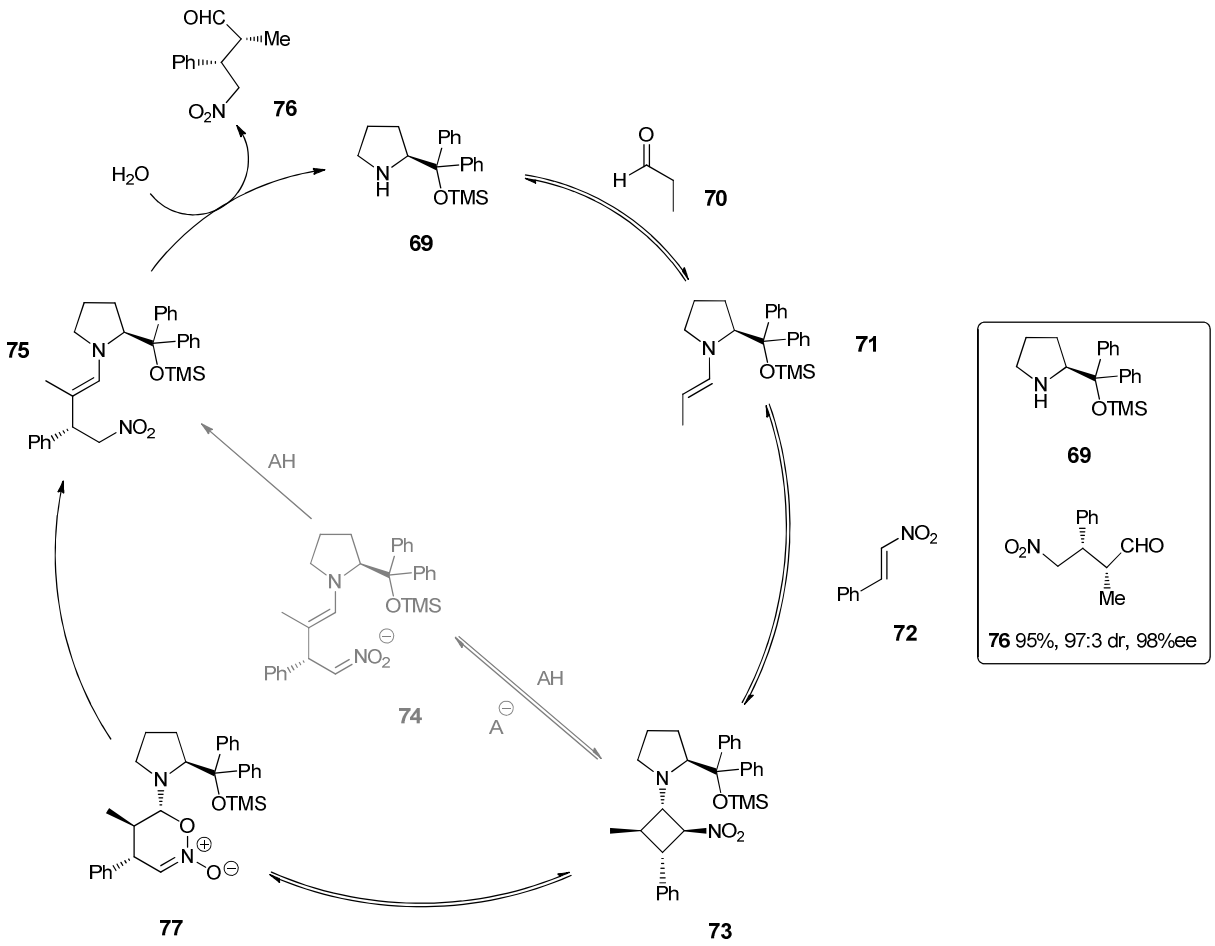


Abbildung 2.17. Zusammengefasster Katalysezyklus der durch **69** unter sauren Bedingungen katalysierten konjugierten Addition von Propanal **70** an ω-Nitrostyren (der grau unterlegte Pfad über das Nitronat-Intermediat **74** konnte von *Seebach* wiederlegt werden und gilt als unwahrscheinlich).[27, 28]

In dem Katalysezyklus in Abbildung 2.17 wird das Produkt **76** in einer Enantioselektivität von 98%ee gebildet. Die erzielte Ausbeute beträgt dabei 95%.[27] Der Zyklus beginnt mit der Bildung des Enamin **71**, das spontan mit dem ω-Nitrostyren weiterreagiert. In den Studien von *Blackmond* et al. konnte durch kinetische Messungen gezeigt werden, dass dieser Schritt der schnellste Abschnitt des katalytischen Prozess ist. Dabei wird das Intermediat **73** gebildet, das durch mehrere NMR-Studien nachgewiesen werden konnte.[28] Trotz der Vierring-Struktur dieses Intermediats ist diese Spezies relativ langlebig und konnte sogar isoliert werden.[29] Im weiteren Verlauf des analytisch verfolgten Zyklus erfolgt die Öffnung des Vierrings zu einem erweiterten Sechsring **77**. Eine zuvor angenommene Ringöffnung über das Nitronat **74** wurde bald darauf von Seebach wiederlegt und ist nicht als wahrscheinlich anzusehen.[30] Die weitere Ringöffnung zum produktartigen Enamin **75** erfolgt unter Zerstörung des bereits gebildeten Stereozentrums an der α-Methylgruppe. Das bedeutet, dass zumindest die Diastereoselektivität erst in dem Schritt der Hydrolyse des Enamins zum Produkt **76** auftreten muss. Und auch die kinetischen Messungen, die hierzu von *Blackmond* et al. vorgenommen

wurden, zeigten, dass der Schritt der Hydrolyse der eigentliche geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.[27] Daraus wurde gefolgert, dass auch die Enantioselektivität in dem Schritt der Hydrolyse stattfinden muss, da die Barriere in dem Schritt der C-C-Verknüpfung deutlich niedriger ist. Für die Enantioselektivität bedeutet das, dass hier ein Curtin-Hammett-Szenario vorliegt und dass die eigentliche Stereoselektivität, die sich in der Produktverteilung wiederfindet im Schritt der Hydrolyse von **75** zu **76** gesteuert wird.

2.4.3. Aktivierung von Akzeptoren durch Bildung von Iminiumionen

Bei dieser Art der Aktivierung werden α,β-vinyloge Carbonylverbindungen in geladene Iminiumonen überführt, um die elektrophilen Eigenschaften dieser Substrate zu steigern. Der Aminstickstoff ist als Teil des Katalysators primär oder sekundär, so dass sich Imine bilden lassen, die durch anschließende Protonierung in die aktivierten Iminium-Spezies übergehen. Daraus resultiert eine Aktivierung des vinylogen Systems, die auch als „LUMO-Aktivierung“ bezeichnet wird. Als Nucleophile kommen verschiedene Enole oder enolisierbare Carbonyle zum Einsatz. Auch Diene, die im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion mit den aktivierten Michael-Akzeptoren reagieren werden hierbei umgesetzt.[31]

Ein frühes Beispiel zu diesem Prinzip findet sich in der von *Mac Millan* im Jahr 2000 entwickelten Diels-Alder-Reaktion von α,β-ungesättigten Aldehyden mit verschiedenen Dienen. Der dazu entwickelte Mac Millan-Katalysator ist bis heute ein gebräuchliches System.[32]

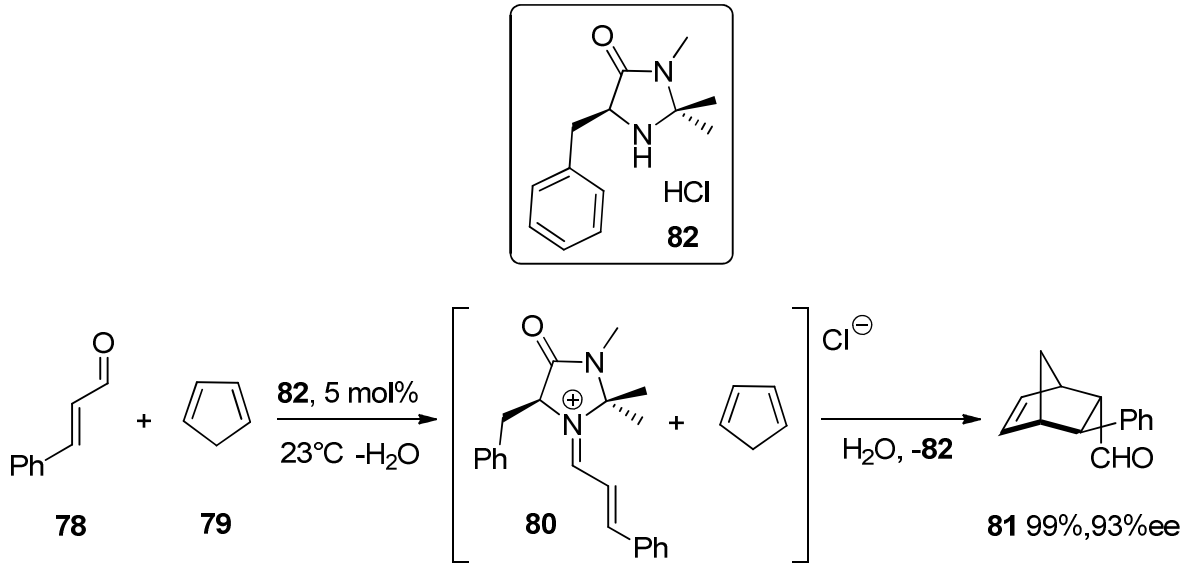


Abbildung 2.18. Diels-Alder-Reaktion mit Aktivierung des Michael-Akzeptors durch Bildung eines intermediären Iminiumions. Der Katalysator **82** wurde im Jahr 2000 von *Mac Millan* entwickelt.[32]

In der, in Abbildung 2.18 gezeigten Diels-Alder-Reaktion, wird zunächst aus Zimtaldehyd und dem Katalysator das entscheidende intermediäre Iminiumion **80** gebildet. Zur Bildung des entsprechenden

Intermediats ist allerdings die Zugabe von Salzsäure notwendig und es entstehen *exo*-*endo*-Gemische des Produkts **81**.

Ein neueres Beispiel ist die Verwendung des Katalysators von *Jörgensen* für eine Kaskaden-förmig verlaufende Alkinylierung von α,β-ungesättigten Aldehyden.[33]

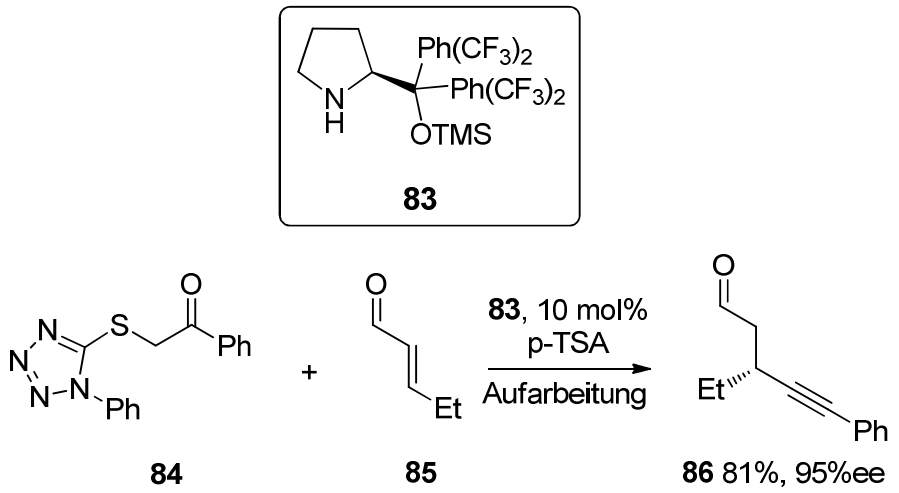


Abbildung 2.19. Alkinylierung von α,β-ungesättigten Aldehyden mit *Jörgensens* Katalysator.[33]

Zur gleichzeitigen Aktivierung der nucleophilen Komponenten können in der Aminkatalyse auch Lewis-basische Funktionen eingebracht werden. Da viele Nucleophile erst nach Deprotonierungen oder basisch katalysierten Enolisierungen für die Addition an α,β-ungesättigte Carbonylsysteme zugänglich sind, eignen sich hier Katalysatoren, die gleichzeitig basische Aminofunktionen enthalten. Solche Systeme sind vor allem aus Chinaalkaloiden leicht abzuleiten.[34]

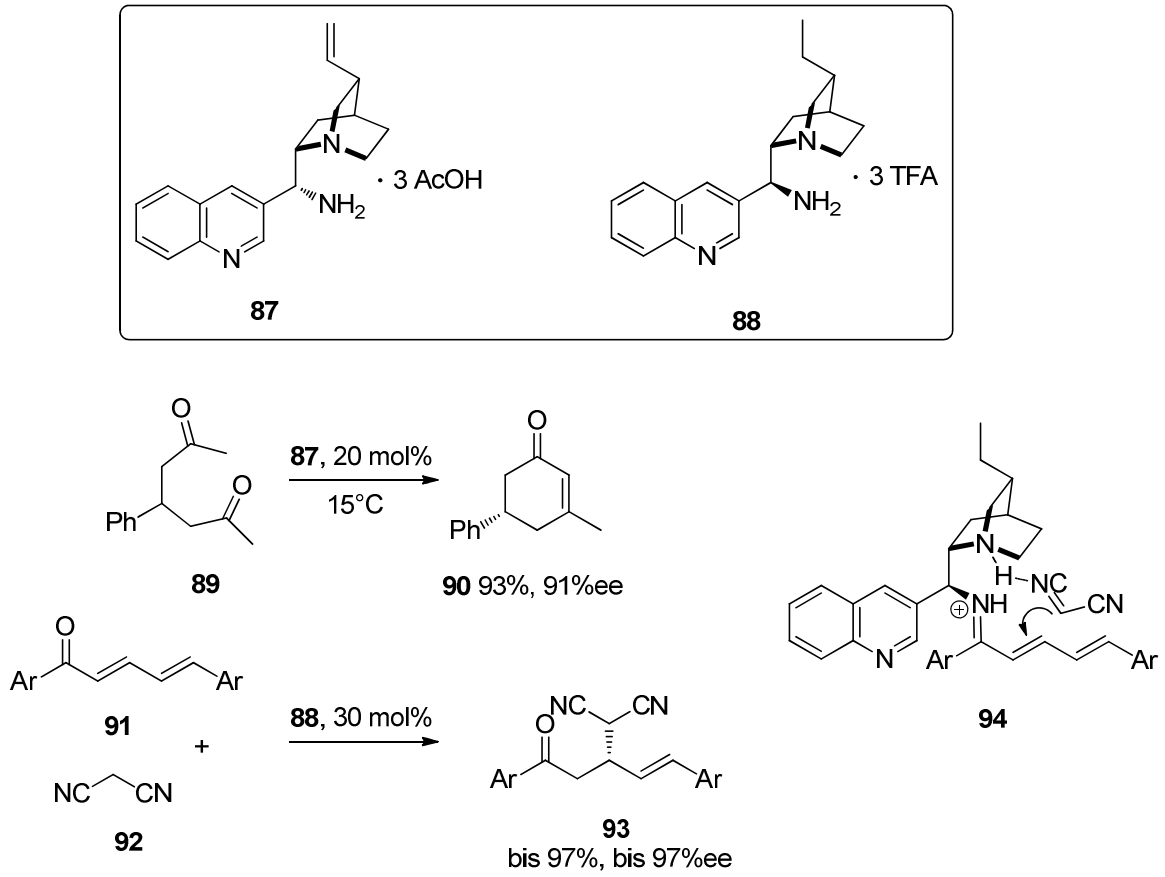


Abbildung 2.20. Amin-katalysierte Reaktionen mit Aktivierung des Akzeptors und gleichzeitiger Aktivierung des Donors durch basische Funktionen.[35, 36]

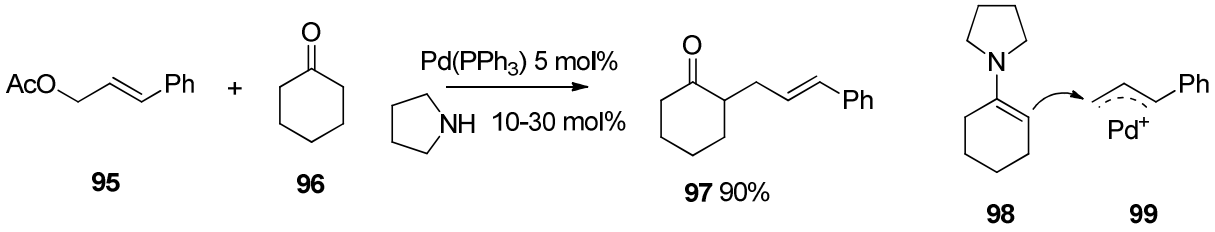
Die Addition des Malondinitrils **92** an die Verbindungen vom Typ **91** zeigt deutlich die Funktion der basischen Stickstoffeinheit. Durch die Wechselwirkung mit der Base wird das Dinitril zum elektronischen Donor und wird gleichzeitig durch eine Wasserstoffbrücke so fixiert, dass der nucleophile Angriff räumlich gesteuert verläuft.[35, 36]

2.4.4. Aminkatalysen mit Beteiligung von Metallen

Kombinationen aus Organokatalyse und Metall-vermittelter Katalyse sind meist im Kontext von Tandemreaktionen zu finden, bei denen Organokatalysatoren verwendet werden, um Spezies mit Donor-Eigenschaften zu erzeugen. Auf der anderen Seite werden die vielseitigen Eigenschaften der Übergangsmetalle dazu genutzt Lewissaure Prinzipien einzubringen.[37] Hier spielen vor allem die zur Generierung von reaktiven Enamin-Intermediaten geeigneten sekundären Amin-Katalysatoren eine

entscheidende Rolle. Andererseits exisieren bislang keine Beispiele für „LUMO-aktivierende“ Anwendungen der organokatalytischen Komponenten von Tandemreaktionen.[37]

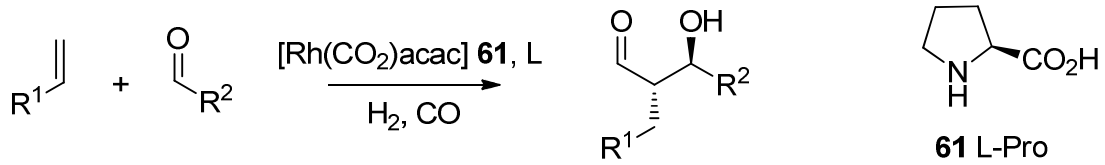
Ein anschauliches Prinzip zur organokatalytischen Erzeugung von Nucleophilen mit Übergangsmetall-vermitteltem nucleophilem Angriff liefert die, im Jahr 2006 von *Cordovas* Gruppe entwickelte Tandem-Katalyse zur α-Allylierung von Aldehyden und Ketonen.[38]



95 **96** **97** 90% **98** **99**

Abbildung 2.21. α-Allylierung von Aldehyden und Ketonen nach *Cordova*. Durch Organokatalyse wird das intermediäre Nucleophil **98** erzeugt.[38]

Ein anderes Beispiel für eine enantioselektive Kooperation von organokatalytischer Aktivierung der Donor-Komponente und Übergangsmetall-vermittelter Katalyse ist die gleichzeitig von *Breit* und *Eilbracht* entwickelte Hydroformylierung mit enantioselektiver Aldolreaktion.[39]



100 **101** **102**
bis 99%, bis 99:1 dr, 99%ee

61 L-Pro

Abbildung 2.22. In Kooperation aus Rhodium-vermittelter und L-Prolin-katalysierter Aldol-Addition werden selektiv α-alkylierte Aldole vom Typ **102** gebildet.[39]

Bei der in Abbildung 2.22 gezeigten Tandemreaktion greifen zwei Mechanismen ineinander, in denen zunächst eine Rhodium-katalysierte Hydroformylierung des Alkens **100** zu einem intermediären Aldehyd stattfindet, der *in situ* zum Aldol umgesetzt wird.

In ihrer Gesamtheit betrachtet sind die Tandemkatalysen aus Organokatalyse und Übergangsmetall-katalyse recht vielseitig und dringen sogar in den schwierigen Bereich der Photoredox-Katalyse vor. Allerdings stellen sie bislang eher einen Randbereich zwischen Metall- und Organokatalyse dar.[37]

2.4.5. Aktivierung von Michael-Akzeptoren mit Aminosäuresalzen

Eine bislang wenig verbreitete Form der Amin-katalysierten Aktivierung von Michael-Akzeptoren beruht auf der Bildung von Iminen mit Aminosäuresalzen von Alkalimetallen. Grundsätzlich erfolgt hier eine Aktivierung, bei der die Rolle des Protons in der konventionellen Amin-Katalyse durch ein Metallion als Lewissäure übernommen wird. Zuerst wurde im Jahr 1991 von *Yamaguchi* et al. Das Lithiumsalz des L-Prolins für die Michaeladdition von Dimethylmalonat an α,β-ungesättigte Aldehyde getestet. Die dabei erzielten Umsätze waren im Bereich von 40-93% bei 10 mol% des Katalysators. Über die Enantioselektivität dieser Reaktionen wurde nichts berichtet.[40]

Eine weitere Anwendung von Lithiumsalzen der Aminosäuren als metallhaltige Organokatalysatoren wurde im Jahr 2010 von *Yoshida* et al. entwickelt. Hier wurden Lithiumsalze verschiedener Aminosäuren verwendet um konjugierte Additionen enolisierbarer Aldehyde an Nitroolefine zu addieren.[41]

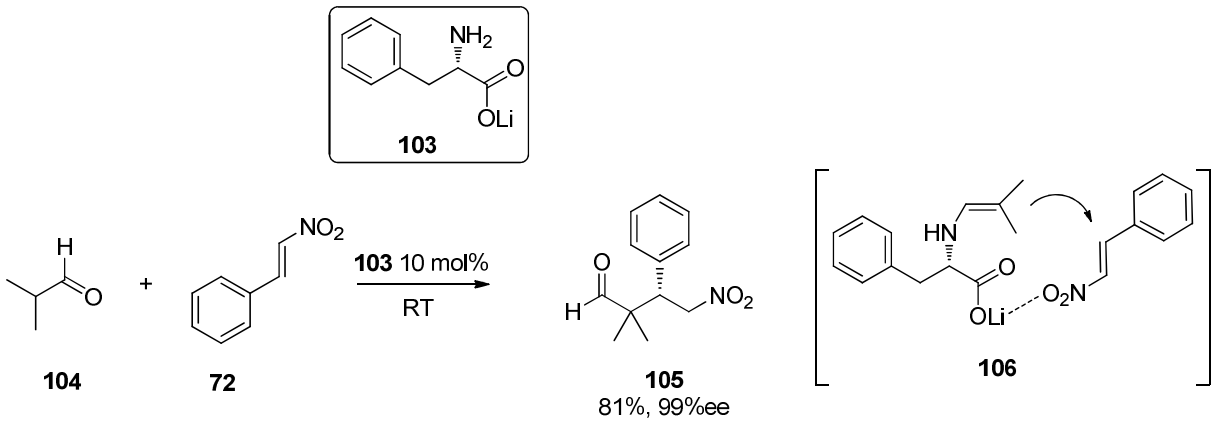


Abbildung 2.23. Konjugierte Michaeladdition, katalysiert durch Lithium-Phenylalaninat. Das Salz der Aminosäure bildet ein intermediäres Enamin.[41]

In der hier gezeigten Katalyse dient das Lithiumsalz der Aminosäure zur Bildung eines Donors aus der C-H-aziden Komponente **104**. Dies geschieht durch die gewöhnlich von sekundären Aminen bewirkte Bildung eines reaktiven Enamins. Die hier von *Yoshida* entwickelte asymmetrische Katalyse ist hoch enantioselektiv und ergibt bis zu 99%ee. Die erhaltenen Ausbeuten sind im Bereich von 41-96%.[41]

Auch lassen sich vinyloge Carbonylverbindungen als Michael-Akzeptoren durch den Einsatz von Gemischen der Lithiumsalze von Aminosäuren mit den freien Aminosäuren selbst aktivieren. (Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte, bis dahin neuartige Katalyse, in der ähnliche Motive auftreten, wurde etwa zeitgleich erstellt. Die hier beschriebene Veröffentlichung konnte daher nicht als Vorarbeit genutzt werden.) Gegen Ende des Jahres 2011 erschien eine Arbeit von *Yoshida* et al., in der Lithiumsalze von Aminosäuren eingesetzt wurden um eine Addition von Malonaten an α,β-

ungesättigte Ketone zu katalysieren. Hierbei wird das Salz der Aminosäure mit einer freien Aminosäure im Gemisch eingesetzt.[42]

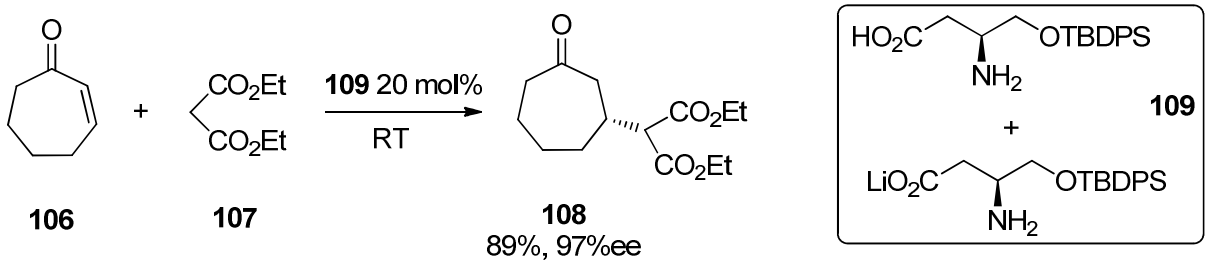


Abbildung 2.24. Enantioselektive Addition von Malonester an Cycloheptanon. Die Katalyse erfolgt durch ein Gemisch aus Aminosäure-Salz und der Freien Aminosäure. Es wird angenommen, dass das Lithiumsalz die Aufgabe erfüllt, das Malonat zu aktivieren.[42]

Die Addition von Malonat an verschiedene vinyloge Ketone liefert die entsprechenden Addukte nach Reaktionszeiten von zwei Tagen bis zu einer Woche in hohen Enantioselektivitäten bis 97%ee. Die mechanistischen Details sind allerdings weitgehend ungeklärt. Experimente mit der freien Aminosäure als alleiniger Katalysator liefert nach *Yoshida* sehr geringe Ausbeuten und niedrige Enantioselektivitäten von 13%ee. Der alleinige Einsatz der Lithiumsalze ohne die Gegenwart der freien Aminosäure ergab ebenfalls deutlich geringere Ausbeuten. Ob hier tatsächlich eine Beteiligung des Metalls an dem katalytischen Prinzip der „LUMO-Aktivierung“ stattfindet ist nicht bekannt.

2.4.6. Addition von 4-Hydroxycumarin an α,β-ungesättigte Ketone

Durch Michael-Additionen von 4-Hydroxycumarin an α,β-ungesättigte Ketone sind die entsprechenden chiralen β-Cumaryl-Ketone zugänglich, unter denen auch pharmakologisch genutzte Substanzen sind. Neben Vertretern, die HIV oder Malaria unterdrücken, sind vor allem die Antikoaggulantien bekannt, die als Vitamin-K-Epoxidreduktase-Inhibitoren wirken. Darunter ist auch der Wirkstoff *Warfarin*, der breite therapeutische Anwendung findet. *Warfarin* ist ebenfalls eine chirale Verbindung, deren Enantiomere sich in der Wirksamkeit deutlich unterscheiden. Das Eutomer besitzt dabei etwa die fünffache Wirksamkeit des entsprechenden Distomers.[43]

Die klassische Synthese von racemischem *Warfarin*, das auch als Rattengift verwendet wird, geht von einer thermisch induzierten Addition von 4-Hydroxycumarin an Benzylidenaceton aus.[44] Zur Gewinnung von enantiomerenangereichertem *Warfarin* kann diese Michael-Addition mit chiralen Katalysatoren durchgeführt werden, die auf dem Konzept der Amin-katalysierten „LUMO-Aktivierung“ beruhen. Trotz vielfacher Beispiele für solche Synthesen gestaltet sich die Erzeugung von chiraler Induktion als schwierig und nur wenige Systeme liefern Enantiomerüberschüsse über 80%.[45]

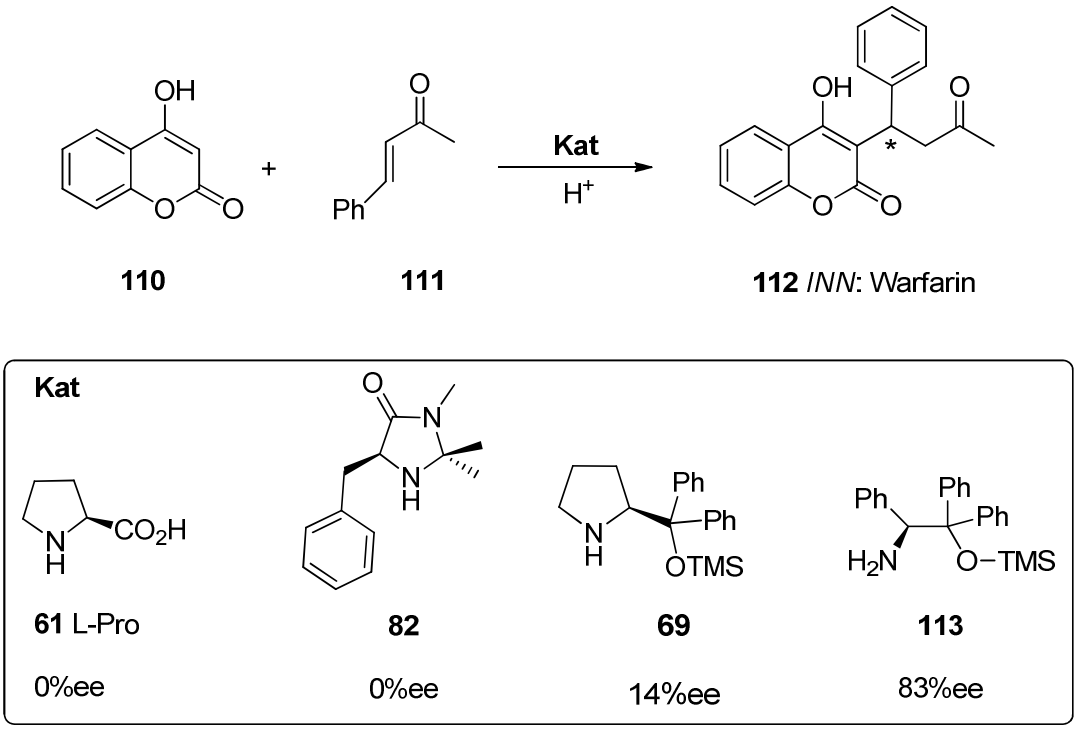


Abbildung 2.25. Enantioselektivität verschiedener bekannter Katalysatoren in der Amin-katalysierten Addition von 4-Hydroxycumarin an Benzylidenaceton.[45 a-c)]

L-Prolin, *Mac Millans* Katalysator und *Jörgensens* Diphenlyprolinolether liefern praktisch racemische Enantiomerengemische und sind für die Gewinnung von enenatiomerenangereichertem *Warfarin* ungeeignet.[45 a-c)] Der von *Hansen* et al. im Jahr 2009 entwickelte Katalysator **113** konnte hingegen Enantiomerüberschüsse bis zu 83% ee erzielen.[45 a)] Allerdings variieren hier die Ausbeuten und Enantioselektivitäten stark mit den eingesetzten Säureadditiven.

Additionen von 4-Hydroxycumarin an cyclische Ketone sind ebenfalls bekannt und ergeben Enantioselktivitäten bis in den Bereich von 90%ee.[45 e)]

2.5. Schenck-En-Reaktionen mit Singulett-Sauerstoff

In der Reaktion von Alkenen mit Sauerstoff, der sich im ersten angeregten Singulett-Zustand befindet, wird eine sigmatrope Addition beobachtet, die über einen [2+4]-Mechanismus zu allylischen Hydroperoxiden führt. Diese 1943 erstmalig von *Schenck* beschriebene Reaktion wird auch als Schenck-En-Reaktion bezeichnet und ermöglicht über anschließende reduktive Aufarbeitungen die Gewinnung von Allylalkoholen. Konkurrenzreaktionen zu der [2+4]-Variante sind die [2+2]-Additionen zu intermediären Dioxethanen, die in eine Spaltung in zwei Carbonyle münden können.[46]

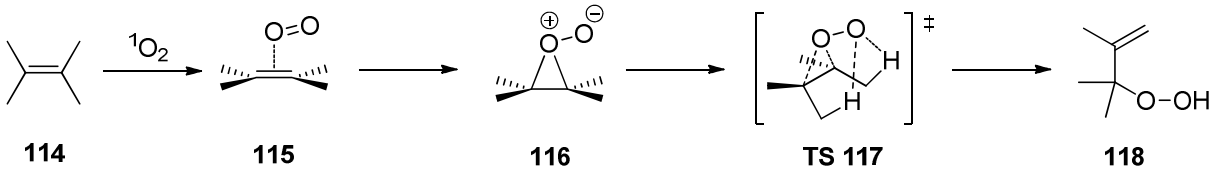


Abbildung 2.26. Allgemeiner Ablauf der Schenck-En-Reaktion. Die Schritte von **115** nach **118** können je nach Substrat vollständig barrierelos verlaufen.[47]

In Abbildung 2.26 ist ein verallgemeinerter Ablauf der Schenck-En-Reaktion gezeigt. Die genauen Intermediate und Übergangszustände, die in diesem Prozess auftreten, können stark mit der Art des Substrats variieren. In dem hier gezeigten Beispiel des Tetramethylethen reagiert das Allylsystem zunächst mit dem Singulettsauerstoff zu einem instabilen Intermediat vom Typ **116**, das auch als Perepoxid bezeichnet wird. Dieser Zustand wird unter Aufnahme einer geringen Aktivierungsenergie verlassen und mündet ohne weitere Aktivierungsbarriere in das entsprechende Hydroperoxid **118**. Der Sattelpunkt **TS 117** stellt dabei keine Barriere dar, sondern lediglich einen Punkt in dessen Umgebung sich die beiden möglichen Wasserstoffabstraktionen (hier wegen der Symmetrie des Alkens ununterscheidbar) auftrennen. Da diese Gabelung der Pfade barrierelos verläuft, wird der entsprechende Fall auch two-state-no intermediate-Mechanismus genannt. Andere Systeme können allerdings schon aufgrund anderer Substitutionsmuster oder anderer Substituenten erheblich andere Reaktionspfade durchlaufen.[47 a, b)]

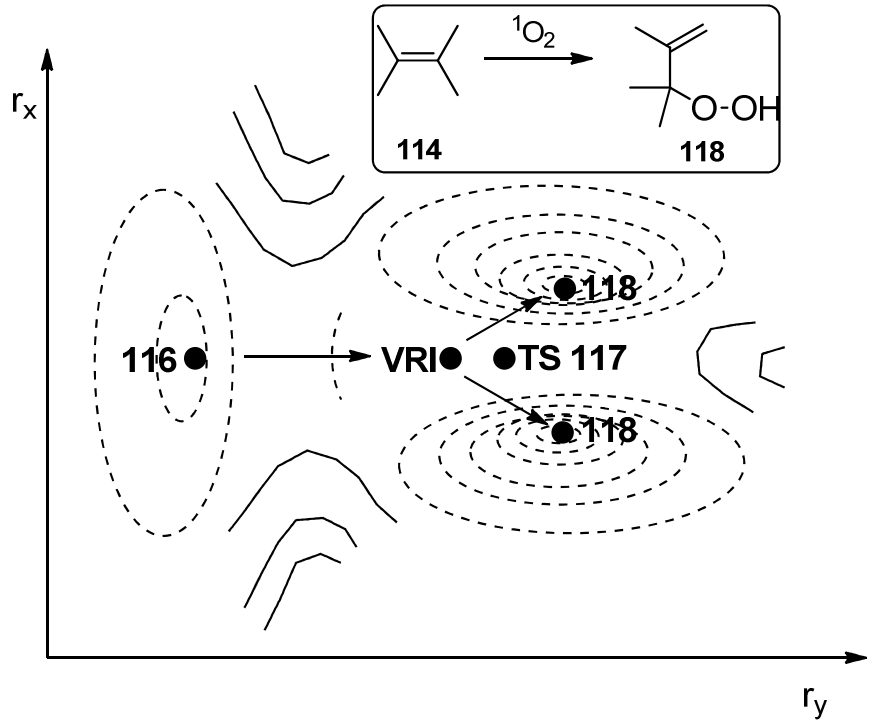
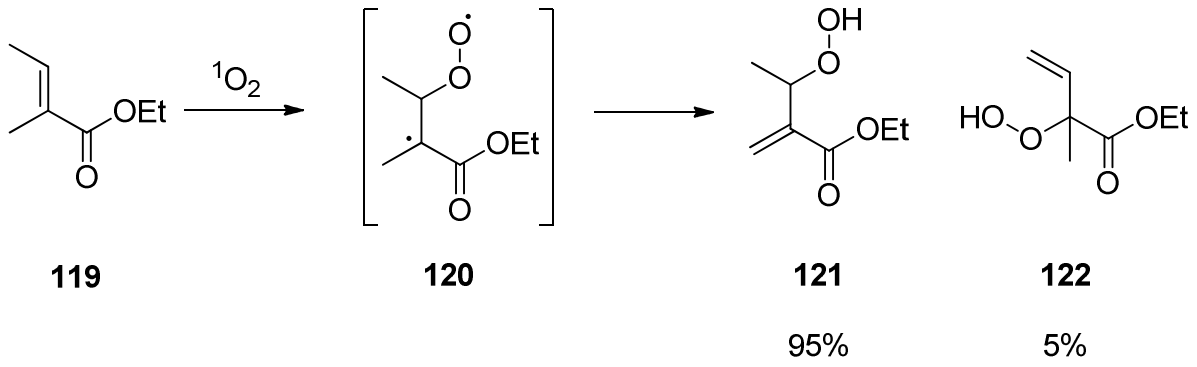


Abbildung 2.27. Schematische Darstellung der Potentialhyperfläche für den Verlauf der Schenck-En-Reaktion für ein Alken mit symmetrischem Substitutionsmuster (Draufsicht). Der operative Pfad trennt sich in einem sogenannten valley-ridge-inflection-point (VRI) auf, der sich in der Nähe von **TS 117** befindet.[47 a),b)]

In der schematischen Draufsicht des von *Houk* et al. postulierten Hyperflächenverlaufs der Schenck-En-Reaktion entsteht zunächst ein Intermediat **116**, dass über eine relativ kleine Barriere umlagert. Alle weiteren Schritte, die zu dem Produkt **118** führen, verlaufen anschließend ohne Aktivierungsbarriere. **TS 118** ist dabei ein Sattelpunkt, der zwischen den beiden ununterscheidbaren Strukturen **118** liegt. Der operative Reaktionspfad verläuft über einen sogenannten valley-ridge-inflection-point (VRI), in dem sich entscheidet, welches der beiden zur Verfügung stehenden Allylwasserstoffe abstrahiert wird. Bei Substraten mit unsymmetrischem Substitutionsmustern können auch Regioselektivitäten auftreten, die durch die lokalen Eigenschaften der Potentialhyperfläche im Bereich des VRI-Punkts erzeugt werden. Selektivitäten, die trotz des barrierelosen Verlaufs der Reaktionspfade auftreten resultieren aus dynamischen Effekten, die sich aus dem Steigungsverlauf der Potentialhyperfläche ergeben.[47 a), b), c)]

Eine ausgeprägte Selektivität besteht normalerweise bei trisubstituierten Alkenen zur Wasserstoff Abstraktion in den *cis*-ständigen Positionen. Dieser Effekt ist auch als *cis*-Effekt bekannt.[48]

Völlig andere Mechanismen treten bei der Schenck-En-Reaktion an α,β-ungesättigten Carbonylverbindungen auf. Theoretische Berechnungen legen nahe, dass hier an Stelle von Perepoxiden biradikalische Zwischenstufen auftreten, die selektiv durch kinetische Kontrolle weiter reagieren.[49]



119 **120** **121** **122**

95% 5%

Abbildung 2.28. Selektive Schenck-En-Reaktion des Crotonesterderivats **119** mit Singulettsauerstoff. Hier zeigt sich der sogenannte *gem*-Effekt.[49]

Bei der Reaktion des in Abbildung 2.28 gezeigten vinylogen Carbonsäureesters **119** mit Singulettsauerstoff wird durch die selektive Hydroperoxidbildung praktisch ausschließlich das konjugierte Produkt **121** erhalten. Dieser, bei den α,β-ungesättigten Carbonylverbindungen oft stark ausgeprägte Effekt wird auch als *gem*-Effekt bezeichnet.[50]

2.6 Theoretische Methoden[51, 52]

Zur Qualitative Beschreibung von chemischen Problemen bedarf es einer Beschreibung der auftretenden Kräfte innerhalb der betrachteten Moleküle. Da es sich bei den Elementarteilchen, die am Aufbau der zu Molekülen assoziierten Atome um Partikel mit kleinen Massen handelt, sind klassische Beschreibungen der einzelnen Energiebeiträge nicht möglich und entsprechende Betrachtungen müssen auf der Grundlage der Quantenmechanik erfolgen. (Spezielle Probleme im Bereich von stark beschleunigten Teilchen im Feld von schweren Atomkernen fallen in den Bereich der relativistischen Quantenmechanik).

Da vor allem die Elektronen Eigenschaften von Materiewellen besitzen, gilt für die Beschreibung der Eigenschaften von Atomen und Molekülen die Schrödingergleichung, mit der sich quantenmechanische Systeme darstellen lassen.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \tag{1}$$

Diese Eigenwertgleichung enthält den Hamiltonoperator $\hat{H}$, der auf die Zustandsfunktion Ψ operiert, die Eigenfunktion zu $\hat{H}$ ist. Der Hamiltonoperator lässt sich weiter in die einzelnen Beiträge potenzieller und kinetischer Energie zerlegen, zu denen die Zustandsfunktion ebenfalls Eigenfunktion ist.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \tag{2}$$

$\hat{T}$ ist dabei die Summe der Kinetischen Energien von Elektronen und Atomkernen, während $\hat{V}$ Die Summe der Wechselwirkungen von Elektronen mit Atomkernen, Atomkernen untereinender und Elektronen untereinender umfasst.

Aufgrund der Born-Oppenheimer-Näherung können die sich nur langsam bewegenden Atomkerne als fest im Raum lokalisierte Punktmassen beschreiben werden. Kinetische Energien der Elektronen und die Wechselwirkung von Elektronen mit den im System enthaltenen Atomkernen sind dabei vergleichsweise einfach zu beschreiben. Weitaus komplizierter sind die Wechselwirkungen der Elektronen, da sich die Elektronen nicht unabhängig voneinander bewegen.

Da die Wechselwirkungen der Elektronen über die Potentialterme des Hamiltonoperators miteinander gekoppelt werden, gibt es für die Schrödingergleichung keine exakte Lösung. Um genäherte Lösungen für das Mehrteilchenproblem zu erhalten ist zunächst eine Zerlegung des Hamiltonoperators in eine Summe von effektiven Einteilchenproblemen notwendig (hier in atomaren Einheiten).

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{n} \hat{h}_i + \sum_{i>j}^{nn} \frac{1}{r_{ij}} \;\cong\; \sum_{i=1}^{n} \hat{f}_i \tag{3}$$

$\hat{h}_i$ ist dabei ein Einteilchenoperator, der alle Elektron-Kern-Wechselwirkungen und kinetischen Energien enthält. Der Operator $\frac{1}{r_{ij}}$ (auch g-Operator genannt) ist hingegen ein Mehrteilchenoperator, der die Elektronen miteinander koppelt.

Die Gesamtwellenfunktion muss nun eine Eigenfunktion dieses effektiven Einteilchenoperators sein. Darum ist die einfachste Testwellenfunktion eine einfache Produkt-Wellenfunktion, das sogenannte Hartree-Produkt.

$$\Psi^{HP} = \prod_{i=1}^{n} |\phi_i(i)\rangle \tag{4}$$

Mit den Eigenwerten

$$\langle \Psi^{HP} | \hat{H} | \Psi^{HP} \rangle = \sum_{i=1}^{n} \langle \phi_i(i) | \hat{h_i} | \phi_i(i) \rangle + \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \phi_i(i)\phi_j(j) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \phi_i(i)\phi_j(j) \right\rangle \tag{5}$$

Die zweite Summation enthält die klassische Wechselwirkung von Ladungswolken und ergibt eine Summe aus sogenannten Coulombintegralen, die die Repulsion geladener Punkte in definierten Volumenelementen beschreibt (lokale Wechselwirkung). Dieser Ansatz einer Produktwellenfunktion ignoriert allerdings den Spin der Elektronen. Das Pauli-Verbot fordert, dass nur Elektronen gleiche Volumenelemente besetzen können, wenn sie sich in mindestens einer Quantenzahl unterscheiden. Da diese Eigenschaft missachtet wird, werden Coulombintegrale für Elektronen erzeugt, die sich nicht in den entsprechenden Volumenelementen aufhalten und die Energie des Hartreeprodukts liegt zu hoch.(Die erhaltene Energie entspricht zu etwa 95% der exakten Energie).

Die Lösung dieses Problems liegt in der Antisymmetrisierung der Produktwellenfunktion. Dadurch wird eine Determinante erhalten, die für Besetzungen mit gleichen Spins verschwindet (der Wert einer Determinante mit zwei gleichen Spalten ist null). Die so erhaltene Wellenfunktion hat die Form:

$$\Phi^{SD} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \sum_{k=1}^{n!} (-1)^{P_k} \widehat{P_k} \prod_{i=1}^{n} |\phi_i(i)\rangle \tag{6}$$

$\widehat{P_k}$ist dabei ein Permutationsoperator, der mit jeder Permutation die Elektronenindeces von zwei Elektronen in dem Produkt aus Einteilchenwellenfunktionen vertauscht. Gleichzeitig ändert sich mit jeder Permutation das Vorzeichen der Parität $(-1)^{P_k}$, so dass eine Determinante entsteht, die die Antisymmetrieforderung im Gegensatz zu dem Hartree-Produkt erfüllt (Slaterdeterminante).

$$\begin{aligned} \langle \Phi^{SD} | \hat{H} | \Phi^{SD} \rangle = & \sum_{i=1}^{n} \langle \phi_i(1) | \hat{h_i} | \phi_i(1) \rangle + \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \phi_i(1)\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{1,2}} \right| \phi_i(1)\phi_j(2) \right\rangle \\ & - \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \phi_i(1)\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{1,2}} \right| \phi_i(2)\phi_j(1) \right\rangle \end{aligned} \tag{7}$$

Beim Betrachten des Erwartungswerts der normierten Slaterdeterminante erkennt man, dass neben den klassischen Coulomb-Integralen in der zweiten Summation die nicht klassischen Austauschintegrale (dritte Summation) erzeugt werden. Diese Austauschintegrale sind keine lokalen Wechselwirkungen und haben das Vorzeichen „-“ oder „0“. Die Austauschintegrale nehmen dann

einen Wert an, wenn über zwei Elektronen-Koordinaten integriert wird, die Spinorbitalen mit gleichem Spin zugeordnet sind (dies geschieht durch die Spinorthogonalität der Integrationsvariablen). Dadurch werden Wechselwirkungen der Elektronen, die durch „Selbstwechselwirkung“ entstehen ausgelöscht. (Analog zu den „Auslöschungsoperatoren“ der zweiten Quantisierung).

Im weiteren ergeben sich nun zwei Probleme; zum einen sind die Eigenfunktionen, die eine minimale Energie ergeben unbekannt. Zum anderen sind die Eigenfunktionen in ihrer Zahl unendlich und nicht systematisch variierbar. Einen Ansatz zur Lösung dieses Problems bietet das Hartree-Fock-Verfahren. Durch Funktionalvariation der Spinorbitale wird eine Eigenwertgleichung erhalten, die es erlaubt die energiegünstigsten Spinorbitale zu ermitteln. Dazu wird zunächst der Eigenwert einer beliebigen Grundzustandsdeterminante formuliert.

$$E^0 = \sum_{i=1}^{n} \langle \phi_i(1) | \hat{h}_i | \phi_i(1) \rangle + \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \phi_i(1)\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{1,2}} \right| \phi_i(1)\phi_j(2) \right\rangle - \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \phi_i(1)\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{1,2}} \right| \phi_i(2)\phi_j(1) \right\rangle \quad (8)$$

Die Variation der Spinorbitale zur Bestimmung des Minimalwerts der Funktion unter der Randbedingung, dass die Orthonormalität der Spinorbitale erhalten bleibt, führt auf folgende La Grange Funktion:

$$\mathcal{L} = \sum_{i=1}^{n} \langle \phi_i(1) | \hat{h}_i | \phi_i(1) \rangle + \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \phi_i(1)\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{1,2}} \right| \phi_i(1)\phi_j(2) \right\rangle - \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \phi_i(1)\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{1,2}} \right| \phi_i(2)\phi_j(1) \right\rangle$$

$$- \sum_{ij}^{n} \lambda_{ij} \left(\left\langle \phi_i(1) \middle| \phi_j(1) \right\rangle - \delta_{ij} \right) \quad (9)$$

Die Funktionalvariation

$$\delta\mathcal{L} = \sum_{i=1}^{n} \langle \delta\phi_i(1) | \hat{h}_i | \phi_i(1) \rangle + \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \delta\phi_i(1)\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{1,2}} \right| \phi_i(1)\phi_j(2) \right\rangle - \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \delta\phi_i(1)\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{1,2}} \right| \phi_i(2)\phi_j(1) \right\rangle$$

$$- \sum_{ij}^{n} \lambda_{ij} \left(\left\langle \delta\phi_i(1) \middle| \phi_j(1) \right\rangle - \delta_{ij} \right)$$

$$+ \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \phi_i(1)\delta\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{1,2}} \right| \phi_i(1)\phi_j(2) \right\rangle - \sum_{i>j}^{nn} \left\langle \phi_i(1)\delta\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{1,2}} \right| \phi_i(2)\phi_j(1) \right\rangle$$

$$+ \text{Komplex-Konjugiertes} = 0 \quad (10)$$

ergibt nach Zusammenfassen, Ausklammern der Variation und Umstellen

$$\left[\hat{h} + \sum_{j}^{n} \left\langle \phi_j(2) \middle| \frac{1}{r_{1,2}} \middle| \phi_j(2) \right\rangle - \sum_{j}^{n} \left\langle \phi_j(2) \middle| \frac{1}{r_{1,2}}, \hat{P}_{1,2} \middle| \phi_j(2) \right\rangle \right] |\phi_i(1)\rangle = \sum_{j}^{n} \lambda_{ij} \, |\phi_j(2)\rangle \tag{11}$$

(Es empfiehlt sich beim Ausklammern der Variation den Permutationsoperator anzuwenden). Der Ausdruck in den eckigen Klammern ist der nun erhaltene Fockoperator $\hat{f}$, der zur Bestimmung der Spinorbitale mit den kleinsten Eigenwerten dient und über ein Elektron im mittleren Feld aller übrigen Elektronen summiert. λ_{ij} ist der La Grange-Multiplikator, der die Physikalische Interpretation der Orbitalenergien ε hat. Durch unitäre Transformation der „unsortierten“ Spinorbitale erhält man die sogenannten kanonischen Hartree-Fock-Gleichungen.

$$\hat{f}\left|\phi_i(1)\right\rangle = \varepsilon\left|\phi_i(1)\right\rangle \tag{12}$$

Da die Zahl der Spinorbitale, die variiert werden müssen, um an die tiefst mögliche Gesamtenergie zu gelangen unendlich groß ist, werden Basisfunktionen eingeführt, die die Zahl der Funktionen limitieren. Bei der Lösung des nicht linearen Problems müssen allerdings iterative Prozeduren angewendet werden, da der Fockoperator von seinen eigenen Eigenfunktionen abhängig ist. Einführen der Basis

$$\phi = \sum_{i}^{nb} c_i \, |\chi_i\rangle \tag{13}$$

In die kanonischen Hartree-Fock-Gleichungen liefert

$$\sum_{i}^{nb} \hat{f} c_i \, |\chi_i\rangle = \sum_{i}^{nb} \varepsilon_i c_i \, |\chi_i\rangle \qquad \Big| \quad \sum_{j}^{nb} c_j^* \, \langle \chi_j | \tag{14}$$

$$\Leftrightarrow \sum_{ij}^{nb} c_j^* c_i \;\; \langle \chi_j | \hat{f} | \chi_i \rangle = \sum_{ij}^{nb} \varepsilon_i c_j^* c_i \;\; \langle \chi_j | \chi_i \rangle \tag{15}$$

Das bei dieser Vorgehensweise keine zu tiefen Energien erzeugt werden können, garantiert das Variationstheorem. Diese Elemente können in der Matrixschreibweise zu einem nicht linearen Gleichungssystem zusammengefasst werden.

$$\text{FC=SCE} \tag{16}$$

Diese Matrixeigenwertgleichung kann in dem iterativen self consistent field-Verfahren für eine endliche Basis gelöst werden. Das so erhaltene Hartree-Fock-Verfahren beschreibt elektronische

Systeme mit der Energie der Grundzustandsdeterminante. Diese Beschreibung liefert etwa 99% der exakten Energie. Dabei sind die Beiträge der Austausch-Wechselwirkung exakt und lediglich die Coulombterme enthalten noch Korrelationsenergie. Korrelationsenergie ist negativ und besteht nach Definition aus der Differenz aus Grundzustandsenergie und der exakten Energie.

$$E^{corr} = E^{ges} - E^{0} \tag{17}$$

Anschaulich betrachtet enthält die Korrelationsenergie Beiträge, die durch die Besetzung angeregter Zustände zustande kommt. Diese Besetzungen ermöglichen die Vermeidung von elektronischer Repulsion und können durch verschiedene Verfahren beschrieben werden. Ab initio-Methoden basieren dabei auf der Berechnung einer begrenzten Zahl von angeregten Zuständen, die nach unterschiedlichen Verfahren mit der Grundzustandsdeterminante gemischt werden. Dabei können grundsätzlich Verfahren unterschieden werden, die von Anregungen der Grundzustandsdeterminante ausgehen, wie Möller-Plesset, Coupled-Cluster usw. (single reference, post Hartree-Fock) und Verfahren, die mehrere Zustände synchron erzeugen und kombinieren, wie MCSCF, CASSCF (multi reference).

Ein anderer Ansatz zur Gewinnung von Korrelationsenergie wird in der Dichtefunktionaltheorie (DFT) verfolgt. Hier werden empirisch justierte Korrelationsfunktionale eingesetzt, die die sehr aufwendigen ab initio-Methoden zur Gewinnung der Korrelationsenergie ersetzen.

Dichtefunktionaltheorie[52]

Nach dem Theorem von Hohenberg und Kohn wird ein System vollständig durch die Elektronendichte beschrieben. Die Elektronendichte ρ beschreibt dabei die Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines Elektrons in jedem Volumenelement dV. Positionen der Atomkerne sind durch die Löcher in der Dichte gegeben und Potenzialterme, sowie die Kinetische Energie der Elektronen leiten sich aus der Elektronendichte ab. Bei der Orbital-basierten Wellenfunktion handelt es sich zunächst um eine Funktion, die von 4n Variablen abhängt (drei Raumvariablen und eine Spin-Variable für jedes der n Elektronen im System). Die Elektronendichte ist im Gegensatz dazu eine Funktion, die in ihrer Gesamtheit von nur drei Raumvariablen abhängt.

$$\rho(\vec{r}_1) = n \int \dots \int \Psi^* (\vec{r}_{1-n}) \Psi(\vec{r}_{1-n}) d\tau_{2-n} \tag{18}$$

Mit $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = n$

In der orbitalfreien Dichtefunktionaltheorie können die Potentialterme für Coulomb-Wechselwirkung der Elektronen und Elektron-Kern-Wechselwirkungen direkt aus dem Wellenfunktionsbasierten Ansatz übernommen werden.

$$E_{n-e}[\rho] = -\sum_{I=1}^{N} Z_I \int \frac{\rho(\vec{r})}{\overrightarrow{r_{iJ}}} d\vec{r} \tag{19}$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2}\iint \rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)\frac{1}{r_{1,2}}d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \tag{20}$$

Die kinetische Energie und die Austausch-Energie der Elektronen sind jedoch nicht direkt aus der orbitalfreien Elektronendichte zugänglich und müssen durch Näherungen wiedergegeben werden, die nur sehr eingeschränkte Erfolge zulassen.

Da die Funktionale, die die exakte Energie nach dem Hohenberg-Kohn-Theorem wiedergeben nicht bekannt sind, müssen Orbitale eingeführt werden, die die Kinetische Energie der Elektronen (und je nach Ansatz auch die Austauschenergie) zugänglich machen. Diese Wiedereinführung von Orbitalen nennt man die Kohn-Sham-Dichtefunktionaltheorie. Diese Form der Dichtefunktionaltheorie ist die in der Praxis angewendete Grundlage des DFT. Prinzipiell führt die Einführung von Orbitalen in die Dichtefunktionaltheorie zurück zu den Hartree-Fock-Gleichungen und die elektronische Wellenfunktion ist eine Slaterdeterminante.

Den Ansatz der Kohn-Sham-Theorie verdeutlicht folgende Veranschaulichung; betrachtet man folgenden Ausdruck für den Hamiltonoperator der Form

$$\boldsymbol{H_\lambda} = T + \boldsymbol{V}_{ext}(\lambda) + \lambda \boldsymbol{V}_{ee} \tag{21}$$

Mit $0 \leq \lambda \leq 1$. Für $\lambda = 1$ ist V_{ext} = V_{ne} und man hat ein System mit vollständiger elektronischer Wechselwirkung. Für $\lambda = 0$ erhält man ein hypothetische System, in dem die Elektronen nicht wechselwirken. Für alle Werte von λ zwischen null und eins wird V_{ext} so angepasst, dass für jedes λ die gleiche Dichte erhalten wird. Für den Fall $\lambda = 0$ wird die elektronische Wechselwirkung vollständig durch V_{ext} beschrieben und die exakte Lösung der Eigenwertgleichung ist eine Slaterdeterminante.

Das heißt, die Idee hinter der Dichtefunktionaltheorie nach Kohn und Sham ist, einen möglichst großen Teil der Gesamtenergie durch explizite Berechnung zu erzeugen und einen Rest durch Näherungen zu ergänzen.

$$E_{DFT} = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \tag{22}$$

Die Austausch-Korrelationsfunktionale $E_{xc}[\rho]$ enthalten Näherungen, die an high-level ab initio-Methoden justiert werden. Dabei kann der Austausch komplett durch Näherungen ersetzt werden oder durch den exakten Hartree-Fock-Austausch erzeugt werden. In der Praxis stellt sich allerdings das Problem, dass sich Korrelationsfunktionale nicht an den exakten Austausch anpassen lassen. Methoden, die Hartree-Fock-Austausch enthalten werden deshalb mit weiteren Austauschfunktionalen korrigiert und werden als Hybridfunktionale bezeichnet. Das B3LYP-Funktional enthält beispielsweise 20% des Hartree-Fock-Austausch und 80% genäherte Austauschfunktionale.

Ein einfaches Funktional dient zur Beschreibung von Festkörpern mit frei beweglichen Elektronen und geht von einem gleichförmigen Elektronengas aus. Diese Annahme wird auch als lokal density approximation (LDA) bezeichnet.

$$E_{x,LDA} = \int \rho(r)^{\frac{4}{3}} dr \tag{23}$$

Das dazugehörige Austauschfunktional hat keinen analytischen Ausdruck. Diese Beschreibung der Dichte, die davon ausgeht, dass die Dichte eine Funktion ist, die sich räumlich betrachtet nur langsam verändert, eignet sich naturgemäß nicht zur Beschreibung von Molekülen. Da die Dichte in Molekülen eine Funktion ist, die sich schnell verändert, werden hier andere Funktionale benötigt. Ein Ansatz besteht darin, den räumlichen Verlauf der Dichte mit einer ersten oder zweiten Ableitung nach r zu korrigieren. (Ähnliche Korrekturen werden in der Messtechnik eingesetzt um Konturen schärfer zu beschreiben). Die entsprechenden Funktionale bezeichnet man als gradientkorrigiert (GGA

$$E_{xc}^{GGA} = \int f[\rho(r)]\nabla\rho(r)dr \tag{24}$$

Mit $\nabla = \frac{\partial}{\partial r}$

Das Funktional $f[\rho(r)]$ enthält dabei Näherungen, die an Hartree-Fock-Austausch und high-level ab initio-Korrelation justiert sind. Verwandte Methoden sind Hyper-GGA und meta-GGA, die zweite Ableitungen in der Form von ∇^2 oder τ enthalten.

$$\tau = \frac{1}{2}\sum_{i}^{occ} |\nabla\phi_i(r)|^2 \tag{25}$$

τ wird auch als kinetische Energiedichte bezeichnet.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Zielsetzung und Konzeption

Im Rahmen dieser Arbeit wurden unterschiedliche katalytische Konzepte entwickelt. Dazu wurden unterschiedliche mechanistische Untersuchungen durchgeführt, um experimentelle Befunde erklären zu können. Besonders im Bereich der enantioselektiven Katalyse wurden auch quantenchemische Berechnungen für die gezielte Entwicklung von effektiven Systemen mit einbezogen.

3.2. Chiralitätsvermittlung durch axiale Chiralität frei drehbarer Biarylachsen

Bereits im Rahmen der vorausgegangenen Diplomarbeit wurden insgesamt drei neue chirale, modulare Ligandensysteme entwickelt, die durch Ex-Chiralpool-Synthese aus Terpenonen und 2,6-Diphenylpyridin aufgebaut werden konnten. Mit Hilfe dieser neuartigen chiralen Liganden wurden schon in der Diplomarbeit Additionsreaktionen von Diethylzink und Dimethylzink an Benzaldehyd vorgenommen, wobei Ausbeuten im quantitativen Bereich und Enantiomerüberschüsse bis 95% ee erzielt werden konnten (alle weiterführenden Arbeiten erfolgten dann während der Promotion) .

Die Konzeptionierung und die Synthese der der hier untersuchten neuartigen Ligandensysteme erfolgte bereits während der Arbeiten zur Erlangung des Diploms.

Hier wurde das Konzept der bereits bekannten Pyridylfenchole mit dem Konzept der axialen Chiralität verbunden. Die eingebrachte Biarylachse ist frei drehbar und erlaubt formal eine Orientierung im (*P*)- und im (*M*)-Sinn, die zusätzlich zu der chiralen Information der Terpengerüste Enantioselektivität vermitteln soll. Dabei wird die Information der helikalen Struktureinheit durch die chirale Information der Terpeneinheiten ausgerichtet und fixiert, sobald eine Komplexierung durch das katalytisch aktive Alkylzink stattfindet.

Bei der Synthese der drei verschiedenen Liganden wurde vom 2,6-Diphenylpyridin ausgegangen, das zunächst selektiv in einer der 2-Positionen der Phenylreste lithiiert werden musste. Bei dieser bis dahin noch unbekannten Transformation bestanden zwei große Schwierigkeiten. Zum Einen musste verhindert werden, dass das Lithiierungsreagenz, *n*-Butyllithium, nach dem Prinzip der Tschitschibabin-Reaktion an die Pyridineinheit addiert wird und zum Anderen, dass die formal möglichen Mehrfachlithiierungen soweit unterdrückt werden, dass sich der Umfang an Nebenprodukten auf ein tragbares Maß reduzieren lässt. Dies wurde erreicht, indem ein möglichst unpolares Lösemittelgemisch verwendet wurde, so dass die die Deaggregation des *n*-Butyllithium möglichst nur über den Stickstoff des 2,6-Diphenylpyridins erfolgen kann. So konnte das aktivierte Reagenz direkt in die gewünschte Position dirigiert werden, ohne dass Tschitschibabin Reaktionen ablaufen. Das Problem der mehrfachen Metallierungen konnte über die Temperatur und die Äquivalente des Reagenz gelöst werden. Dazu wurde das 2,6-Diphenylpyridin in einem gleichteiligen Gemisch aus Diethylether und *n*-Hexan gelöst und bei 0°C mit 1.2 Äquivalenten *n*-Butyllithium

lithiiert. Anschließend wurden die entsprechenden Terpenone zugesetzt und nach Beendigung der Addition an die metallorganische Spezies durch Umkristallisation isoliert.

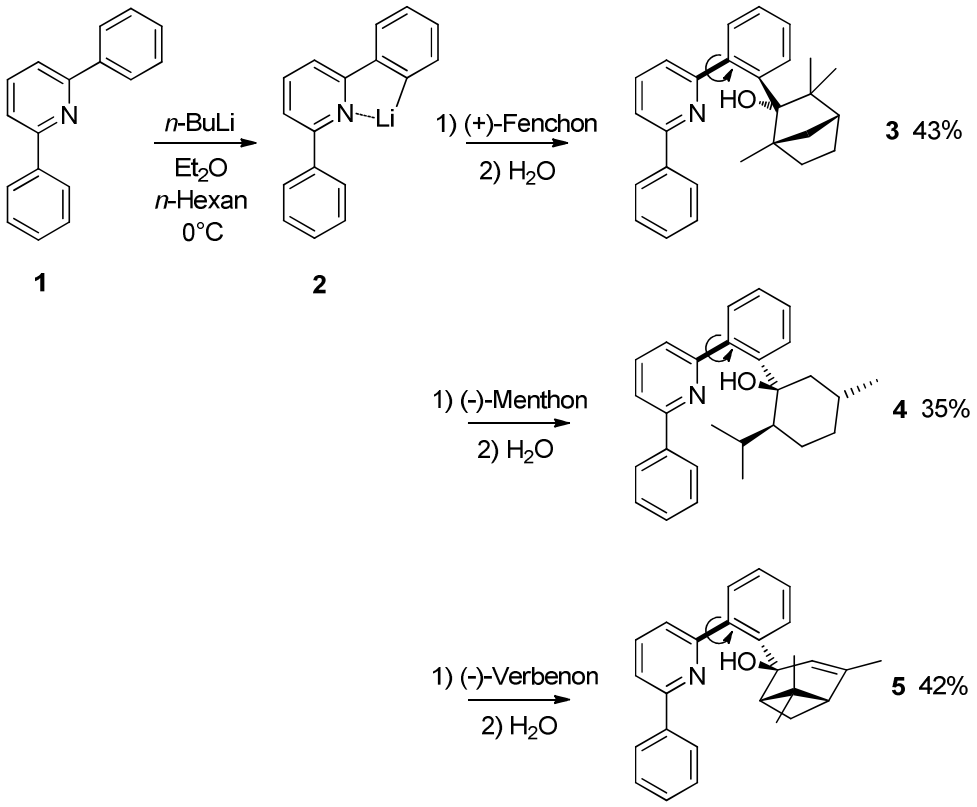


Abbildung 3.1. Synthese der chiralen Pyridylalkohole **3**-**5** mittels neu entwickelter Ortholithiierung und anschließender Addition von Terpenonen (diese Synthese war bereits Bestandteil der voraufgegangenen Diplomarbeit).

Im Weiteren wurden Untersuchungen über die Mechanistischen Details der katalytischen Vorgänge durchgeführt, bei denen vor allem die ungewöhnliche Art der Chiralitätsvermittlung Im Vordergrund stand. Da es sich hier um Liganden-Systeme handelt, die keine fixierte chirale Schraubenachse enthalten, wie von BINOL und anderen Liganden bekannt, sondern um Liganden mit zunächst frei drehbaren chiralen Achsen, wurde hier vor Allem die Ausrichtung der Drehachsen unter *in situ*-Bedingungen untersucht. Mit Hilfe von hochauflösenden 2D-NMR-Experimenten und geeigneten Computermodellen konnte gezeigt werden, dass die chirale Induktion einzig über die Ausrichtung der chiralen Drehachsen erfolgt.

Zusätzlich wurde auch eine weitere Addition von Zinkorganyl an verschiedene Aldehyde durchgeführt, die von grösserer präparativer Bedeutung ist. Dabei handelt es sich um die Addition von Phenylacetylen als Modellsystem für terminale Alkine an die Aldehydfunktion. Auch hier wurden mechanistische Untersuchungen mit Hilfe von 2D-NMR durchgeführt um die experimentellen Befunde zu erklären.

3.2.1 Asymmetrische Addition von Dialkylzink-Reagenzien an die Aldehydfunktion

Die ersten Katalytischen Testreaktionen mit den neu entwickelten Ligandensystemen erfolgten schon im Rahmen der Diplomarbeit. Dazu waren die neuen Liganden **3**-**5** in der Zink-vermittelten Addition von Dimethylzink und der analogen Addition von Diethylzink an Benzaldehyd getestet worden, die zur Bildung homologer 1-Phenylethanole führt.

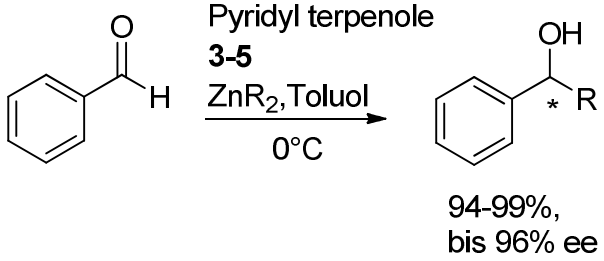


Abbildung 3.2. Addition von Dialkylzinkreagenzien an Benzaldehyd.

In dieser Testreaktion wurden während der Diplomarbeit isolierte Ausbeuten im Bereich von 94%-99% und Enantiomerüberschüsse von bis zu 95% erreicht, die später etwas auf 96% verbessert werden konnten. Die Reaktion wurde in Toluol bei 0°C durchgeführt und wurde nach einer Equilibrierung der vorgeformten katalytisch aktiven Spezies bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Auswirkung dieser Equilibrierung, deren Intention in der Ausrichtung der chiralen Biarylachse bestand, wurde im Rahmen der Promotion noch eingehender untersucht.

Interessant ist dabei die Verteilung der Enantioselektivitäten, die durch den Einsatz der verschiedenen Katalysatoren erreicht werden konnte. Hier ergab sich, dass die Enantioselektivitäten der einzelnen Liganden merklich in der Reihenfolge Verbenol < Menthol < Fenchol zunehmen.

Tabelle3.1. Ergebnisse der Liganden **3**-**5** in der asymmetrischen Addition von Dialkylzinkverbindungen an Benzaldehyd (Ergebnisse aus der Diplomarbeit).

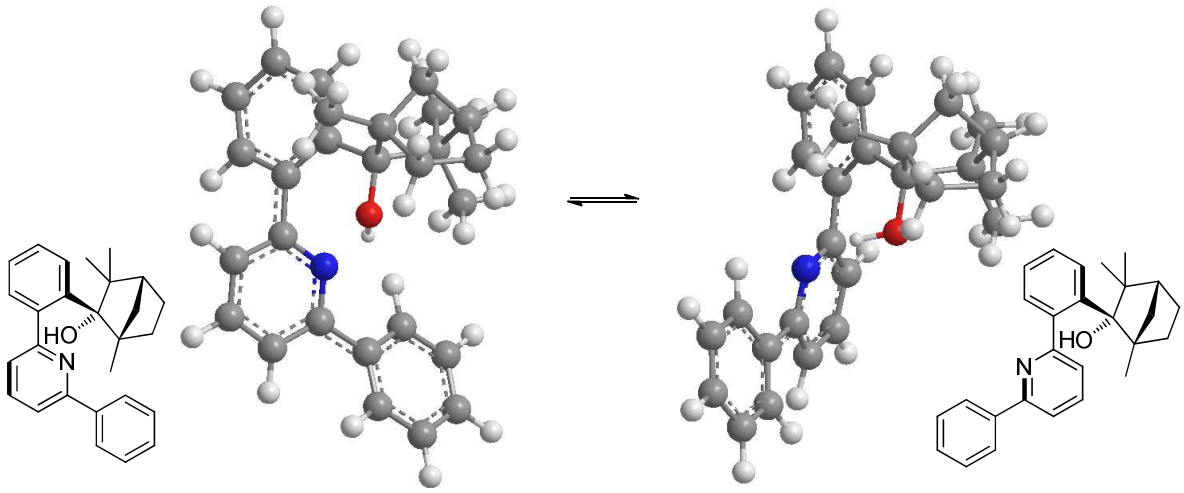
Ligand	Dialkylzink	Ausbeute [%][a]	ee [%][b]	Enantiomer
3	Me_2Zn	99	95	*R*
3	Et_2Zn	95	92	*R*
4	Me_2Zn	99	87	*S*
4	Et_2Zn	94	68	*S*
5	Me_2Zn	97	53	*R*
5	Et_2Zn	99	24	*R*

[a] Isolierte Ausbeute [b] Aus zwei einzelnen Reaktionen gemittelt.

Bei der Addition von Dimethylzink bildete das (+)-Fenchon basierte System dabei das (*R*)-Enantiomer des 1-Phenylethanol in einem Überschuss von 95% ee, das (-)-Menthon basierte System das (*S*)-Enantiomer mit einem Überschuss von 87 % ee und das Verbenon basierte System das (*R*)-

Enantiomer mit einem Überschuss von 53% ee. Bei der Verwendung von Diethylzink als nucleophiles Reagenz wurde das homologe 1-Phenylpropanol mit durchgehend geringeren Enantiomerüberschüssen, aber in vergleichbaren Ausbeuten generiert.

Die darauffolgend im Rahmen der Promotion durchgeführten mechanistischen Untersuchungen zu dieser Katalyse wurden daher unter Verwendung des Fencholderivats **3** zusammen mit Dimethylzink als Nucleophil durchgeführt. Zunächst wurde mit Hilfe von Computermodellen untersucht, welche thermodynamischen Präferenzen in Bezug auf die Ausrichtung der chiralen Biarylachsen in dem Pyridylalkohol **3** vorliegen. Dazu wurden dichtefunktionaltheoretische Berechnungen mit dem BP86-Funktional von Becke und Perdew unter Verwendung des SVP-Basissatz von *Ahlrich* et al. durchgeführt. (Bei dem verwendeten Basisatz handelt es sich um eine Allelektronenbasis in Double Zeta-Qualität, die aus kontrahierten Basisfunktionen aufgebaut ist.)



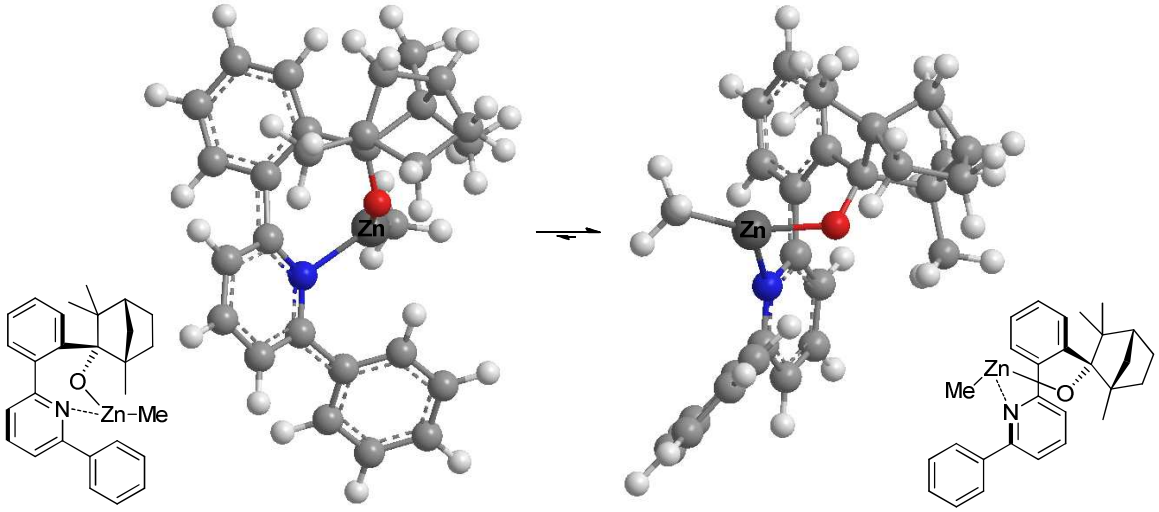
3a (M) E_{rel} = 0.4 kcal/mol

3b (P) E_{rel} = 0.0 kcal/mol

Abbildung 3.3. Relativer Vergleich der Stabilitäten des Fenchonliganden **3** in *minus* (*M*) und *plus* (*P*) - Konformation durch dichtefunktionaltheoretische Berechnungen mit BP86/SVP+ZPE. Die Berechnungen zeigen, dass es keinerlei thermodynamische Präferenz für eines der beiden Konformere gibt.

Die dichtefunktionaltheoretischen Berechnungen zeigen, dass zwischen den beiden möglichen konformellen Ausrichtungen der chiralen Biarylachse ein vernachlässigbarer Energieunterschied von 0.4 Kcal/mol besteht. Damit erscheint eine Steuerung der chiralen Induktion über die axiale Chiralität des Katalysators zunächst unwahrscheinlich, da sich eine dominierende Konformation unter diesen Umständen nicht einstellen wird. Die Geometrien zeigen zwar beide eine Tendenz zur Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen Hydroxylfunktion und Pyridinstickstoff, jedoch scheint dadurch keine selektive Stabilisierung einer der Konformere möglich zu sein. Eine Röntgenstrukturanalyse zeigt den Liganden zwar in *plus*-Konformation, wie eine geringe Tendenz, die sich in den berechneten Gasphasenenergien andeutet, allerdings zeigen zusätzlich durchgeführte 2D-NMR-Untersuchungen, dass in Lösung ein Zustand angeregter Rotation um die Biarylachse einstellt.

Eine weitere Untersuchung mit dichtefunktionaltheoretischen Berechnungen zur axialen Chiralität wurde anschließend für den katalytisch aktiven Methylzinkkomplex durchgeführt, der *in situ* aus dem Ligand **3** und Dimethylzink gebildet wird. Diese ebenfalls in der Gasphase durchgeführten Berechnungen wurden unter Verwendung derselben Methode und Basisatz vorgenommen und führten zu dem Ergebnis, dass hier eine deutliche Bevorzugung eines Konformers des katalytisch aktiven Zinkalkoxid vorherrscht.



6a (M) E_{rel} = 5.2 kcal/mol

6b (P) E_{rel} = 0.0 kcal/mol

Abbildung 3.4. Vergleich der relativen Energien des katalytisch aktiven Methyl- Zinkalkoxid in der *minus* -und *plus*-Konformation der chiralen Biarylachse. Die Vorzugslose Ausrichtung der chiralen Biarylachse des freien Liganden **3** bekommt eine deutliche thermodynamische Vorzugsrichtung, wenn die Komplexierung von Zink stattgefunden hat. BP86/SVP+ZPE.

Diese dichtefunktionaltheoretischen Berechnungen zeigen deutlich, dass ein signifikanter thermodynamischer Unterschied in den Energien der axial chiralen Konformationen des Katalysators **6** besteht. Die (*P*)-Konformation ist um 5.2 kcal stabiler als die entsprechende (*M*)-Konformation des Zinkkomplexes. Statistisch argumentiert würde das bedeuten, dass die (*P*)-Konformation etwa $2x10^3$ mal häufiger vorliegt als die entsprechende (*M*)-Konformation. Hier zeigt sich, dass die frei drehbare Biarylachse des Liganden **3** erst dann eine treibende Kraft erfährt eine dominierende Konformation einzunehmen, wenn das Proton der Hydroxylfunktion durch ein Zinkkation ersetzt wird. Der Grund für diese unterschiedlichen energetischen Differenzierungen liegt offenbar in den unterschiedlichen Ionenradien von Wasserstoff und Zink, die zu unterschiedlich starken sterischen Wechselwirkungen innerhalb der Komplexe führen.

Weitere, analytische Beweise für diese angenommene axiale Chiralität liefern hochauflösende 2D-NMR-Experimente, die unter *in situ*-Bedingungen mit Hilfe eines 600MHz-Spektrometers vorgenommen wurden. Zuerst erfolgte eine Untersuchung der axialen Chiralität des freien (+)-Fenchon basierten Liganden ohne dass ein Metall komplexiert wurde. Um die experimentellen

Bedingungen, unter denen auch die katalytischen Reaktionen stattfanden zu simulieren, wurden die NMR-Experimente bei 0°C in deuteriertem Toluol vorgenommen. Zunächst wurden korrelationsspektren aufgenommen und die Signale der Protonen zugeordnet. Dies geschah mit Hilfe von N,H-korrelierten, H,H-korrelierten und C,H-korrelierten Messungen. Da anschließend die axiale Konformation des Arylsystems bestimmt werden sollte, war es besonders wichtig, die Protonen der Pyridyleinheit genau zuordnen zu können. Dazu wurden die N,H-korrelierten Spektren herangezogen, die über ^{3}J-Korrelationen Aufschluss über die Position der ortho-ständigen Protonen am Pyridinring geben.

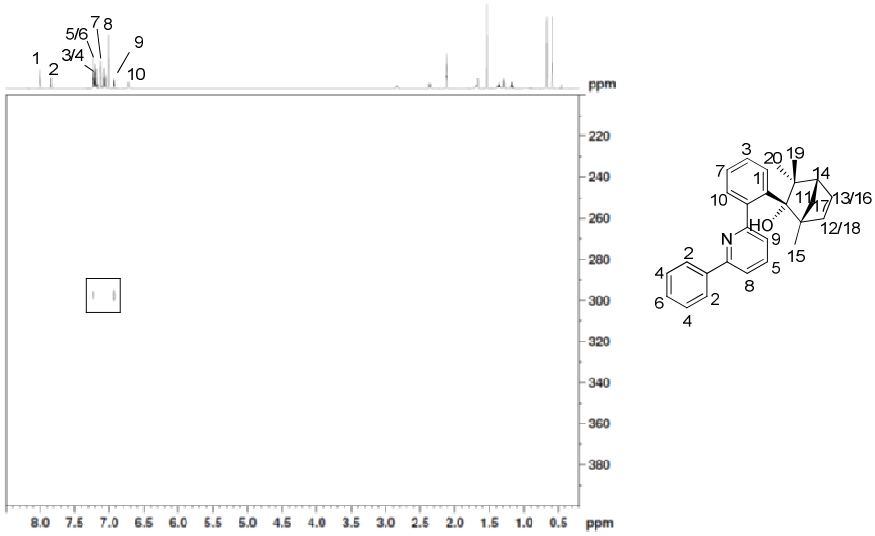


Abbildung 3.5. HNHMQC-Spektrum von Ligand **3** in Toluol-d8 bei 0°C mit Stickstoff auf der senkrechten und Protonen auf der waagerechten Achse. Die cross-peaks zeigen eine ^{3}J-Korrelation zu den Protonen 8 und 9, sowie eine schwache ^{4}J-Korrelation zu dem Proton 5.

Anschließend konnten die Signale aus der H,H-Korrelation spezifischen Wechselwirkungen zugeordnet werden.

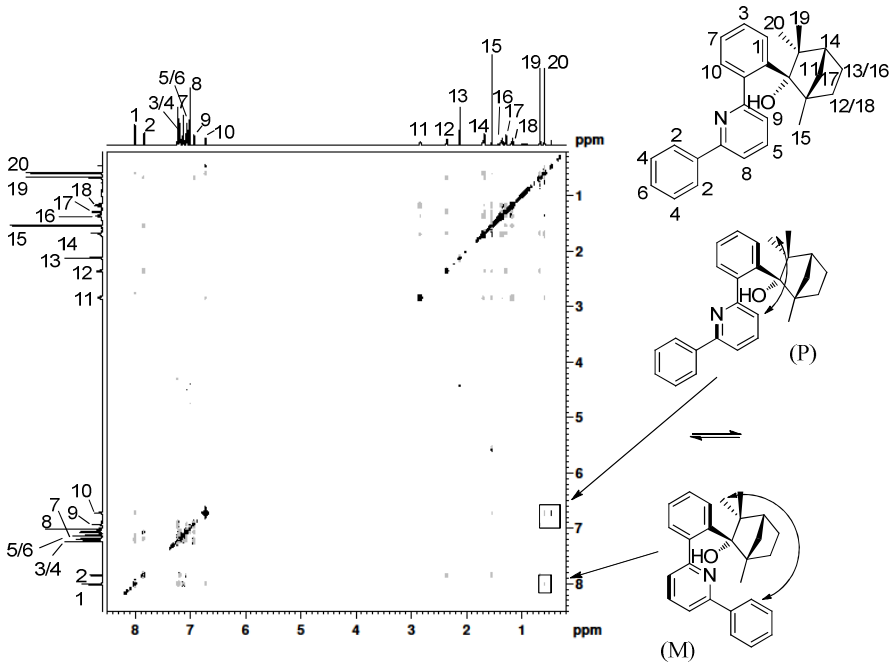


Abbildung 3.6. H,H-NOESY-Spektrum des Liganden **3** in Toluol-d8 bei 0°C. Es zeigen sich NOE-Kontakte einzelner Gruppen, die sowohl charakteristisch für eine *plus*-Konformation als auch für eine vorliegende *minus*-Konformation des freien Liganden sind. Die entscheidenden Positionen der Pyridyl-Protonen wurde mit Hilfe von N,H-korrelierten Experimenten bestimmt. (600MHz, t_{mix}=700ms).

Das H,H-korrelierte Nuclear-Overhauser Spektrum in Abbildung 3.6. zeigt Wechselwirkungen von Protonen, die für die beiden möglichen Konformationen der chiralen Biarylachse charakteristisch sind. Es kommt zu NOE-Kontakten (Abstand der Protonen ca. bis 3 Å) zwischen den Protonen 20 und 9 und 20 und 2. Aus entsprechenden dreidimensionalen berechneten Strukturen und der Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **3** konnte ermittelt werden, dass der Kontakt zwischen den Protonen 20 und 9 bei einer Ausrichtung der chiralen Drehachse im (*P*)-Sinn auftritt. Der NOE-Kontakt zwischen den Protonen 20 und 2 (Abb. 3.6.) ist hingegen nur bei einer Ausrichtung der chiralen Drehachse im (*M*)-Sinn anzunehmen. Da das Spektrum beide Charakteristischen Signale gleichzeitig aufweist, aber nur eine Spezies mit einem einheitlichen Signalsatz zeigt, ist davon auszugehen, dass bei 0°C bereits ein zeitlich nicht auflösbarer Anregungszustand der Rotation um die chirale Biarylachse vorliegt. Diese spektroskopischen Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung zu den dichtefunktionaltheoretischen Berechnungen, die nur sehr minimale Stabilitätsunterschiede für die beiden möglichen konformationen vorhergesagt haben.

Im Folgenden wurden analoge Untersuchungen unter *in situ*-Bedingungen zu der axialen Chiralität des Methylzinkkomplex **6** durchgeführt. Diese Arbeiten erforderten die Präparation und die Messung der Proben unter Schutzgasatmosphäre. Dazu wurde mit Hilfe spezieller Schlenck-Technik unter Argonatmosphäre eine definierte Menge des Liganden **3** in 0.4 ml absolutem Toluol-d8 gelöst und drei Äquivalente des pyrophoren Dimethylzink in Toluol zugegeben. Die so präparierten Probenröhrchen wurden im Argon-Gegenstrom verschlossen und erst unmittelbar vor den

Messungen an die Luft der Umgebung entnommen. Alle Messungen wurden an einem 600MHz-Spektrometer durchgeführt.

Zuordnungen der charakteristischen Signale erfolgten, wie zuvor, durch entsprechende N,H-korrelierte, H,H- und C,H-korrelierte Messungen.

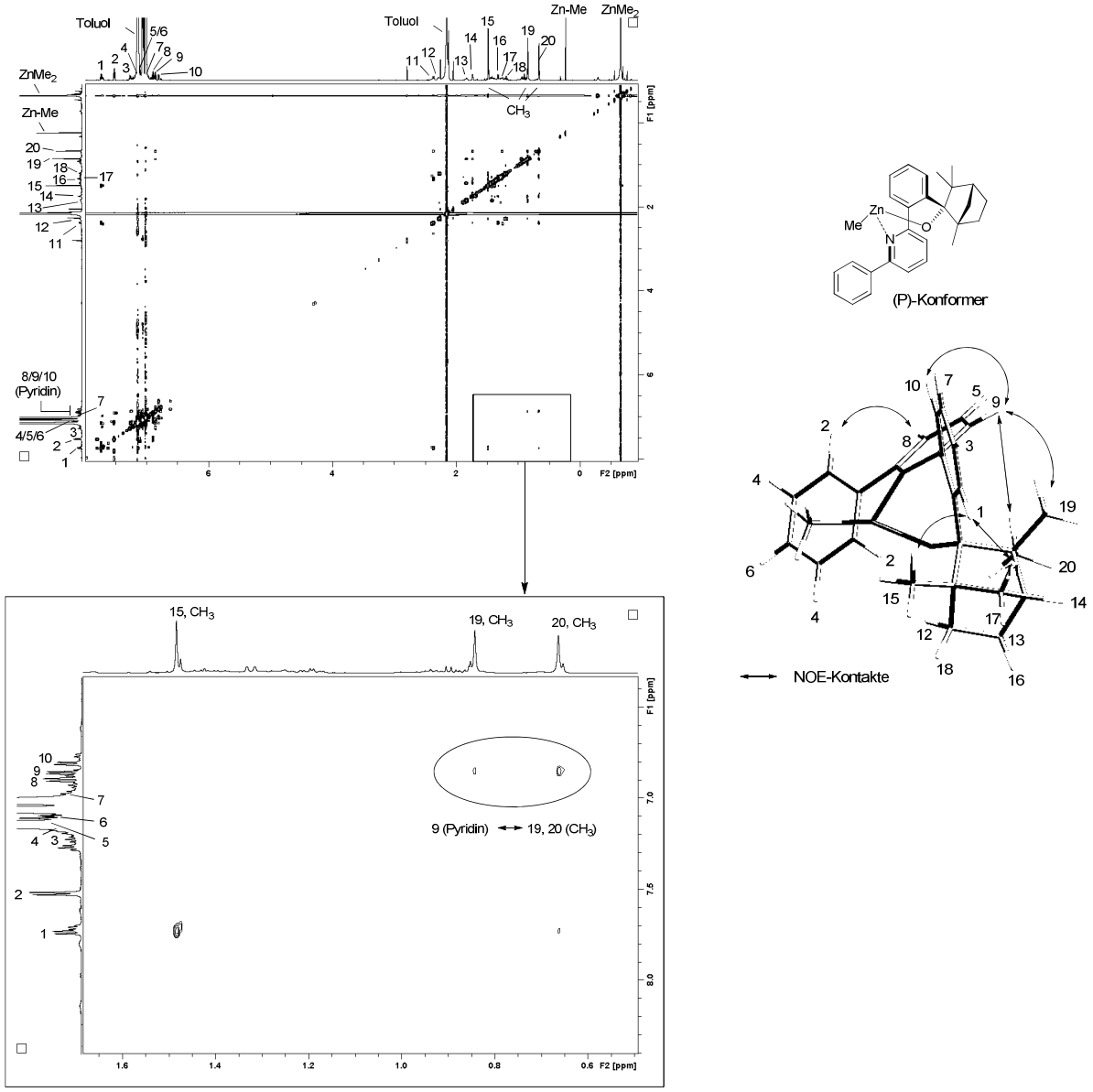


Abbildung 3.7. *In situ*-H,H-NOESY-Spektrum des Zinkkomplex **6** in Toluol-d8 bei 0°C mit Ausschnittsvergrößerung. Die Charakteristischen NOE-Kontakte zeigen deutlich, dass hier eine Ausrichtung der Chiralen Biarylachse nach *plus* vorliegt. Die entscheidenden Positionen der Pyridyl-Protonen wurde mit Hilfe von N,H-korrelierten Experimenten bestimmt. (600MHz, t_{mix}=700ms).

Das Spektrum in Abb. 3.7 zeigt den *in situ* vorliegenden Methylzinkkomplex **6** neben überschüssigem Dimethylzink und Toluol aus der Dimethylzink-Lösung. Der vergrößerte Ausschnitt lässt deutlich die charakteristischen NOE-Kontakte zwischen den Protonen 19 und 20 mit dem Proton 9 aus dem Pyridinring erkennen, die eindeutig für das Vorliegen einer chiralen Biarylachse in (*P*)-Orientierung im

Komplex **6** sprechen. Wechselwirkungen von Protonen im NOE, die für das Vorhandensein von Anteilen in (*M*)-Konformation sprechen würden lassen sich nicht erkennen. Signale zwischen den Protonen 19 und 20 mit Proton 2 oder Proton 15 mit 9 treten unter den Katalysebedingungen auch in geringer Intensität nicht auf.

Somit konnte gezeigt werden, dass die durch die dichtefunktionaltheoretischen Berechnungen vorhergesagte Justierung der chiralen Biarylachse zugunsten einer deutlich dominierenden Konformation unter *in situ*-Bedingungen tatsächlich eintritt. Es kann also konstatiert werden, dass das wichtigste chirale Element dieses Ligandensystems erst mit der Komplexierung des katalytisch aktiven Metalls eine chirale Information erhält, die auf die Produkte der stattfindenden katalytischen Prozesse übertragen werden kann.

Das gerade für die chirale Induktion bei den katalytischen Vorgängen in der untersuchten Addition von Dimethylzink an Benzaldehyd die axiale Chiralität verantwortlich ist, während die chirale Information aus dem (+)-Fenchangerüst eine deutlich untergeordnete Rolle spielt, konnte durch weitere dichtefunktionaltheoretische Berechnungen gezeigt werden.

Wie durch Zahlreiche Vorarbeiten[7] belegt ist, verläuft der Mechanismus der Addition von Alkylzinkreagenzien an Carbonylfunktionen von Aldehyden über einen zweikernigen Übergangszustand, der zwei Zinkatome enthält.

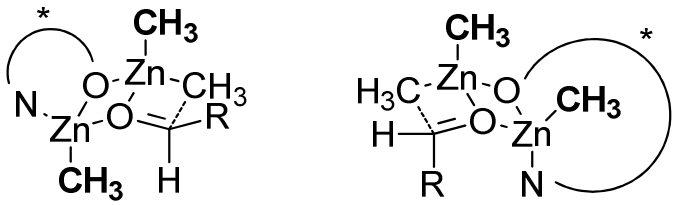


Abbildung 3.8. Allgemeine Form der zwei möglichen Faltblattstruktur-förmigen Übergangszustände der Zinkalkoxid-katalysierten Addition von Dimethylzink an Aldehyde. Es werden Strukturen unterschieden, bei denen beide passiven Methylgruppen (fett) auf entgegengesetzten Ebenen des Rings stehen (*anti*) oder in die gleiche Richtung ragen (*syn*).[7]

Eine besondere Bedeutung in Bezug auf die Stabilität von unterscheidbaren Übergangszuständen innerhalb dieser Reaktion kommt den Zink gebundenen Alkylgruppen zu, die nicht auf die Aldehydfunktion übertragen werden (Abb.3.8). Im Normalfall sind *anti*-angeordnete Strukturen energetisch günstiger als die entsprechenden *syn*-Anordnungen. Für die Beschreibung der Enantioselektivität der hier untersuchten Katalyse müssen alle formal unterscheidbaren Übergangszustände berechnet werden, um die entscheidenden Zustände identifizieren zu können. Durch (*P*)- und (*M*)-Konformationen der chiralen Drehachse im Rückgrat des Liganden und die unterscheidbaren pro-(*R*) und pro-(*S*)-Zustände, ergeben sich insgesamt acht Strukturen, von denen vier in der *syn*- und vier in der *anti*-Form vorliegen.

Die entsprechenden Berechnungen wurden unter Verwendung des BP86-Funktionals in Kombination mit der SVP-Basis von *Ahlrich* et al. vorgenommen.[53]

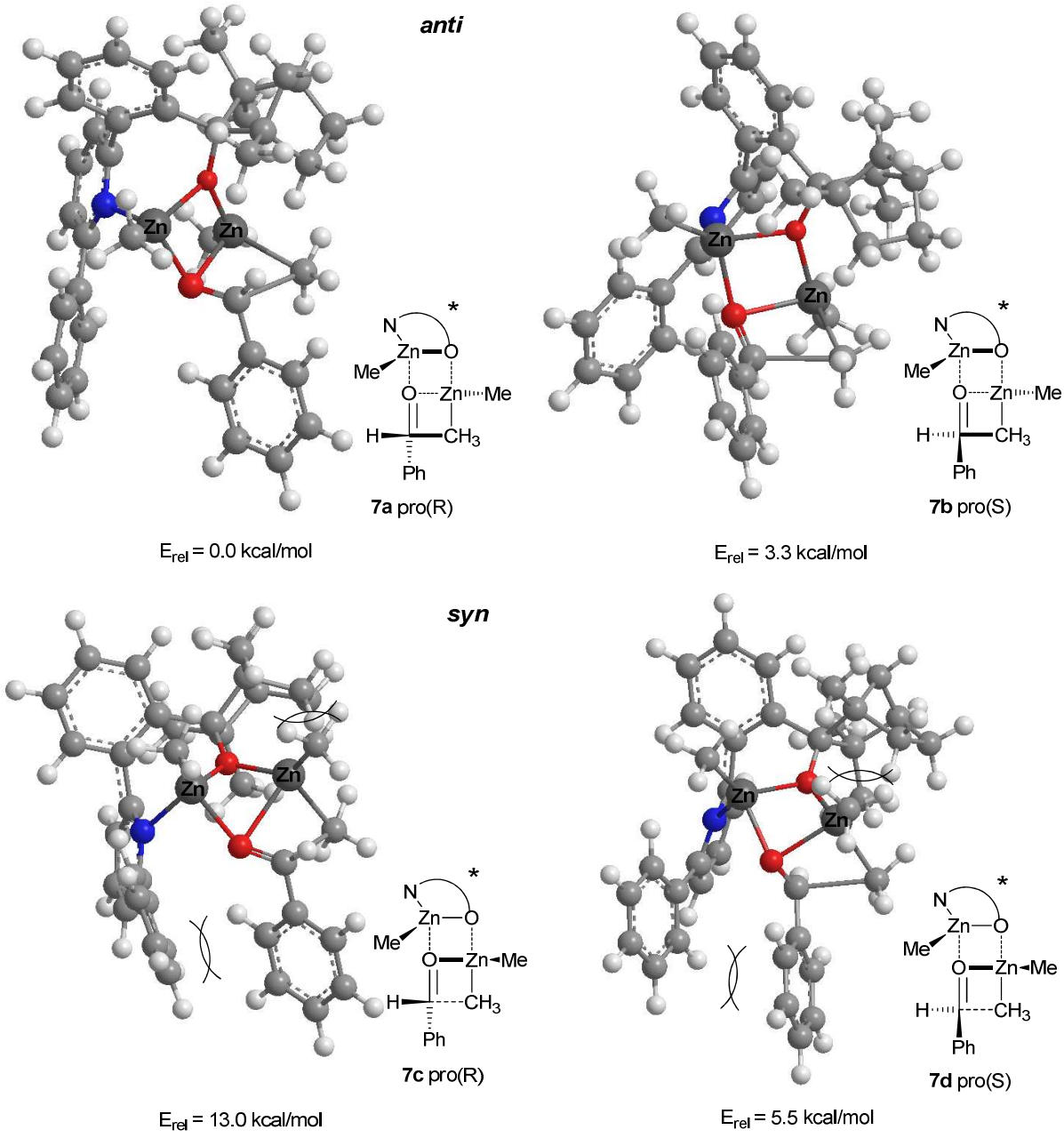


Abbildung 3.9. Die vier Enatiotopen Übergangszustände **7a**-**d** der durch den Methylzinkkomplex **6** Katalysierten Addition von Dimethylzink an Benzaldehyd mit Ausrichtung der chiralen Biarylachse im (*P*)-Sinn. Der *syn*-pro (*R*)-Übergangszustand **7a** dominiert deutlich mit 3.3 kcal/mol. Dieses Ergebnis steht im deutlichen Einklang mit der experimentell gefundenen Enantioselektivität von 96%ee mit einer bevorzugten Bildung des (*R*)-Enantiomers. BP86/SVP+ZPE.

In Abbildung 3.9 sind die dichtefunktionaltheoretisch berechneten Geometrien der vier enantiotopen Übergangszustände mit chiraler Biarylachse in (*P*)-Orientierung in allen *syn*- und *anti*-Formen gezeigt. Unter den vier Übergangszuständen, deren axiale Ausrichtung der experimentell nachgewiesenen (*P*)-Orientierung entspricht, gibt es einen, **7a**, der energetisch um 3.3 kcal/mol günstiger ist als die Übrigen **7b**-**c**. Ein Energieunterschied in dieser Größenordnung bedeutet bereits, dass bei Raumtemperatur ca. 99% des Umsatzes über diese Aktivierungsbarriere niedrigster Energie ablaufen. An den relativen Energien lässt sich so eine deutliche Enantioselektivität zu Gunsten des (*R*)-konfigurierten Additionsprodukt von Dimethylzink an Benzaldehyd vorhersagen. Diese Vorhersage lässt sich voll durch die experimentell durchgeführte Addition von Dimethylzink an Benzaldehyd bestätigen. Die durch den axial chiralen Zinkkomplex **6** Katalysierte Additionsreaktion liefert die entsprechenden 1-Phenylethanole in einer hohen Enantioselektivität von bis zu 96% ee. Auch die absolute Konfiguration des gebildeten Produkts stimmt mit der durch die Berechnungen prognostizierten Konfiguration überein. Da der energieniedrigste Übergangszustand pro (*R*) konfiguriert ist, lässt sich für die Produktverteilung eine (*R*)-Konfiguration annehmen, die bei weitem Überwiegt. Tatsächlich besitzt das in der Katalyse gebildete 1-Phenylethanol zu 98% (*R*)-Konfiguration.

Für die stereochemische Wirksamkeit der chiralen Induktion können insgesamt drei Wesentliche Gründe herausgestellt werden. Geht man von dem zweitgünstigsten Übergangszustand **7b** (pro (*S*)aus, der am stärksten mit **7a** konkurriert stellt man beim Betrachten der in Abbildung 3.9 gezeigten Geometrie fest, dass der Faltblatt-förmige 6-Ring, in dem sich die Zinkatome und die Reaktanden befinden, ein ungünstigeres Substitutionsmuster aufweist. Der zum Benzaldehyd gehörige Benzolring steht in der Struktur **7b** in einer endo-Position, die eine Wechselwirkung mit der Zink-ständigen Methylgruppe des Katalysators bewirkt. Deutlicher zeigt sich die Wirkung des Ligandendesigns, vor allem der axialen Chiralität beim Betrachten des pro (*S*)-Übergangszustandes **7d** (Abbildung 3.9). Hier wird das 6-gliedrige Ensemble aus Zinkatomen und Reaktanden zwischen dem Pyridyl-ständigen Phenylring, der die chirale Information der Biarylachse auf die Umgebung überträgt und einer Methylgruppe des (+)-Fenchan-Gerüsts „eingequetscht“. Das liegt daran, dass die passive Methylgruppe des beteiligten Dimethylzink in der *syn*-Position mehr Raum für die Ausbildung der 6-gliedrigen Faltblattstruktur beansprucht als in der *anti*-Position, wie in **7a** der Fall. So kommt eine relative Energie von 5.5 kcal/mol der ansonsten weitgehend spannungsfreien Struktur zu Stande. Dieselben Auswirkungen der Ligandenstruktur finden sich auch beim pro (*R*)-Übergangszustand **7c**. Auch hier wird die aus Zinkatomen und Substraten gebildete *syn*-Faltblattstruktur zwischen Fenchan-Gerüst und Arylrest eingedrückt, worin eine Übertragung der chiralen Information aus der axialen Chiralität zu sehen ist.

Zur chiralen Induktion, die bei der hier untersuchten Additionsreaktion auftritt lässt sich also zusammenfassend sagen, dass vor allem die Destabilisierung des *syn*-angeordneten Übergangszustands **7d** (pro(*S*)) relativ zu dem *anti*-angeordneten Übergangszustand **7a** (pro(*R*)) von entscheidender Bedeutung ist. Der *anti*-angeordnete Übergangszustand **7b** (pro (*S*)) ist durch die *endo-axiale* Position des Phenylrests aus dem Benzaldehyd-Gerüst von seiner grundsätzlichen Anlage her bereits als ungünstig einzustufen.

Eine Untersuchung der Enantioselektivität des Katalysators **6** mit (*M*)-gerichteter axialer Chiralität bleibt aus experimenteller Sicht eine weitgehend hypothetische Fragestellung, da sich das entsprechende System nicht in (*M*)-Konformation fixieren lässt und beteiligte Übergangszustände keine messbare Lebensdauer besitzen. Daher erwies sich als einzige Möglichkeit einen direkten

Bezug zwischen Enantioselektivität und axialer Chiralität herzustellen die Berechnung der Enantiotopen Übergangszustände mit Ausrichtung der chiralen Biarylachse im (*M*)-Sinn.

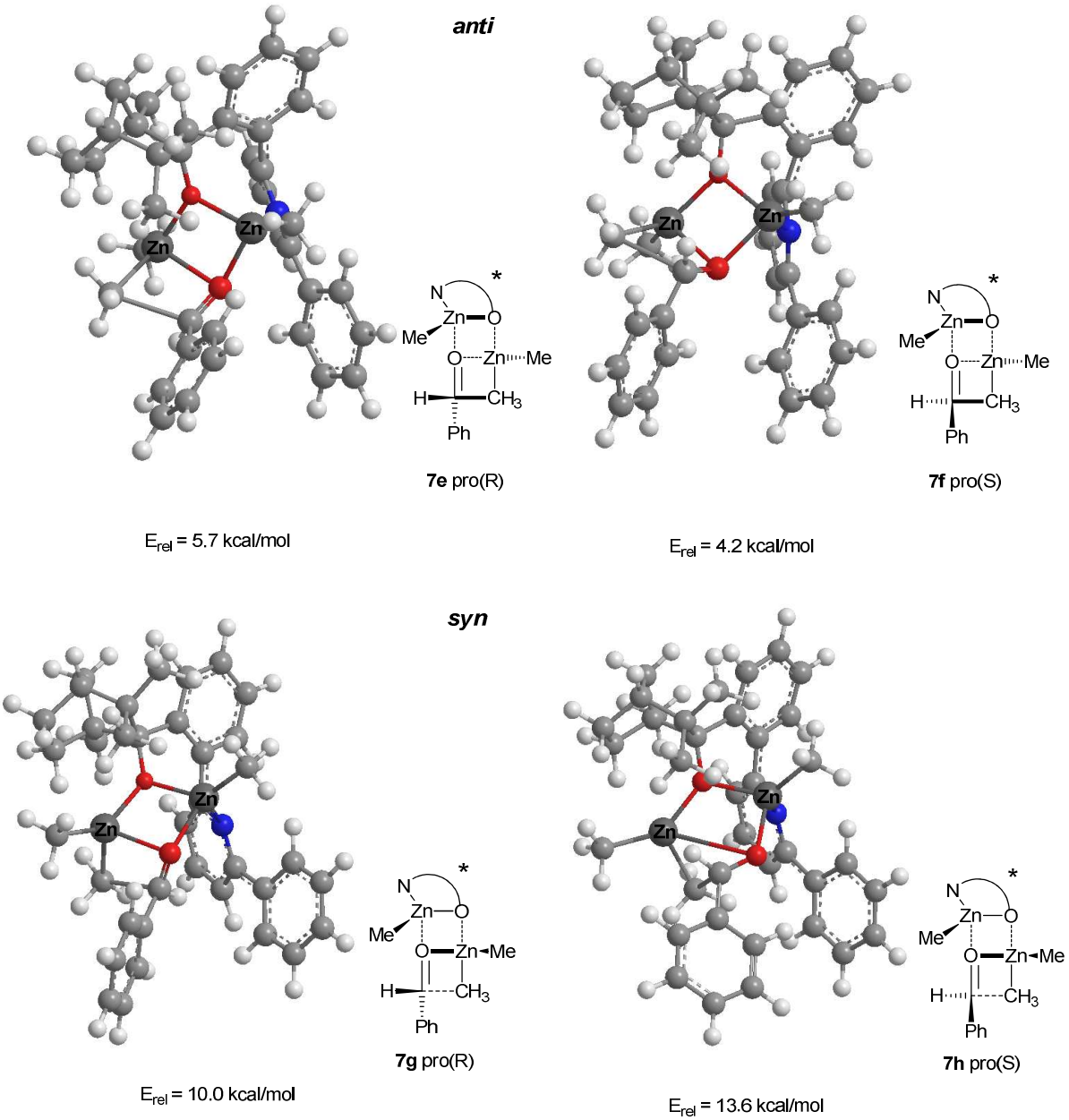


Abbildung 3.10. Die Enantiotopen Übergangszustände der durch den Katalysator **6** vermittelten Addition von Dimethylzink an Benzaldehyd mit chiraler Biarylachse in hypothetischer (*M*)-Konformation. Der Vergleich der relativen Energien zeigt, dass hier im Gegensatz zu den experimentell vorliegenden Bedingungen mit (*P*)-orientiertem Katalysator das (S)-Enantiomer gebildet würde. (Relative Energien bezogen auf **7a**, Abbildung 3.9). BP86/SVP+ZPE.

In Abbildung 3.10 sind die hypothetischen Übergangszustände **7e**-**h** dargestellt, die sich von den Übergangszuständen **7a**-**d** durch die Ausrichtung der chiralen Biarylachse in der (*M*)-Konformation unterscheiden. Da die relativen Energien auf den niedrigsten Zustand in der (*P*)-Konformation (Abbildung 3.9) bezogen sind, lässt sich schnell erkennen, dass die Übergangszustände **7e**-**h** nicht an der Produktverteilung mitwirken. Der energiegünstigste Übergangszustand in (*M*)-Konformation liegt 4.2 kcal/mol über dem niedrigsten in (*P*)-Konformation und damit energetisch über beiden, die an der Entstehung von (*R*)- und (*S*)-konfigurierten Produkten beteiligt sind. Interessant ist vor Allem, dass der energetisch günstigste Übergangszustand mit (*M*)-orientierter Biarylachse, **7f**, eine pro (*S*)-Konfiguration besitzt. Das bedeutet, dass der katalytisch aktive Methylzinkkomplex **6** mit einer (*M*)-Biarylachse in der Addition von Dimethylzink an Benzaldehyd eine Produktverteilung generieren würde, in der hauptsächlich das (S)-1-Phenylethanol vorliegen würde. Darin liegt ein eindeutiger Beweis, dass im Rahmen der Toleranzen des Computermodells einzig die axiale Chiralität der frei drehbaren Biarylachse für die chirale Induktion bei der Produktbildung verantwortlich ist.

Tabelle 3.2. Übersicht über die relativen Energien der berechneten enantiotopen Übergangszustände **7a**-**h** mit BP86/SVP+ZPE. Die energetische Begünstigung des pro (*R*)-Übergangszustands **7a** spiegelt deutlich die im Experiment gefundene Enantioselektivität wieder. Der Katalysator in axialer (*M*)-Konformation würde das komplementäre (S)-Enantiomer des Produkts bilden.

Biarylachse	Übergangsstruktur	Konfiguration	E_{rel} [kcal/mol]	vi [cm^{-1}]
(***P***)	**7a**	*anti*, pro(*R*)	0.0	225
(***P***)	**7b**	*anti*, pro(*S*)	3.3	239
(***P***)	**7c**	*syn*, pro(*R*)	13.0	271
(***P***)	**7d**	*syn*, pro(*S*)	5.5	239
(***M***)	**7e**	*anti*, pro(*R*)	5.7	239
(***M***)	**7f**	*anti*, pro(*S*)	4.2	227
(***M***)	**7g**	*syn*, pro(*R*)	10.0	235
(***M***)	**7h**	*syn*, pro(*S*)	13.6	261

Eine Untersuchung, die ebenfalls in engem Bezug zu der Kontrolle der Enantioselektivität durch die axiale Chiralität der Biarylachse steht, bestand darin, dass der Katalysator vor dem Einsatz in der Katalyse über unterschiedliche Zeiträume equilibriert wurde, um dann die Auswirkungen auf die Enantioselektivität zu bestimmen. Dazu wurde der Ligand **3** , wie unter den regulären Katalyse-Bedingungen, in Toluol gelöst, mit den zur Reaktion nötigen Äquivalenten Dimethylzink versetzt und dann über definierte Zeitspannen bei Raumtemperatur temperiert. Danach wurde auf eine Reaktionstemperatur von -20°C gekühlt und die Katalyse nacheiner zweitägigen Reaktionszeit nach der gängigen Prozedur aufgearbeitet und ausgewertet (die genaue Prozedur zur katalytischen Additionsreaktion ist im Experimentellen Teil beschrieben).

Im Ergebnis (Abbildung 3.11) zeigt sich, dass die Enantioselektivitäten im Bereich einer kürzeren Equilibrierung von 0 bis 15 Minuten deutlich fluktuieren. Stabile, reproduzierbare Enantiomerüberschüsse werden erst nach einer Equlibrierung bei Raumtemperatur über 30 Minuten erhalten. Allerdings wurden die experimentellen Bedingungen hier so gewählt, dass eine Equilibrierung während der Reaktionszeit mit dem Substrat weitgehend durch die Temperierung

eingeschränkt sein dürfte (anders währen die Fluktuationen der ee-Werte unter diesen Bedingungen nicht zu erklären). Deshalb sollte die Aussagekraft dieser Werte für die optimierten Katalysebedingungen nicht überschätzt werden.

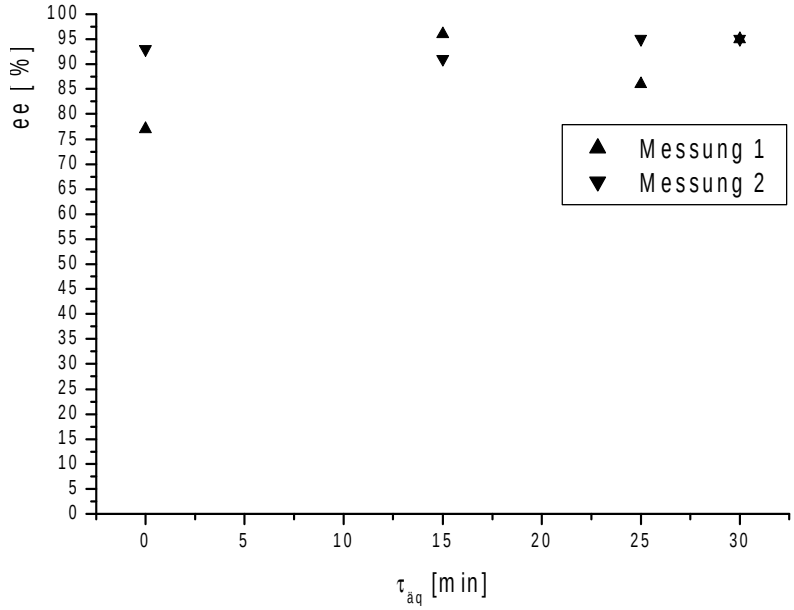


Abbildung 3.11. Verlauf der Enantioselektivität der bei -20°C durchgeführten Addition von Dimethylzink an Benzaldehyd, katalysiert durch Komplex **6**, in Abhängigkeit der Dauer der vorherigen Equilibrierung des Katalysators bei Raumtemperatur. Es zeigen sich deutliche Fluktuationen der ee-Werte bei kürzerer Temperierung.

In Abbildung 3.11 erscheinen Abweichungen der ee-Werte von den 96% ee, die nach dem optimierten Katalyseprotokoll erreicht werden. Diese fluktuationsartig auftretenden Einbrüche der Enantioselektivität im Bereich kürzerer Equilibrierung des Katalysators können nur durch die Ausrichtung der chiralen Biarylachse erklärt werden, da das Substrat der Katalyse (Benzaldehyd) zum Zeitpunkt der Equilibrierung noch nicht anwesend ist. Das heißt also, dass die Rotation der chiralen Biarylachse im Zink-Komplex einer gewissen kinetischen Hemmung unterliegt, die keine sofortige Einstellung des in Abbildung 3.4 gezeigten Gleichgewichts erlaubt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit der Chiralen Induktion durch frei drehbare chirale Biarylachsen ein neuartiges stereochemisches Instrument geschaffen wurde. In den Vorarbeiten während der Diplomarbeit konnten damit nahezu quantitative Umsätze und Enantiomerüberschüsse bis zu 95% erreicht werden. Mit Hilfe von 2D-NMR-Experimenten und dichtefunktionaltheoretischen Berechnungen konnte nun gezeigt werden, dass der Ligand **3** ohne die Komplexierung eines Metallions eine frei drehbare chirale Biarylachse besitzt. Darin unterscheidet sich dieses System deutlich von BINOL, BINAP usw. deren axiale Chiralität durch das Rückgrat des Liganden fixiert ist. 2D-NMR-Experimente und theoretische Berechnungen konnten des Weiteren zeigen, dass eine Komplexierung von Methylzink eine vollständige Fixierung der chiralen Drehachse in (*P*)-Orientierung bewirkt. Der Mechanismus der chiralen Induktion wurde mit dichtefunktionaltheoretischen Berechnungen analysiert, die ergaben, dass die Enantioselektivität einzig durch die axiale Chiralität

des Zink-Komplex vermittelt wird. Weitere experimentelle Tests ergaben, dass die Enantioselektivität auch von den Reaktionsbedingungen, die nur die Vorformung des Katalystors beeinflussen, abhängt.

3.2.2. Asymmetrische Alkinylierung von Aldehyden

Die in 3.1 und 3.2.1 beschriebenen Zinkkatalysatoren wurden neben der Addition von Dimethylzink an Benzaldehyd auch in anderen Zinkkatalysen getestet. Eine Stoffklasse von hohem präparativem Interesse sind die über die Addition von Zinkacetyliden an Carbonylverbindungen zugänglichen Propargylalkohole. Diese Verbindungen haben besonders bei der Synthese von pharmakologischen Wirkstoffen eine weitreichende Bedeutung als buildingblocks erreicht und werden häufig in enantiomerenangereicherter Form benötigt.[8]

Bei der hier durchgeführten Alkinylierung von prochiralen Aldehyden wird zunächst *in situ* der katalytisch aktive Zinkkomplex aus dem chiralen Aminoalkohol als Liganden und einem Dialkylzink hergestellt. Im Folgenden wird dann ein terminales Alkin zugegeben, so dass sich ein nucleophiles Zinkacetylid bildet, das sich gegenüber Carbonylen inhärent passiv verhält. Als letzte Komponente wird dann der Aldehyd zugegeben, so dass der Acetylid-Terminus durch Lewissäure/Lewisbase vermittelte Reaktion auf die Carbonylgruppe des Aldehyds übertragen wird.

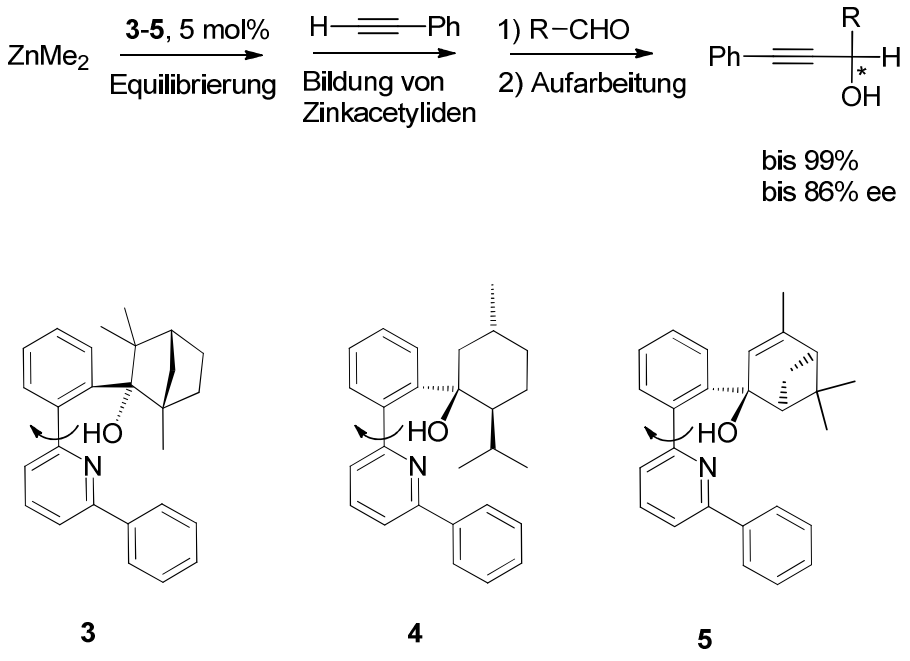


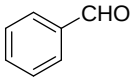
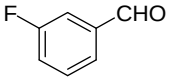
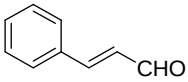
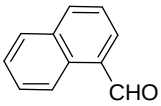
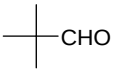
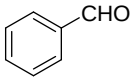
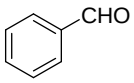
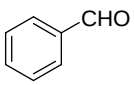
Abbildung 3.12. Schema der hier durchgeführten Alkinylierung von Aldehyden mit Phenylacetylen als Modellsystem. Der Katalysator wird wegen der drehbaren chiralen Biarylachse des Rückgrats equilibriert.

Wie in Abschitt 3.2. beschrieben, wird auch hier eine chirale Induktion mit Hilfe einer frei drehbaren chiralen Biarylachse bewirkt. Aus diesem Grund wurde auch hier eine Equilibrierung des *in situ* generierten Zinkalkoxids vorgenommen, um eine optimale Einstellung des in 3.2 (Abbildung 3.4.) beschriebenen Gleichgewichts zu erreichen.

Die Herausforderung bei dieser Katalyse bestand darin, dass neben der Addition von Zinkacetylid an die eingesetzten Aldehyde auch eine deutlich ausgeprägte Addition von Dialkylzink stattfinden kann. Neben dieser Nebenreaktion, die sich in den Ausbeuten niederschlagen kann, besteht speziell bei den hier verwendeten Katalysatoren auch die Möglichkeit, dass das nach der *in situ* Generation des Katalysators zugesetzte terminale Alkin -oder dessen Zinkacetylide mit dem Katalysator reagieren kann. Die dabei gebildeten Spezies führen zu Einbußen bei der Enantioselektivität, wie durch hochaufgelöste 2D-NMR-Untersuchungen in Verbindung einzelnen Protokolle belegt werden konnte.

Im Rahmen der Katalytischen Tests wurden verschiedene aromatische und aliphatische Aldehyde zur Anwendung gebracht. Diese wurden zunächst mit dem Liganden **4** unter Ausführung verschiedener Prozeduren getestet.

Tabelle 3.3. Screening von Präkatalysator **4** ((-)-Menthon-basiert) mit unterschiedlichen Substraten nach Prozeduren **A**-**D**.

Aldehyd	**Ausbeute (isoliert) [%]**	**ee [%]**	**Enantiomer**	**Prozedur**
	61	66	*R*	**A**
	88	53	n.b.	**A**
	99	52	*R*	**A**
	99	82	*R*	**A**
	86	8	*R*	**A**
	31	86	*R*	**B**
	39	83	*R*	**C**
	49	69	*R*	**D**

Die durchgeführten Prozeduren **A**-**D** werden im Folgenden beschrieben:

Prozedur A: Der Präkatalysator wurde zusammen mit Dimethylzink über 30 Minuten bei Raumtemperatur in Toluol gerührt. Danach wurde Phenylacetylen zugegeben und 45 Minuten bei 0°C gerührt, bevor der Aldehyd zugesetzt wurde.

Prozedur B: Es wurde verfahren, wie in Prozedur **A** beschrieben, mit dem Unterschied, dass der generierte Katalysator zusammen mit Dimethylzink und Phenylacetylen über 5 Minuten gerührt wurde.

Prozedur C: Prozedur **C** wurde durchgeführt, wie Prozedur **B** mit einem Lösemittelgemisch aus Toluol/*n*-Hexan im Verhältnis 1:1.

Prozedur D: Der Präkatalysator wurde zusammen mit 1.2 Äquivalenten Dimethylzink über 45 Minuten bei Raumtemperatur in Toluol gerührt. Separat wurde eine Mischung aus Dimethylzink und Phenylacetylen über 30 Minuten in Toluol gerührt und die Lösungen wurden vor der Zugabe von Aldehyd bei 0°C vereinigt.

Vergleicht man die Werte von erzielten Ausbeuten und Enantiomerüberschüssen, die in Tabelle 3.3. zusammengestellt sind, in Abhängigkeit von der jeweils angewendeten Prozedur, stellt man fest, dass die Ausbeuten steigen, wenn die Reaktionszeit zur Bildung von Zinkacetyliden aus Phenylacetylen und Dimethylzink in Abwesenheit der Aldehyde erhöht werden. So liefert Prozedur **A**, die eine Reaktionszeit von 45 Minuten für Phenylacetylen mit Dimetylzink erlaubt, für die Verwendung von Benzaldehyd den enantiomerenangereicherten Propargylalkohol in eine Ausbeute von 61%. Prozedur **B** hingegen umfasst eine entsprechende Reaktionszeit von 5 Minuten und liefert den Propargylalkohol in 39% Ausbeute. Diese Tatsache lässt sich zuächst leicht erklären, wenn man bedenkt, dass immer auch die entsprechenden 1-substituierten Ethanole als Nebenprodukte gebildet werden, die die Bildung des Propargylalkohols zurückdrängen, wenn das System nicht zu Acetylid umgesetztes Dimethylzink enthält. An dieser Stelle fehlt allerdings eine Erklärung dafür, dass nach Prozedur **D** eine Ausbeute von nur 49% erhalten wird, die ebenfalls eine Reaktionszeit von Phenylacetylen mit Dimethylzink von 45 Minuten erlaubt, bevor der Aldehyd zugegeben wird. Deutlich bessere Ausbeuten als Benzaldehyd liefern in Tabelle 3.3 die übrigen Aldehyde, 3-Flourbenzaldehyd, Naphtaldehyd, Zimtaldehyd und Pivalaldehyd. Hier werden Ausbeuten im Bereich von 86-99% erzielt. Der Sprung von Benzaldehyd mit 61% Ausbeute zu 3-Flurbenzaldehyd mit 88% Ausbeute, nach Prozedur **A**, weist zumindest darauf hin, dass in diesem Zusammenhang die Nucleophilie des jeweiligen Aldehyds eine Rolle spielt.

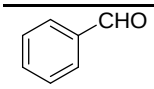
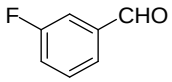
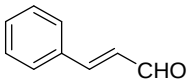
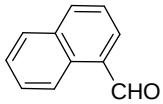
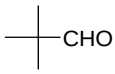
Tabelle 3.3 lässt sich ebenfalls entnehmen, dass auch die erzielbaren Enantiomerüberschüsse stark von der Durchführung der Katalysen abhängen. Der Vergleich der mit Benzaldehyd durchgeführten Katalysen zeigt, dass die Enantiomerüberschüsse stark durch die Wechselwirkung von Phenylacetylen mit dem zuvor gebildeten Katalysator beeinflusst werden. Nach Prozedur **B** wird die Zeitspanne, in der der Katalysator vor der Zugabe des Aldehyds durch die Gegenwart von Phenylacetylen verändert werden kann auf 5 Minuten minimiert. Die resultierende Enantioselektivität ist dabei durch 86% ee repräsentiert. In Prozedur B wird analog, mit anderem Lösemittelgemisch verfahren bei einem erzielten Enantiomerüberschuss von 83% ee. Währenddessen werden nach Prozedur **A**, die auf optimale Umsätze ausgerichtet ist nur 66% ee erreicht. Bei dieser Variante ist der Katalysator über 45 Minuten dem Einfluss des Phenylacetylens und dessen Zinkacetyliden ausgesetzt, was deutlich auf eine Reaktion von Phenylacetylen mit dem Katalysator als Ursache hinweist. Allerdings ist auch hier fraglich, warum die Enantioselektivität durch Prozedur **D** nur auf 69% ee gesteigert werden kann, da hier nur noch Wechselwirkungen des Katalysators mit dem Zinkacetylid zu erwarten sind. Der

Einfluss des Phenylacetylens auf die Enantioselektivität durch die Reaktion mit den axial chiralen Katalysatoren wird an späterer Stelle mit Hilfe von 2D-NMR-Experimenten geklärt.

Werden die in Tabelle 3.3 unter Einsatz der übrigen Aldehyde erzielten Enantioselektivitäten verglichen fällt auf, dass vor allem 1-Naphtaldehyd unter Anwendung von Prozedur **A** mit 82% ee merklich bessere Ergebnisse liefert als Benzaldehyd. Pivalaldehyd hingegen ist trotz des ausgeprägten sterischen Anspruchs der Alkylgruppe weit abgeschlagen mit einem nahezu racemischem Produkt.

Da die erwähnten Prozeduren **B**-**D** zur Optimierung der Enantioselektivität zu deutlichen Einbußen bei den isolierbaren Ausbeuten führen, wurden die weiteren Katalytischen Tests nach Prozedur **A** vorgenommen.

Tabelle 3.4. Screening von Präkatalysator **3** ((+)-Fenchon-basiert) mit unterschiedlichen Substraten nach Prozedur **A**.

Aldehyd	**Ausbeute (isoliert) [%]**	**ee [%]**	**Enantiomer**	**Prozedur**
	54	57	S	A
	88	55	n.d.	A
	87	16	S	A
	99	19	S	A
	99	0		A

In Tabelle 3.4 sind die Katalytischen Tests unter Verwendung des (+)-Fenchon-basierten Katalysator **3** aufgeführt. Die Werte zeigen zunächst vergleichbare Erfolge bei den Ausbeuten an Propargylalkoholen, wie auch bei dem (-)-Menthon-basierten Katalysator **4** in Tabelle 3.3. vor allem 1-Naphtaldehyd und Pivalaldehyd liefern hier nahezu quantitative Umsätze.

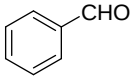
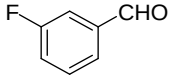
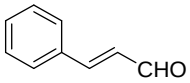
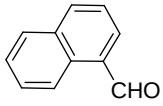
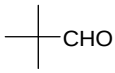
Die Enantioselektivitäten, die mit dem Präkatalysator **3** erzielt werden konnten sind jedoch deutlich geringer ausgeprägt als bei dem (-)-Menthon-basierten System **4**. Vor allem im Fall des 1-Naphtaldehyds sind die erhaltenen Enantiomerüberschüsse mit 19% dramatisch geringer. Bei dem Einsatz von Benzaldehyd hingegen ist der resultierende Enantiomerüberschuss mit 57% um 9%-Punkte geringer als bei dem analogen Test mit dem Mentholderivat **3**.

Das deutlich geringere ee-Werte, mit dem (+)-Fenchon-basierten Präkatalysator **3** im Vergleich zu dem (-)-Menthon-basierten System erzielt werden konnten sind ein relativ überraschendes Ergebnis,

da bei der Addition von Dialkylzinkreagenzien an Benzaldehyd deutlich bessere Enantioselektivitäten mit **3** erreicht werden konnten als unter Verwendung von **4**.

Entsprechend des Präkatalysators **3** wurde im Folgenden der (+)-Verbenon-basierte Katalysator **5** getestet. Die Ergebnisse der Katalysen sind in Tabelle 3.5. zusammengestellt.

Tabelle 3.5. Screening von Präkatalysator **5** ((+)-Verbenon-basiert) mit unterschiedlichen Substraten nach Prozedur **A**

Aldehyd	**Ausbeute (isoliert) [%]**	**ee [%]**	**Enantiomer**	**Prozedur**
	51	22	S	A
	99	25	n.d.	A
	91	9	S	A
	65	42	S	A
	83	3	S	A

Werden die Ergebnisse aus Tabelle 3.5, die unter Verwendung des vom (+)-Verbenon abgeleiteten Präkatalysator **5** erhalten wurden mit den entsprechenden Werten aus Tabellen 3.3 und 3.4 verglichen, ergibt sich, dass hier Ausbeuten und Enantioselektivitäten geringer ausfallen. Einzig der durch Addition von Zinkacetylid an 1-Naphtaldehyd erzeugte Propargylalkohol ist hier mit 42% ee stärker enantiomerenangereichert als dies beim Einsatz von Präkatalysator **3** der Fall ist (Tabelle 3.4).

Anhand der katalytischen Tests lässt sich Folgendes festhalten: Den Umfang der isolierbaren Ausbeuten mit effektiven Enantioselektivitäten in Einklang zu bringen gestaltet sich bei der Verwendung dieser axial chiralen Katalysatoren, die über frei drehbare Biarylachsen verfügen, als durchaus schwierig. Zwar lassen sich die Reaktionsvorschriften auf die Maximierung der Ausbeuten bis in den quantitativen Bereich von 99% optimieren, jedoch nur unter merklichen Einbußen bei den Enantioselektivitäten. Ebenso lässt sich die Enantioselektivität am Beispiel des (-)-Menthon-basierten Katalysators durch Variation der experimentellen Parameter bis auf 86% ee steigern, allerdings nur zum Preis von sinkenden Ausbeuten. Der Einsatz des Liganden **4** führte bevorzugt zur Bildung der *R*-konfigurierten Propargylalkohole, während die Liganden **3** und **5** enantiomerenangereicherte Propargylalkohole in *S*-Konfiguration bildeten.

Da die Chiralitätsvermittlung beim Einsatz der hier verwendeten Katalysatoren über die axiale Chiralität der drehbaren Biarylachse verläuft, wurden zur Klärung der variierenden Enantiomerüberschüsse auch hier *in situ* NMR-Untersuchungen vorgenommen, die Aufschluss über das Vorhandensein von katalytisch aktiven Spezies mit definierter axialer Chiralität Aufschluss geben sollten. Dazu wurden zunächst Messungen an dem primär gebildeten Methylzinkalkoxid des (-)-Menton basierten Präkatalysator vorgenommen, die eine Präferenz in der axialen Ausrichtung der

chiralen Biarylachse erkennbar machen sollten. Mit Hilfe von N, H-korrelierten NMR-Messungen wurden zunächst die Positionen der entscheidenden Protonen im Pyridinring des Katalytisch aktiven Komplex bestimmt, an Hand deren NOE-Kontakte im Folgenden die Konformation der chiralen Biarylachse bestimmt werden kann.

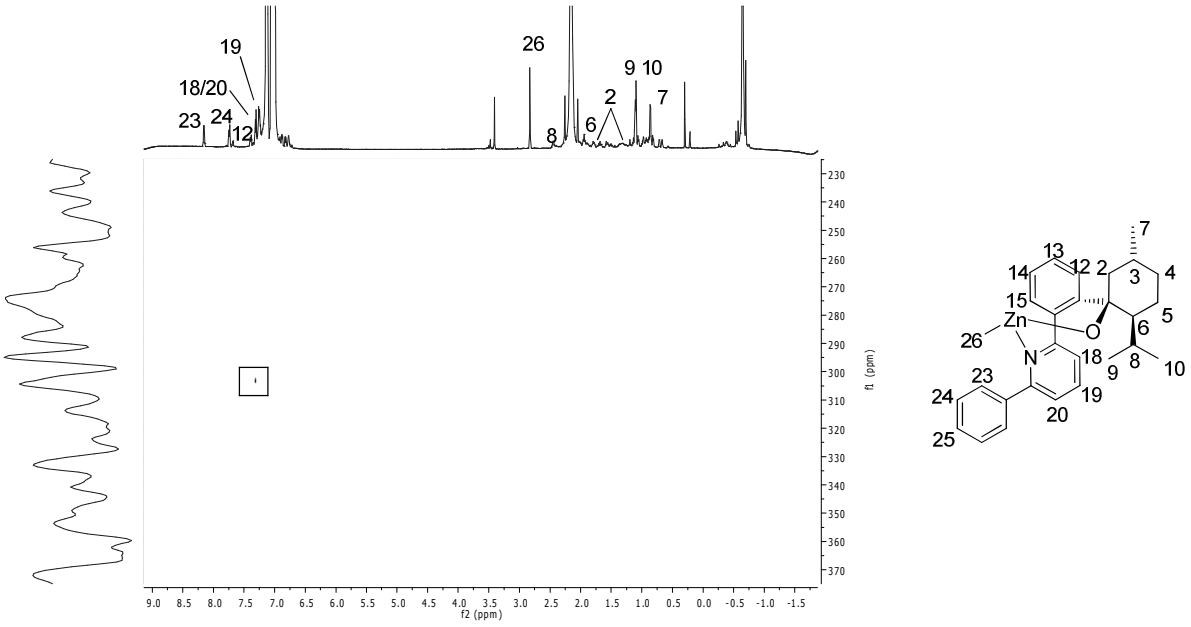


Abbildung 3.13. *In situ*-N, H-Korrelationsspektrum des Zinkkomplex in Toluol-d8 bei 20°C. N, H-Korrelation erlaubt die Zuordnung der Protonen im Pyridinring des katalytisch aktiven Methylzinkkomplex. (600MHz).

Anschließend wurden NOE-Spektren aufgenommen, die über die Wechselwirkung der Protonen im Umkreis von 3 Å erlauben die Konformation der Biarylachse zu bestimmen.

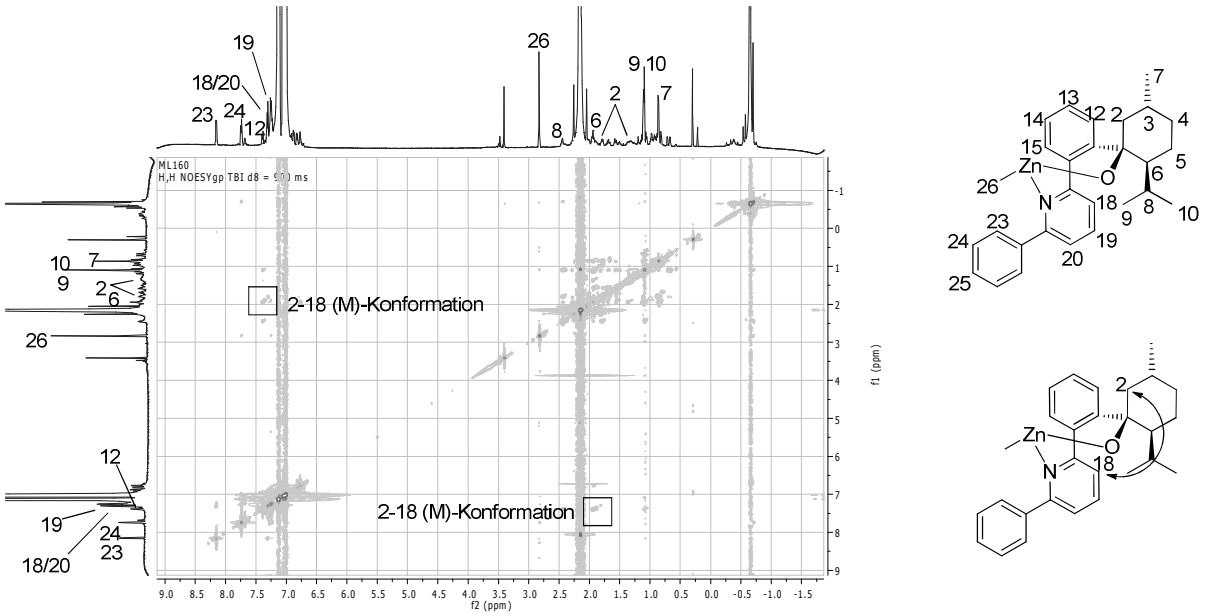


Abbildung 3.14. *In situ*-H,H-NOESY-Spektrum des Zinkkomplex in Toluol-d8 bei 20°C. Charakteristische NOE-Kontakte zeigen deutlich das Vorliegen der Chiralen Biarylachse in (*M*)-Konformation an. (600MHz).

Eine Analyse der charakteristischen NOE-Wechselwirkungen in Abbildung 3.14 zeigt deutlich das Vorliegen des katalytisch aktiven Zinkkomplex in (*M*)-Konformation. Die ausgeprägten NOE-Kontakte zwischen den Protonen an den Kohlenstoffen 18 und 2 können nur zu Stande kommen, wenn eine entsprechende Konformation der chiralen Biarylachse vorliegt, die eine Auslenkung der Isopropylgruppe vom Zinkatom weg gerichtet, voraussetzt.

Da der charakterisierte Zinkkomplex nun unter katalytischen Bedingungen den Einwirkungen von Phenylacetylen und dessen Zinkacetyliden ausgesetzt ist, wurden analoge NMR-Untersuchungen auch an Proben vorgenommen, die mit Phenylacetylen behandelt worden waren. Dazu wurde unter *in situ* Bedingungen der Methylzinkkomplex hergestellt und über 24 Stunden bei Raumtemperatur mit einer überschüssigen Menge an Phenylacetylen zur Reaktion gebracht. Zunächst wurde anhand von 1D-Spektren die Bildung neuer Spezies aus dem zuvor gebildeten Methylzinkkomplex nachgewiesen. Im Weiteren wurden dann H,C -und H,H-korrelierte Spektren aufgenommen, um entsprechende Zuordnungen der charakteristischen Wechselwirkungen vornehmen zu können. Anschließend wurden daraufhin die Konformationen der vorliegenden Spezies mit Hilfe von NOE-Experimenten bestimmt.

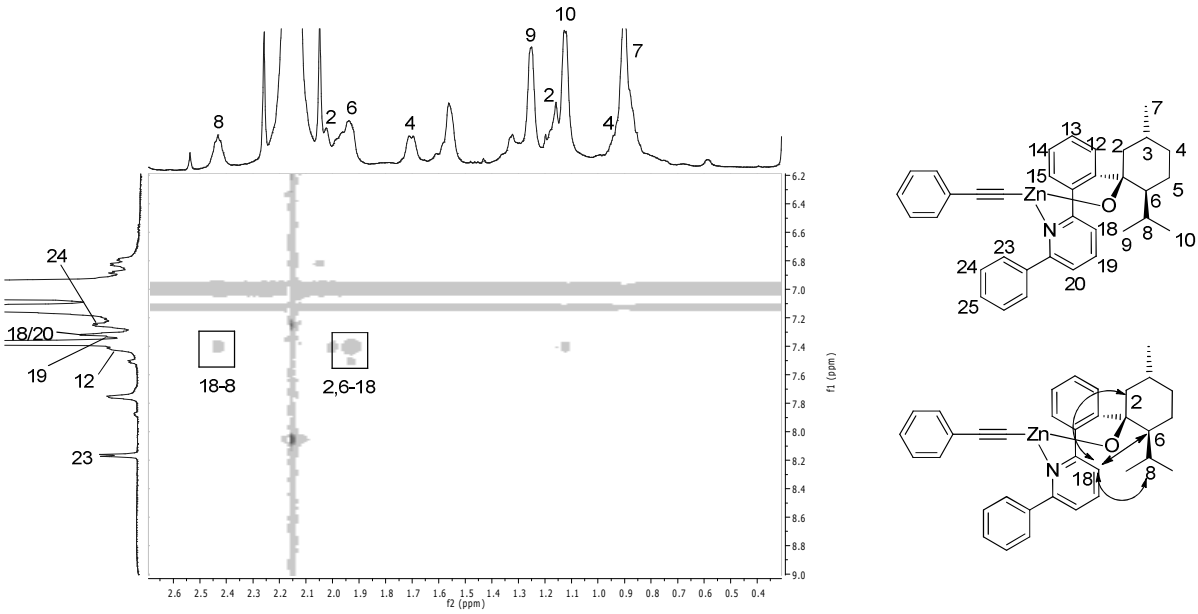


Abbildung 3.15. *In situ*-H,H-NOESY-Spektrum des Zinkkomplex in Toluol-d8 bei 20°C nach Umsatz mit Phenylacetylen. Charakteristische NOE-Kontakte zeigen deutlich das gleichzeitige Vorliegen der Chiralen Biarylachse in (*M*)-Konformation und (*P*)-Konformation an. (600MHz).

Die vorgenommenen Messungen ergaben, dass sich (*P*)- und (*M*)-Konformation des chiralen Komplexes nebeneinander nachweisen lassen. Auf diese Weise konnten zwei wichtige Erkenntnisse zum Verlauf der Alkinylierung von Carbonylverbindungen mit terminalen Zinkacetyliden gewonnen werden: Zum ersten konnte gezeigt werden, dass zumindest im Fall des hier untersuchten Systems eine strukturelle Abwandlung der katalytisch aktiven Zinkkomplexe durch die Reaktion des Katalysators mit dem terminalen Alkin und dessen Acetyliden stattfindet. Damit ist die oft in der Literatur gemachte Annahme,[11] dass die Katalytisch aktive Spezies Alkylreste trägt zumindest für ungeklärte Fälle in Frage zu stellen. Zum Zweiten konnte für die hier untersuchte neuartige Form von Zinkkatalysatoren, die über frei drehbare chirale Biarylachsen verfügen, gezeigt werden, dass die axial-chirale Information des katalytisch aktiven Zinkkomplex, zumindest unter längerer Einwirkung von Phenylacetylen bei Raumtemperatur, zerstört wird.

Die Ergebnisse der untersuchten asymmetrischen Alkinylierung von Aldehyden mit Zinkkatalysatoren, die Chiralität über chirale, drehbare Biarylachsen vermitteln, lassen sich folgender maßen zusammenfassen. Mit Hilfe der Liganden **3**-**5** konnten Propargylalkohole in Enantiomerüberschüssen von bis zu 86% ee erzeugt werden. Die erzielten Ausbeuten konnten durch entsprechende Optimierung der Prozeduren bis in den quantitativen Bereich (bis zu 99%) gesteigert werden. Allerdings ergaben sich hierbei Probleme mit sinkenden Enantioselektivitäten. Durch hochauflösende 2D-NMR-Experimente konnte gezeigt werden, dass terminale Alkine und deren Acetylide mit den Alkylzink-katalysatoren Austausch der zinkständigen Alkylreste reagieren können, wodurch die Katalysatoren strukturell abgewandelt werden. Im Fall der hier untersuchten Systeme kann dadurch , abhängig von den gewählten Reaktionsbedingungen, ein Teil der chiralen Information verloren gehen.

3.2.3. Weitere Liganden in der Diethylzink-Addition an Aldehyde

Wegen der Eigenschaften der Addition von Dialkylzinkreagenzien an Aldehyde als vielseitige Testreaktion für neuartige Liganden, wurden auch weitere, im Rahmen anderer Projekte entwickelte Liganden in dieser Katalyse getestet.

Ein weiteres Ligandesystem, das als Ligand für Übergangsmetalle entwickelt werden konnte, wurde von L-Prolin und Pyrrol abgeleitet.

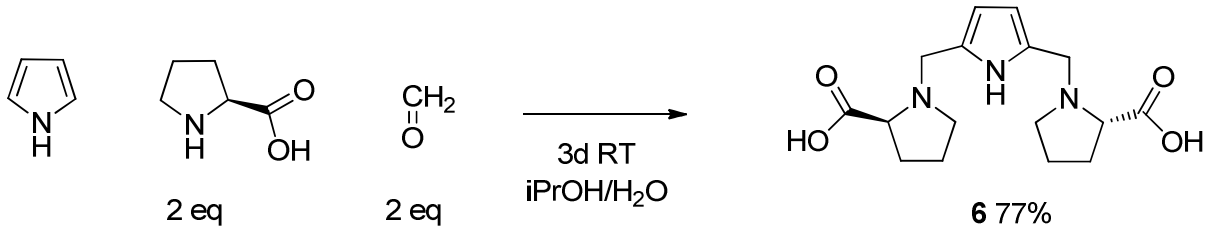


Abbildung 3.16. Synthese des neu entwickelten C_2-symmetrischen Carboxylliganden **6** für Übergangsmetalle. (Die Ausbeute nach Umkristallisation aus Methanol beträgt 77%).

Der in Abbildung 3.16 gezeigte C_2-symmetrische Ligand **6** wurde entwickelt um Übergangsmetalle über Carboxylgruppen zu koordinieren. Beispiele für solche Systeme finden sich unter katalytisch aktiven Rheniumkomplexen, die für asymmetrische CH-Aktivierungen verwendet werden.[54]

Bei der Synthese dieses Liganden wurde L-Prolin, Pyrrol und wässrige Formaldehydlösung in *iso*-Propanol gelöst und über 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die spontane Umsetzung führte zu quantitativen Rohausbeuten, die durch Umkristallisation aus Methanol zu reinen Substanz aufgereinigt werden konnten. Dabei wurde eine Ausbeute von 77% erhalten. Durch dichtefunktionaltheoretische Berechnungen konnte im Weiteren gezeigt werden, dass der Ligand **6** in der Lage ist mit zwei Äquivalenten einen C_2-symmetrischen Rheniumkomplex zu bilden, der die strukturellen Eigenschaften der bekannten katalytisch aktiven Systeme besitzt.

Um erste Informationen über die Eigenschaften des neu entwickelten Systems zu gewinnen, wurde der Ligand in der asymmetrischen Addition von Diethylzink an Benzaldehyd getestet. Dazu wurden die gängigen, im Experimentalteil beschriebenen Bedingungen gewählt. Die isolierte Ausbeute des dabei gebildeten chiralen Phenylpropanols betrug 57%. Eine katalytische Aktivität konnte somit erreicht werden, allerdings wurde in dieser Reaktion eine Enantioselektivität von nur 16%ee erreicht.

3.3 Entwicklung neuartiger modularer, chiraler Stickstoffliganden mit C_2-Symmetrie

Ein weiteres Gebiet, auf dem im Rahmen der Promotion gearbeitet wurde, war die Entwicklung von Katalysatoren mit organokatalytisch aktiven sekundären Aminofunktionen. Die schon von anderen Systemen, wie L-Prolin und zahlreichen, davon abgeleiteten Strukturen bekannte katalytische Aktivität beruht in den allermeisten Fällen auf der Bildung von Intermediaten, die sich von Carbonylverbindungen ableiten. Hierbei können zum einen Enamine gebildet werden, die als nucleophile Spezies auftreten („HOMO-Aktivierung“) oder intermediäre Iminiumionen, die eine elektrophile, aktivierte Form der Carbonylsysteme darstellen („LUMO-Aktivierung“). Da für beide Formen dieser Aktivierungen katalytische Mengen von Brönstedsäuren erforderlich sind, enthalten Katalysatoren dieses Typs normalerweise Säuregruppen oder andere Funktionelle Gruppen, die in der Lage sind Brönstedsäuren zu koordinieren. Welche Form der Aktivierung bei den Katalytischen Prozessen auftritt ist in erster Linie von den eingesetzten Substraten abhängig.[31]

Die hier entwickelten C_2-symmetrischen Katalysatoren enthalten zwei benachbarte sekundäre Aminofunktionen zur Bildung reaktiver Intermediate und zwei tertiäre Aminofunktionen zur Koordination von Brönstedsäuren.

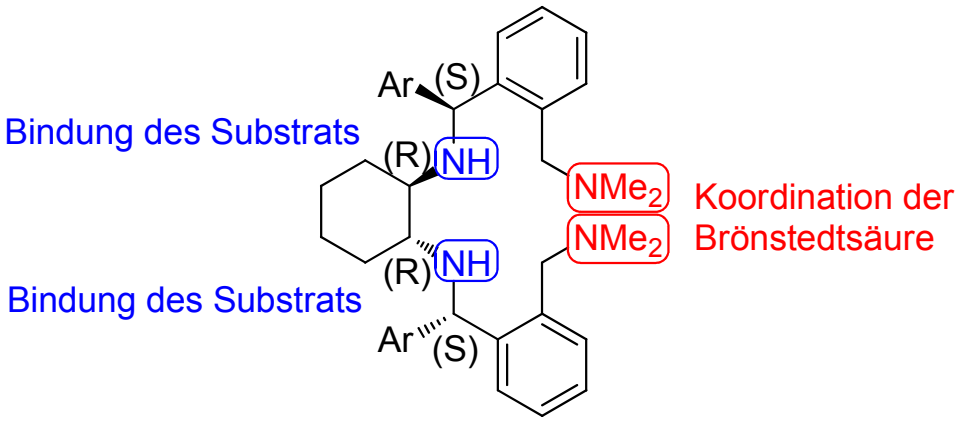


Abbildung 3.17. Aufbau und design eines neuen C_2-symmetrischen Ligandentyps für organokatalytische Anwendungen. Die sekundären Aminofunktionen dienen zur Ausbildung von Iminiumionen oder Enaminen mit verschiedenen Substraten. Durch benachbarte tertiäre Aminofunktionen können Brönsted -und Lewissäuren koordiniert werden.

Diese Typ von Organokatalysator verfügt über vier definierte Stereozentren, die ausgehend von enantiomerenreinem *trans*-(*R,R*)-1,2-Diaminocylohexan ohne weitere Trennung von Stereoisomerengemischen zugänglich sind. Durch die Anordnung mit insgesamt vier basischen Stickstoffen, lassen sich bei der Katalytischen Anwendung vier sukzessive Protonierungsstufen einstellen, bei denen auch Säuren mit unterschiedlicher Stärke verwendet werden können. Auf Grund der relativ stark basischen tertiären Aminogruppen ist allerdings eine Prädestinierung für eher milde Bedingungen gegeben.

Bei der Synthese der Liganden, die auf dem in Abbildung 3.17 erläuterten System basieren, wurde nach dem, in Abbildung 3.18 erläuterten Schema verfahren.

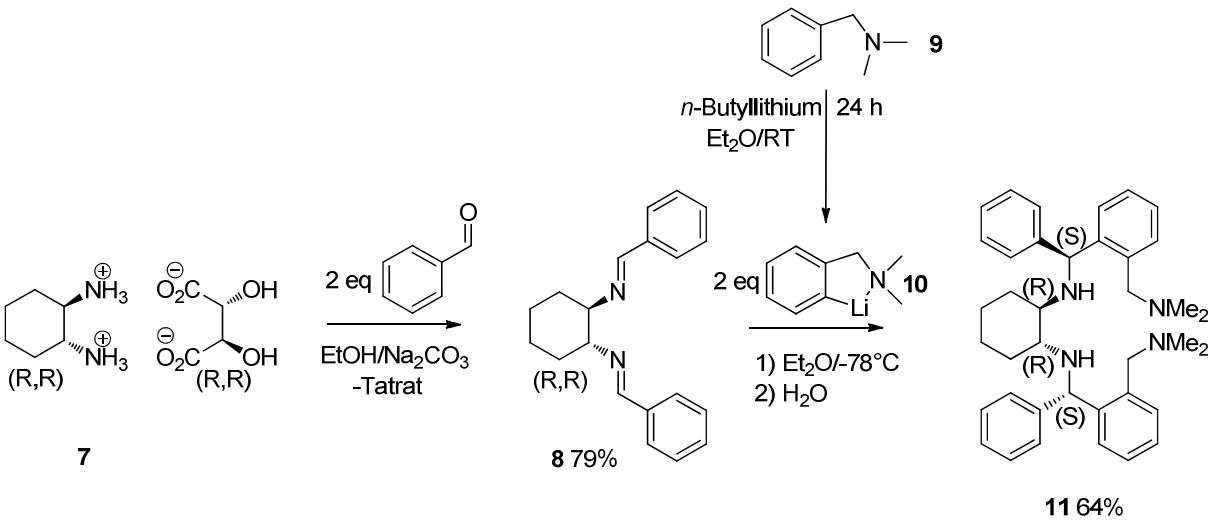


Abbildung 3.18. Syntheseroute zur Herstellung des C_2-symmetrischen Liganden **11**. Die absolute Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren ist homochiral und wird durch die der Stereozentren im *trans*-(*R,R*)-1,2-Diaminocylohexan-Gerüst determiniert. (Entstehung weiterer Diastereoisomere als Nebenprodukte wurde nicht beobachtet).

Zunächst wurde von racemischem *trans*-1,2-Diaminocylohexan ausgegangen, das durch Racematspaltung mit L-(+)-Weinsäure als (*R,R*)-Enantiomer auf 98% ee angereichert wurde. Das dabei gebildete Tartrat wurde ohne das Diamin freizusetzen mit zwei Äquivalenten Benzaldehyd zu der Iminverbindung **8** umgesetzt. Zur Addition der von **9** abgeleiteten Struktureinheit wurde das Benzylaminderivat **9** durch Ortholithiierung mit *n*-Butyllithium in Diethylether zu **10** umgesetzt, das umgehend *in situ* weiter verwendet wurde. Die Addition der lithiierten Spezies **10** an das Imin **8** wurde dann bei möglichst tiefer Temperatur (-78°C) in Diethylether vorgenommen, um eine möglichst vollständige chirale Induktion bei der Bildung der neu geformten Stereozentren durch das chirale Substrat **8** zu erreichen. Erfahrungswerte zeigten auch, dass höhere Reaktionstemperaturen und zu geringe Kühlung beim Quenchen der intermediär gebildeten Lithiumamide zur Zerstörung des gesamten Gerüsts der Verbindung führen. Zum Isolieren des Produkts war es notwendig eine Filtration des Produktgemischs durchzuführen, um ölige Rückstände, die eine Umkristallisation verhindern, zu entfernen.

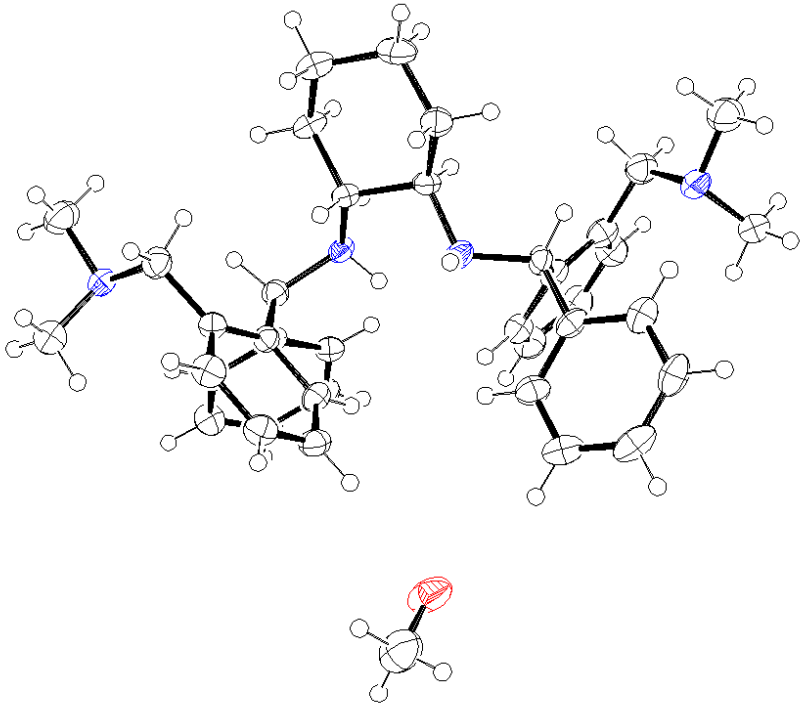


Abbildung 3.19. Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **11** nach Umkristallisation aus Methanol. Die erhaltene Struktur zeigt, dass die absolute Konfiguration der in der Synthese gebildeten Stereozentren durch die Absolute Konfiguration in Edukt **8** gesteuert wird, so dass die C_2-Symmetrie erhalten bleibt. (Ellipsoide: 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Anhand der in Abbildung 3.19 gezeigten Kristallstruktur lässt sich beweisen, dass die Bildung der Stereozentren im Syntheseschritt der Addition der Lithiumverbindung **10** an das Imin **8** nicht heterochiral oder zufällig verläuft. Die absolute Konfiguration der Stereozentren in Zwischenstufe **8** ist für beide Stereozentren (*R*). Beide neu gebildeten Stereozentren sind hingegen (*S*)-konfiguriert, so dass die resultierende Geometrie eine zweizählige Symmetrieachse aufweist.

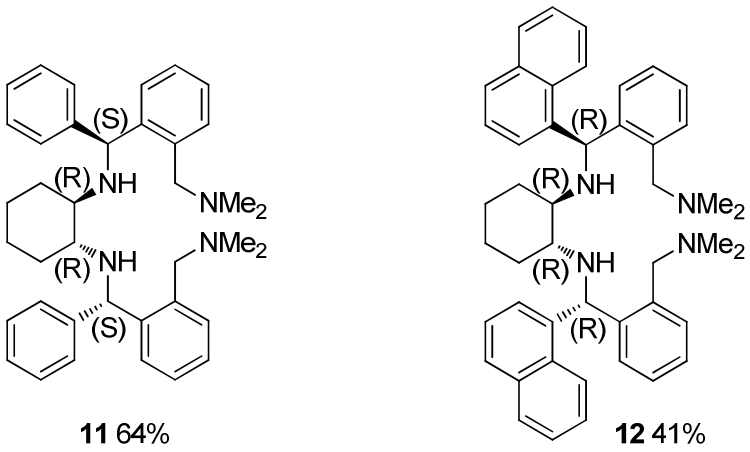


Abbildung 3.20. 11 und das homologe Naphtylderivat **12**.

In analoger Weise konnte auch eine homologe Verbindung mit Naphtylgruppen hergestellt werden. Dazu wurde eine der Zwischenstufe **8** analoge Iminverbindung aus 1-Naphtaldehyd und dem L-(+)-Tartrat des *trans*-(*R*,*R*)-1,2-Diaminocylohexan **7** hergestellt. Diese Verbindung kann in analoger Weise mit der Litiumverbindung **10** des Benzylaminderivat **9** zu einem System mit vier Stickstoffen und vier Stereozentren umgesetzt werden. Das Rohprodukt dieser Verbindung kann direkt aus Diethylether mit einer Ausbeute von 41% umkristallisiert werden. Auch bei diesem Ligand wurde eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt, die zeigen konnte, dass die absolute Konfiguration der in der Synthese neu gebildeten Stereozentren zu einer C_2-symmetrischen Molekülgeometrie führt.

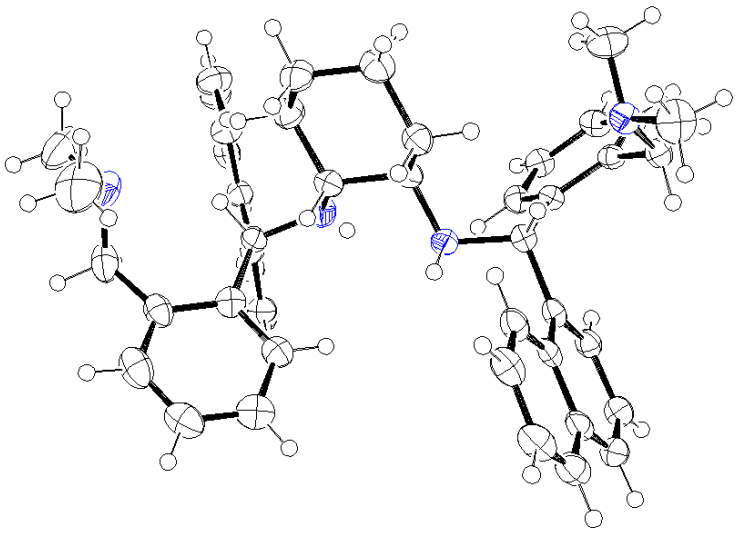


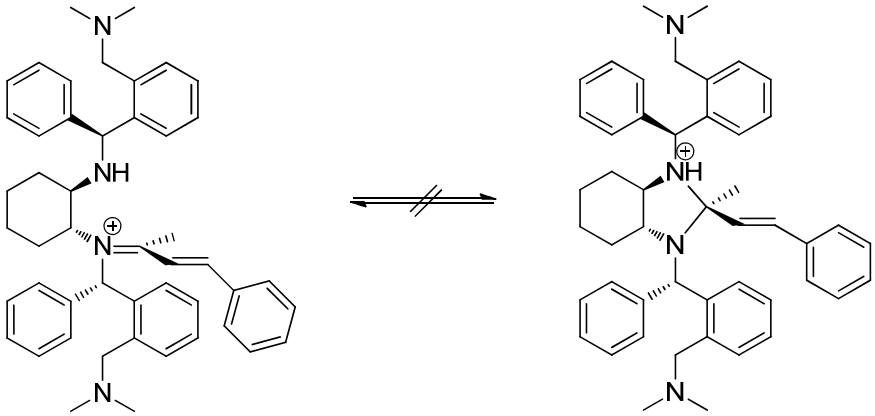
Abbildung 3.21. Kristallstruktur von **12** nach Umkristallisation aus Diethylether. Auch hier führt die Bildung zwei neuer Stereozentren zu einem homochiralen C_2-symmetrischen Produkt. (Ellipsoide: 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Es wurde auch bei diesem Produkt keine Bildung von Diastereoisomeren als Verunreinigung beobachtet. Anhand der in Abbildung 3.21 abgebildeten Kristallstruktur lässt sich zeigen, dass auch im Fall von α-Naphtylresten als Substituenten eine chirale Induktion bei der Addition von **10** an die prochiralen Iminogruppen stattfindet. Durch die absolute Konfiguration des eingesetzten *trans*-(*R*,*R*)-1,2-Diaminocylohexan-Derivats wurden im Produkt **12** Stereozentren gebildet, die ebenfalls beide (*R*)-konfiguriert sind.

Im Weiteren wurden die neu entwickelten Liganden in verschiedenen Organokatalysen getestet. Dabei wurden viele verschiedene Testreaktionen durchgeführt, bei denen die an den Katalysator gebundenen Substrate in Enamine umgewandelt werden müssen, damit eine katalytische Aktivität erreicht wird. Hier konnten allerdings keine Reaktionen und Reaktionsbedingungen gefunden werden, die Umsätze im suffizienten Bereich produzieren. Da es bei den Enaminkatalysen im Allgemeinen nur auf die Bildung des intermediären Enamins ankommt und nicht auf die Aktivierung

der elektrophilen Komponente, ist anzunehmen, dass die hier entwickelten Systeme nur geringe Tendenzen aufweisen Enamine zu bilden.

Eine andere gängige Form der Aminokatalyse ist die Aktivierung von Michaelakzeptoren durch Bildung intermediärer Iminiumionen („LUMO-Aktivierung“).[31] Wegen der strukturellen Eigenschaft der Katalysatoren **11** und **12**, zwei sekundäre Aminofunktionen in direkter Nachbarschaft zu besitzen drängt sich schnell der Verdacht auf, dass hier sogenannte parasitäre Gleichgewichte dazu führen, dass der Katalysator durch die Bildung von Vollaminalen vergiftet wird, beziehungsweise, dass gebildete Iminiumionen durch eine Lewis-basische Nachbargruppe deaktiviert werden. Dazu wurden Berechnungen mit Hilfe dichtefunktionaltheoretischer Modelle durchgeführt, die zeigen, inwiefern eine Bildung von inaktiven Vollaminalen begünstigt ist. Dazu wurde von einem Imin aus Katalysator **11** und Benzylidenaceton unter ungünstigsten Bedingungen (keine Protonierung von Aminofunktionen) ausgegangen.



11a **11b**

Abbildung 3.22. Dichtefunktionaltheoretische Untersuchung eines möglichen parasitären Gleichgewichts, das zur Inaktivierung der intermediären Iminiumionen führen würde. Struktur **11b** ist keine kinetisch oder thermodynamisch stabile Spezies; Vollaminale lagern spontan zu dem Iminiumion **11a** um. (BP86/SVP).

Anhand der durchgeführten Berechnungen in Abbildung 3.22 ist deutlich zu sehen, dass keine Bildung von Vollaminalen zu erwarten ist, die zur Deaktivierung der gebildeten Iminiumionen führen würde. Es gibt keine Geometrie eines Vollaminal **11b**, die ein stationärer Punkt auf der Hyperfläche ist. Geometrieoptimierungen, die von einem fünfgliedrigen Vollaminal-Ring ausgehen werden zu dem offenkettigen Intermediat **11a** konvergiert. Das bedeutet, dass ein inaktives Vollaminal weder kinetisch, noch thermodynamisch stabilisiert wäre und somit nicht existiert. Der entscheidende Grund hierfür ist vermutlich die *trans*-orientierte Anordnung der sekundären Aminofunktionen in Katalysator **11**, die einen Ringschluss nicht zulässt.

Unter experimentellen Bedingungen konnte zumindest eine Reaktion gefunden werden, die eine Aktivierung über Iminiumionen beinhaltet. Dabei handelt es sich um die Addition von Thiophenol an Cyclohexenon, die zur Bildung eines Thioether führt.

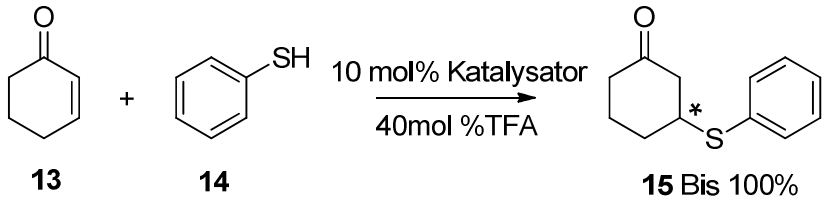


Abbildung 3.23. Addition von Thiophenol an Cyclohexenon.

In dieser Addition vom Typ der Michael-Addition, konnte der Thioether **15** in Ausbeuten bis zu 100% erhalten werden. Da hinreichend bekannt ist, dass Thiophenol bereits in Gegenwart schwächerer Basen an Michaelsysteme addiert, wurde hier mit der vollständig protonierten Form des Katalysators gearbeitet, um zu verhindern, dass Additionen bereits durch das von den Aminogruppen erzeugte basische Milieu ablaufen. In dieser Hinsicht bestätigt sich die Erwartung, dass hier eine Bildung von aktivierten Michaelsystemen stattfindet. Allerdings konnten keine weiteren Michael-Additionen gefunden werden, bei denen sich ähnliche Umsätze erzielen ließen. Auch ließen sich mit Katalysatoren **11** und **12** bei verschiedenen Protonierungsstufen keine messbaren Enantiomerüberschüsse in dieser Reaktion erzielen.

3.4 Design einer neuartigen Alkalimetall-vermittelten Organokatalyse und chiraler Liganden zur Aktivierung von Michaelakzeptoren unter milden Bedingungen

Organokatalysen unter Verwendung chiraler primärer und sekundärer Amine zusammen mit Brönstedsäuren sind hinreichend bekannt und finden viele Anwendungen. Die Bedingungen, die *in situ* erzeugt werden, sind aufgrund der mit unter starken Brönstedsäuren allerdings oft drastischer Natur und führen zur Zerstörung sensibler Reagenzien.[55] Gleichzeitig bedingt der Einsatz dieser Katalysatoren die Gegenwart von Wasser, das bei der Bildung der reaktiven Imine und Iminiumionen entsteht und zu deren Hydrolyse auch wieder zur Verfügung stehen muss. Dadurch ist die Anwendung dieser Katalysatoren auf Systeme beschränkt, die wässrige und gleichzeitig saure Bedingungen tolerieren.

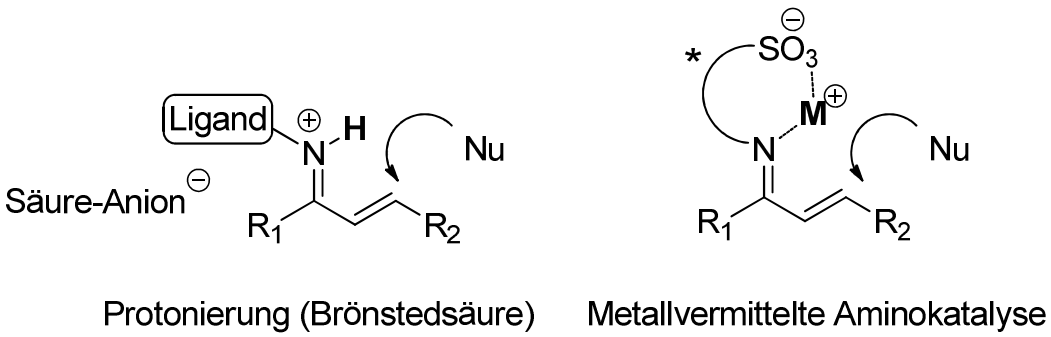


Abbildung 3.24. Herkömmliche Aktivierung von Michael-Akzeptoren durch Protonierung von Iminen und neu entwickelter Ansatz zur Aktivierung durch Komplexierung der Imine ohne Zusatz von protonierenden Säuren.

Um die in Abbildung 3.24 gezeigte Aktivierung von Michaelakzeptoren durch Metalle zu verwirklichen, wurden Liganden entwickelt, die in der Lage sind α,β-ungesättigte Ketone durch Bildung von Iminen zu fixieren und gleichzeitig über eine intramolekulare Chelatisierung durch ein variierbares Metall zu aktivieren. Dazu wurden 2-Sulfobenzoesäureamide von chiralen *trans*-1,2-Diaminen mit unsymmetrischem Substitutionsmuster entwickelt, die auf der einen Seite in der Lage sind über eine primäre Aminofunktion Imine auszubilden und auf der anderen Seite verschiedene Metallsalze der Sulfonylgruppe erzeugen können.

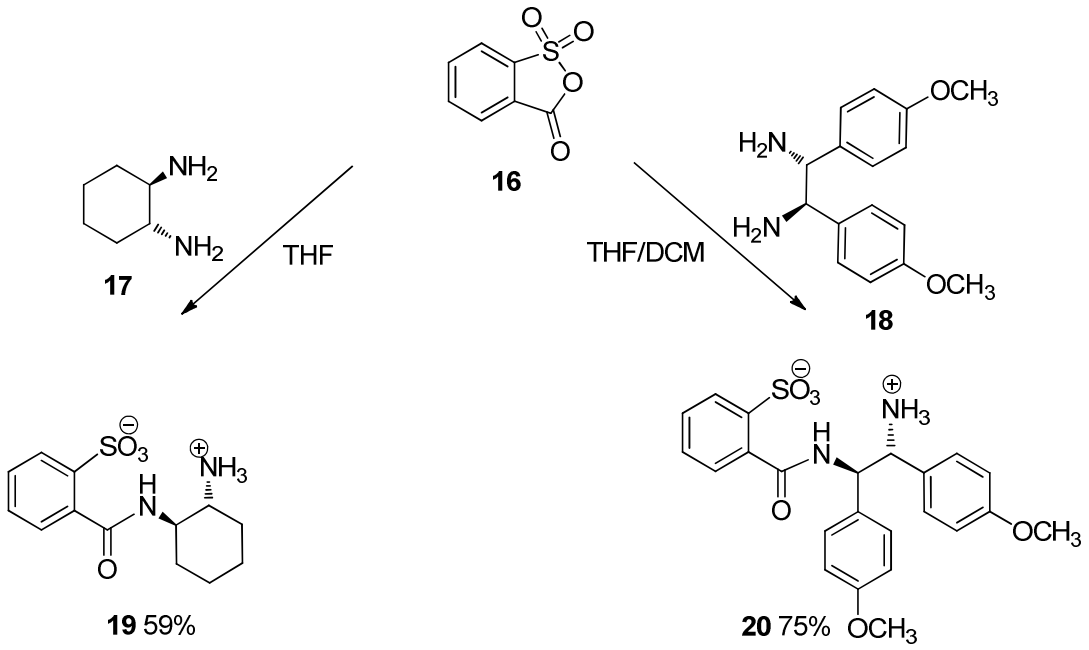


Abbildung 3.25. Synthese der neu entwickelten Präkatalysatoren **19** und **20**. Zweitsubstitutionen und unerwünschte Ringschlüsse werden unter den gegebenen Bedingungen durch Chelatisierung abgefangen.

In Abbildung 3.25 ist die Synthese einer ersten Generation von Präkatalysatoren für die metallvermittelte Aminokatalyse gezeigt. Ausgehend von *trans*-(*R*,*R*)-1,2-Diaminocylohexan **17** und dem *trans*-(*R*,*R*)-1,2-Diamino-diphenylethanderivat **18** wird eine Ringöffnung des 2-Sulfobenzoesäureanhydrid **16** vorgenommen, die auf der Stufe des Monoamid angehalten werden

kann, so dass ein halbseitiges Substitutionsmuster entsteht. Dazu sind Temperaturen von 0°C und Lösemittelgemische erforderlich, die ein sofortiges Ausfallen der gebildeten Chelate bewirken. Das Produkt **19** konnte anschließend durch Umkristallisation aus Methanol in einer Ausbeute von 59% erhalten werden. Die Verbindung **20** hingegen wurde durch eine einfache Chromatographische Trennung isoliert und ergab eine Ausbeute von 75%.

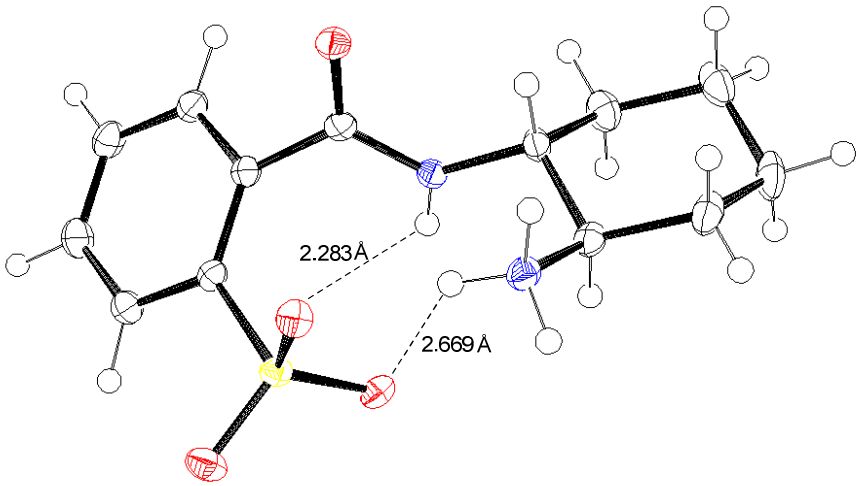


Abbildung 3.26. Röntgen-Kristallstruktur von Verbindung **19**. Die zwitterionische Verbindung zeigt eine Chelatstruktur mit zwei markanten Wasserstoffbrücken. In folgenden mechanistischen Untersuchungen zeigt sich, dass die Wasserstoffbrücke zwischen Amidfunktion und Sulfonylgruppe (2.283 Å) eine für katalytische Enantioselektivitäten entscheidende Stabilisierung der Konformation bewirkt.

Im Folgenden wurden die neu entwickelten Präkatalysatoren mit verschiedenen Metallen versehen und in einer asymmetrischen Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin an α,β-ungesättigte Ketone getestet.

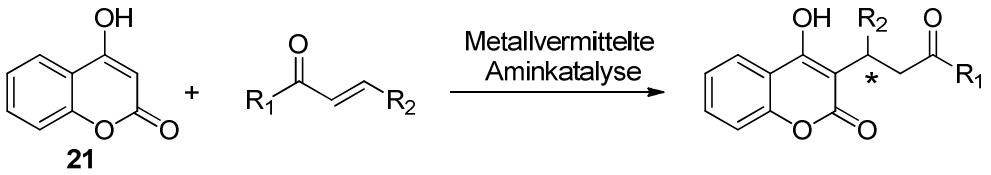


Abbildung 3.27. Asymmetrische Michaeladdition von 4-Hydroxycumarin an α,β-ungesättigte Ketone. Mit R_1=Methyl und R_2=Phenyl entsteht das pharmazeutisch verwendete *INN:* Warfarin.

Diese Michael-Addition führt zu den in Abbildung 3.27 gezeigten 4-Hydroxycumarinderivaten, unter denen auch pharmakologisch als Antikoaggulantien verwendete Vitamin-K-Epoxidreduktase-Inhibitoren sind, wie beispielweise das *INN:* Warfarin. Diese Reaktion ist bislang noch nicht sehr gut in der enantioselektiven Katalyse zugänglich und viele prominente Systeme, wie L-Prolin oder *Mc Millan`s* Katalysator liefern hier racemische Produktgemische.[45a),b)] Hohe ee-Werte werden nur durch wenige Katalysatoren erreicht und werden oft durch Umkristallisation der erhaltenen 4-Hydroxycumarinderivate erzeugt. Insgesamt wurden sechs verschiedene α,β-ungesättigte Ketone verwendet um die Eigenschaften der neu entwickelten Präkatalysatoren zu testen.

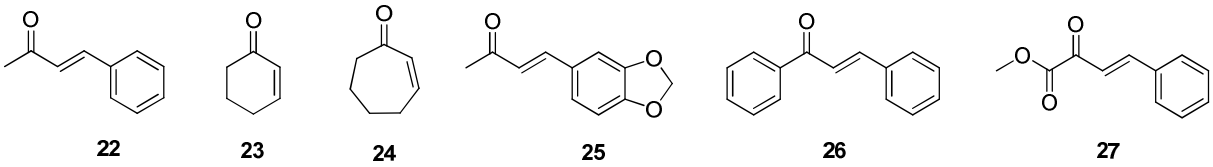
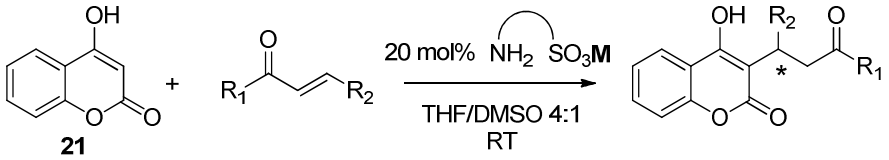


Abbildung 3.28. In der asymmetrischen Michael-Addition durch Metall-vermittelte Aminokatalyse eingesetzte α,β-ungesättigte Ketone.

Zunächst wurden die Präkatalysatoren **19** und **20** mit den α,β-ungesättigten Ketonen **22** und **23** getestet um die optimalen Reaktionsbedingungen zu ermitteln. Bei der Wahl der Lösemittel ergaben sich vor allem für Verbindung **19** einige Einschränkungen, da hier eine begrenzte Löslichkeit in unprotischen Lösemitteln vorliegt. In Tetrahydrofuran ist **19** beispielsweise nur beim Zusatz von Dimethylsulfoxid lösbar. Verbindung **20** ist hingegen deutlich besser löslich in Tetrahydrofuran oder Chloroform.

Ebenso wurde das Metall variiert, um möglichst optimale Umsätze zu erzielen. Bei der Überlegung des einzusetzenden Metalls müssen dabei zwei Größen berücksichtigt werden. Zum einen muss das verwendete Metall eine ausreichend starke Lewissäure sein, um eine Aktivierung des π*-Akzeptors zu bewirken. Zum anderen ist zu erwarten, dass eine zu starke Lewissäure die primäre Aminogruppe des Katalysators durch eine Chelatisierung blockieren kann, so dass es nicht zur Bildung eines intermediären Imins kommt, das einer Aktivierung durch die Wechselwirkung mit dem Metall zugänglich ist.

Tabelle 3.6. Ergebnisse der Michael-Additionen unter Verwendung der Präkatalysatoren **19** und **20** in Abhängigkeit des Metalls.[a]



#	Katalysator	M	t[d][b]	Umsatz[%][c]	ee[%][d]
1	19	H	3	<5	-
2	20	H	3	<5	-
3	19	Li	2	94	44
4	20	Li	2	94	15
5	19	Na	3	72	47
6	20	Na	3	7	26
7	19	Zn	4	0	-
8	20	Zn	4	5	21
9	19	K	2	62	36
10	20	K	2	74	28
11[e]	19	Na	3	45	47
12[e]	20	Na	3	99	16

[a] Alle Katalysen wurden unter Verwendung von 20 mol% des Katalysators in einem Gemisch aus absolutem THF/DMSO 4:1 bei Raumtemperatur durchgeführt. [b] Reaktionskontrolle mit Dünnschichtchromatographie. [c] Isolierte Ausbeute. [d] Mit chiraler HPLC. [e] α,β-ungesättigtes Keton **23**, sonst **22**.

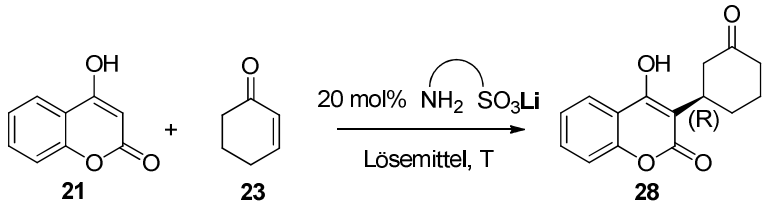
Tabelle 3.6 zeigt die teilweise starke Abhängigkeit der katalytischen Aktivität von der eingesetzten Lewissäure. Auffällig ist zunächst vor allem, dass bei den hier verwendeten Präkatalysatoren keine merkliche Aktivität der metallfreien Systeme im Sinn einer reinen Organokatalyse erzielt wird. Weder bei dem Diaminocyclohexan-basierten Präkatalysator **19**, noch bei Verbindung **20** lassen sich Ausbeuten über 5% isolieren. Diese Tatsache lässt sich vermutlich damit erklären, dass das in Abbildung 3.26 gezeigte Chelat zu rigide Eigenschaften besitzt, um mit einem α,β-ungesättigte Keton zu einem Imin zu reagieren. Zink scheint als Lewissäure ebenfalls zu stark an das Amin zu binden, um eine Reaktion mit den Carbonylverbindungen zuzulassen. Sehr gute Ausbeuten hingegen lassen sich mit den Alkalimetallen Lithium bis Kalium erzielen. Hierbei sind die Ausbeuten sogar oft im quantitativen Bereich von bis zu 99%. Die noch weitgehend moderaten Enantioselektivitäten hängen

relativ deutlich von der Wahl des Metalls ab. Lithium und Natrium liefern etwa vergleichbare ee-Werte von bis zu 44%ee (Lithium) und 47%ee (Natrium), während mit Kalium in Tabelle 3.6 maximal 36%ee erzielt werden können.

Um eine Vorstellung von den vorherrschenden pH-Werten zu bekommen, wurden *in situ* pH-Messungen an den Lithium basierten System vorgenommen, die einen pH-Bereich von neun ergaben. Solche leicht basischen pH-Werte können für Organokatalysen als durchaus ungewöhnlich eingestuft werden, da im Normalfall Säureadditive unerlässlich sind, um katalytisch aktive primäre Aminoverbindungen zu aktivieren. Um auszuschließen, dass eine alleinige Aktivierung des Nucleophils durch basische Bedingungen zu der Addition an das Michaelsystem führt, wurden zusätzlich zu den Metallsalzen auch Triethylammoniumsalze von Katalysator **19**, auf katalytische Aktivität getestet. Im Ergebnis konnte in keinem der Tests ein messbarer Umsatz festgestellt werden. Damit konnte bewiesen werden, dass die eingesetzten Alkalimetalle als Lewissäuren für die Aktivierung der π*-Akzeptoren essentiell sind.

Im Weiteren wurden Möglichkeiten gesucht, die bisher moderaten Enantioselektivitäten zu verbessern, die bisher in den Katalysen erzielt worden waren. Dazu wurden Temperatur und Lösemittel variiert. Für die entsprechenden Testreaktionen wurde der Präkatalysator **20** in Kombination mit Lithium und Cyclohexenon **23** als Substrat verwendet.

Tabelle 3.7. Variation von Lösemittel und Temperatur unter Verwendung von Katalysator Li-**20**.



#	Substrat	Katalysator	Lösemittel[a]	T[℃]	t[d]	Umsatz[%][b]	ee[%][c]
1	23	20	1	0	3	99	72
2	23	20	2	-20	4	61	66
3	23	20	3	0	3	99	64
4	23	20	4	0	3	99	63

[a] Lösemittel 1: Tetrahydrofuran/Dimethylsulfoxid 4:1; Lösemittel 2: Tetrahydrofuran/Ethylenglycol 4:1; Lösemittel 3: Dioxan; Lösemittel 4: *Iso*-Propanol. [b] Isolierte Ausbeute. [c] Messung durch chirale HPLC.

Veränderungen von Temperatur und Lösemittel zeigen deutliche Einflüsse auf die Enantioselektivitäten. Die gefundenen optimalen Bedingungen sind im Eintrag 1, Tabelle 3.7 zur Anwendung gekommen. Beim Einsatz von absolutem Tetrahydrofuran mit absolutem Dimethylsulfoxid im Mischungsverhältnis 4:1 lassen sich bei 0°C 72%ee erreichen.Bemerkenswert ist

vor allem die Steigerung der Enantioselektivität von Natrium (Eintrag 12, Tabelle3.6) mit 16% ee auf 72% ee mit Lithium. Die Ausbeuten sind bei dieser Temperatur im quantitativen Bereich von 99%. Tiefere Temperaturen waren mit dieser Lösemittelmischung nicht zugänglich, da Dimethylsulfoxid auch im Gemisch mit Tetrahydrofuran, bei Temperaturen unterhalb von 0°C ausfällt. Die übrigen Versuche mit alkoholischen Gemischen zu arbeiten, die noch bei tieferen Temperaturen flüssig bleiben, hatten Einbußen bei der Enantioselektivität zur Folge. Deshalb wurden alle folgenden katalytischen Tests unter Verwendung des in Eintrag 1, Tabelle 3.7 getesteten Lösemittel durchgeführt.

Um die erreichten Enantioselektivitäten, die durch Variation der Bedingungen auf bis zu 72% ee verbessert werden konnten weiter systematisch zu verbessern, wurden dichtefunktionaltheoretische Untersuchungen vorgenommen, die zunächst Aufschluss über die an der Enantioselektivität beteiligten Vorgänge geben sollten. Im weiteren wurden dann mittels Berechnungen Struktur-Wirkungsbeziehungen untersucht, über die weitere Katalysatoren mit höherer Enantioselektivität entwickelt werden konnten.

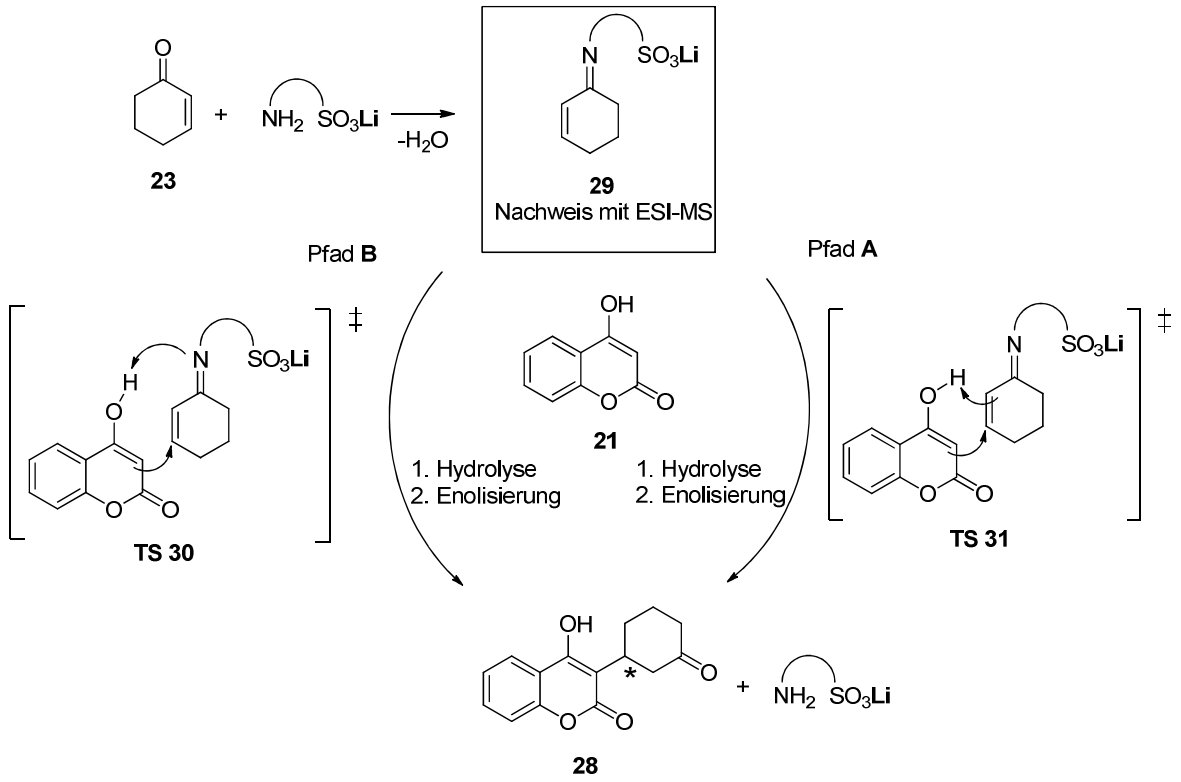


Abbildung 3.29. Rational unterscheidbare Reaktionspfade bei der Michaeladdition von 4-Hydroxycumarin Cyclohexenon **23**. Pfad **B** beinhaltet eine Wanderung des hydroxylständigen Wasserstoff an den Stickstoff des Katalysators (**TS30**). Pfad **A** erfolgt über die Wanderung des hydroxylständigen Wasserstoff an den Cyclohexenylring, so dass die C-C-Doppelbindung direkt abgesättigt wird (**TS31**). (Die Bildung des aktivierten Imins **29** konnte später durch ESI-MS bewiesen werden).

In Abbildung 3.29 sind zwei Reaktionspfade **A** und **B** dargestellt, die durch dichtefunktionaltheoretische Berechnungen untersucht wurden. Der hauptsächliche Unterschied

liegt in der Wanderung des Wasserstoffs der Hydroxylgruppe des 4-Hydroxycumarins. Pfad **B** führt über eine Wanderung des Wasserstoffs zu dem Imin-Stickstoff des Katalysator, woraus eine Enaminstruktur resultiert. Pfad **A** verläuft über eine Wanderung des Wasserstoffs an die Doppelbidung im Cyclohexenring, so dass eine Iminstruktur entsteht. (In wiefern es sich bei den übertragenen Wasserstoffen um geladene oder ungeladene Partikel handelt kann aufgrund der im Folgenden verwendeten Rechenmodelle nicht unterschieden werden, da es sich um keine multi reference Verfahren handelt, die ionische und radikalische Beiträge durch Linearkombination von Zuständen neutralisieren können. Des Weiteren ist die Wellenfunktion, die die „elektronische Struktur“ beschreibt keine physikalische Observable).

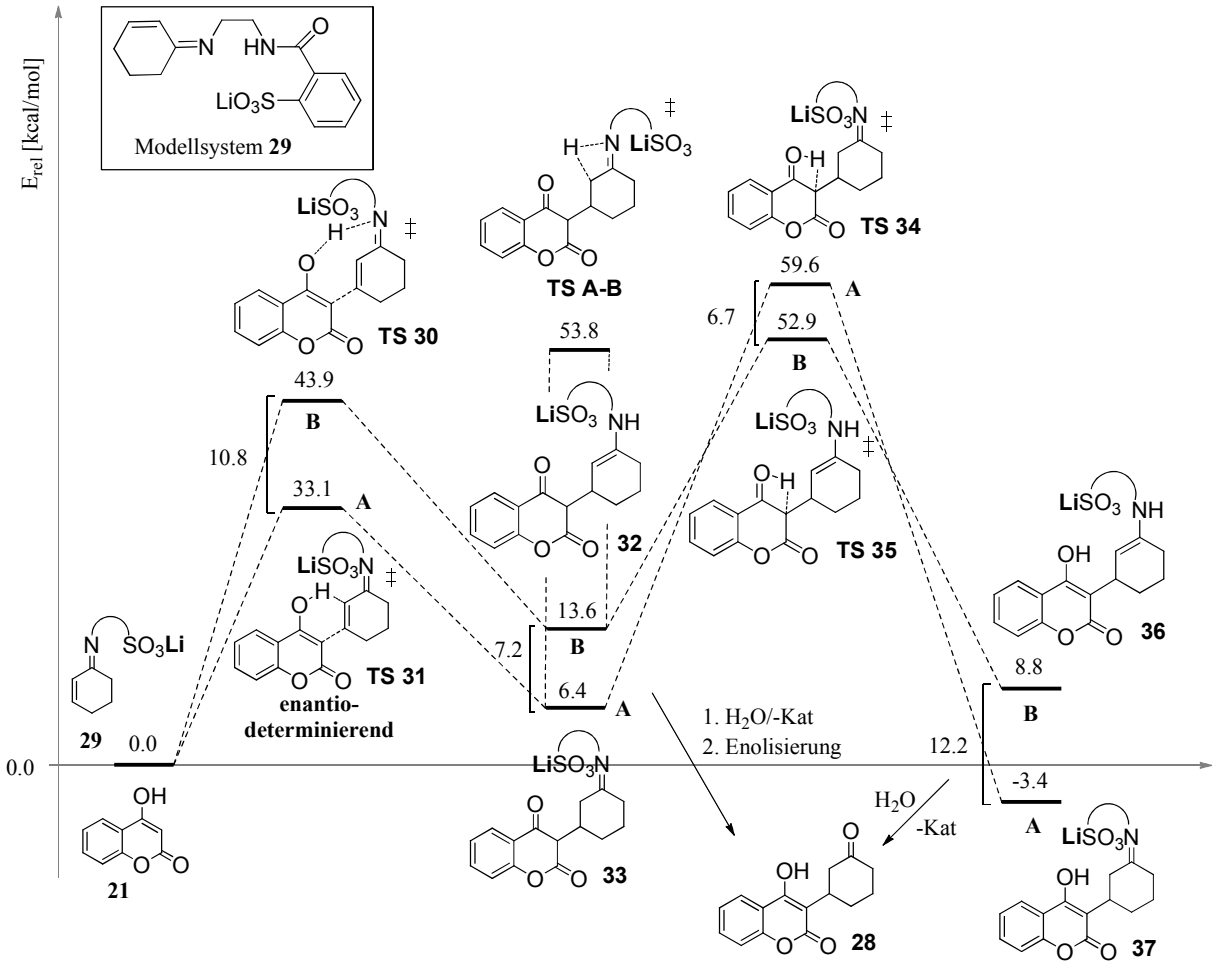


Abbildung 3. 30. Dichtefunktionaltheoretisches Energieprofil für die Addition von 4-Hydroxycumarin an Cyclohexenon (vereinfachtes Modellsystem). Pfad **B** beschreibt die Route entlang der Wasserstoffübertragung zu Stickstoff und Pfad **A** die wahrscheinlichere Route entlang der Wasserstoffübertragung zu Kohlenstoff. Unter experimentellen Bedingungen kann **TS 31** als enantiodeterminierend angenommen werden, da die höchste Barriere, **TS A-B** durch Hydrolyse von **33** umgangen werden kann. (BP86/SVP+ZPE).

In Abbildung 3.30 ist ein Energieprofil aus zwei verzahnten Reaktionspfaden **A** und **B** gezeigt. Das hauptsächliche Interesse besteht bei diesen Berechnungen in der Identifizierung des

enantiodeterminierenden Schritts in dem mehrstufigen Prozess. Die relativen Energien zeigen, dass das Energieprofiel entlang der Wasserstoffübertragung zum Kohlenstoff des Cyclohexenrings ausnahmslos günstiger ist. Das kommt daher, dass die höchste Barriere **TS 34** durch **TS A-B** umgangen werden kann, so dass die Stufe des gezeigten 1,2-H-shift (**TS 34** und **TS 35**) nicht mehr über den Verlauf der möglichen Pfade **A** und **B** entscheidet. Unter wasserfreien Bedingungen würde das dennoch bedeuten, dass nicht der C-C-verknüpfende Schritt über **TS 31** die Enantioselektivität steuern würde, da die darauffolgenden Aktivierungsbarrieren weit höhere Energien aufweisen. Hier würde es im Modell zu einem Curtin Hammond-Szenario kommen, das dazu führen würde, dass die Enantioselektivität in einem der weiteren Schritte bestimmt wird.

In Wirklichkeit ist jedoch Reaktionswasser aus der Bildung der Imine zugegen, das jederzeit eine Hydrolyse des Intermediats **33** erlaubt, so dass alle weiteren Umlagerungsschritte außerhalb des Wirkungsbereichs der chiralen Information des Katalysators liegen. Da die auf Intermediat **33** folgenden Barrieren mit mindestens 53.8 kcal/mol sehr hoch liegen, ist es wahrscheinlich, dass Intermediat **33** im Experiment unverändert vorliegt, bis es zu dessen Hydrolyse kommt ("catalyst resting state"). In gewisser Weise hängt der statistisch wahrscheinlichste Reaktionspfad also von den Experimentellen Bedingungen und der daraus resultierenden Lebensdauer der einzelnen Intermediate ab.

Der einzige enantiodeterminierende Übergangszustand, der auf rationale Weise für die Bildung des chiralen Produkt **28** angenommen werden kann ist also **TS 31**, in dem die C-C-Verknüpfung der beiden Edukte mit synchroner Übertragung von Wasserstoff zum Kohlenstoff stattfindet. Durch weiterführende Berechnungen der enantiodeterminierenden Übergangszustände mit inkorporiertem Katalysator **20** konnte zunächst nur gezeigt werden, dass die Annahme von **TS 31** als enantiodeterminierend es erlaubt die experimentelle Enantioselektivität tendenziell vorherzusagen.

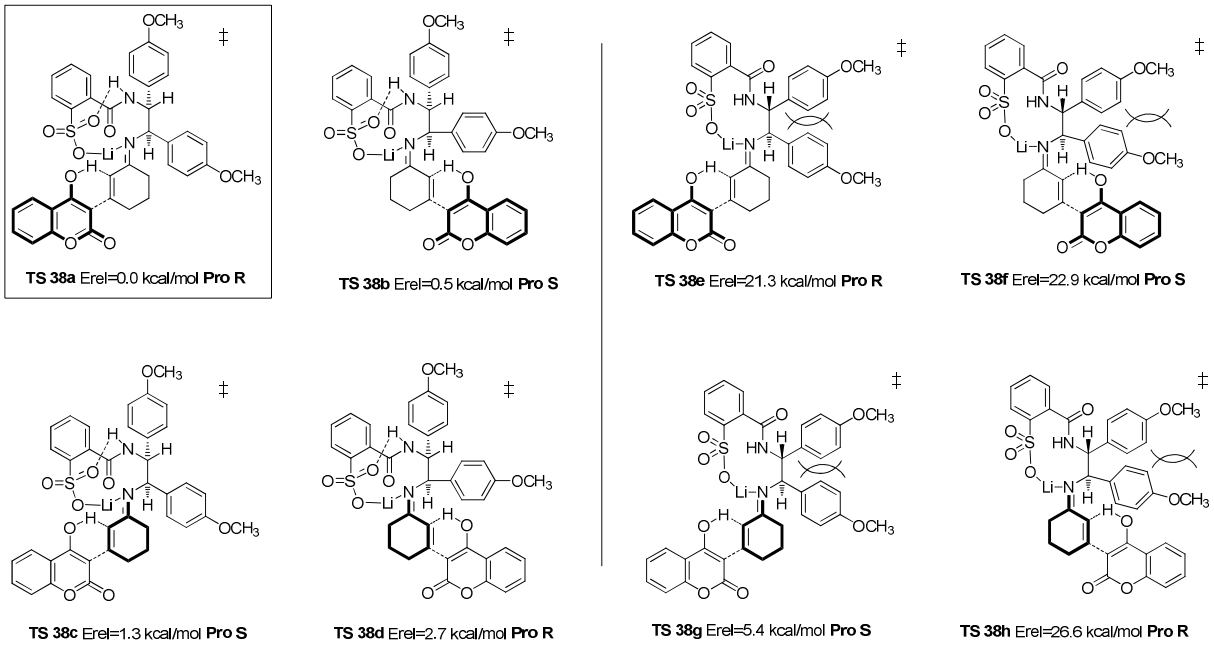


Abbildung 3.31. Enantiodeterminierende Übergangszustände **TS 38a**-**h** erlauben erst bei einem weiterentwickelten System belastbare Vorhersagen zur Enantioselektivität. (in Analogie zu **TS 31**, Abbildung 3.30, BP86/SVP+ZPE, experimentell: 72% ee, (*R*)).

Nachdem der Mechanismus der chiralen Induktion bei der Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin an Cyclohexenon durch das Rechenmodell nachvollziehbar gemacht worden war, konnte der Präkatalysator **20** gezielt weiterentwickelt werden, um die chirale Induktion systematisch zu verbessern. Eine entscheidende Erkenntnis aus den Berechnungen ist der Einfluss der konformellen Rotationsfreiheit der Sulfobenzoeamid-Einheit relativ zu dem chiralen Rückgrat des Katalysators. Dadurch kann sterischer Druck auf die Substrate in pro (*S*) konfigurierten Übergangszuständen vermieden werden, so dass diese energetisch zu tief liegen, um eine starke Differenzierung zwischen pro (*R*) und pro (*S*) zu bewirken. Da die zur Synthese zugänglichen chiralen *trans*-1,2-Diamine kaum modifizierbar sind und die kommerzielle Erhältlichkeit deren Derivate beschränkt ist, wurde im Weiteren versucht eine Modifikation der Struktur von Präkatalysator **20** über den synthetischen Einsatz weiterer 2-Sulfobenzoesäureanhydride zu erreichen. Ein weiteres kommerziell erhältliches Reagenz dieser Art mit raumerfüllenden Gruppen ist das Tetrabrom-2-sulfobenzeosäureanhydrid. Durch die Bromierung in den Nachbarpositionen zu den Säurefunktionen kann die Rotationsfreiheit der zu **20** analog aufgebauten Verbindung um die Amid-Einheit erheblich eingeschränkt werden.

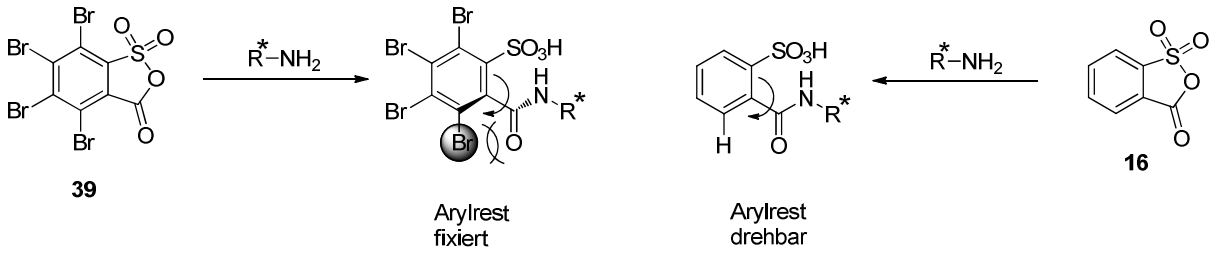


Abbildung 3.32. Ansatz bei der Weiterentwicklung der neuen 2-Sulfobenzoesäureamid-Liganden aufgrund der durch Berechnungen gewonnenen Erkenntnisse. Durch Substitution des Arylrests kann die Flexibilität des Liganden eingeschränkt werden.

Im Folgenden wurden drei neue Liganden aufgrund des in Abbildung 3.32 dargestellten Prinzips hergestellt und getestet. Bei der Synthese wurde dabei prinzipiell genauso verfahren, wie bei den bereits entwickelten Systemen **19** und **20** (Abbildung 3.25).

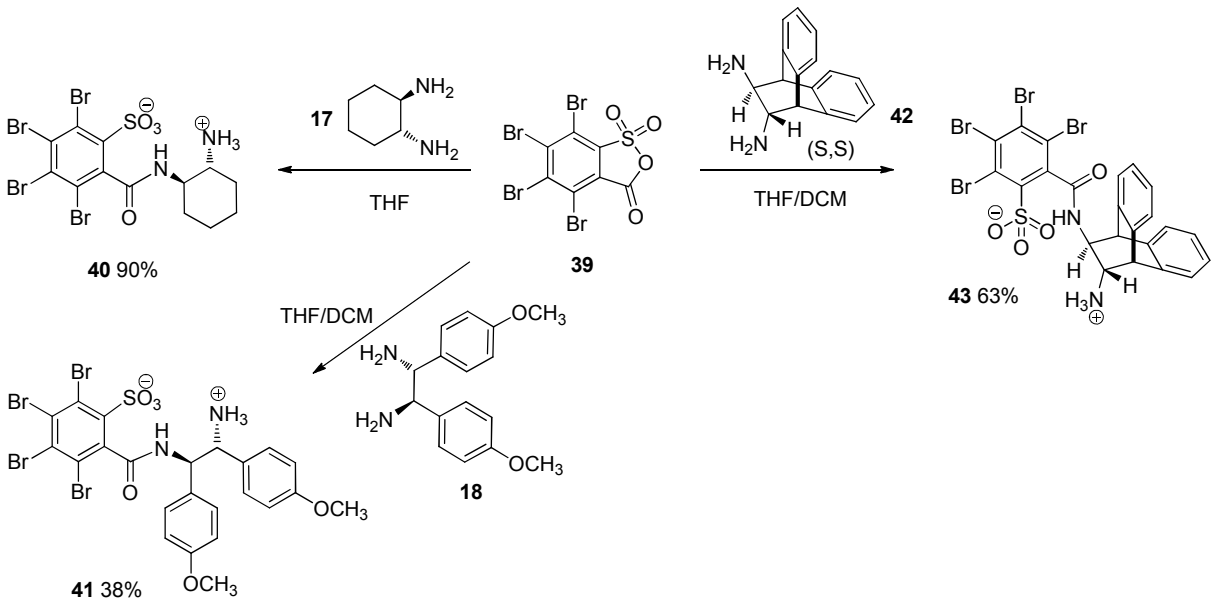


Abbildung 3.33. Synthese der weiterentwickelten Präkatalysatoren **40**, **41** und **43** in Analogie zu **19** und **20**. Auch hier bleiben unter den gewählten Reaktionsbedingungen unerwünschte Nebenreaktionen aus.

Die weiterentwickelten Systeme **40**, **41** und **43** können in weitgehend ähnlicher Weise synthetisiert und isoliert werden, wie die nicht halogenierten Analoga **19** und **20**. Verbindung **40** kann ebenso wie Verbindung **19**, die beide vom *trans*-(*R*,*R*)-1,2-Diaminocylohexan abgeleitet sind aus Methanol umkristallisiert und so in reiner Form gewonnen werden. Verbindung **41** muss hingegen, wie schon zuvor Verbindung **20**, durch Säulenchromatographie isoliert werden. (Dabei ergaben sich durch spontanes Ausfallen des Produkts in der Säule merkliche Verluste in der Ausbeute). Die bei der Substitution von chiralen 1,2-Diaminen häufige Disubstitution als Konkurrenzreaktion kann auch bei der Reaktion mit dem bromierten 2-Sulfobenzoesäureanhydrid **39**, nicht beobachtet werden. Die Vorstufe **42** für Ligand **43** wurde zuvor über folgende Route synthetisiert:

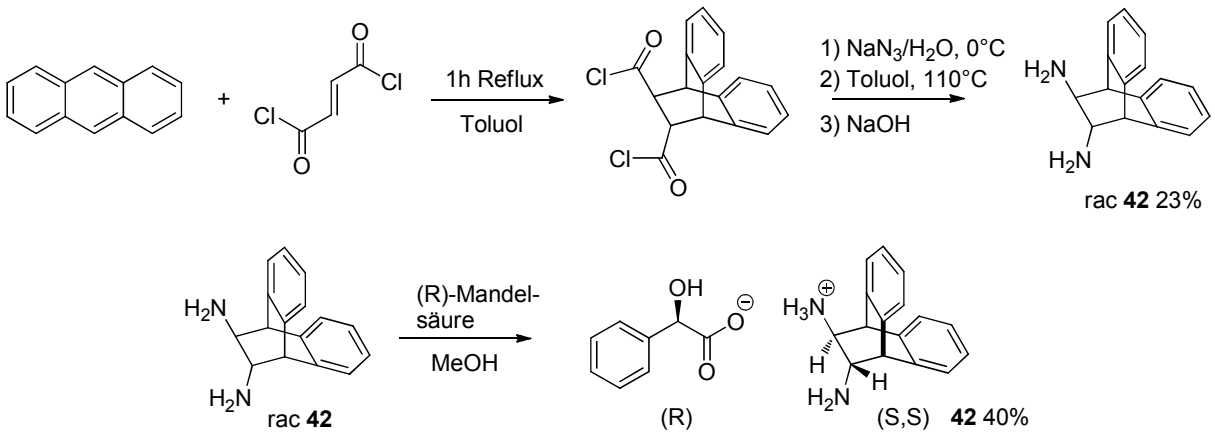


Abbildung 3.34. Synthese der Vorstufe von (*S*,*S*)-**42** über eine Racematspaltung mit (*R*)-Mandelat.

Vorstufe **42** wurde vorhergehend über den in Abbildung 3.34 skizzierten Weg synthetisiert. Dazu wird *in situ* ein Diels-Alder Produkt aus Fumarylchlorid und Anthracen generiert. Das *trans* -konfigurierte Säurechlorid wird wegen der Empfindlichkeit gegen Feuchte ohne weitere Aufarbeitung im Curtius-Abbau zu **42** weiterverarbeitet. Bei der anschließenden Racematspaltung wird dann das (*R*)-Mandelat des racemischen Diamins gebildet, das durch zweimalige Umkristallisation aus Methanol enantiomerenangereichert wird. Allerdings konnte hierbei nur eine Anreicherung des (*S*,*S*)-Enantiomer bis auf 94% ee erreicht werden.

Im Weiteren wurden die weiterentwickelten Katalysatoren in der Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin an die Michaelsysteme **22**-**24** (Benzylidenaceton, Cyclohexenon und Cycloheptenon) getestet. Die Tests der weiterentwickelten Liganden **40**, **41** und **43** ergaben folgende Ergebnisse:

Tabelle 3.8. Tests der Katalysatoren **40**, **41**und **43** (**20**)unter verschiedenen Bedingungen.

#	Substrat[a]	Katalysator[b]	Lösemittel[c]	T[℃]	t[d]	Umsatz[%][d]	ee[%][e]
1	22	40	1	20	2	99	42
2	**23**	**41**	**1**	**0**	**2**	**99**	**83**
3	23	20	1	20	2	99	68
4	24	41	1	0	2	99	60
5	23	43	1	20	2	99	62
6	23	43	1	0	2	92	66
7	22	43	1	20	2	47	51
8	24	20	1	0	2	99	51
9	23	40	1	20	2	77	23
10	23	41	1	20	2	61	43
11	24	40	1	20	2	63	30

[a] **22**=Benzylidenaceton; **23**=Cyclohexenon; **24**=Cycloheptenon. [b] Eingesetztes Metallion ist Lithium. [c] Als Lösemittel wurde eine Mischung aus *abs.* Tetrahydrofuran und *abs.* Dimethylsufoxid im Verhältnis 4:1 verwendet. [d] Isolierte Ausbeute. [e] Bestimmt mit chiraler HPLC.

In Tabelle 3.8 sind die Ergebnisse zusammengestellt, die mit Hilfe der weiterentwickelten Katalysatoren **40**, **41** und **43** erzielt werden konnten. Es lässt sich feststellen, dass die bromierten Systeme weitgehend Umsätze im quantitativen Bereich von bis zu 99% liefern. Auch bei Temperaturen von 0°C werden noch Umsätze von 99% erreicht (Eintrag 2, Tabelle 3.8). Damit ist die katalytische Aktivität der weiterentwickelten Katalysatoren **40**, **41** und **43** mindestens ebenso hoch, wie die der nicht bromierten Katalysatoren **19** und **20**.

Bei den Enantioselektivitäten lässt sich erkennen, dass das Konzept der Einschränkung der Flexibilität im Liganden-Rückgrat durch die Bromierung im Fall der Entwicklung von **20** nach **41** ein voller Erfolg ist. Hierdurch konnte die Enantioselektivität des ansonsten identischen Systems von 72% ee um 11% auf 83% ee gesteigert werden (vergl. Tabelle 3.7 und Eintrag 2, Tabelle 3.8). Die Wirkungsweise des Katalysators **20** konnte also mit Hilfe von strukturellen Erkenntnissen aus quantenchemischen Berechnungen deutlich verbessert werden. Im Fall des auf *trans*-1,2-Diaminocyclohexan basierten System **40** konnte allerdings keine vergleichbare Verbesserung erzielt werden. Hier bleiben die Enantioselektivitäten weiter im moderaten Bereich. Durch den Einsatz eines anderen chiralen *trans*-1,2-Diamin (**42**) als chirales Strukturelement, der zu Verbindung **43** führt, konnten die moderaten Enantioselektivitäten, die durch das *trans*-1,2-Diaminocyclohexan-Derivat **40** erzielt werden allerdings von 42%ee auf 66% ee gesteigert werden.

Im Weiteren wurde der Ursprung der Chiralen Induktion, die zu der gesteigerten Enantioselektivität des weiterentwickelten Katalysators **41** führt, durch weitere Berechnungen untersucht. Dazu wurden die für die Addition von 4-Hydroxycumarin an Cyclohexenon durch **20** (keine Bromsubstituenten) berechneten Übergangszustände in analoger Weise für den bromierten Katalysator **41** berechnet. Hierzu wurde zunächst ebenfalls das schnelle, Gradient-korrigierte BP86-Dichtefunktional mit der MARI-Näherung (multipole accellerated resolution of identity approximation) und dem SVP-Basissatz verwendet (double Zeta-Qualität). Um eine qualitativ verbesserte Beschreibung der Wasserstoffübertragung in dem Additionsschritt an das Michael-System zu erhalten, wurden die, mit Hilfe des BP86 Funktional berechneten Geometrien im Anschluss mit einem meta-GGA-basierten Dichtefunktional re-optimiert, dass unter anderem für eine exakte Beschreibung von Wasserstoffbrückenbindungen bewährt ist. Dabei handelt es sich um das von Tao, Perdew, Staroverov und Scuseria entwickelte TPSS-Funktional (ohne Hartree-Fock-Austausch). SVP-Basissatz und MARI-Näherung zur Reduktion der berechneten Zweielektronenintegrale wurden bei diesen Berechnungen beibehalten.[56]

Die Ergebnisse der Berechnungen sind im Folgenden zusammengefasst:

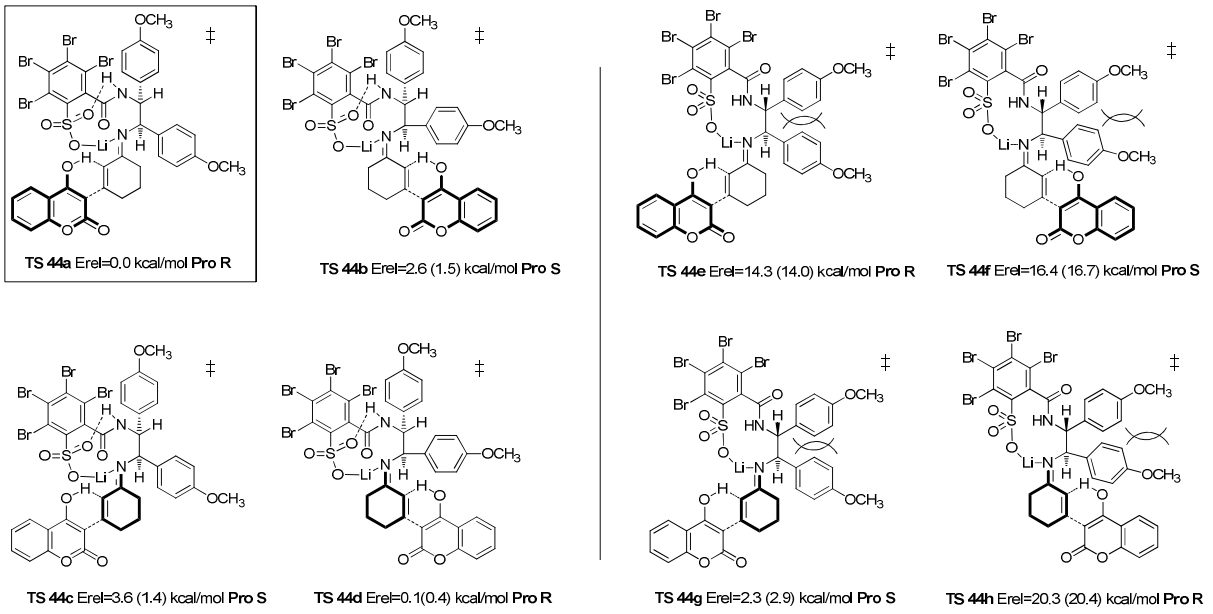


Abbildung 3.35. Enantiodeterminierende Übergangszustände in der Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin an Cyclohexenon unter Verwendung des durch Bromierung weiterentwickelten Katalysators **41**. Die Enantioselektivität zu Gunsten des experimentell erhaltenen (*R*)-Enantiomer ist deutlich erkennbar. TPSS/SVP+ZPE (BP86/SVP+ZPE). (Experimentell: 83% ee, (*R*)).

Anhand der in Abbildung 3.35 zusammengestellten relativen Energien der enantiodeterminierenden Übergangszustände, lässt sich die experimentell gefundene Enantioselektivität für die Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin an Cyclohexenon gut erklären. Der pro-(*R*)-konfigurierte Übergangszustand **TS 44a** liegt energetisch um 2.3 kcal/mol niedriger als alle pro-(*S*)-konfigurierten Gegenstücke **TS 44b**,**c**,**f**,**g**. Dieser Energieunterschied indiziert eine deutliche Enantioselektivität in der Gasphase. Ebenfalls richtig vorhergesagt wird hierdurch die absolute Konfiguration des in der Katalyse gebildeten (*R*)-Enantiomer, da der energetisch niedrigste Übergangszustand pro-(*R*)-konfiguriert ist. (Die Unterschiede in den entsprechenden relativen Energien fallen für das TPSS-Dichtefunktional etwas deutlicher aus als für das BP86-Funktional). Auffällig sind auch die Unterschiede zwischen den zwei verschiedenen Konformationen des Liganden-Rückgrats. Tendenziell ist hier die in **TS 44a**-**d** vorherrschende Konformation günstiger als die in **TS 44e**-**h**.

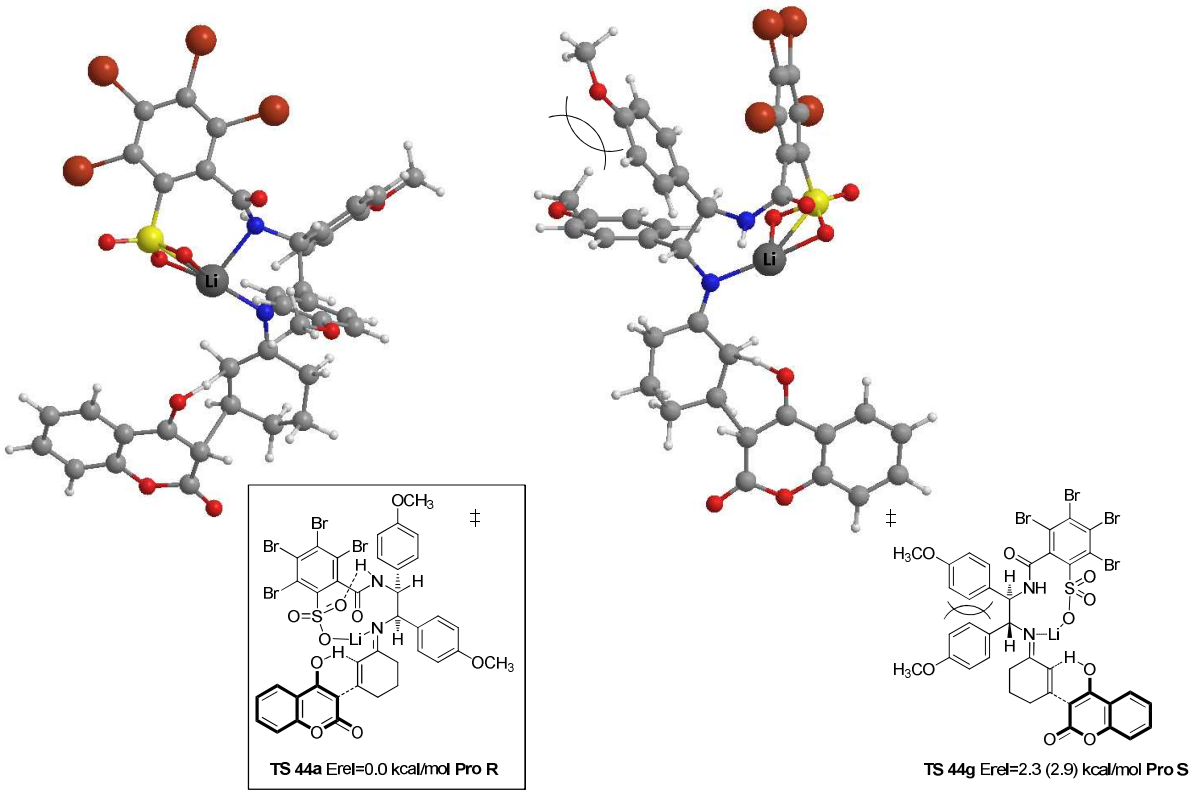


Abbildung 3.36. Konkurrierende Übergangszustände **TS 44a** und **TS 44g** (niedrigste pro-(*R*) und pro-(*S*)-Konformationen). Die Repulsionen im chiralen Rückgrat führen zur Destabilisierung von **TS 44g** und bestimmen damit die Enantioselektivität. TPSS/SVP+ZPE. (Experimentell: 83% ee, (*R*)).

Die optimierten Geometrien in Abbildung 3.36 zeigen, wiso der niedrigste pro-(*S*)-konfigurierte Übergangszustand in der Michael-Addition gegenüber dem niedrigsten pro-(*R*)-Konfigurierten destabilisiert ist. In der niedrigsten pro-(*S*)-Geometrie werden die Anisylgruppen im chiralen Rückgrat des Liganden in eine ekliptische Konformation gezwungen, die zu Repulsionen führt. Die entspannte Konformation von **TS 44a** hingegen lässt gleichzeitig noch eine stabilisierende Wechselwirkung zwischen dem Lithiumion und dem Amid-Stickstoff des Liganden zu, die in vergleichbarer Weise auch in der Kristallstruktur von Verbindung **19** in Abbildung 3.26 zu erkennen ist.

Um die ungewöhnlich milden pH-Bedingungen, die sich mit Hilfe des hier entwickelten Konzepts verwirklichen lassen auf weitere Anwendbarkeit hin zu untersuchen, wurde eine weitere Testreaktion durchgeführt. Da bei herkömmlichen Katalysen, die von einer „LUMO-Aktivierung“ durch protonierte Imine ausgehen, wässrige und gleichzeitig saure Bedingungen vorherrschen, lassen sich sensible Reagenzien kaum umsetzen. Vergleichsweise robuste Silylenolate können beispielsweise nur unter Aufwendung von extremen Überschüssen eingesetzt werden.[55] Zum Test der neu entwickelten, alkalimetallvemittelten Katalyse wurde eine neue Reaktion entwickelt, bei der das äußerst säurelabile Danishefsky-Dien mit 2-Methylnaphtochinon zu dem entsprechenden Diels-Alder-Produkt addiert wurde.

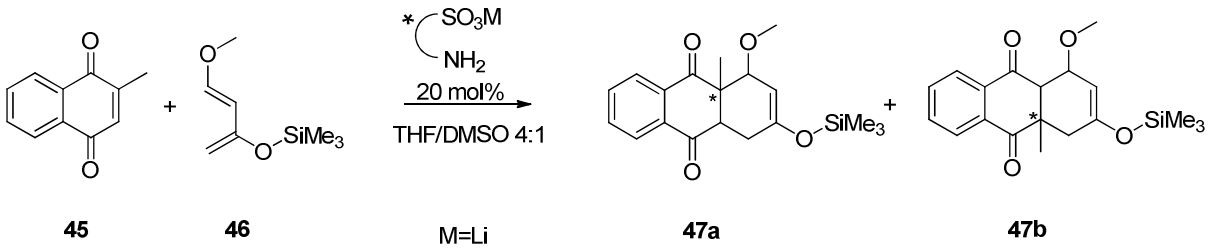


Abbildung 3.37. Diels-Alder-Reaktion von 2-Methylnaphtochinon **45** mit dem säurelabilen Danishefsky-Dien **46** durch Alkalimetallvemittelte Aminokatalyse.

Die in Abbildung 3.37 gezeigte Reaktion wurde unter Verwendung des Präkatalysator **20** unter den in Tabelle 3.8 gezeigten Bedingungen durchgeführt. Hintergrundreaktionen konnten durch Blindtests ausgeschlossen werden und die durchgeführte GC-Analytik zeigt vollständige Umsätze an.

Artverwandte Chinone, wie Parachinon oder Naphtochinon zeigten zu starke Hintergrundreaktionen an, um für die katalytische Anwendung interessant zu sein. Dennoch kann dieser Katalysezweig noch als weitgehend unerforscht eingestuft werden.

Insgesamt können die Resultate aus diesem Abschnitt der Arbeiten zu folgendem Fazit zusammengefasst werden. Zunächst wurden zwei neue chirale Aminosulfonsäurederivate aus *trans*-1,2-Diaminen entwickelt und hergestellt. Diese Aminosulfonsäuren wurden in die Salze unterschiedlicher Alkalimetalle überführt und konnten so in einer weitgehend neuartigen Kombination aus Lewissäure -und primärer Aminokatalyse eingesetzt werden. Dabei ist vor allem zu bemerken, dass diese Katalyse, die auf der „LUMO-Aktivierung“ von Michaelsystemen beruht, nicht, wie gewöhnlich unter stark sauren, sondern unter leicht basischen Bedingungen von ca. pH 9 abläuft. Auf diesem Weg können außerordentlich milde Bedingungen eingestellt werden. Die Tests dieser Katalysatoren wurden für die Addition von 4-Hydroxycumarin an verschiedene α,β-ungesättigte Ketone durchgeführt. Hier ergaben sich für die Verwendung von Alkalimetallen als Lewissäuren Umsätze von bis zu 99%. Durch den Einsatz von Rechenmodellen konnte die Reaktion mechanistisch nachvollzogen und anschließend aufgrund der hierdurch gewonnenen Erkenntnisse über die Struktur-Wirkungsbeziehungen der Enantioselektivität entscheidend verbessert werden. So konnten die anfänglich entwickelten Präkatalysatoren **19** und **20** bis zu 72% ee erzielen, während die durch strukturelle Abwandlungen weiter entwickelten Systeme **40**, **41** und **43** bis zu 83% ee lieferten. Die Enantioselektivität des verbesserten Präkatalysator **41** wurde exemplarisch durch weitere Berechnungen untersucht, die abermals die experimentellen Ergebnisse mechanistisch erklären konnten. In einer weiteren Testreaktion konnte exemplarisch gezeigt werden, dass mit Hilfe der hier entwickelten Katalysatoren auch hochsensitive Reagenzien, wie Danishefsky-Dien, die den gewöhnlichen sauren und wässrigen Bedingungen nicht zugänglich sind, umgesetzt werden können.

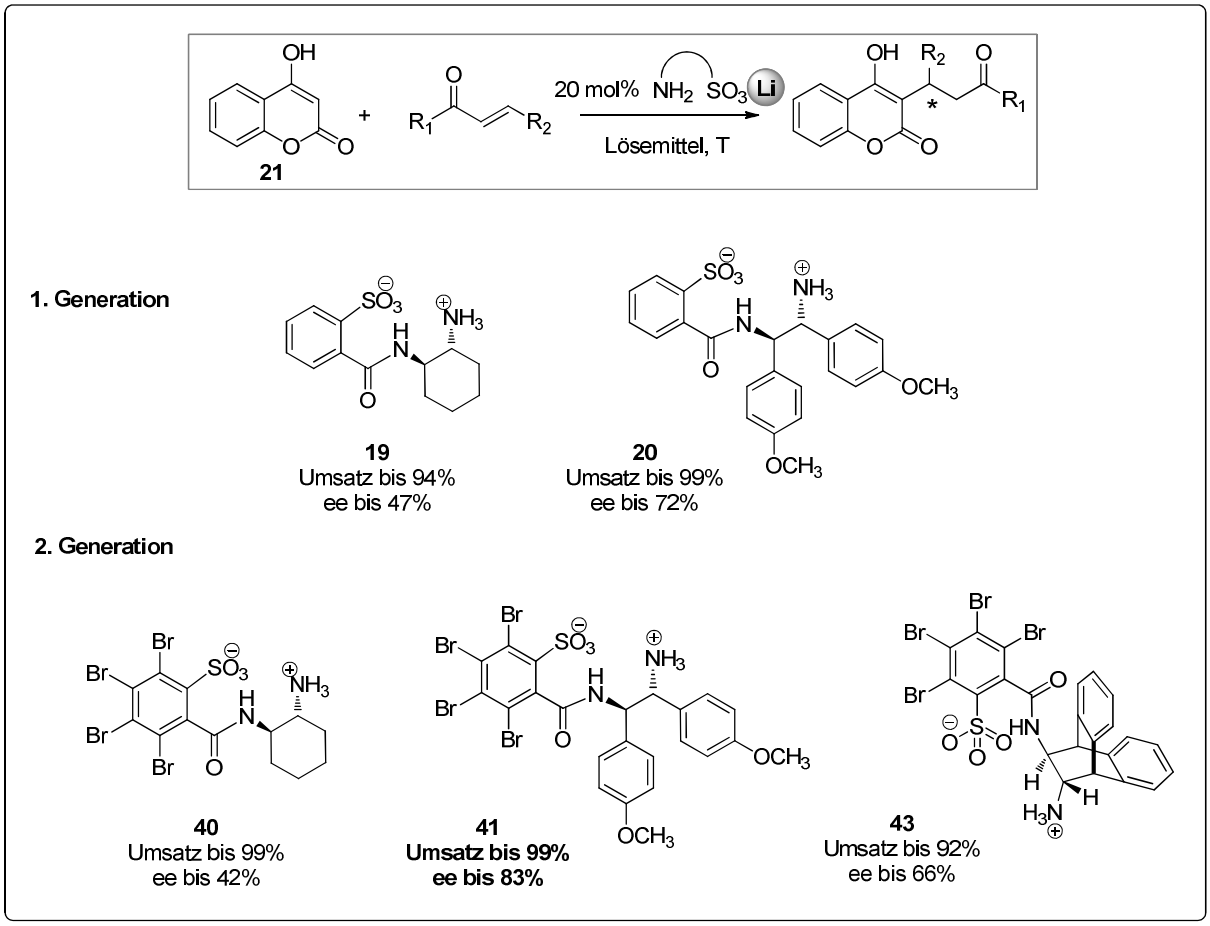


Abbildung 3.37. Übersicht über die maximalen Umsätze und Enantiomerüberschüsse, die mit Hilfe der Präkatalysatoren **19**, **20**, **40**, **41** und **43** in der Addition von 4-Hydroxycumarin an verschiedene α,β-ungesättigte Ketone erzielt werden konnten.

In Anlehnung an die bereits durchgeführten katalytischen Tests zur asymmetrischen Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin an α,β-ungesättigte Ketone wurden Tests mit den weiteren Substraten **25**-**27** (s. Abbildung 3.28) durchgeführt, um verstärkte chirale Induktionen durch Katalysator-Substrat-spezifische Wechselwirkungen zu erreichen. Da sich in den bereits diskutierten Testreaktionen gezeigt hatte, dass die *trans*-1,2-Diaminocyclohexan-basierten Katalysatoren deutlich bessere ee-Werte liefern, wenn acyclische Ketone eingesetzt werden, wurden zwei verschiedene Ansätze erwogen, hier bessere Enantioselektivitäten zu erreichen. Zum einen wurden Substrate eingesetzt, die potentielle polare Ankergruppen enthalten, um durch Koordination an das zentrale Metall rigidere Katalysator-Substrat-Komplexe zu bilden. Zum anderen wurden acyclische α,β-ungesättigte Ketone getestet, die durch raumerfüllende Substituenten Verzahnungen zwischen Katalysator und Substrat bewirken, die so zu rigideren intermediären Strukturen führen.

Zur Verwirklichung des ersten Falls wurde Substrat **27** eingesetzt, das durch Koordination über die Estergruppe am Metall fixiert werden sollte.

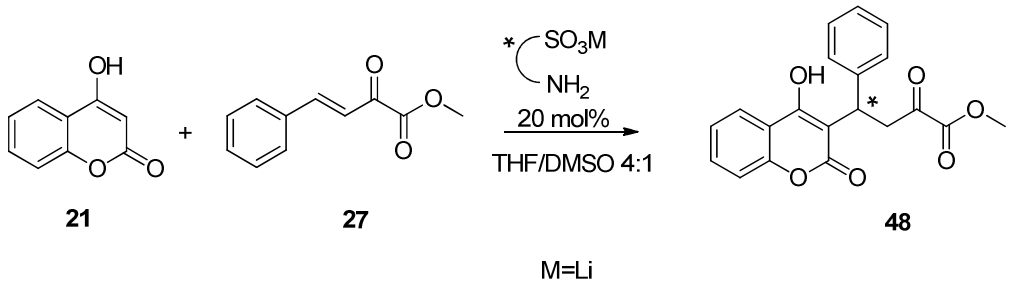


Abbildung 3.38. Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin an Substrat **27** mit potentieller Ankergruppe für Koordination an das zentrale Lithiumion.

Mit Präkatalysator **19** konnte in dieser Reaktion ein quantitativer Umsatz von 99% erreicht werden. Allerdings lag die Enantioselektivität hier nur bei 26% ee. Dieses Ergebnis könnte allerdings auf die stark ausgeprägte Hintergrundreaktion zurückzuführen sein, die die angestrebten koordinierenden Effekte zur Verstärkung der Rigidität des Katalysator-Substrat-Komplex im Resultat überkompensiert (Blindtests ohne den Katalysator führen innerhalb von 20 h zu quantitativem Umsatz).

Der zweite Ansatz, der darin besteht, durch raumerfüllende Substituenten am Substrat Verzahnungen zwischen Ligand und Michael-Akzeptor zu bewirken, wurde versuchsweise verwirklicht, indem an Stelle von Benzylidenaceton das *trans*-Chalcon **26** eingesetzt wurde.

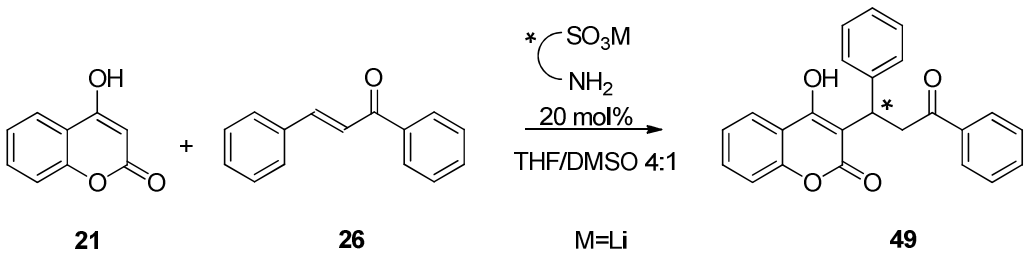


Abbildung 3.39. Asymmetrische Addition von 4-Hydroxycumarin an *trans*-Chalcon (sterische Ankergruppe).

Bei der Verwendung von Chalcon **26** als Substrat für die asymmetrische Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin, katalysiert durch das Lithiumsalz des Präkatalysators **19**, ergaben sich zunächst moderate Ausbeuten von 58%. Allerdings konnte die Enantioselektivität im Vergleich zu den voraufgegangenen Testreaktionen mit Präkatalysator **19** auf 49% gesteigert werden. Insofern wurde hier eine messbare systematische Verbesserung erreicht.

Ein weiterer katalytischer Test bestand in der Anwendung eines, durch desaktivierende Gruppen substituierten Michaelakzeptors. Hierzu wurde das Substrat **25** als Modellsystem herangezogen.

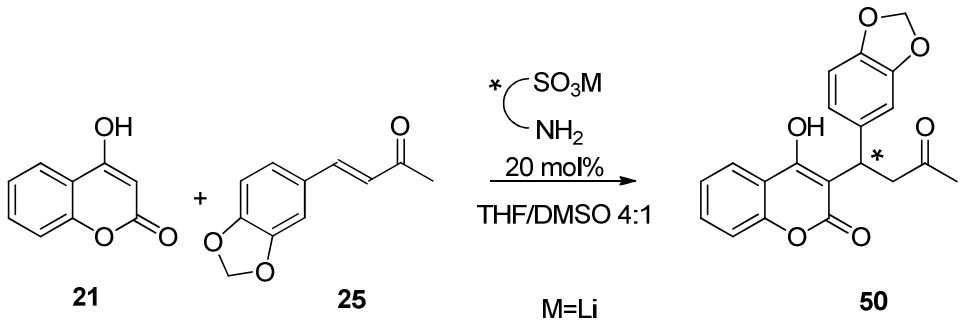


Abbildung 3.40. Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin an das elektronisch desaktivierte Substrat **50**.

Da aufgrund der Methylendioxogruppe des Substrats **25** desaktivierende π*-Akzeptor-Eigenschaften des Michael Systems zu erwarten sind, lässt sich hieran unter den in Tabelle 3.8 angewendeten Bedingungen erwarten, dass die isolierbaren Ausbeuten vergleichsweise zurückgehen. Die Tests ergaben jedoch auch für dieses System, unter Anwendung des Katalysators **19** Ausbeuten von 99% bei einer moderaten Enantioselektivität von 31% ee.

Eine weitere Entwicklung von Liganden für die alkalimetallvermittelte Aminokatalyse wurde von Carbonsäurederivaten ausgehend vorgenommen. Die Idee bestand darin, raumerfüllende Gruppen in den Aufbau einzuführen, die weitere Stereozentren enthalten. Es sollte untersucht werden, inwiefern durch entsprechende Synergien eine verstärkte chirale Induktion bei der katalytischen Addition von 4-Hydroxycumarin an Michaelsysteme erreicht werden kann. Der synthetische Ansatz bestand darin, chirale *trans*-1,2-Diamine mit *meso*-Carbonsäureanhydriden umzusetzen, so dass Produkte mit primären Aminogruppen und freien Carboxylatfunktionen erhalten werden.

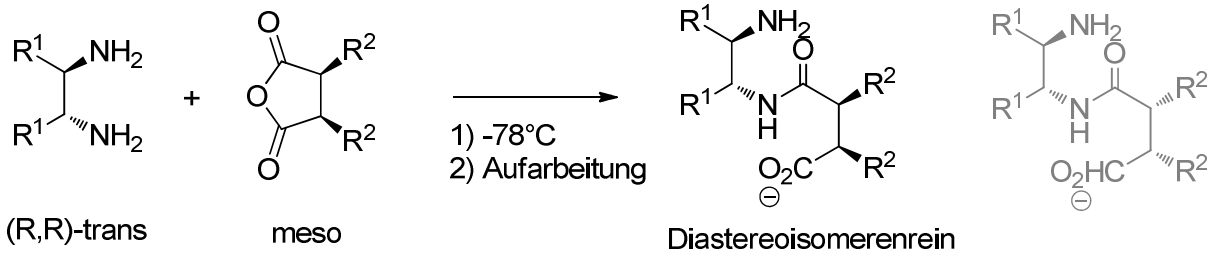


Abbildung 3.41. Synthetischer Ansatz zur Gewinnung stereochemisch definierter Liganden; durch chirale Induktion im Schritt der Ringöffnung wird die Bildung der neu geformten Stereozentren determiniert.

Entscheidend ist für die praktische Anwendbarkeit des in Abbildung 3.41 gezeigten Konzepts, dass sich durch Kontrolle der chiralen Induktion bei der Bildung der neuen Stereozentren aus dem Gerüst

der *meso*-Verbindung keine untrennbaren Diastereoisomerengemische ergeben. Ein weiter Aspekt ist die Wirkungsweise der Kombination aus absoluten Konfigurationen an den einzelnen Stereozentren in der Katalyse. Hier ist formal zu erwarten, dass es "matched" -und "mismatched" – Diastereoisomere gibt, die unterschiedlich gute chirale Induktionen erwarten lassen.

Als synthetischer Baustein für die *meso*-Komponente wurde das *meso*-11,15-Dihydro-9,10-[3,4]-furanoanthracen-12,14(9H,10H)-dion **53** eigesetzt, das leicht durch Diels-Alder-Reaktion aus Anthracen und Maleinsäureanhydrid zugänglich ist. Durch die rigide, raumerfüllende Struktur dieses Anhydrids, sollte sowohl bei der Synthese der Liganden als auch bei den katalytischen Vorgängen eine möglichst starke chirale Induktion erreicht werden. Als chiraler Baustein wurde das *trans*-1,2-Diaminocylohexan eingesetzt.

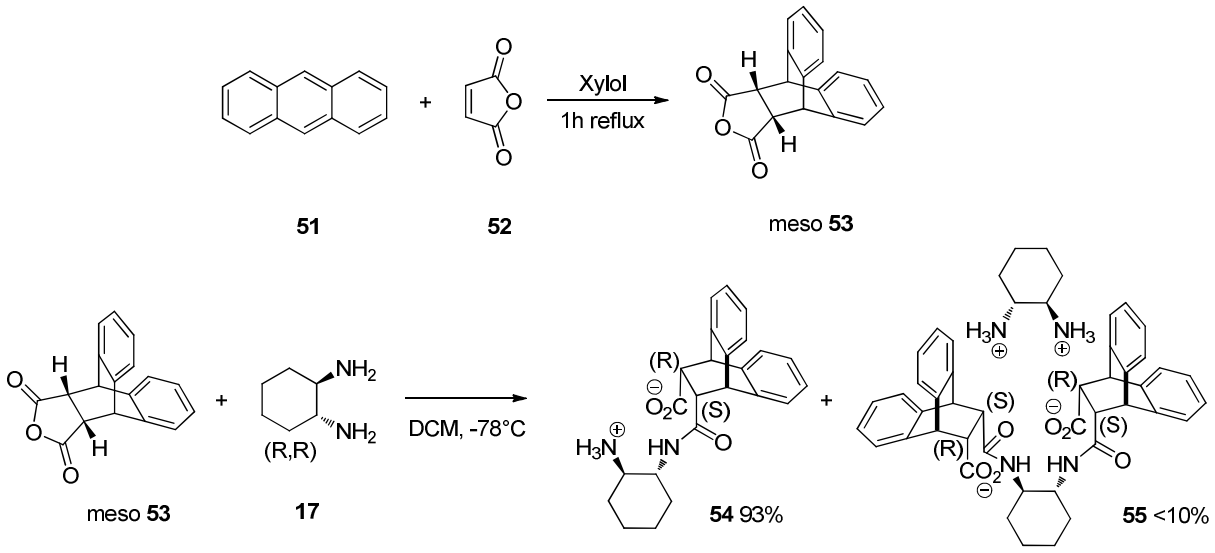


Abbildung 3.42. Syntheseroute zur Herstellung des neu entwickelten diastereoisomerenreinen Liganden **54** aus *trans*-(*R*,*R*)-1,2-Diaminocylohexan und der *meso*-Verbindung **53**. Die Diastereoisomerenreinheit konnte mittels NMR festgestellt werden. Absolute Konfigurationen wurden über die Kristallstruktur des Nebenprodukts **55** ermittelt.

In der Synthese des Liganden **54** wurde zunächst das Anhydrid der *meso*-Dicarbonsäure, **53**, durch Diels-Alder-Reaktion mit einer Ausbeute von 95% hergestellt. Die darauffolgende Amidbildung durch die Reaktion des Anhydrids mit dem *trans*-(*R*,*R*)-1,2-Diaminocylohexan wurde bei möglichst tiefen Temperaturen (-78°C) durchgeführt, um einer Entstehung von Diastereoisomerengemischen entgegen zu wirken. Das so erhaltene Produktgemisch bestand zu 93% (isoliert) aus dem gewünschten Produkt **54**. Dass hierbei kein Gemisch aus Diastereoisomeren gebildet worden war, konnte durch entsprechende NMR-Analytik gezeigt werden. Zur Bestimmung der Absoluten Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren wurde eine Kristallstruktur herangezogen, die vom C_2-symmetrischen Nebenprodukt **55** erhalten werden konnte.

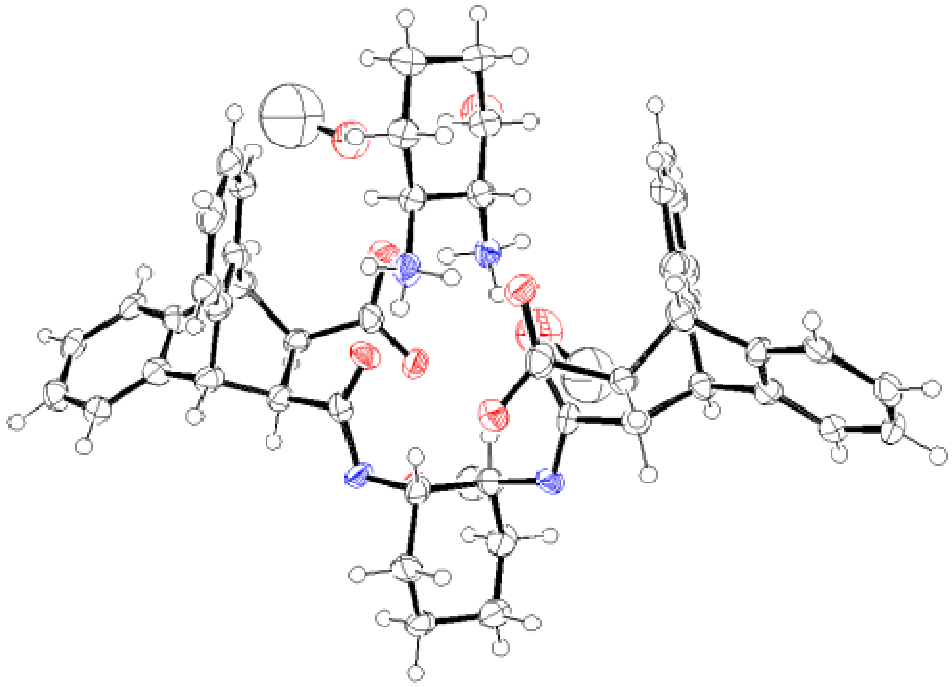


Abbildung 3.43. Kristallstruktur der C_2-symmetrischen Verbindung **55** mit vier Einschlüssen von Methanol (Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Ellipsoide: 50%).

Aus dem chiralen Diamin **18** konnten keine entsprechenden Verbindungen erhalten werden, da hier bei der Umsetzung mit dem Anhydrid **53** durch spontanen Ringschluss cyclische Imide gebildet werden, die nicht der erforderlichen Funktionalität entsprechen. (Die hieraus hervorgegangenen Imidoverbindungen wurden versuchsweise mit Brönstedsäuren als Additive als primäre Aminokatalysatoren in der Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin an α,β-ungesättigte Ketone getestet. Dabei konnten keine Umsätze gewonnen werden).

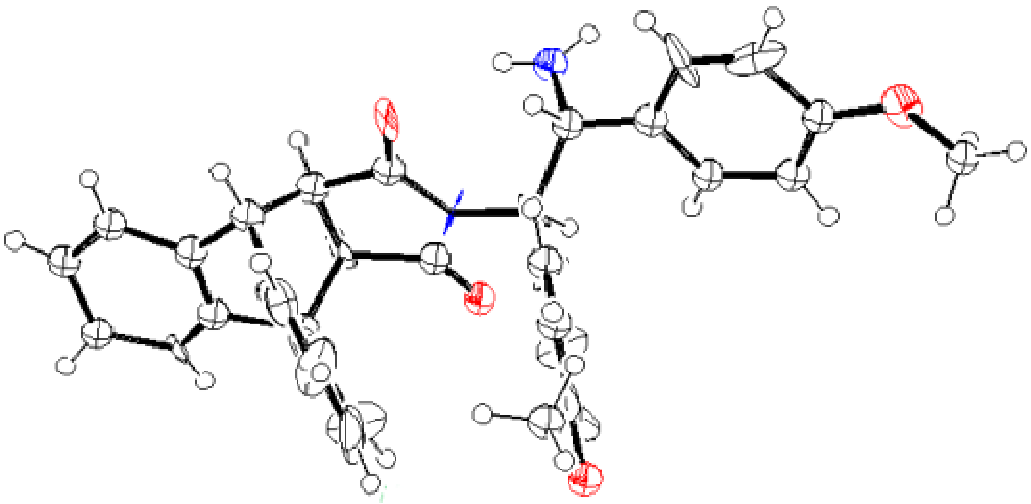


Abbildung 3.44. Kristallstruktur der gebildeten Imidoverbindung (Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Ellipsoide: 50%).

Verbindung **53** wurde in Form des Lithiumsalzes, unter den in Tabelle 3.8 zur Anwendung gekommenen Bedingungen in der Addition von 4-Hydroxycumarin an Benzylidenaceton getestet. Dabei ergab sich ein Umsatz von 98% bei einer erreichten Enantiomerenanreicherung von 44%ee. Damit liegen Enantioselektivität und Umsatz weiterhin im Bereich, der schon zuvor mit dem Sulfonsäurederivat **19** erzielt werden konnte. Das mit der Entwicklung des neuen Konzepts der diastereoselektiven Öffnung von *meso*-Carbonsäureanhydriden keine verbesserte chirale Induktion erreicht werden konnte, könnte mit dem Prinzip der “matched“ -und “mismatched“ Konfigurationen diastereoisomerer Katalysatoren zusammenhängen.

3.5. Asymmetrische Acetalisierung von Aldehyden und Ketonen durch primäre Aminkatalyse

Als Begleiterscheinung von Organokatalysen mit protonierten Aminen als Katalysatoren wurde in alkoholischen Lösemitteln die Bildung von Vollacetalen aus Aldehyden und Ketonen beobachtet. Daraus ergab sich die Fragestellung, ob sich Acetalisierungen von prochiralen Carbonylverbindungen auch enantioselektiv durchführen lassen könnten.

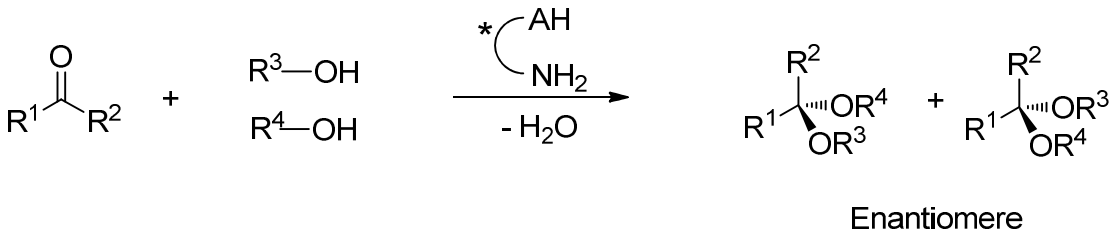
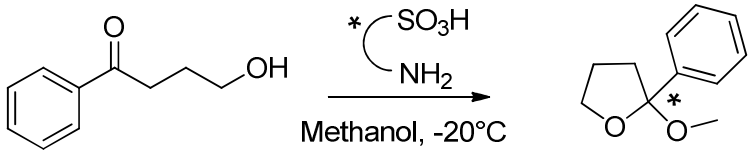


Abbildung3.45. Bildung chiraler Vollacetale durch Säure unterstützte primäre Aminkatalyse.

Eine steuerbare Addition zwei verschiedener Alkohole an eine prochirale Carbonylverbindung ist aus entropischen Gründen sehr unwahrscheinlich. Allerdings kommen hierfür intramolekulare Reaktionen von Keto-Alkoholen oder Acetalisierungen mit unsymmetrisch gebauten Diolen in Betracht.

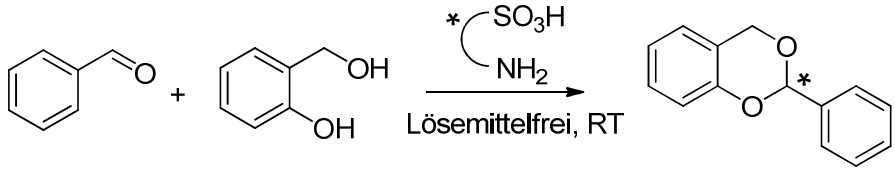
Im Folgenden wurden Modellsysteme hergestellt, mit deren Hilfe die asymmetrische Acetalisierung entwickelt werden konnte.



56 **57** bis 96%

Abbildung 3.46. Modellreaktion zur Untersuchung der asymmetrischen Acetalisierung durch Säure assistierte primäre Amin Katalyse. Durch intramolekulare Ringschlüsse können einheitliche, chirale Vollacetale erhalten werden.

Die in Abbildung 3.46 gezeigte Modellreaktion beruht auf intramolekularem Ringschluss mit Methanol als weiteren Alkohol, der gleichzeitig als Lösemittel für die Reaktion eingesetzt werden kann.



58 **59** **60**

Abbildung 3.47. Testreaktion mit Salizylalkohol als unsymmetrisches Diol.

Als Katalysator wurde das bereits in Abschnitt 3.4 beschriebene 2-Sulfobenzoesäureamid des *trans*-(*R*,*R*)-1,2-Diaminocyclohexan **19** verwendet.

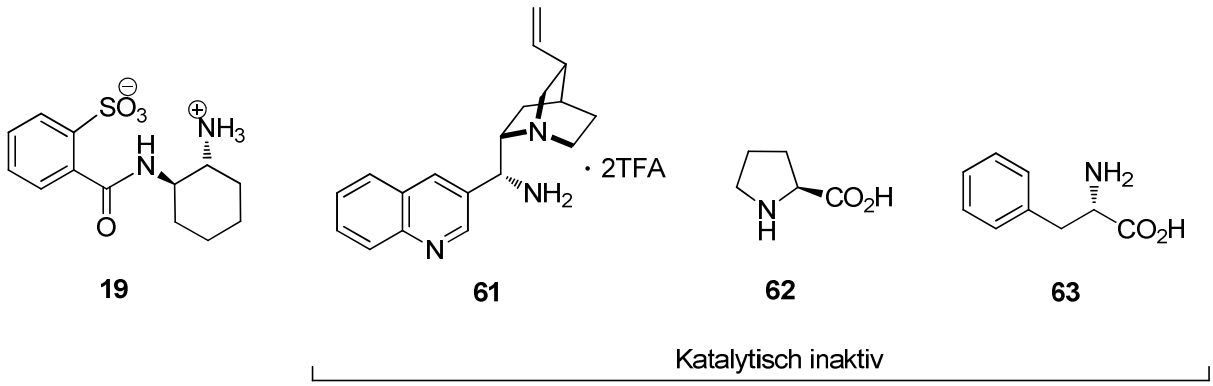


Abbildung 3.48. Die für die katalytischen Tests verwendete Verbindung **19** (**61**-**63** erwiesen sich als katalytisch nicht aktiv).

In der in Abbildung 3.46 gezeigten Testreaktion wurde Verbindung **19** mit einem Anteil von 10 mol% eingesetzt. Bei einer Temperatur von -20°C und einer Reaktionszeit von 12 h konnte das enantiomerenangereicherte Vollacetal **57**, in einer Ausbeute von 96% isoliert werden. Die Enantioselektivität lag allerdings im geringen Bereich von 16% ee. Die weiteren getesteten Organokatalysatoren, *epi*-Chinchonidinamin **61**, L-Prolin **62** und L-Phenylalanin **63**, zeigten in der Acetalisierung keine katalytische Aktivität.

Weitere katalytische Tests wurden unter Verwendung von 2-Hydroxypyran, Salizylalkohol in Kombination mit Benzaldehyd und anderen Systemen durchgeführt. In den meisten Fällen konnten deutliche Umsätze mit GC-MS-Analytik detektiert werden. Allerdings war die Isolierung der Produkte zur weiteren Charakterisierung nur für Vollacetal **57** möglich.

Zur Erklärung des katalytischen Mechanismus wurden keine weiteren Untersuchungen angestellt. Allerdings lässt die Tatsache, dass die Verbindungen **61**-**63** keinerlei detektierbare Umsätze liefern konnten, vermuten, dass es sich um keine triviale Säure-katalysierte Actetalbildung handelt. Hier währen anstatt der 16% ee vermutlich vollständig racemische Produkte zu erwarten, die ohne Beteiligung des Liganden **19** gebildet würden.

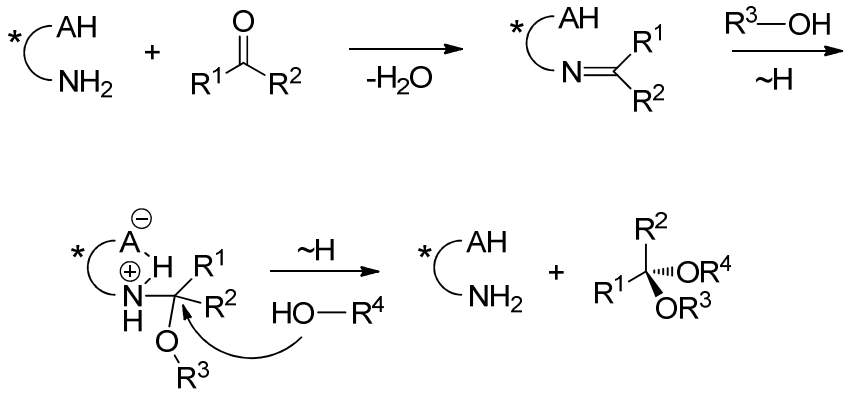


Abbildung 3.49. Vorschlag zur mechanistischen Erklärung der Amin-katalysierten asymmetrischen Acetalisierung.

Der in Abbildung 3.49 vorgeschlagene Reaktionsmechanismus könnte erklären, warum weder die Aminosäuren **62** und **63**, noch das protonierte Chinchonidinderivat **61** in der Lage sind die Acetalisierung zu katalysieren; bei einem protonierten Imin als reaktives Intermediat muss beim nucleophilen Angriff des zweiten Äquivalent Alkohol eine ausreichend starke Säure zugegen sein, die gleichzeitig ein stabiles Chelat als Abgangsgruppe bildet. Ansonsten könnte die Eliminierung des Ammoniumion aus entropischen Gründen erschwert sein.

3.6. Addition von Danishefsky-Dien an Benzaldehyd durch chiral modifizierte Halogenidionen

Bei der Addition von Silylenolethern an Aldehyde nach der Mukaiyama Variante, handelt es sich um eine klassische Lewissäure-Lewisbase katalysierte Reaktion. Bei dieser weit verbreiteten Variante der gezielten Aldolreaktion werden Metallhalogenide eingesetzt, die einen Metallkern besitzen, der meist starke Lewissäure-Eigenschaften besitzt. Die Lewissäure dient dazu das Elektrophil (Carbonylkomponente) zu aktivieren, während Halogenidionen als Lewisbasen die Beweglichkeit der Silylgruppen erhöhen.[57]

Bei dem hier entwickelten Konzept werden ebenfalls Halogenidionen als Lewisbasen eingebracht. Die aktivierende Wirkung der konventionellen Lewissäuren wird hier hingegen durch alkoholische Hydroxylgruppen erzielt.

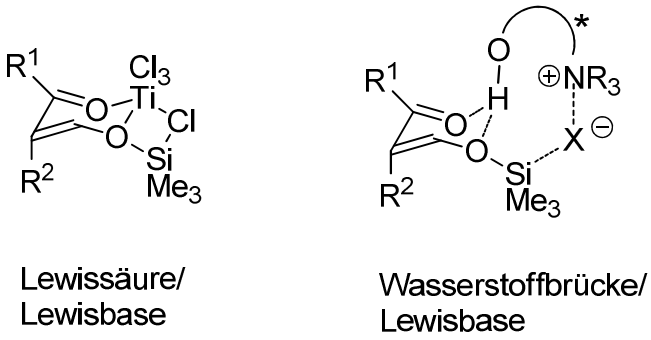
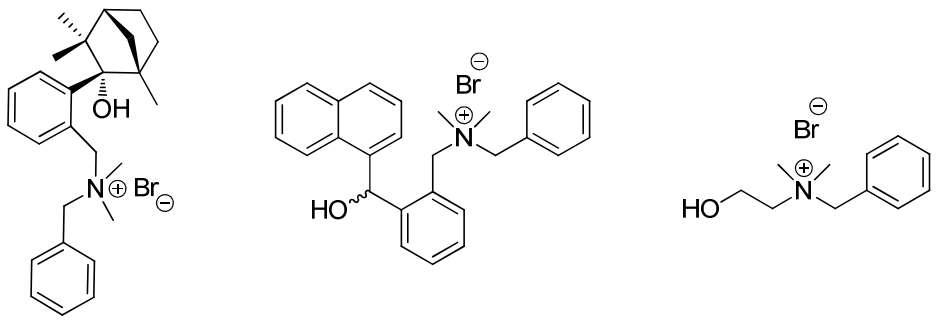


Abbildung 3.50. Konzept der klassischen Mukaiyama-Aldolreaktion mit Lewissäure-Lewisbase Aktivierung (links) und neues Konzept der Brönstedsäure-Lewisbase Aktivierung für reaktive Silylenolether (rechts).[57]

Das in Abbildung 3.49 skizzierte neuartige Konzept zur organokatalysierten Addition von elektronenreichen Silylenolethern an Aldehyde wird in ähnlicher Weise in der Gruppentransferpolymerisation (GTP) zur Gewinnung spezieller Polymere angewendet. Allerdings fehlt hier die Aktivierung durch die Akzeptorkomponente durch Wasserstoffbrücken und es müssen hohe Temperaturen angewendet werden um mit quarternären Ammoniumhalogeniden eine Übertragung der Silylgruppen zu erreichen.[57]

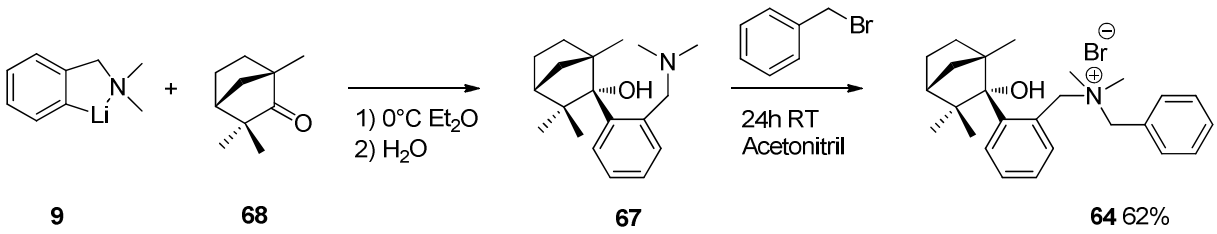
Zunächst wurden einfache, chirale und achirale quarternäre Ammoniumsalze mit alkoholischen Hydroxylfunktionen synthetisiert, die über austauschbare Halogene verfügen.



64 rac **65** **66**

Abbildung 3.51. Synthetisierte Organokatalysatoren für die Addition von reaktiven Silylenolethern an Aldehyde.

Die in Abbildung 3.51 gezeigten Katalysatoren wurden über die Quarternisierung der entsprechenden ternären Amine mit Benzylbromid gewonnen. Die Syntheserouten zu den entsprechenden Vorstufen werden im Folgenden dargestellt.



9 **68** **67** **64** 62%

Abbildung 3.52. Syntheseroute zur Darstellung des quarternären Ammoniumsalzes **64**.

Zur Herstellung der quarternären Ammoniumverbindung **64** wurde auf die bereits zuvor in der Arbeitsgruppe *Goldfuss* entwickelte Synthese der chiralen Verbindung **67** zurückgegriffen. Dabei wird die *in situ* hergestellte Lithiumverbindung **9** mit (+)-Fenchon **68** zu dem ternären Amin **67** umgesetzt. Die anschließende Quarternisierung mit Benzylbromid konnte die Zielverbindung nach Umkristallisation in einer Ausbeute von 62% liefern.

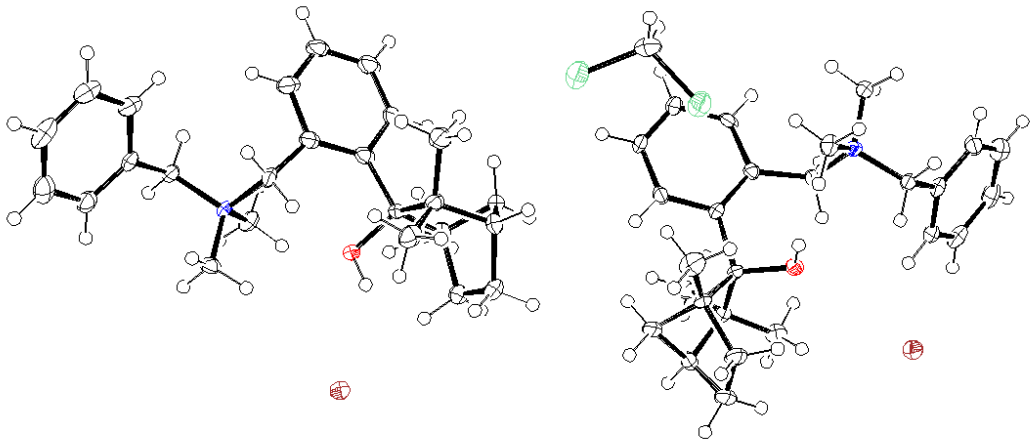
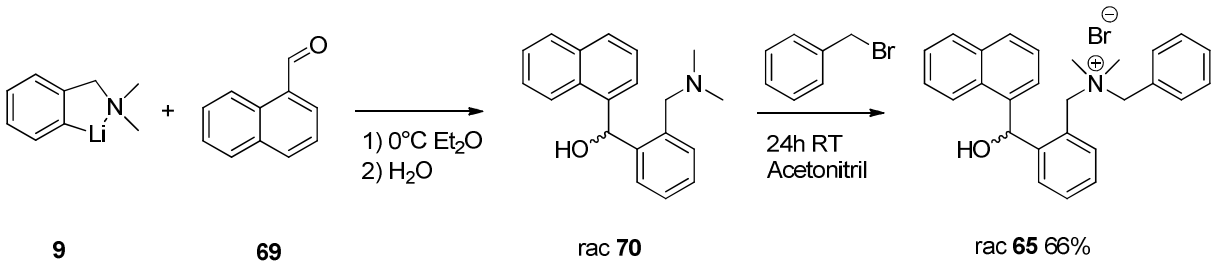


Abbildung 3.53. Kristallstruktur der quarternären Ammoniumverbindung **64** mit einem Einschluss von Dichlormethan (Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Ellipsoide: 50%).

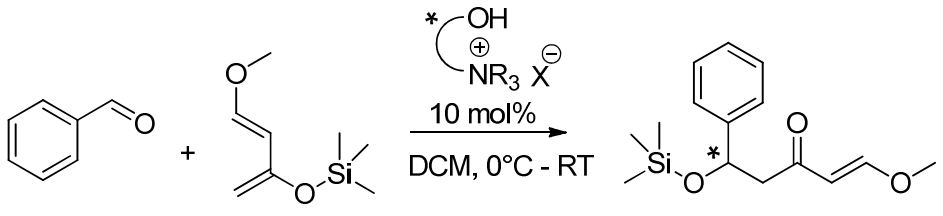


9 **69** rac **70** rac **65** 66%

Abbildung 3.54. Synthese der quarternären Ammoniumverbindung **65**.

Verbindung **70** wurde durch Addition der Lithiumverbindung **9** an 1-Naphtaldehyd synthetisiert. Versuche diese Substanz durch Racematspaltung mit L-(+)-Weinsäure in enantiomerenreiner Form zu gewinnen verliefen ohne Ergebnis. Daraus konnte anschließend durch Umsatz mit Benzylbromid das racemische quarternäre Ammoniumsalz **65** in 66%-iger Ausbeute gewonnen werden.

Das hier zu Grunde liegende Konzept der katalytischen Addition von Silylenolethern wurde nun unter Einsatz von besonders Elektronenreichen Donorverbindungen getestet. Hierzu wurde das nur unter milden Bedingungen verwendbare Danishefsky-Dien zusammen mit Benzaldehyd getestet. Diese Substrate, die unter zahlreichen Bedingungen zur Bildung von Hetero-Diels-Alder-Verbindungen tendieren konnten hier mit sehr großer Selektivität zur Bildung der alternierenden Mukaiyama-Aldol-Produkte gebracht werden. Cyclische Diels-Alder-Produkte waren dabei analytisch nicht nachweisbar.



58 1.2 eq **46** 1 eq **46** bis 73%

Abbildung 3.55. Addition von Danishefsky-Dien **46** an Benzaldehyd, katalysiert durch modifizierte Halogenidionen. Die alternative Hetero-Diels-Alder-Reaktion ist vollständig unterdrückt.

Die folgenden Testreaktionen wurden unter Einsatz des Systems **64** durchgeführt. Da eine entscheidende Bedeutung der Rolle des Halogens zur Mobilisierung der Trimethylsilylgruppe zukommt, wurden hier die Halogene variiert, um im Weiteren die bestmögliche katalytische Aktivität zu gewährleisten

Tabelle 3.9. Ergebnisse der Addition von Danishefsky-Dien an Benzaldehyd unter Verwendung von Katalysator **64** mit variiertem Halogenid. Die Menge des zugegebenen Katalysators ist 10 mol%.

X	**F**	**Br**	**I**	**CN**
Umsatz [%][a]	36	73	26	Bezoinreaktion

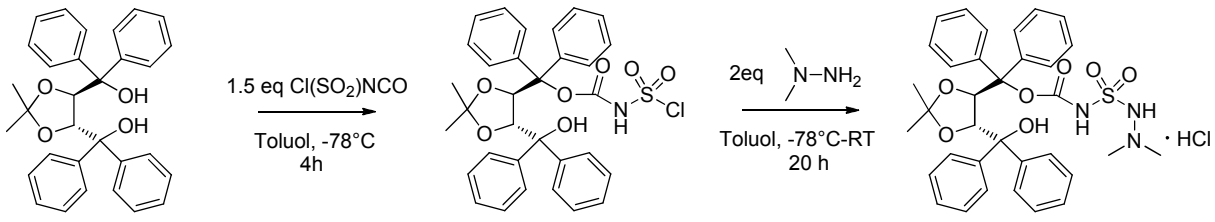
[a] Isolierte Ausbeute, Reaktionszeit 72h.

An den Werten in Tabelle 3.9 lässt sich erkennen, dass mit Brom als Halogen die besten Umsätze erzielt werden (73% isoliert). Mit Fluor, das für starke Affinität zu Silizium bekannt ist, konnte überraschenderweise nur 36% Ausbeute erzielt werden. Der Test mit Iod ergab trotz der elektropositiven Eigenschaften dieses Halogens nur 26% Ausbeute des Produkts **46**.

Testreaktionen mit Verbindungen **65** und **66** ergaben in allen Fällen keine messbaren Ausbeuten. Dieser Befund beweist eindrucksvoll, dass es sich bei dem in Abbildung 3.50 skizzierten Konzept um ein fein abgestimmtes Zusammenspiel der beteiligten funktionellen Gruppen handelt. Da die Verbindungen **65** und **66** grundsätzlich über die selben funktionellen Gruppen verfügen, wie der aktive Katalysator **64**, zeichnet sich hier ein starker Einfluss der Geometrie ab. Offenbar reichen die schwachen Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Edukten nicht aus um kleine konformelle Änderungen an den Katalysatoren zu bewirken, die nötig sind um eine effektive Übergangsgeometrie zu erreichen. Die katalytische Inaktivität der Verbindungen **65** und **66** ist also auch ein Beweis für die entscheidende Rolle der Hydroxylfunktionen der Katalysatoren in dem aktivierenden Prinzip dieser Konzeption.

Messungen der Enantiomerenverhältnisse im gebildeten Produkt **46** zeigten, dass durch das chirale Rückgrat des Katalysators **64** keine chirale Induktion erreicht werden kann.

Im Weiteren wurde ein Katalysator für die Brönstedsäure-Lewisbase vermittelte Addition reaktiver Silylenolether an Aldehyde entworfen und synthetisiert. Dabei handelt es sich um eine Verbindung, die über potentiell stärkere Brönstedsäurefunktionen und gleichzeitig auch über stärkere Lewisbasenfunktionen verfügt als die Verbindungen **64**-**66**.



(R,R) **71** (R,R) **72**, in Situ (R,R) **73** 73%

Abbildung 3.56. Synthese der neu entworfenen Verbindung **73** mit deutlich stärkeren Akzeptor- und Donor-Gruppen. (Das Hydrochlorid ist kein Bestandteil des eingesetzten Katalysators).

Die in Abbildung 3.56 gezeigte Verbindung **73** wurde konzipiert, um durch die azide N-H-Einheit der sulfonierten Carbamoylgruppe eine stärkere Lewissäure als in **64**-**66** zu inkorporieren. Die Lewisbasische Funktion ist hier durch die 1,1-Dimethylhydrazogruppe verwirklicht, die vor dem katalytischen Einsatz von dem schützenden Hydrochlorid befreit wurde.

Im katalytischen Test konnte mit Hilfe dieser Verbindung kein definiertes Produkt **46** erhalten werden, da offenbar Konkurrenzreaktionen und Abbau der Silylether eingetreten waren.

3.7. Mechanistische Untersuchungen zur Regioselektivität von Photooxygenierungen ungesättigter Carbonylverbindungen

In diesem Abschnitt wurden Untersuchungen zu unterschiedlichen mechanistischen Abläufen bei Reaktionen von Singulettsauerstoff mit verschiedenen ungesättigten Carbonylverbindungen durchgeführt. Dabei handelt es sich um dichtefunktionaltheoretische Untersuchungen, die sich auf die experimentelle Arbeit der Arbeitsgruppe *Griesbeck* an der Universität zu Köln stützen. Die Zielsetzung der theoretischen Arbeit bestand darin, experimentell gefundene Regioselektivitäten von Photooxygenierungen mechanistisch zu erklären und auf molekularer Ebene zu veranschaulichen.

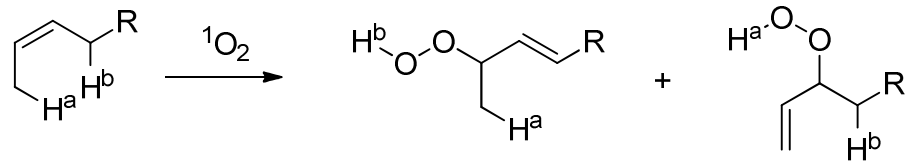


Abbildung 3.57. Produkte der Photooxygenierung von ungesättigten Verbindungen mit Wasserstoffen in allylischen Positionen. (Schenck-En-Reaktion).

Bei den hier untersuchten Photooxygenierungen von ungesättigten Carbonylverbindungen handelt es sich um Substanzen mit Wasserstoffen in den allylischen Positionen der beteiligten Doppelbindungen, die durch den angreifenden Singulettsauerstoff abstrahiert werden können. Dabei entstehen unter Verschiebung der Doppelbindungen Hydroperoxide, die als Produkte in Konkurrenz stehen. Durch selektive Abstraktion der allylischen Wasserstoffe lassen sich Hydroperoxide mit definierter Konstitution erzeugen, die als Modellsysteme für Synthetische Anwendungen gelten.

Im Folgenden wurden die mechanistischen Abläufe zu Reaktionen von β,γ-ungesättigten Carbonylverbindungen untersucht, die durch selektive Abstraktion der allylischen Wasserstoffe α,β-ungesättigte Systeme ausbilden können (*gem*-Effekt). Die zweite untersuchte Gruppe von Substraten waren Ester mit ausgedehnten konjugierten Bindungssystemen, die von vornherein α,β-ungesättigte Motive enthalten. Hierbei spielt der Erhalt der Konjugation eine zentrale Rolle.

3.7.1 Selektive Photooxygenierung β,γ-ungesättigter Ketone

Zur Selektivität der Schenck-En-Reaktion unter Abspaltung von α-ständigen Wasserstoffen β,γ-ungesättigter Ketone wurden in der Arbeitsgruppe *Griesbeck* folgende Modellsysteme untersucht.

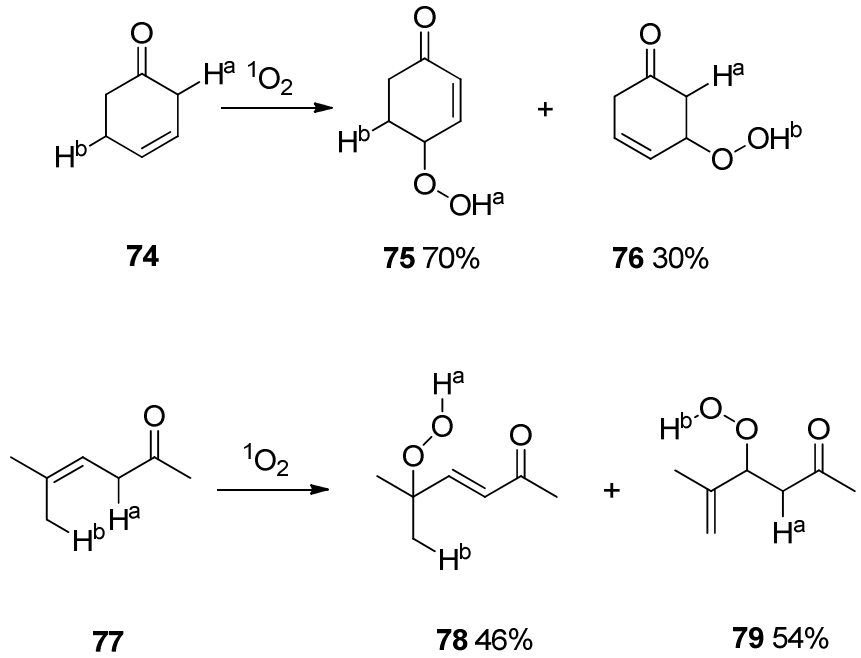


Abbildung 3.58. In der Arbeitsgruppe *Griesbeck* durch *A. de Kiff* experimentell untersuchte Photooxygenierungen mit anteiligen Produktverteilungen. Das cyclische System **74** ergibt deutlich höhere Regioselektivitäten als das acyclische System **77**.

Da mechanistische Details der Reaktionsverläufe bisher nur von verwandten Systemen bekannt sind, wurden zunächst die auftretenden stationären Punkte für das cyclische System **74** berechnet.

Für diese und alle darauffolgenden Berechnungen dieses Abschnitts wurde dazu das Dichtefunktional TPSS (ohne Hartree-Fock-Austausch) von *Staroverov* et al. benutzt.[56] Als Basissatz diente die triple zeta Basis TZVP von *Ahlrich* et al. (kontrahierte Basisfunktionen zur Reduktion des Variationsaufwands).[53] Um die Zahl der zu berechnenden Zweielektronenintegrale zu reduzieren, wurde die multipole accellerated resolution of identity approximation verwendet, die ohne eine Beeinträchtigung der Qualität der erhaltenen Energien verwendet werden kann. Die Auflösung für numerische Integrationen wurde auf die progressive Option m5 gesetzt.

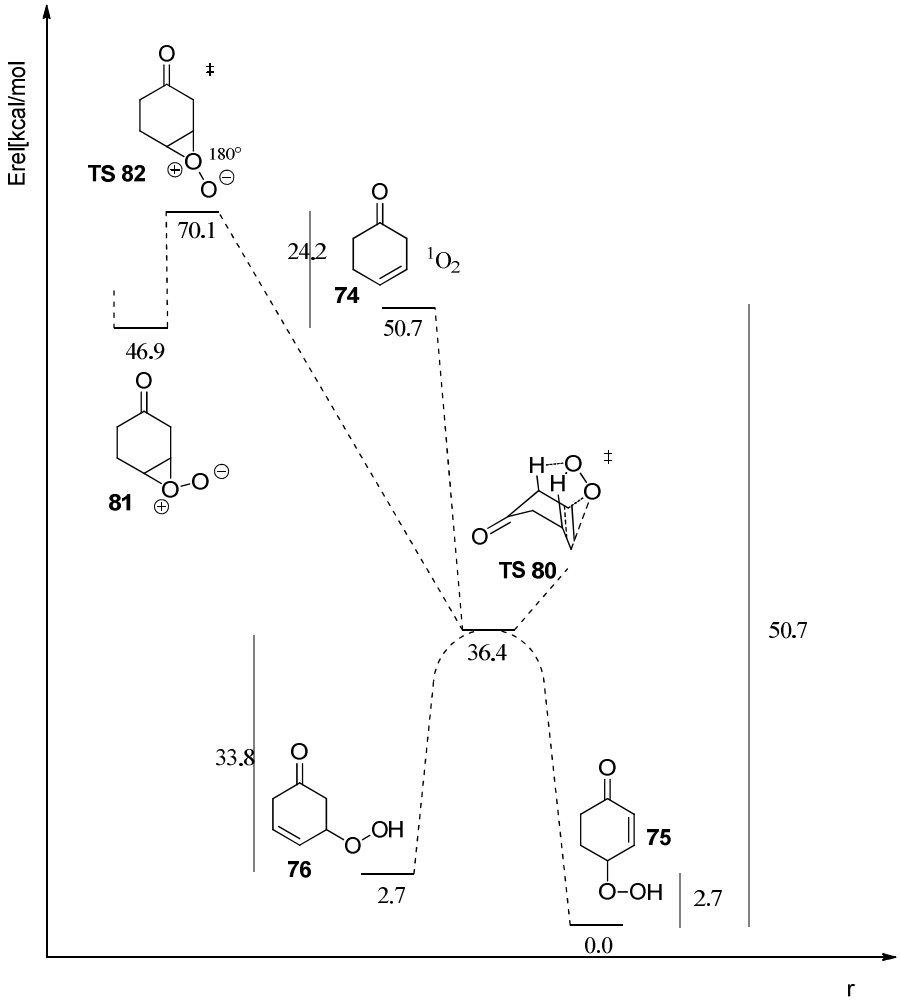


Abbildung 3.59. Mechanistischer Verlauf der Schenck-En-Reaktion von Singulettsauertstoff und Substrat **74**. Für die direkte Bildung der Hydroperoxide aus Singulettsauerstoff und **74** lässt sich keine Aktivierungsbarriere erkennen. TPSS/TZVP+ZPE.

Aus den in Abbildung 3.59 gezeigten stationären Punkten lässt sich für den Prozess der Photooxygenierung des cyclischen Substrats **74** keine selektivitätsbestimmende Aktivierungsbarriere erkennen. Das einzige lokalisierbare Intermediat ist die *exo*-angeordnete Perepoxyverbindung **81**, die keine *endo*-Konformation als Gegenstück hat. Da zur Abstraktion der allylischen Wasserstoffe allerdings eine *endo*-Konformation eines entsprechenden Intermediats erforderlich ist (*cis*-Effekt), lässt sich die experimentell gefundene Selektivität nicht durch Aktivierungsbarrieren erklären. Thermodynamisch kontrollierte Selektivitäten sind aufgrund der experimentellen Ergebnisse ebenfalls ausgeschlossen. Intermediat **81** kommt somit allenfalls eine Rolle als “resting state“ zu, der eine Rolle bei der Reaktionsgeschwindigkeit spielen könnte. Um den barrierelosen Verlauf im Bereich der Regioselektion zu beweisen, wurden zunächst Hyperflächenscans entlang der entsprechenden Reaktionskoordinaten von System **74** und **77** durchgeführt.

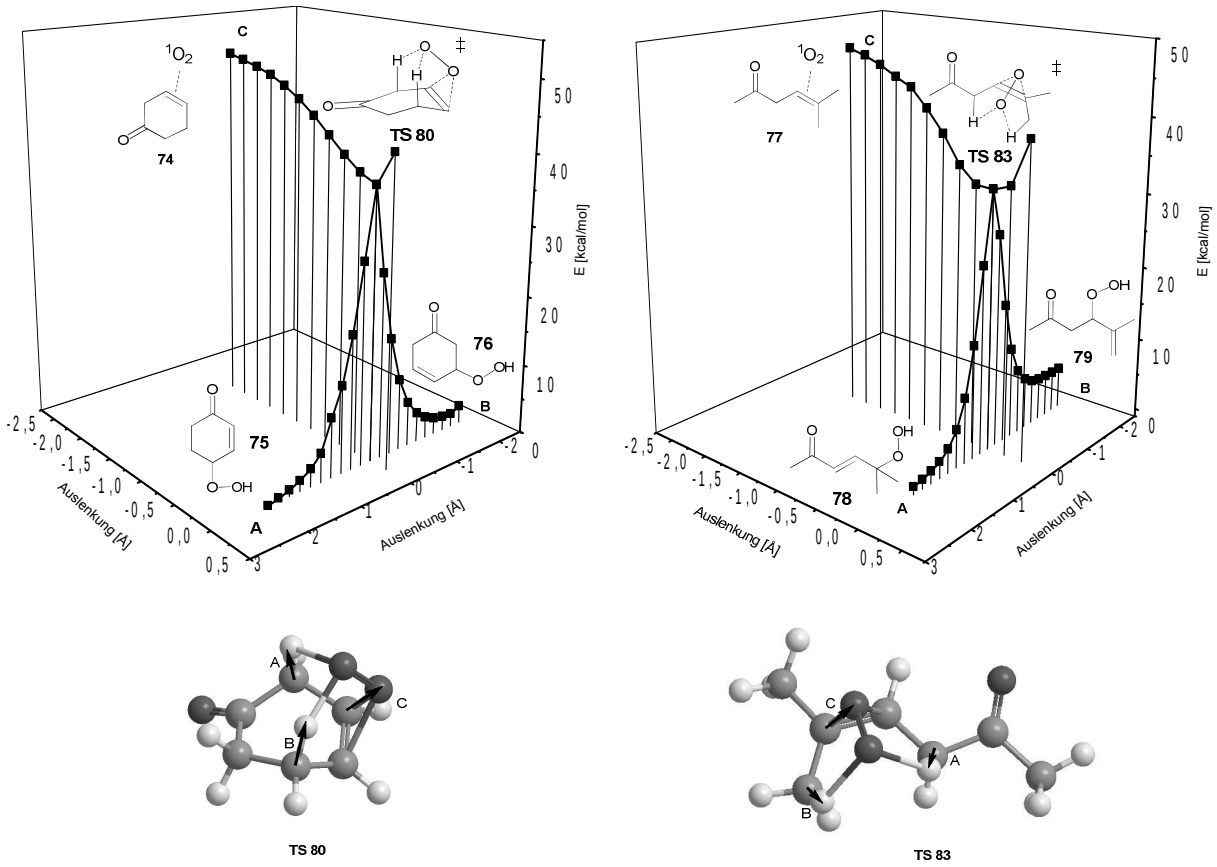


Abbildung 3.60. Hyperflächenscans entlang der Reaktionskoordinaten der untersuchten Photooxygenierung von **74** (rechts) und **77** (links) zeigen, dass der Bereich der Hyperfläche, in dem die Regioselektivität stattfindet für beide Systeme barrierelos verläuft. Die Hyperflächenscans wurden ausgehend von den Sattelpunkten **TS 80** und **TS 83** vorgenommen. (Angriffe des Singulettsauerstoffs führen von beiden Seiten des 6-Rings in **74** zu **TS 83**). TPSS/TZVP, Auslenkung: 0.2Å.

Anhand der Hyperflächenscans in Abbildung 3.60 lässt sich für beide Systeme **74** und **77** ein barriereloser Potentialverlauf erkennen, der über einen Sattelpunkt verläuft. Die Besonderheit ist hierbei, dass die Reaktion von Alken und Singulettsauerstoff für beide möglichen Wasserstoffabstraktionen eines der Systeme entlang eines monotonen Abfalls verläuft, der sich in einem Sattelpunkt zu den beiden Produkten hin gabelt (Pfade **A** und **B**, Abbildung 3.60). Diese Form des Hyperflächenverlaufs ist charakteristisch für bereits von *Houk* et al. untersuchte Schenck-En-Reaktionen und wird auch als "two state-no intermediate"-Mechanismus bezeichnet.[47] Selektivitäten solcher Reaktionen werden in der Literatur über die lokalen Potentialverläufe im Bereich Gabelung des Reaktionspfades erklärt. (Der genaue Punkt dieser Gabelung wird auch als "valley-ridge inflection point" VRI bezeichnet und entspricht näherungsweise dem Sattelpunkt). Die letztliche Selektivität der entsprechenden Reaktionen kann dann über dynamische Effekte erklärt werden, die aus dem Gradient-Verlauf im Bereich des VRI-Punkt resultieren.

Im Experiment zeigt sich, dass die Regioselektivität im Fall des cyclischen Substrats **74** zu 70% auf der Seite des thermodynamischen Produkts **75** liegt. Im Fall des acyclischen Substrats **77** ergibt sich eine geringe Selektivität zugunsten des thermodynamisch benachteiligten Produkts (Abbildung 3.58).

Um diese experimentell gefundenen Selektivitäten den gefundenen molekularen Mechanismen zuordnen zu können, wurden die VRI-Regionen entlang der Reaktionspfade **A** und **B** (Abbildung 3.60) in hoher Auflösung gescannt und analysiert.

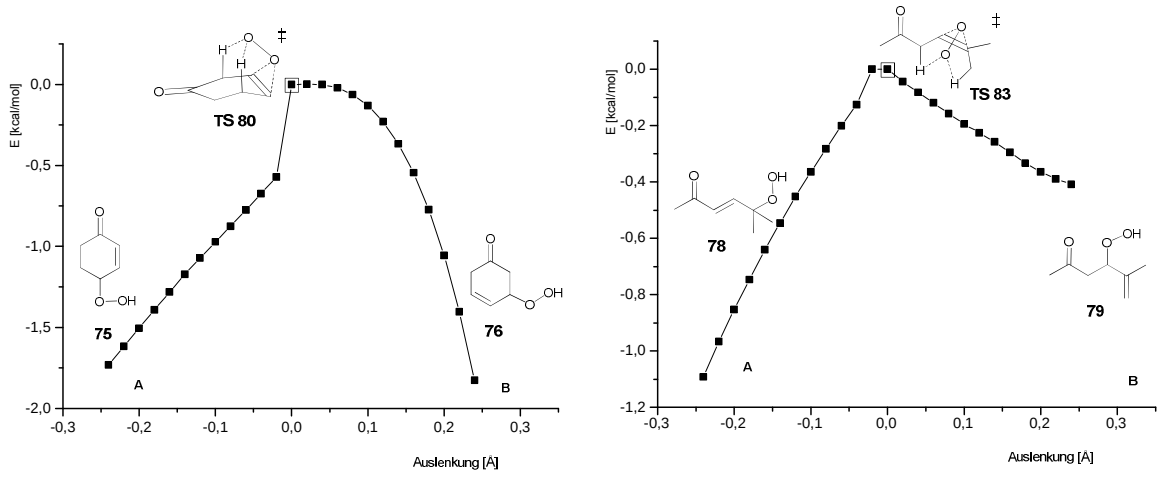


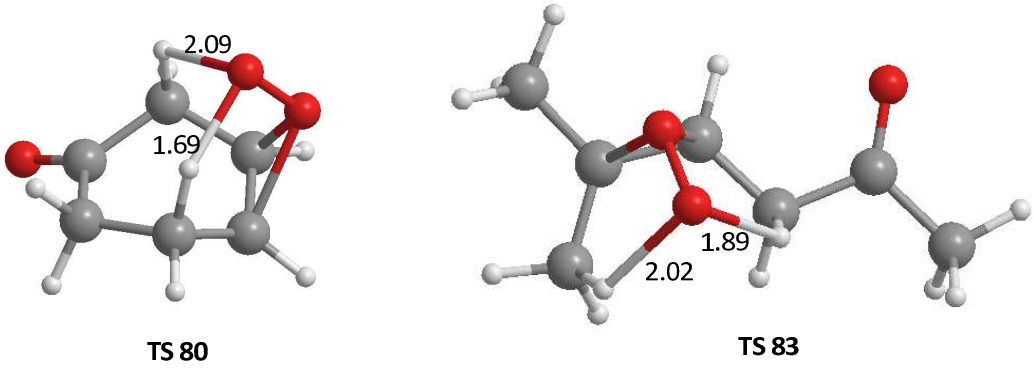
Abbildung 3.61. Energieprofile entlang der Reaktionspfade **A** und **B**, ausgehend von den Sattelpunkten **TS 80** und **TS 83** in großer Auflösung. Der Verlauf von **TS 80** zum kaum gebildeten Produkt **76** zeigt eine deutlich abgeflachte Region. Selbst die sehr geringe Selektivität für die Bildung von **79** kann am Potentialverlauf von **TS 83** nach **79** abgesehen werden. (TPSS/TZVP, Auslenkung: 0.02Å).

In Abbildung 3.61 sind die Potentialverläufe entlang der Aufspaltung der Reaktionspfade in den Sattelpunkten **TS 80** und **TS 83** gezeigt. (Scans entlang der C-H-Dissoziation der abstrahierten Wasserstoffe). Hier veranschaulicht sich der Grund für die experimentell gefundenen Regioselektivitäten. In der Photooxygenierung des cyclischen Substrat **74** wird der Reaktionspfad in zwei Wege aufgetrennt, die die sich deutlich im Verlauf der Steigung unterscheiden. Der Verlauf in der Bildung des experimentell nur geringfügig gebildeten Produkt **76**, **B** führt über eine fast waagerechte Region, die die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von **76** verringert. Der Verlauf für den konkurrierenden Pfad **A**, der zur Bildung des experimentell bevorzugten Produkt **75** führt, fällt in den ersten Schritten dagegen nahezu senkrecht ab. Dadurch ist für die Bildung von **75** eine höhere Wahrscheinlichkeit zu erwarten als für **76**.

Für die Photooxygenierung des acyclischen Substrats **77** lassen sich aus Abbildung 3.61 ebenfalls die experimentell gefundenen Selektivitäten ablesen. Der Potentialverlauf lässt eine minimale Selektivität zu Gunsten des thermodynamisch benachteiligten Produkts **79** erwarten, die tatsächlich auch im Experiment gefunden werden kann. Hier existiert nur eine minimale Abflachung im Bereich des Sattelpunkts **TS 83** nach **78**, die wegen der Unsicherheit der Methode allerdings nicht sehr belastbar sein dürfte. In der Selektivität zu Gunsten des thermodynamisch benachteiligten Produkts

liegt allerdings ein guter Beweis, dass unter experimentellen Bedingungen keine thermodynamische Kontrolle stattfindet.

Einen weiteren Eindruck von den, an der Selektivität beteiligten Abläufen liefert eine Betrachtung der VRI-ähnlichen Sattelpunkte **TS 80** und **TS 83**.



TS 80 **TS 83**

Abbildung 3.62. Strukturen der VRI-ähnlichen Sattelpunkte **TS 80** und **TS 83** mit ausgewählten Bindungsabständen in Å. Die Regioselektivität für Substrat **74** spiegelt sich in der unsymmetrischen Geometrie von **TS 80** wieder.

Beim Vergleich der Bindungslängen zwischen abstrahierten Wasserstoffen und dem abstrahierenden Sauerstoff in Abbildung 3.62 sieht man in Struktur **TS 83** zunächst recht gleichartige Distanzen. Die entsprechenden O-H –Abstände unterscheiden sich durch 0.1 Å. Bei dem cyclischen Fall in **TS 80** lässt sich hingegen ein deutlicher Unterschied in den O-H-Abständen erkennen. Hier sind die Abstände zwischen Wasserstoff und Sauerstoff um 0.4 Å verschieden, so dass eine deutlich asymmetrische Bindungsgeometrie entsteht. Die Bindungslängen zeigen, dass in **TS 80** die α-Wasserstoffe deutlich leichter zu abstrahieren sind als die konkurrierenden. Der große Abstand in **TS 80** entlang dem negativ gekrümmten Normalmodus zeigt an, dass das System bereits anfängt Energie zu verlieren, wenn sich der Sauerstoff aus relativ großer Entfernung einem der α-Wasserstoffe nähert. Dies zeigt sich in Abbildung 3.61 an dem steil abfallenden Bereich von Pfad **A**, Substrat **74**. Auch der geringe Unterschied von 0.1Å in Struktur **TS 83** (Abbildung3.62) deutet in die Richtung, die durch die geringe experimentell gefundene Selektivität angezeigt wird. Hier ist der Bindungsabstand für die zum experimentell bevorzugten Produkt **79** führende Abstraktion länger. Die Tatsache, dass selbst kleine Selektivitäten richtig vorhergesagt werden können, zeigt dass die Sattelpunkte **TS 80** und **TS 83** geeignet sind die entsprechenden VRI-Regionen der hier untersuchten Potentialverläufe zu repräsentieren.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Regioselektivitäten der durch die Arbeitsgruppe *Griesbeck* experimentell untersuchten Photooxygenierungen von **74** und **77** in einem barrierelosen Prozess entstehen. Durch Berechnungen von Energieprofilen konnten die experimentell beobachteten Regioselektivitäten richtig vorhergesagt werden, indem die Regionen der Aufspaltung der Reaktionspfade untersucht wurden. Hier lassen sich aus den charakteristische Verläufen der

Potentialkurven dynamische Effekte ableiten, die die gefundenen Selektivitäten in beiden untersuchten Fällen wiedergeben. Dabei ist eine deutliche Regioselektivität nur für das cyclische Substrat **74** vorhanden. Allerdings kann selbst die geringe Selektivität, die für das acyclische Substrat **77** gefunden wurde durch dieses Modell nachvollzogen werden.

3.7.2 Untersuchungen zur hohen Regioselektivität von Photooxygenierungen α,β,γ,δ-ungesättigter Ester

Eine weitere Gruppe von ungesättigten Carbonylverbindungen, die in der Arbeitsgruppe *Griesbeck* in der asymmetrischen Photooxygenierung untersucht wurden, besteht aus α,β,γ,δ-ungesättigten Estern.

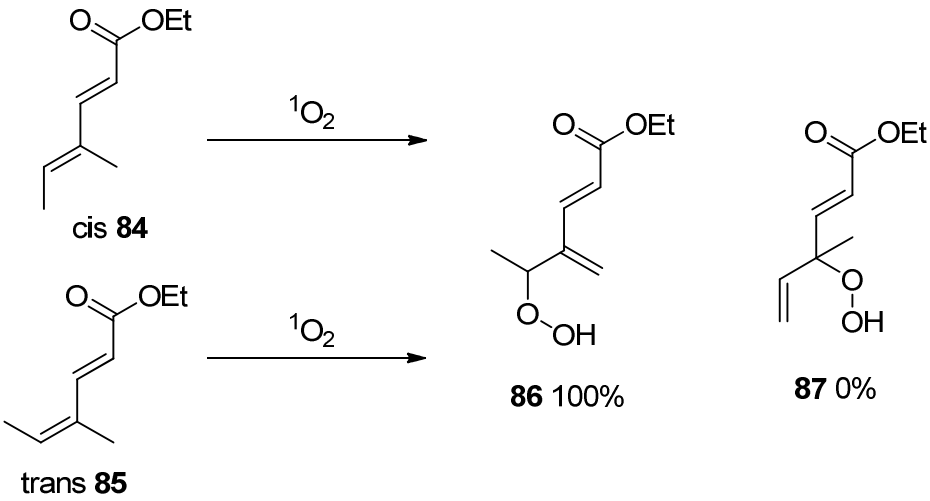


Abbildung 3.63. Die Photooxygenierung der α,β,γ,δ-ungesättigten Ester **84** und **85** führt mit vollständiger Selektivität zu dem durchgehend konjugierten Hydroperoxid **86**. Diese Reaktionen wurden experimentell in der Arbeitsgruppe *Griesbeck* von *A. de Kiff* durchgeführt.

Die im Weiteren untersuchten Prozesse ergeben sich aus den in Abbildung 3.63 gezeigten Schenck-En- Reaktionen. Hier sollen der mechanistische Ablauf und die Ursache für die sehr hohe Regioselektivität der gezeigten Reaktionen beschrieben werden. In den Experimenten der Arbeitsgruppe *Griesbeck* erwies sich die Photooxygenierung der *cis*- und *trans*-konstituierten Verbindungen **84** und **85** als außerordentlich regioselektiv. Durch die in Abbildung 3.63 gezeigte Transformation wurde ausschließlich das durchgehend konjugierte Hydroperoxid **86** als Produkt gebildet. Das in der Schenck-En-Reaktion konkurrierende Produkt **87** wurde nicht in analytisch zu detektierendem Umfang gebildet. Auch durch Variation der *cis*- bzw. *trans*-Konstitution des Michael-Terminus konnte die starke Selektivität dieser Reaktion nicht beeinträchtigt werden.

Zur mechanistischen Aufklärung des Ursprungs der Selektivitäten wurden dichtefunktional-theoretische Berechnungen der auftretenden Intermediate und Übergangszustände durchgeführt. Hierzu wurde das bereits in 3.7.1 erfolgreich angewendete TPSS-Funktional mit TZVP-Basissatz verwendet. Da in diesem Mechanismus radikalische Zwischenstufen auftreten, wurde das

Dichtefunktional nicht auf spingepaarte Zustände restringiert, sondern als “unrestricted“ eingesetzt, um Spinkontamination innerhalb der Grundzustandsdeterminante zuzulassen.

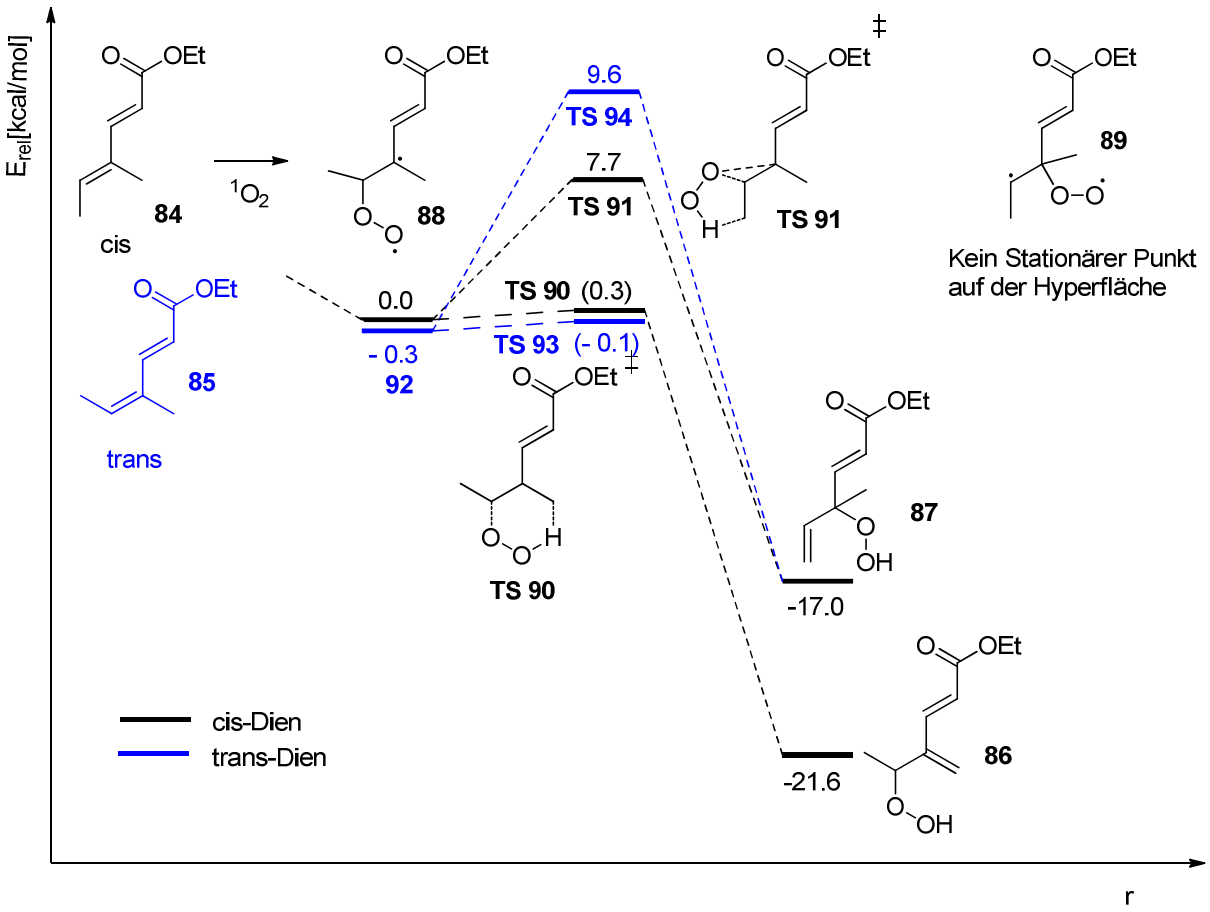


Abbildung 3.64. Energieprofil der Photooxygenierung der α,β,γ,δ-ungesättigten Ester **84** und **85**. Die experimentell gefundenen hohen Selektivitäten lassen sich auf den quasi-barrierelosen Verlauf der Bildung des bevorzugten Produkts **86** erklären. (U-TPSS/TZVP+ZPE).

Im Jahr 2005 wurde von *Maranzana* et al. beschrieben, dass α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen dazu tendieren, in der Schenck-En-Reaktion biradikalische Intermediate zu bilden.[49] Dieses Phänomen tritt auch in dem Energieprofil in Abbildung 3.64 auf. Hier wird eine nahezu barrierelos umlagernde Zwischenstufe **88** und **92** gebildet, auf die die weiteren Produkte zurückgehen. Interessanterweise existiert kein derartiges Intermediat vom Typ **89**, das eine Peroxogruppe in der γ-Position des Esters besitzt. Derartige Geometrien lagern spontan zu dem Intermediat **88** um, das die Peroxogruppe in der δ-Position der Kohlenwasserstoffkette trägt.

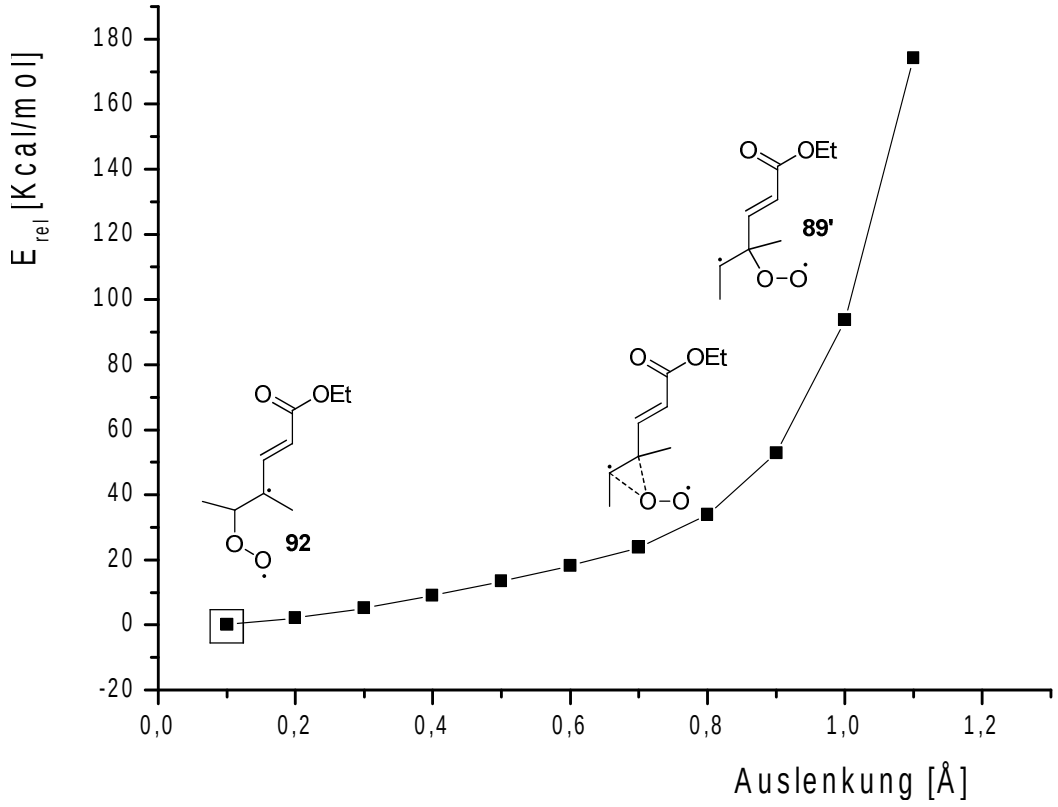


Abbildung 3.65. Der Potentialverlauf der Wanderung der Peroxygruppe aus der δ-Position in die γ-Position im Intermediat **92** beweist, dass Intermediat **89'** kein Stationärer Punkt auf der Potentialhyperfläche ist. U-TPSS/TZVP.

Der offensichtliche Grund dafür ist der Erhalt des thermodynamisch stabilen konjugierten Systems. Deshalb gehen alle weiteren Untersuchungen von den stationären Punkten **88** und **92** aus.

Die regioselektiv verlaufende Wasserstoffabstraktion erfolgt in System **84** über die Übergangszustände **TS 90** und **TS 91**. Die Aktivierungsbarriere für die Bildung des experimentell bevorzugten Produkts **86** liegt bei marginalen 0.3 kcal/mol und ist damit faktisch nicht vorhanden. Da es keine Zwischenstufe vom Typ **89** gibt, von der aus eine Abstraktion des konkurrierenden Wasserstoffs erfolgen könnte, verläuft die Bildung des experimentell nicht nachweisbaren Produkts über eine Umlagerung, bei der Wasserstoff abstrahiert wird und gleichzeitig eine Verschiebung der Peroxygruppe stattfindet. In dem entsprechenden Übergangszustand **TS 91** wandert daher synchron zur Wasserstoffabstraktion die Peroxygruppe von der δ-Position in die γ-Position der Kohlenwasserstoffkette. Mit einer entsprechend hohen Aktivierungsbarriere von 7.7 kcal/mol kann daher praktisch keine Bildung des benachteiligten Produkts **87** stattfinden.

Das experimentell bevorzugt gebildete Produkt **86** ist zudem auch thermodynamisch um 4.6 kcal/mol stabiler als das benachteiligte Produkt **87**.

Für das trans-konstituierte Substrat **85** verhält sich die Selektivität weitgehend ähnlich. Auch hier existiert nur eine biradikalische Zwischenstufe **92**, von der aus die einzelnen Reaktionspfade

abzweigen. Zwischenstufe **88** und **92** unterscheiden sich dabei nur noch durch einen konformellen Unterschied. Eine Konformelle Umwandlung von **88** in das etwas stabilere Intermediat **92** ist dabei unwahrscheinlich, da jede Rotationsbarriere höher ist als die Aktivierungsenergie für die Bildung des Produkts **86**. Der einzige qualitative Unterschied zu dem Potentialverlauf der Schenck-En-Reaktion mit Substrat **85** zu **84** besteht in einer noch höheren Aktivierungsbarriere für die Bildung des benachteiligten Produkts **87** in Höhe von 9.6 kcal/mol.

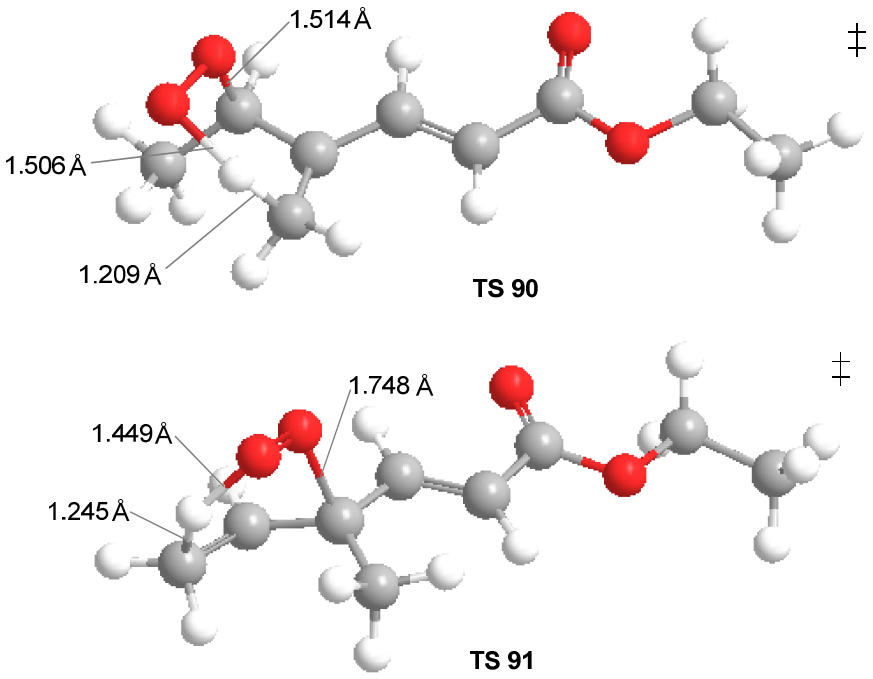


Abbildung 3.66. Konkurrierende Übergangszustände für die Wasserstoffabstraktion **TS 90** und **TS 91** mit ausgewählten Bindungslängen. U-TPSS/TZVP.

Beim Vergleich der in Abbildung 3.66 gezeigten konkurrierenden Übergangszustände der Wasserstoffabstraktion **90** und **91** zeigt sich der strukturelle Unterschied, der zu der hohen Selektivität führt. Die Bindung der Peroxygruppe zum Kohlenwassestoffgerüst hat in **TS 90** eine Bindungslänge von 1.514Å. Die entsprechende Bindungslänge in **TS 91** beträgt 1.748Å und ist damit um 0.234Å länger. Darin spiegelt sich zum einen die zu H-Abstraktion synchrone Verschiebung der Peroxygruppe und zum anderen die geringe Favorisierung der Zerstörung des konjugierten Systems wieder.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die sehr starke Regioselektivität der Schenck-En-Reaktion mit den α,β,γ,δ-ungesättigten Estern **84** und **85** mit Hilfe des hier angewendeten Rechenmodells vollständig erklärt werden kann. Die Bildung der experimentell bevorzugten Verbindung **86** verläuft quasi barrierelos, während die Bildung des benachteiligten Produkts eine Aktivierungsenergie von 7.7 beziehungsweise 9.6 kcal/mol benötigt. Ob *cis*- oder *trans*-konstituierte

Edukte eingesetzt werden beeinträchtigt nicht die Produktverteilung, da die intermediären Strukturen beide vollständig entlang den Reaktionsfaden zum favorisierten Produkt **86** umgesetzt werden.

3.8. Elektronegativitätsabhängige Enantioselektivität in der Palladium-Kreuzkupplung mit Halogen-Phosphinit-Liganden

In der Arbeitsgruppe *Goldfuss* wurden chirale Halogen-Phosphinit-Liganden entwickelt, die durch Umsatz chiraler Diolate mit Phosphortrihalogeniden zugänglich sind. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um außergewöhnlich luft- und feuchtigkeitsstabile Phosphorhalogenide, die sich darüber hinaus auch als robuste Liganden für katalytisch aktive Übergangsmetalle erwiesen haben. Eine Anwendung dieser Liganden findet sich in der Palladium katalysierten intramolekularen Kreuzkupplung von Arylbromiden mit N-substituierten Carbonsäureamiden, wie in Abbildung 3.67 dargestellt.

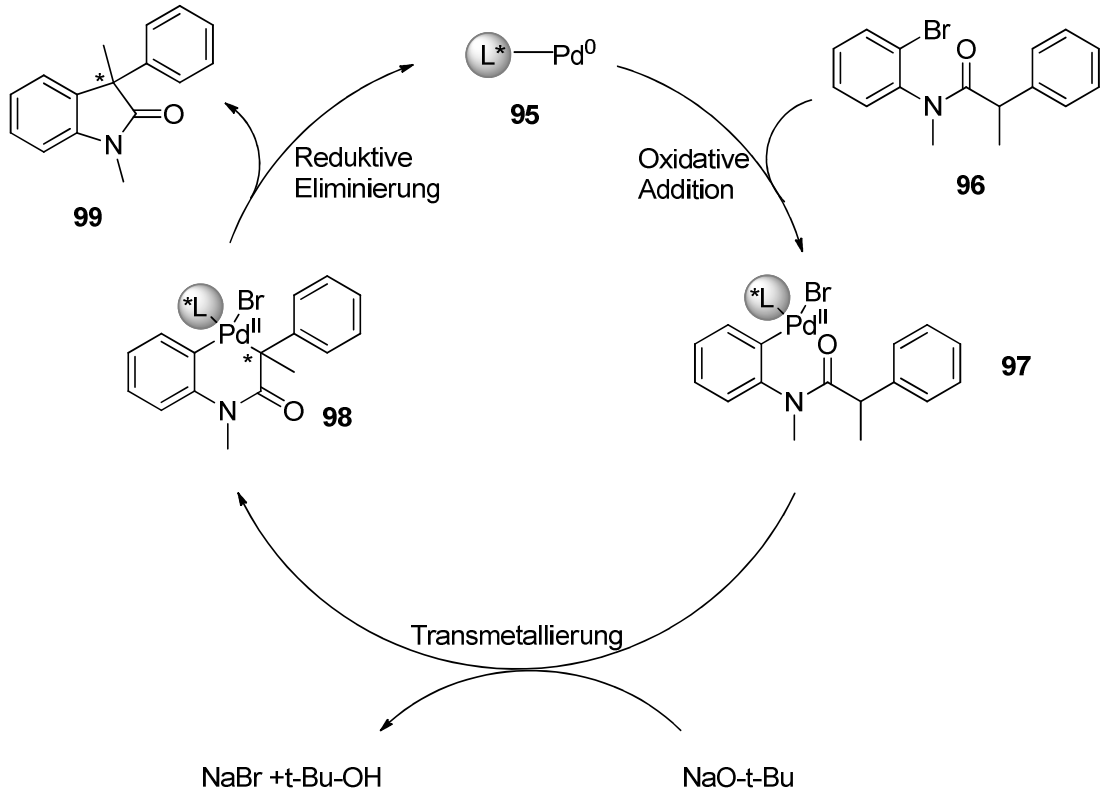


Abbildung 3.67. Katalysezyklus der Palladium-katalysierten, intramolekularen Kreuzkupplung von Arylbromiden mit N-substituierten Carbonsäureamiden (experimentell durchgeführt von *Roberto Blanco-Trillo*).

Diese Ringschlussreaktion des Substrats **96** führt zu dem chiralen 2-Indolonderivat **99**.

Im Folgenden wurden dichtefunktionaltheoretische Untersuchungen durchgeführt, die Aufschluss über Enantioselektivitäten der in Abbildung 3.67 gezeigten Übergangsmetallkatalyse geben sollen. Ein Aspekt von zentralem Interesse war dabei der Einfluss des gewählten Halogens als Bestandteil des chiralen Halogen-Phosphinit-Liganden.

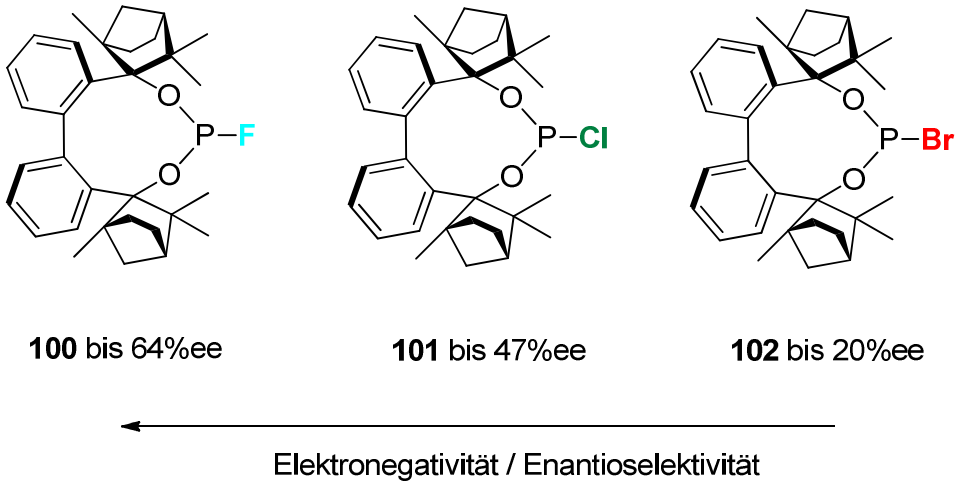


Abbildung 3.68. Eingesetzte Halogen-Phosphinit-Liganden **100**-**102** und erzielte Enantioselektivitäten in Abhängigkeit des P-ständigen Halogens (experimentell durchgeführt von *Roberto Blanco-Trillo*).

Im Experiment zeigt sich, dass die, vom C_2-symmetrischen (*P*)-BIFOL abgeleiteten Liganden **100**-**102** recht unterschiedliche Enantioselektivitäten ergeben. Entgegen der naheliegenden Annahme, dass Liganden mit größeren Halogenatomen durch höheren sterischen Druck auch höhere Enantioselektivitäten erzeugen trifft hier nicht zu. Im Gegenteil steigt hier die Enantioselektivität von Brom (20%ee) über Chlor (47%ee) zu Fluor mit 64%ee. Da diese markante Tendenz mit einfachen Konzepten nicht zu erklären ist, wurden dichtefunktionaltheoretische Berechnungen angestellt, um die hier agierenden Effekte nachvollziehen zu können.

Hierzu wurde das Dichtefunktional BP86 in Kombination mit dem def-SV(P)-Basissatz verwendet. Bei dem verwendeten Basissatz handelt es sich um eine Kombination aus kontrahierten Gaussfunktionen mit relativistisch korrigierten Pseudopotentialen für schwere Atome ab der dritten Hauptgruppe.[58]

Der enantiodeterminierende kinetische Schritt, in dem, in Abbildung 3.67 dargestellten Katalysezyklus, besteht gewöhnlich in der reduktiven Eliminierung der Palladiumspezies von den sich synchron bildenden Produkten (von **98** nach **99**). Als Modellsystem für die in diesem Schritt auftretenden Übergangsstrukturen wurden die verschiedenen Komplexe vom Typ **98** (Abbildung 3.67) berechnet und auf energetische Differenzierungen hin untersucht. Dazu müssen zunächst zwei grundlegend unterschiedliche Konformationen unterschieden werden, in denen entsprechende Palladium-Dialkyl-Spezies vorliegen können. Man unterscheidet hier sogenannte T-shape- von Y-

shape-Geometrien, die durch unterschiedliche Anordnung der Reste am Palladium zustande kommen.

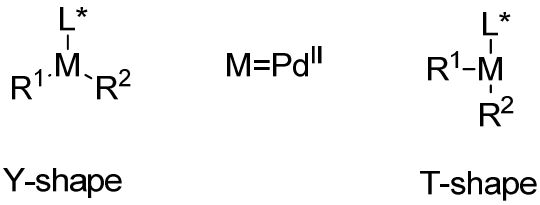
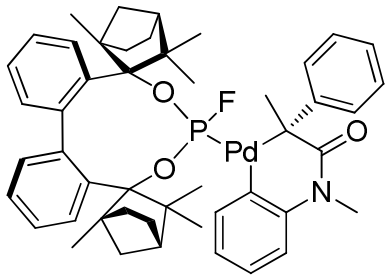


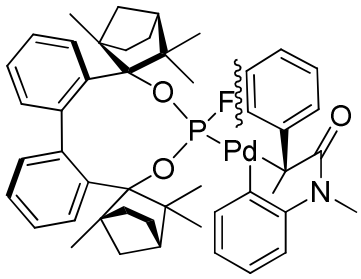
Abbildung 3.69. Unterscheidung von Y-shape und T-shape-Geometrien von Pd(II)-Komplexen.

Für die Untersuchung der entsprechenden stereogenen Intermediate vom Typ **98** bedeutet das, dass für jede Pro-(*R*) -und Pro-(*S*)-Anordnung der Reste am Palladium jeweils eine T-shape und eine Y-shape Konformation berechnet werden muss. Konformative Minima, die sich aus der Rotation um die Phosphor-Palladiumachse ergeben wurden zuvor durch Hyperflächenscans mit einer Kraftfeld-DFT-Kompositmethode ermittelt.

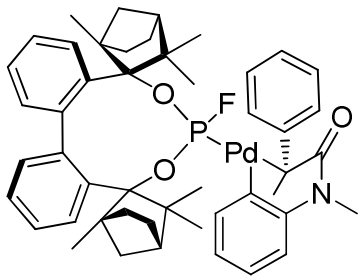
Anhand der relativen Energien in Abbildung 3.70 zeigt sich eine deutliche Bevorzugung der Bildung des (*S*)-Enantiomers mit 6.0 kcal/mol für den Einsatz des Fluor-substituierten Liganden **100**. Diese Enantioselektivität entspricht der experimentell gefundenen präferierten Bildung des (*S*)-Enantiomers. Die überdeutliche Bevorzugung mit 6.0 kcal/mol für eine Enantioselektivität von 64%ee liegt vermutlich an der vorgenommenen Näherung, dass Intermediat **98** ähnliche sterische Wechselwirkungen zeigt, wie der Übergangszustand der reduktiven Eliminierung. Es kann dabei zumindest angenommen werden, dass Intermediat **98** im vorgelagerten Gleichgewicht verstärkt in pro-(*S*)-Konfiguration gebildet wird, wodurch eine gewisse thermodynamische Kontrolle eintritt.



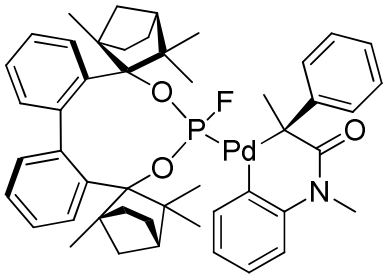
TS 103a 0.0 kcal/mol
pro-(S), Y-shape



TS 103b 6.0 kcal/mol
pro-(R), T-shape



TS 103c 8.3 kcal/mol
pro-(S), T-shape



TS 103d 8.6 kcal/mol
pro-(R), Y-shape

Abbildung 3.70. Relative Energien der Intermediate vom Typ **98** als Modellsysteme für die enantiodeterminierenden Übergangszustände für den Fluor-substituierten Liganden **100**. Die experimentell gefundene Präferenz für die Bildung des (*S*)-Enantiomer zeigt sich deutlich. BP86/def-SV(P)+ZPE.

Ein anschaulicher Grund für die energetische Destabilisierung der Geometrie **103b**, die die niedrigste pro-(*R*)-Konfiguration repräsentiert, ist eine sterische Repulsion zwischen dem Fluoratom des Liganden und einem der Phenylreste des Substrats (in Abbildung 3.70 durch eine Wellenlinie symbolisiert).

Für die Chlor- und Brom-analogen Liganden **102** und **103** wurden analoge Berechnungen durchgeführt, die in Tabelle 3.10 zusammengefasst sind.

Tabelle 3.10. Enantioselektivität und berechnete relative Energien in Abhängigkeit des Halogens im Liganden.

Halogen	E_{rel}, pro-(*R*) [kcal/mol	E_{rel}, pro-(*S*) [kcal/mol	ee[%] experimentell	Pd-P-Abstand [Å] pro-(*R*)	Pd-P-Abstand [Å] pro-(*S*)
F	6.0	0.0	64	2.37	2.32
Cl	1.4	0.0	47	2.39	2.35
Br	0.1	0.0	20	2.40	2.36

Die schon in Abbildung 3.68 aufgeführten Enantioselektivitäten spiegeln sich auch deutlich in den relativen Energien der berechneten quasi-enantiodeterminierenden Strukturen wieder. Es zeigt sich deutlich, dass die energetische Differenzierung zwischen pro-(*S*) und pro-(*R*)-Geometrien von Fluor mit 6.0 kcal/mol über Chlor mit 1.4 kcal/mol nach Brom mit 0.1 Kcal/mol abnimmt. Eine Erklärung für dieses Verhalten liefern die ebenfalls in Tabelle 3.10 gezeigten Bindungsabstände zwischen Palladium und dem Phosphor der Liganden. Hier zeigt sich, dass der Abstand von Metall zu Ligand mit wachsender Elektronegativität der Halogen-Substituenten kleiner wird. Das führt dazu, dass die Geometrien der Komplexe mit zunehmend elektronegativen Halogenen rigider werden und die Metall-gebundenen Substrate in engere räumliche Wechselwirkung mit dem chiralen Gerüst der Liganden treten.

Eine Veranschaulichung dieses Effekts liefert die althergebrachte Regel von Bent; ein elektronegativer Substituent am Phosphor benötigt einen relativ hohen Anteil von p-Orbitalen in der P-Halogenbindung. Dadurch bleibt für die Palladium-Phosphorbindung nur eine Bindung mit großen s-Anteil, der eine kürzere Bindung von Palladium zu Phosphor bedingt. (Hierbei ist zu beachten, dass die elektronische Zustandsfunktion, Orbitale, keine observablen Größen der Physik sind und sich so jeder Form von Messung entziehen).[51]

3.9. Das Curtin-Hammett-Szenario in der Organokatalyse

In Kapitel 2.4.2. (Einleitung) wurde bereits die enantioselektive konjugierte Addition von Propanal an ω-Nitrostyren besprochen. Durch Katalyse mit dem Diphenylprolinolether nach *Jörgensen* wurden hier im Experiment von *Blackmond* et al. Enantioselektivitäten von 98% ee und Diastereoselektivitäten von 97:3 dr erreicht. Des weiteren wurden mechanistische NMR-Untersuchengen vorgenommen, die für diese Katalyse eine Enantioselektivität durch ein Curtin-Hammett-Szenario beweisen.

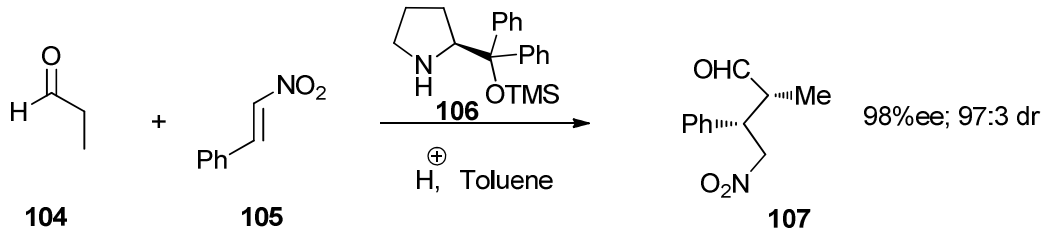


Abbildung 3.71. Enantioselektive Addition von Propanal an ω-Nitrostyren durch Organokatalyse mit *Jörgensen*`s Diphenylprolinolether **106**.[27]

Von *Blackmond* et al. wurden die charakteristischen Intermediate nachgewiesen und zu einem Katalysezyklus zusammengestellt. Durch kinetische Messungen konnte anschließend das Curtin-Hammett-Szenario bewiesen werden, das durch eine hohe Barriere im Schritt der hydrolytischen Abspaltung des Produkts vom Katalysator zustande kommt.[27]

Im Folgenden wurden dichtefunktionaltheoretische Untersuchungen durchgeführt, die das Ziel haben, das von *Blackmond* et al. gefundene Curtin-Hammett-Szenario rational nachvollziehbar zu machen und auf spezifische Struktur-Wirkungs-Beziehungen zurückführen zu können.

Aufgrund der schon In der Einleitung besprochenen Details der NMR-Untersuchungen von *Blackmond* et al. und von *Sahoo* et al. (Abschnitt 2.4.2), wurden Berechnungen durchgeführt, die den in Abbildung 3.72 gezeigten Katalysezyklus schrittweise wiedergeben. Dazu wurde das TPSS-Funktional von *Tao*, *Perdew*, *Scuseria* und *Staroverov* mit der SVP-Basis verwendet. Zur besseren Übersichtlichkeit wurde der Zyklus in drei Abschnitte aufgeteilt.

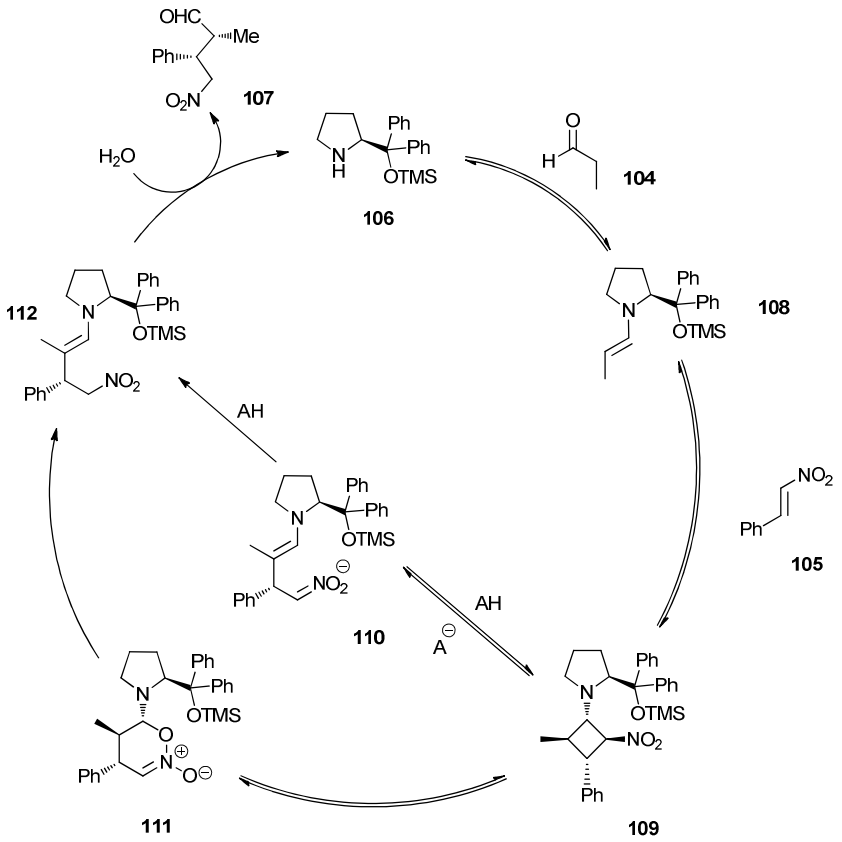


Abbildung 3.72. Von *Blackmond* et al durch NMR-Untersuchungen gefundener Katalysezyklus für die konjugierte Addition von Propanal an ω-Nitrostyren. Der Schritt von **109** nach **110** wurde von *Seebach* korrigiert und entspricht nach jetzigem Stand dem Schritt von **109** nach **111**. (s. auch Abschnitt 2.4.2).[27, 28, 30]

Der erste Schritt besteht in der Bildung eines intermediären Enamins aus dem eingesetzten Propanal und dem Katalysator (Abbildung 2.73). Dieser Schritt konnte in den Berechnungen nur vereinfacht dargestellt werden, da die Abspaltung eines Hydroxoniomions spontan zu einem Iminiumion führt, das nicht in den weiteren Pfad mündet. Hier finden in Wirklichkeit vermutlich komplexe intermolekulare Umprotonierungen statt, die sich einer theoretischen Untersuchung weitgehend entziehen.

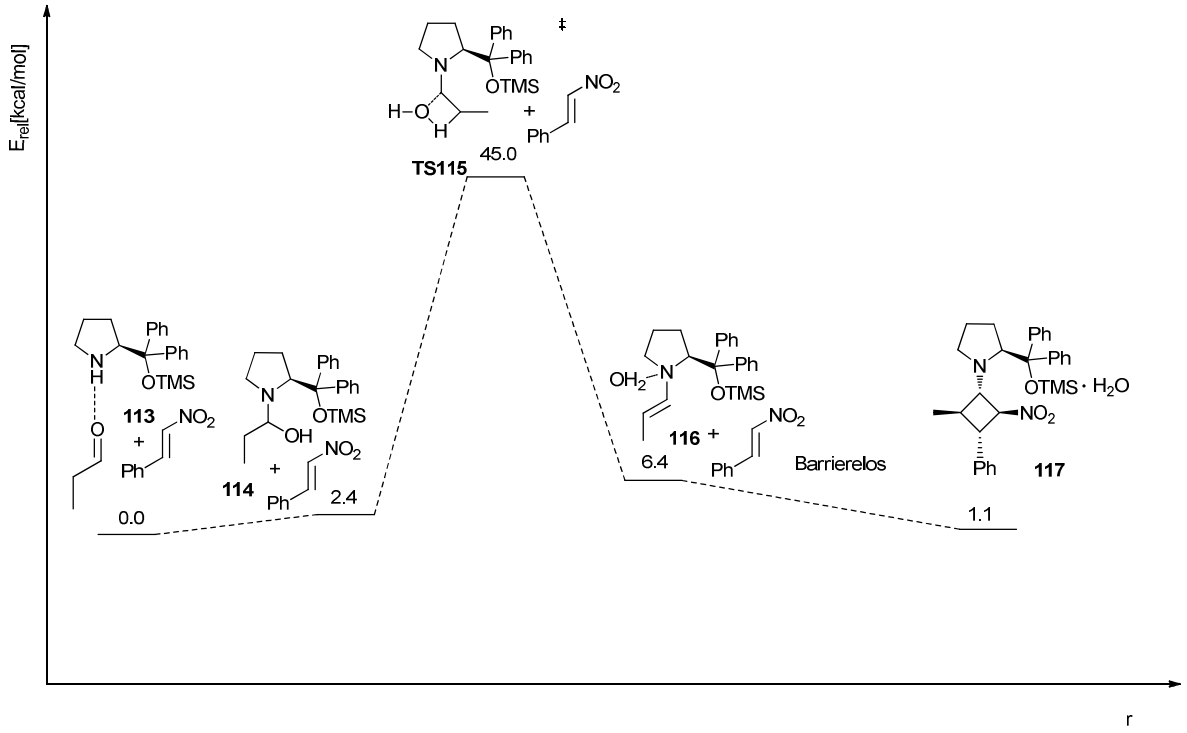


Abbildung 3.73. Bildung des Intermediats **109** (hier als Komplex mit Wasser, **117**). Die Addition des intermediären Enamin an ω-Nitrostyren verläuft barrierelos. (Der Schritt der Dehydratisierung von **114** zum Enamin mit Protonen-Katalyse führt zu einer Absenkung der Barriere nach **116** um ca. 5kcal/mol. TPSS/SVP+ZPE.

Der weitaus entscheidendere Schritt in der Sequenz in Abbildung 2.73 ist die Bildung des auch *in situ* nachweisbaren Intermediats **117** (Komplex aus **109** mit Wasser). Dieser Schritt wurde durch Hyperflächenscans untersucht und stellte sich als barrierelos heraus. Auch die von der *Blackmond*-Gruppe durchgeführten kinetischen Messungen zeigen an, dass dieser Schritt nicht geschwindigkeitsbestimmend ist. Die starke beobachtete Enantioselektivität muss also in einem der weiteren Schritte anzutreffen sein.

In den *in situ*-NMR-Untersuchungen, die von *Blackmond* et al. Durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass alle weiteren Prozesse im katalytischen Ablauf auf das Intermediat **109** zurückgehen. Deshalb muss im nächsten Schritt eine Ringöffnung des Vierrings in **109** zu einem weiteren Intermediat erfolgen. Von *Blackmond* et al. Wurde zunächst eine Ringöffnung über das anionische Intermediat **110** postuliert. Diese wurde jedoch von *Seebach* in Frage gestellt, da **110** als der 6-gliedrige Zyklus **111** identifiziert wurde. In der folgenden Sequenz wurden daher beide Pfade berechnet und verglichen.

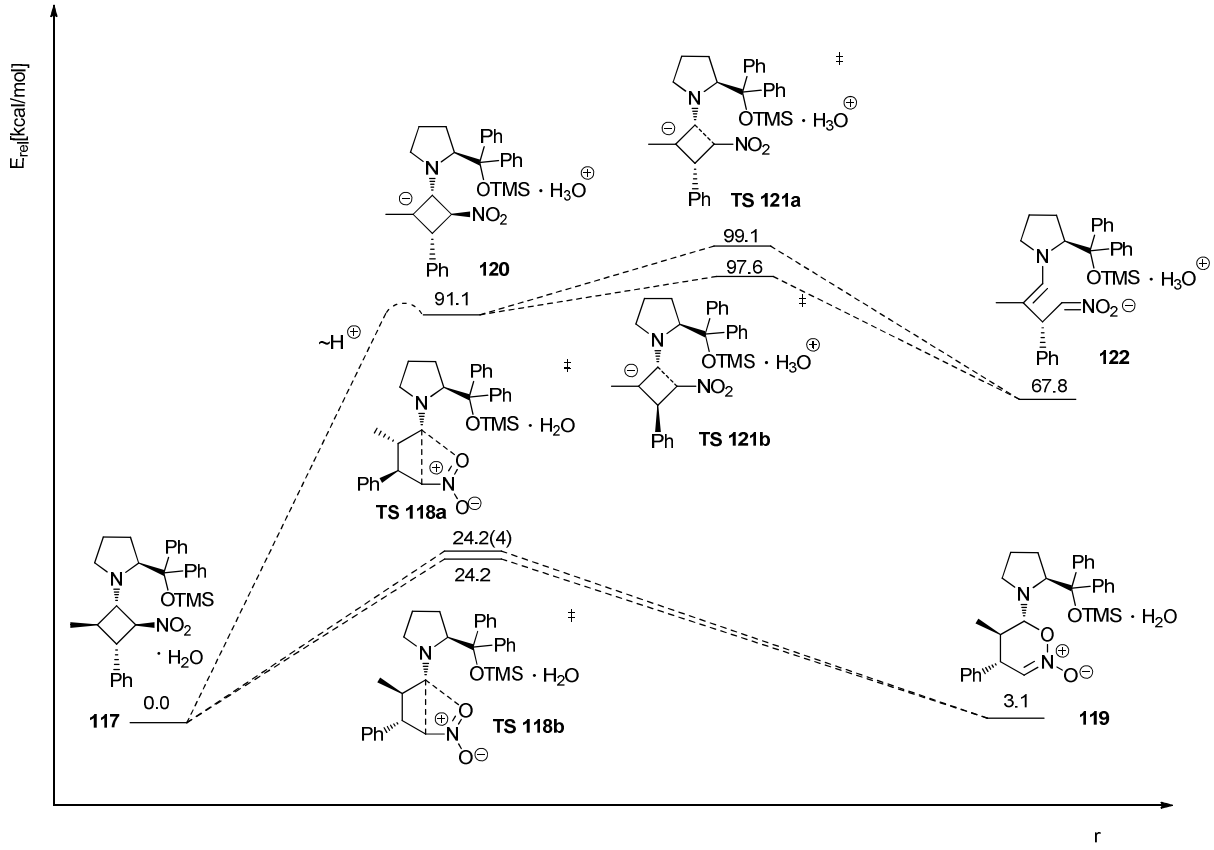


Abbildung 3.74. Ringöffnung im Intermediat **117**. Der von *Seebach* geforderte Pfad[30] über den 6-gliedrigen Zyklus **119** ist deutlich begünstigt. **TS 118a** und **b** erzeugen keine Enantioselektivität für diesen Schritt. TPSS/SVP+ZPE.

Anhand von Abbildung 3.74 wird deutlich klar, dass der von *Seebach* postulierte Pfad der energetisch favorisierte ist. Die höchste Barriere in dem Pfad zu dem offenkettigen Intermediat **122** führt über die Übergangszustände **TS 121a** und **b**, die mit 97.6 kcal/mol weit über der Barriere von 24.2 kcal/mol, die der Pfad über **TS 118** erfordert. Auch ist das Nitronat **122** mit +67.8 kcal/mol deutlich instabiler als das ringförmige Intermediat **119** mit +3.1 kcal/mol.

Da für diesen Abschnitt des Katalysezyklus **TS 118a** und **b** die höchste Barriere darstellen, stellt sich die Frage, ob in diesem Schritt die experimentell gefundene Enantioselektivität erzeugt wird. Die Übergangszustände **TS 118**, die die Unterscheidung in Enantiomere ermöglichen, liegen jedoch mit +24.2 und 24.2(4) kcal/mol so dicht aneinander, dass eine Enantioselektivität innerhalb des Fehlers der Methode nicht zu erwarten ist. Diese Übergangszustände wurden bereits vor kurzem von *G. Sahoo* mit einem dispersionskorrigierten Dichtefunktional untersucht, wobei ebenfalls keine Enantioselektivität für diesen Schritt vorhergesagt wurde. (hier wurden andere Reaktionsfolgen untersucht, die eine experimentell durchgeführte enantioselektive Protonierung einbeziehen).[28]

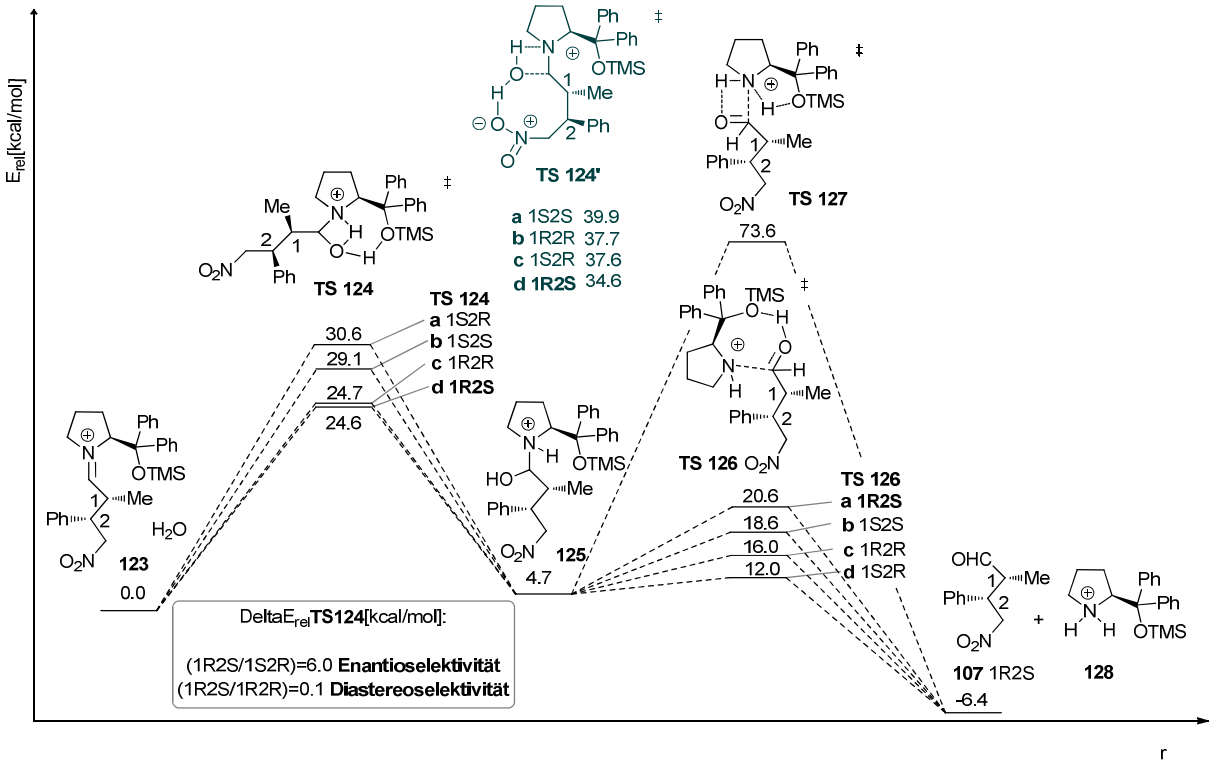
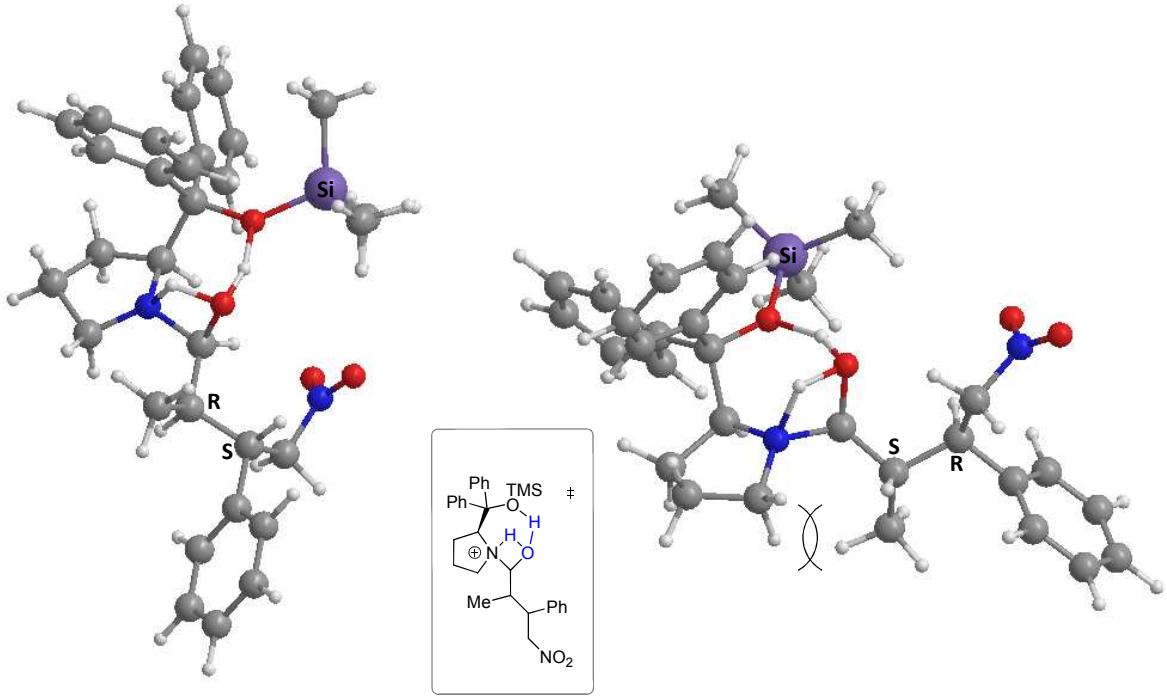


Abbildung 3.75. Der letzte Schritt im Katalysezyklus ist die hydrolytische Abspaltung der gebildeten Produkte von dem Katalysator. Es zeigt sich, dass der Schritt der Addition von Wasser an das Iminiumion **123** enantiodeterminierend ist.

In dem Hydrolyse-Schritt des Katalysator-Produktkomplexes, der ebenfalls durch die kinetischen Untersuchungen von *Blackmond* et al. als der entscheidende geschwindigkeitsbestimmende Schritt identifiziert worden ist, besteht die höchste Aktivierungsbarriere in der Addition eines Äquivalents Wasser an das Iminiumion **123**. Für diese Transformation ist so auch die Enantioselektivität zu erwarten. Im Experiment wird das Produkt mit den Konfigurationen 1(*R*)2(*S*) (Abbildung 3.75) mit einer Enantioselektivität von 98% ee gebildet. Diese Konfigurationen besitzt auch **TS 124d**, der die niedrigste relative Energie unter den Übergangszuständen **TS 124a**-**d** aufweist (+24.6 kcal/mol). Das entsprechende Enantiomer zu dieser Konfiguration (1(*S*)2(*R*)) findet sich in **TS 124a**, das insgesamt 6.0 kcal/mol darüber liegt. Damit wird der Ursprung der Enantioselektivität deutlich klar. Allerdings ist auch die Diastereoselektivität unter experimentellen Bedingungen mit 97:3 dr recht hoch. Diese Diastereoselektivität kann durch die energetische Abfolge der **TS 124a**-**d** nicht wiedergegeben werden.

Die Übergangszustände **126a**-**d**, die die endgültige Abspaltung der Produkte vom Katalysator repräsentieren, liegen im niedrigsten Fall 12.6 kcal/mol unter denen des Typs **TS 124**. Zudem würde bei einer enantioselektivitätsbestimmenden Rolle der **TS 126** das experimentell nicht bevorzugte Enantiomer mit den Konfigurationen 1(*S*)2(*R*) mit großem Enantiomerüberschuss gebildet. Dieser Schritt ist also für die Enantioselektivität unbedeutend.



TS 124d
E_{rel}=0.0 kcal/mol

TS 124a
E_{rel}=6.0 kcal/mol

Abbildung 3.76. Enantiodeterminierende Übergangszustände **TS 124a** und **d**. der Grund für die starke Destabilisierung der Übergangszustände mit (*S*)-Konfiguration am Strereozentrum in der methylierten Position ist die Repulsion zwischen Methylgruppe und Pyrrolidinring des Katalysators. TPSS/SVP+ZPE.

Beim Betrachten der energetischen Anordnung der Übergangszustände **TS 124a-d** im enantiodeterminierenden Schritt in Abbildung 3.75 fällt auf, dass die Übergangszustände **a** und **b**, mit (*S*)-Konfiguration am Stereozentrum 1 energetisch deutlich destabilisiert sind. Der offensichtliche Grund hierfür ist der sterische Druck zwischen der Methylgruppe am Stereozentrum 1 und dem Pyrrolidinring des Katalysators. Eine Inversion des Stereozentrums am benachbarten Aminal-Kohlenstoff führt zum Bruch der stabilisierenden Wasserstoffbrücke zum Silylether. Die daraus resultierenden Übergangszustände **TS 124'** liegen in etwa 10.0 kcal höher und sind hier nicht von weiterer Bedeutung. Alternative Konformationen der Kohlenwasserstoffkette des noch gebundenen Produkts wurden durch Geometrieoptimierungen mit der gleichen DFT-Methode berechnet und stellten sich als energetisch benachteiligt heraus.

Die Ergebnisse dieser DFT-Studie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen. Das von *Blackmond* et al. durch *in situ*-Messungen bewiesene Curtin-Hammett-Szenario für die Stereoselektivität lässt sich in den hier durchgeführten dichtefunktionaltheoretischen Berechnungen zumindest für die Enantioselektivität auf konkrete Mechanismen zurückführen. Der Schritt für die C-C-verknüpfende Addition des intermediär gebildeten Enamins an ω-Nitrostyren erwies sich als barrierelos und ist somit ohne Bedeutung für die Enantioselektivität. Die darauffolgende Öffnung des viergliedrigen Zyklus **117** stellt eine Aktivierungabarriere dar, die allerdings keine Enantioselektivität schafft, da die

ensprechenden Übergangszustände energetisch nicht differenziert sind. Dieses Ergebnis ist ebenfalls im Einklang mit den *in situ*-Messungen, da diese den enantiodeterminierenden Schritt für die Hydrolyse zeigen. Diese Ringöffnung wurde kurz zuvor schon von *Sahoo* mit Hilfe eines anderen Dichtefunktionals untersucht und ergab ein vergleichbares Ergebnis. Zusätzlich wurde der alternativ von *Blackmond* et al. postulierte Reaktionspfad über offenkettige Nitronate untersucht. Dieser konnte jedoch klar zugunsten des von *Seebach* geforderten Pfads[30] wiederlegt werden. Der darauffolgende Schritt der Hydrolyse wurde zuvor noch nicht untersucht und zeigt, dass hier zumindest eine deutliche Enantioselektivität zu erwarten ist. Allerdings konnte die experimentell gefundene Diastereoselektivität hierbei nicht ergründet werden.

4. Zusammenfassung

Bereits in der vorausgegangenen Diplomarbeit wurde eine neue Klasse von Katalysatoren für die enantioselektive Addition von Alkylzinkreagenzien an Benzaldehyd entwickelt. Dabei konnten Umsätze von 99% und Enantioselektivitäten von 95%ee erzielt werden. Bei diesen Katalysatoren handelt es sich um axial chirale Verbindungen mit frei drehbaren Biarylachsen, die eine chirale Terpenol-Einheit enthalten. Hierzu wurden in dieser Arbeit mechanistische Untersuchungen zu den katalytischen Prozessen vorgenommen. Es wurde gefunden, dass die Übertragung der chiralen Information in dieser Katalyse einzig über die Ausrichtung der frei drehbaren chiralen Biarylachsen erfolgt.

Die gleichen Katalysatoren wurden auch für die artverwandte enantioselektive Alkinylierung verschiedener aromatischer und aliphatischer Aldehyde getestet. Hierbei wurden Umsätze von bis zu 99% und Enantioselektivitäten bis zu 86%ee erreicht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neuartige Formen der katalytischen Aktivierung von Michael-Akzeptoren entwickelt. Dabei konnten Wege gefunden werden, 4-Hydroxycumarin mit asymmetrischer Aminokatalyse an vinyloge Ketone zu addieren, ohne dass aggressive Säureadditive zugesetzt werden müssen. Hierbei konnten vollständige Umsätze und Enantioselektivitäten bis zu 83%ee erreicht werden. Die chirale Induktion konnte vor allem mit Hilfe der Computerchemie und darauf aufbauendem Ligandendesign verbessert werden. Diese Addition, die im wässrigen, schwach basischen Milieu durchgeführt werden kann, konnte sogar exemplarisch auf eine Diels-Alder-Reaktion mit dem hoch sensiblen Danishefsky-Dien übertragen werden.

In einem weiteren Bereich der Arbeiten wurde eine asymmetrische, Amin-katalysierte Acetalisierung entwickelt. Hier konnten zwar vollständige Umsätze erreicht werden, jedoch gelang eine chirale Induktion nur bis in den Bereich von <20%ee.

Ein weiteres Arbeitsfeld war die Entwicklung einer neuartigen Katalyse von Mukaiyama-Aldolreaktionen. Hier wurde Danishefsky-Dien durch den Einsatz modifizierter Halogenidionen selektiv an Benzaldehyd addiert.

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Griesbeck* wurden theoretische Studien zu regioselektiven Singulettsauerstoff-Reaktionen (Schenck-En-Reaktion) durchgeführt, in denen die experimentell erhaltenen Ergebnisse in molekularen Mechanismen nachvollzogen werden konnten. Dabei wurden teils dynamische Effekte gefunden, die für die experimentellen Ergebnisse verantwortlich sind, teils konnten die Selektivitäten auf eine deutliche kinetische Kontrolle zurückgeführt werden.

Weitere theoretische Untersuchungen wurden zur Enantioselektivität von Palladiumkatalysierten intramolekularen Kupplungen durchgeführt. Hierbei waren in der Arbeitsgruppe *Goldfuss* ungewöhnlich stabile chirale Phosphorhalogenide als Katalysatoren eingesetzt worden. Auch hier konnten die experimentell gefundenen Enantioselektivitäten auf mechanistische Details der Reaktion zurückgeführt werden.

Vor kurzem wurde von der Arbeitsgruppe *Blackmond* eine kinetische NMR-Studie durchgeführt, bei der enantioselektive organokatalysierte konjugierte Michael-Additionen untersucht wurden. Hierbei wurde festgestellt, dass die Enantioselektivität durch ein Curtin-Hammett-Szenario entsteht. Hierzu

wurden im Rahmen dieser Arbeit theoretische Studien durchgeführt, die ein weitgehend vollständiges mechanistisches Bild des Curtin-Hammett-Szenarios in der Organokatalyse ergaben.

4.1. Chiralitätsvermittlung durch axiale Chiralität frei drehbarer Biarylachsen

Bereits im Rahmen der vorausgehenden Diplomarbeit wurden insgesamt drei neue chirale, modulare Ligandensysteme entwickelt, die durch Ex-Chiralpool-Synthese aus Terpenonen und 2,6-Diphenylpyridin aufgebaut werden konnten. Durch den Einsatz dieser Liganden, die aufgrund der Terpenoleineheiten sowohl axiale -als auch zentrale Chiralität besitzen, konnten schon während der Diplomarbeit Ergebnisse in katalytischen Tests erzielt werden. Die Liganden wurden in der enantioselektiven Addition von Dimethylzink und Diethylzink an Benzaldehyd als einfache Testreaktion eingesetzt und ergaben dort Ausbeuten von 99% und Enantiomerenüberschüsse von bis zu 95%ee.

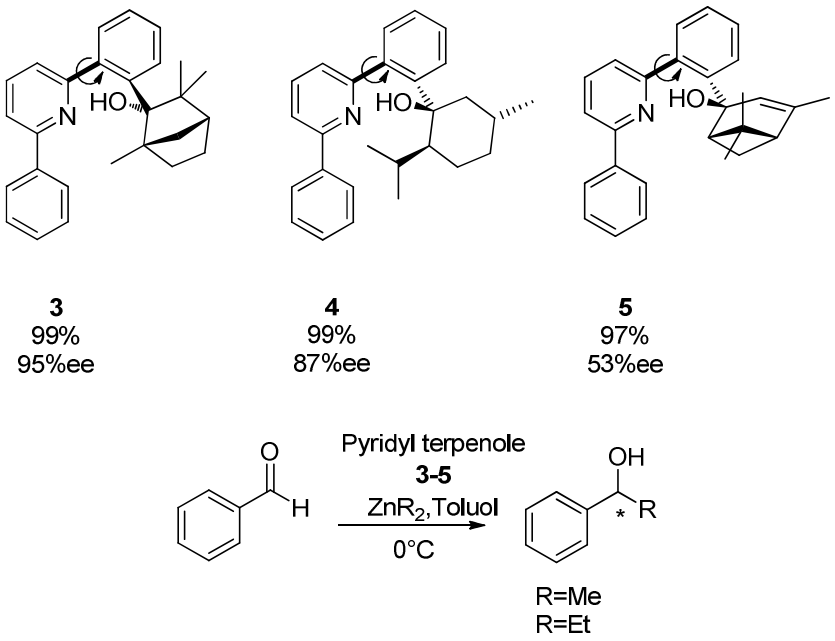
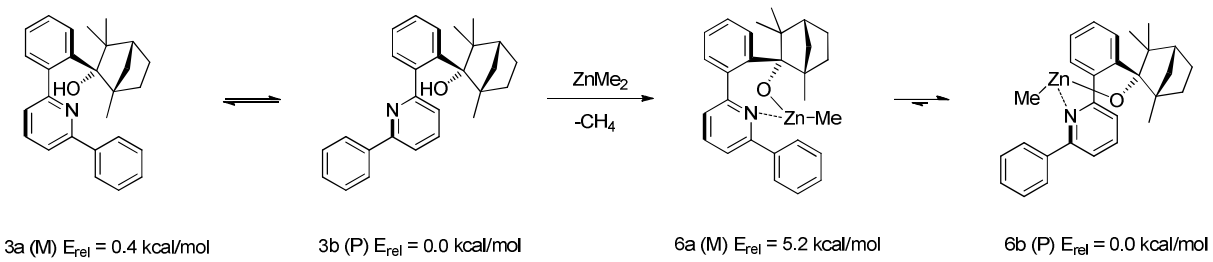


Abbildung 4.1. Im Rahmen der voraufgegangenen Diplomarbeit durchgeführte enantioselektive Addition von Dialkylzinkreagenzien an Benzaldehyd mit Hilfe von axial chiralen Katalysatoren. Die gekennzeichneten chiralen Biarylachsen bekommen erst nach der Komplexierung mit Zink eine chirale einheitliche Information.

4.1.1 Asymmetrische Addition von Dialkylzink-Reagenzien an die Aldehydfunktion

Im Verlauf dieser Dissertation wurde untersucht, wie die Enantioselektivität unter Einsatz dieser Liganden vermittelt wird. Da hier die Besonderheit einer axialen Chiralität vorliegt, die über chirale Terpen-Gerüste eingestellt wird, wurden zunächst theoretische Berechnungen vorgenommen, die

die Stabilitäten der Konformationen der chiralen Biarylachsen betrifft. Die exemplarisch an dem Fencholderivat **3** durchgeführten Berechnungen zeigten, dass der freie Ligand eine völlig frei drehbare Biarylachse besitzt, die keine konformelle Vorzugsorientierung zeigt. Wird allerdings ein Methylzinkkomplex gebildet, ergibt sich eine klare Vorzugsorientierung für eine (*P*)-Konformation. Diese theoretischen Berechnungen konnten im Folgenden exakt durch hoch auflösende *in situ*-NMR-Untersuchungen verifiziert werden.



3a (M) E_{rel} = 0.4 kcal/mol 3b (P) E_{rel} = 0.0 kcal/mol 6a (M) E_{rel} = 5.2 kcal/mol 6b (P) E_{rel} = 0.0 kcal/mol

Abbildung 4.2. Durch den Einbau von Zink erhält das System **3** eine einheitliche axial-chirale Information, die durch theoretische Berechnungen und *in situ*-NMR belegt werden kann. (BP86/SVP+ZPE).

Zum Verständnis der experimentell gefundenen ausgeprägten chiralen Induktion wurden die enantiodeterminierenden Übergangszustände der katalysierten Addition von Dimethylzink an Benzaldehyd berechnet. Die experimentellen Ergebnisse konnten dabei gut nachvollzogen werden. Es wurden die stärke der Enantiosektivität und auch die experimentell beobachtete Bildung des (*R*)-Enantiomers des Produkt-Phenylethanols verdeutlicht. Da eine besondere Rolle der Ausrichtung der chiralen Biarylachse zukommt, wurden auch die entsprechenden Übergangszustände mit experimentell nicht beobachtbarer (*M*)-Biarylachse berechnet. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass die chirale Biarylachse bei entsprechender gegensinniger Ausrichtung die Bildung des experimentell benachteiligten (*S*)-Enantiomers bewirken würde. So konnte bewiesen werden, dass die Enantioselektivität unter Verwendung dieser Liganden einzig von der Ausrichtung der frei drehbaren Biarylachse abhängt. Eine entscheidende Rolle kommt dabei dem inkorporierten 2,6-Diphenylpyridyl-Motiv zu, da eine frei stehende Phenylgruppe am chiralen Rückgrad des Katalysators zur Übertragung der chiralen Information der Biarylachse dient.

4.1.2. Asymmetrische Alkinylierung von Aldehyden

Die bereits erfolgreich in der asymmetrischen Addition von Dialkylzinkreagenzien an Benzaldehyd getesteten Liganden mit frei drehbaren chiralen Biarylachsen wurden im Weiteren für die Alkinylierung von prochiralen Aldehyden getestet. Dazu wurden die Liganden **3**-**5** zusammen mit Dimethylzink und Phenylacetylen zu Gemischen aus den entsprechenden katalytisch aktiven Zinkalkoxiden und den nucleophilen Zinkacetyliden umgesetzt. Durch Zugabe der jeweiligen

Aldehyde als Carbonylakzeptoren wurden dann über asymmetrische Alkinylierungsreaktionen die chiralen Propargylalkohole erzeugt.

In diesen Testreaktionen konnten Propargylalkohole in Ausbeuten von bis zu 99% mit Enantiomerüberschüssen bis zu 86%ee erzeugt werden. Dabei zeigte sich, dass mit dem (-)-Menthon-basierten Liganden **4** deutlich bessere Enantioselektivitäten erreicht wurden als mit dem Fenchol-Liganden **3**, der in der zuvor getesteten Addition von Dialkylzinkreagenzien an Benzaldehyd bis zu 95%ee erreicht hatte.

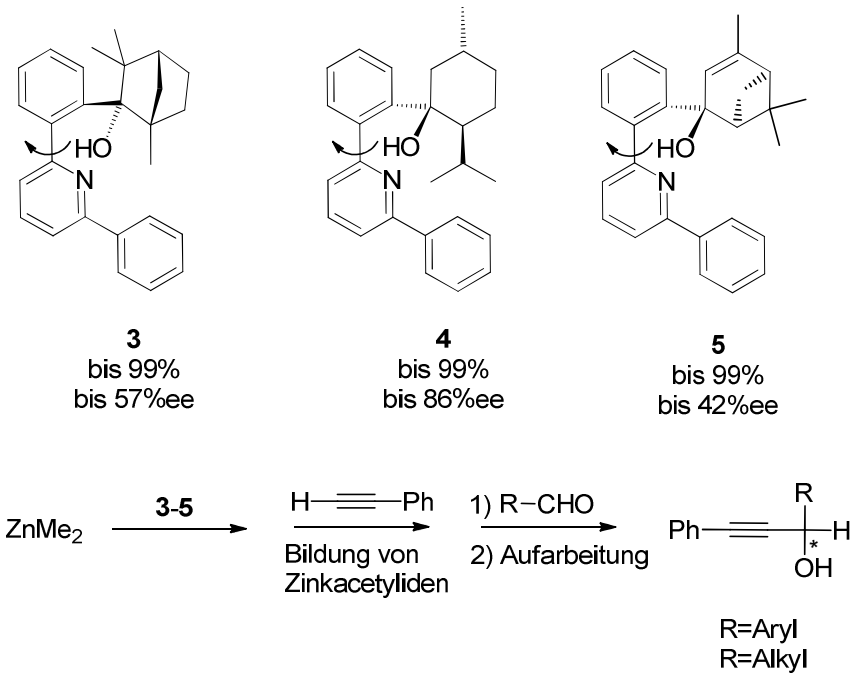


Abbildung 4.3. In der Alkinylierung von aromatischen und aliphatischen Aldehyden erreichte Ausbeuten und Enantiomerüberschüsse.

Es wurde gefunden, dass hier auch die Details des jeweiligen Reaktionsprotokolls starke Einflüsse auf Enantioselektivitäten und Ausbeuten haben. Unter Bedingungen, unter denen die vorgeformten Katalysatoren intensiverem Einfluss des Phenylacetylens und dessen Zinkacetyliden ausgesetzt werden, wurden die Enantioselektivitäten teilweise deutlich reduziert. Bedingungen, die hingegen nur wenig Einfluss der Alkinyle auf das eingesetzte Dimethylzink und die daraus geformten Katalysatoren zulassen, führen zu moderaten Ausbeuten.

Die Reduktion der Ausbeuten lässt sich hierbei relativ leicht durch die konkurrierende Bildung von Methylierungsprodukten erklären. Die Verringerung der Enantioselektivitäten durch Reaktionen zwischen den *in situ* gebildeten Katalysatoren und den Acetyliden hat jedoch tiefere Ursachen, die mit der Ausrichtung der chiralen Biarylachsen zusammenhängen. Hier wurden ebenfalls *in situ*-NMR-Messungen vorgenommen, die Aufschluss über die *in situ* vorherrschenden Konformationen der chiralen Biarylachsen Aufschluss geben konnten. Dazu wurden Messungen an Systemen

vorgenommen, die starke Einwirkungen der gebildeten Acetylide auf *in situ* erzeugte Katalysatoren zulassen. Als exemplarisches System wurde dazu der (-)-Menthon-basierte Ligand **4** herangezogen. Es konnte gezeigt werden, dass der Ligand **4** zusammen mit Dimethylzink einen Komplex mit Ausrichtung der axial-chiralen Biarylachse im (*M*)-Sinn bildet. Nach Zugabe von Phenylacetylen wurden Acetylide des Komplex gebildet, die auch deutliche Anteile von (*P*)-orientierter axialer Chiralität enthalten. Da aus den vorraufgegangenen Studien bekannt ist, dass für die chirale Induktion in der Katalyse weitgehend die chirale Biarylachse verantwortlich ist, ist nachvollziehbar geworden, dass hier eine teilweise Zerstörung der axialen Chiralität für verminderte Enantioselektivitäten verantwortlich ist.

4.2 Entwicklung neuartiger modularer, chiraler Stickstoffliganden mit C_2-Symmetrie

Ein weiteres Gebiet, auf dem im Rahmen der Promotion gearbeitet wurde, war die Entwicklung von Katalysatoren mit organokatalytisch aktiven sekundären Aminofunktionen. Dazu wurden Imine des *trans*-1,2-Diaminocyclohexan mit einer ortholithiierten Spezies des N,N-Dimethylbenzylamin zu sekundären Aminen umgesetzt. So wurden C_2-symmetrische Diamine erhalten, die durch weitere tertiäre Aminofunktionen mit basischen Hilfsgruppen versehen sind. Die bei der Addition an die Imine generierten Stereozentren wurden durch die Konfiguration der, im *trans*-1,2-Diaminocyclohexan-Gerüst enthaltenen Stereozentren als Templat vorgeformt, so dass homochirale Stereoisomere der Zielverbindungen erhalten werden konnten. Durch Röntgenstrukturanalysen von Einkristallen konnten dann die absoluten Konfigurationen aufgeklärt werden.

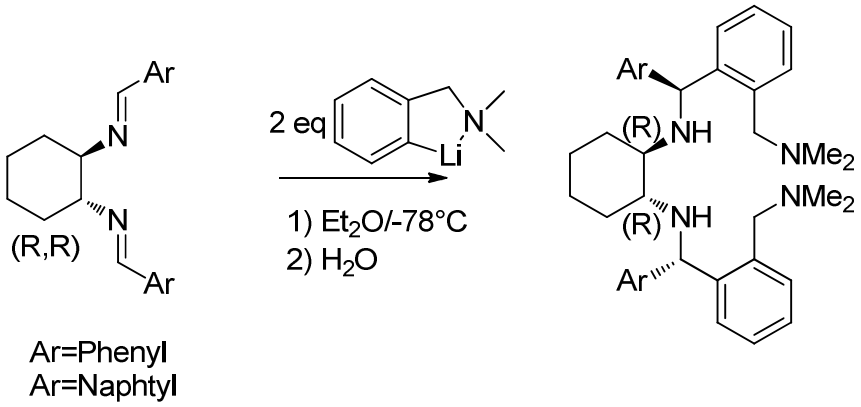


Abbildung 4.4. C_2-Symmetrische Amine mit homochiralen Stereozentren durch Templat-gesteuerte Addition an die Iminofunktion.

Mit Hilfe dieser Substanzen konnten unter Zugabe von Säureadditiven Additionen von Thiophenol an Cyclohexenon als Michaelsystem katalysiert werden. Allerdings wurde hierbei keine chirale Induktion erzielt.

4.3 Design einer neuartigen Alkalimetall-vermittelten Organokatalyse und chiraler Liganden zur Aktivierung von Michaelakzeptoren unter milden Bedingungen

Organokatalysen, die über die Aktivierung von Akzeptoren durch Bildung von Iminiumionen vermittelt werden, sind in vielen Variationen bekannt. Dabei sind allerdings immer auch saure Komponenten zugegen, die *in situ* für ein wässriges, saures Milieu sorgen. In dieser Arbeit wurde ein Ansatz entworfen, der statt einer Aktivierung über Protonierungen durch Wechselwirkung der intermediär gebildeten Imine mit schwachen Lewissäuren zum Erfolg führt. Unabhängig und zeitgleich wurde von *Yoshida* et al. eine ähnliche Katalyse entwickelt, die über den Einsatz von Gemischen aus Aminosäuren und deren Lithiumsalzen entsprechende Akzeptor-Aktivierungen ermöglicht.

Bei dem hier entwickelten Prinzip wurden chirale Katalysatoren entwickelt, die unter anderem primäre Aminofunktionen und Sulfonylgruppen enthalten, die zu entsprechenden Alkalimetall-Sulfonaten umgesetzt wurden. Dazu wurden chirale *trans*-1,2-Diamine mit einem Äquivalent von Sulfobenzoesäureanhydriden umgesetzt, so dass entsprechende Monoamide entstehen. Die so gewonnenen Verbindungen wurden in verschiedene Alkalimetallsalze überführt, die dann benutzt wurden um verschiedene α,β-ungesättigte Ketone durch Iminbildung für Michaelreaktionen zu aktivieren („LUMO-Aktivierung“). Im Hinblick auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen, die zur chiralen Induktion führen, konnten in der Entwicklung dieser Liganden entscheidende Erfolge durch den Einsatz theoretischer Rechenmodelle erzielt werden. Als Testreaktion wurde zunächst eine Addition von 4-Hydroxycumarin an die entsprechenden Michael-Akzeptoren gewählt, bei der auch pharmakologisch wertvolle Produkte, wie das Warfarin entstehen. Diese Reaktion gilt als stereochemisch schwer zu kontrollieren und es existieren nur wenige Beispiele für Enantioselektivitäten über 90%ee.

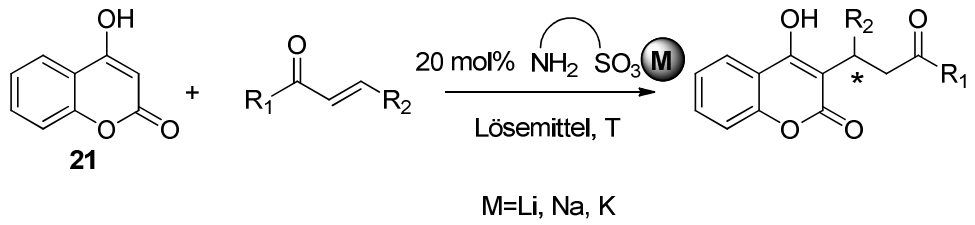


Abbildung 4.5. Enantioselektive Addition von 4-Hydroxycumarin an α,β-ungesättigte Ketone durch Alkalimetallvermittelte Amin-Katalyse.

Hierzu wurden zunächst die unterschiedlichen Alkalimetalle Li, Na und K getestet. Dabei wurden nur mäßig ausgeprägte Unterschiede in katalytischer Aktivität und Enantioselektivität ermittelt. Verschiedene andere Ionen, wie Triethylammoniumionen, Zink-(II) und H^+ zeigten keine katalytische Aktivität. Dadurch konnte gleichzeitig das katalytische Prinzip dieser Reaktion bewiesen werden.

Eine Untersuchung der *in situ* herrschenden pH-Bedingungen zeigte, dass diese Katalyse in einem pH-Bereich von etwa neun abläuft. Dieses Milieu unterscheidet sich radikal von dem in herkömmlichen Amin-Katalysen, wo teilweise starke Säuren als Additive eingesetzt werden.

Entwicklung und Tests der eingesetzten Systeme ergab die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse.

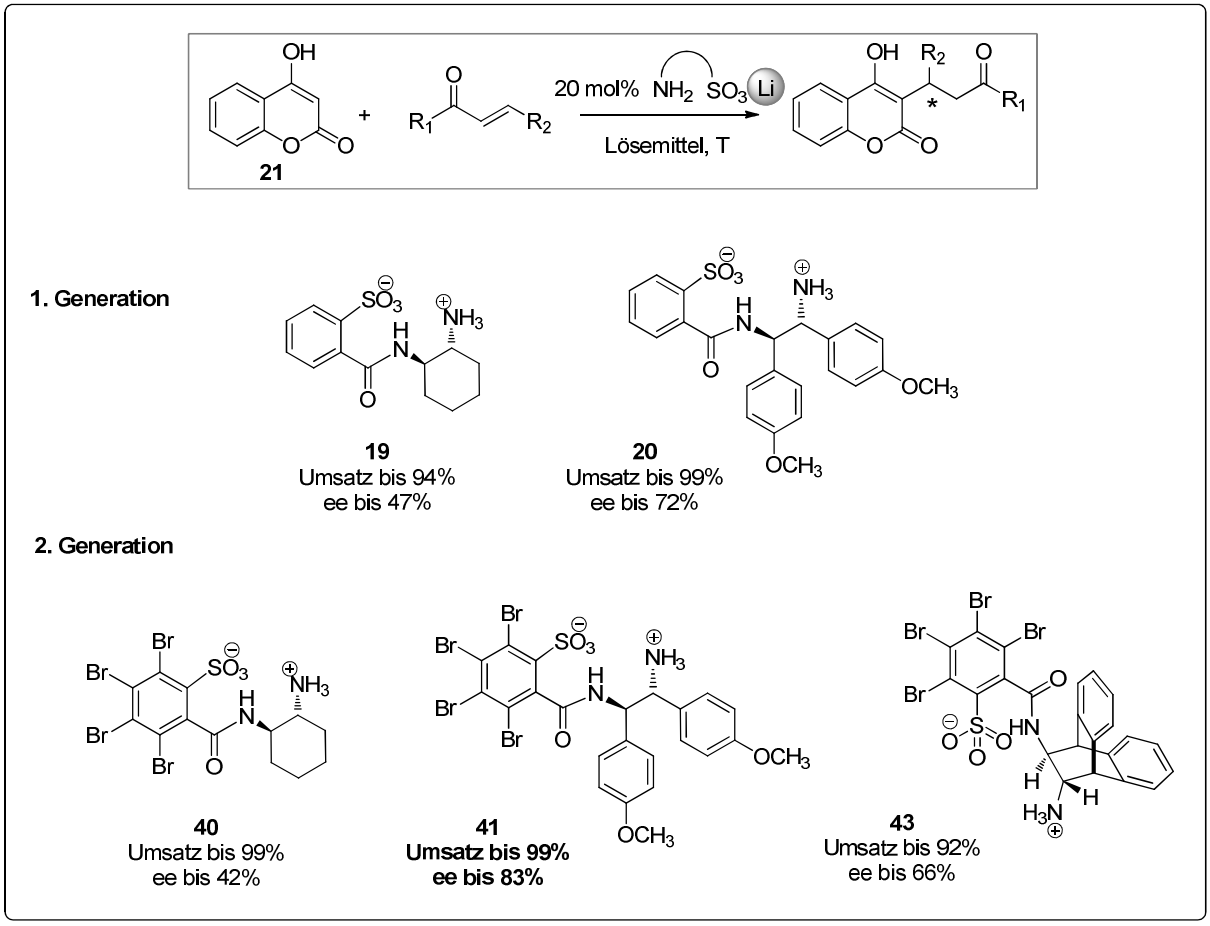


Abbildung 4.6. Übersicht über die entwickelten Liganden und katalytische Performance. Der Ligand **41** ist eine Weiterentwicklung des Liganden **20**, die durch Einsatz theoretischer Rechenmodelle ermöglicht wurde.

Zur Klärung der mechanistischen Details wurden auch Berechnungen unternommen, die die Art des Reaktionsverlaufs und der chiralen Induktion verdeutlichen. Hier konnten die experimentellen Enantioselektivitäten im Einklang mit den theoretischen Berechnungen erklärt werden.

Um eine Aktivierung durch Iminbildung zu untermauern wurden zusätzlich entsprechende Intermediate mit ESI-MS nachgewiesen.

In einem exemplarischen Fall konnte durch eine Diels-Alder-Reaktion mit dem äußerst sensitiven Danishefsky-Dien an Methylnaphtochinon gezeigt werden, dass diese Katalyse es erlaubt neuartige Reaktionsbedingungen zu schaffen, unter denen selbst im Wässrigen Milieu sensible Komponenten umgesetzt werden können.

4.4. Asymmetrische Acetalisierung von Aldehyden und Ketonen durch primäre Aminkatalyse

Als Begleiterscheinung von Organokatalysen mit protonierten Aminen als Katalysatoren wurde in alkoholischen Lösemitteln die Bildung von Vollacetalen aus Aldehyden und Ketonen beobachtet. Hieraus wurde die Fragestellung abgeleitet, ob diese Reaktion auch zur Gewinnung chiraler Vollacetale genutzt werden kann. Dazu wurden verschiedene Modellsysteme entwickelt, die es erlauben durch intramolekulare Schritte verschiedene unterscheidbare alkoholische Komponenten an eine Carbonylfunktion zu binden.

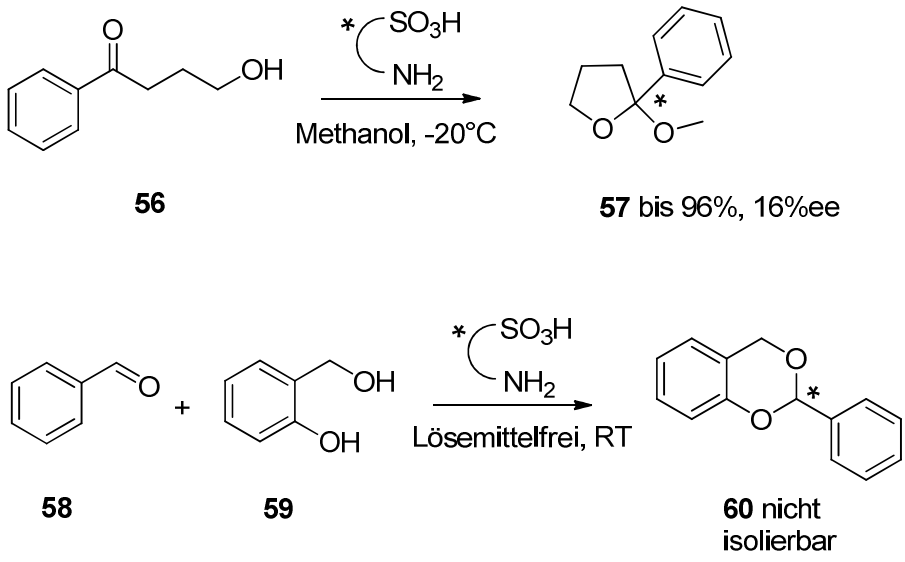


Abbildung 4.7. Enantioselektive Acetalisierungen mit Amin-Katalyse.

In der Acetalisierung des Ketoalkohols **56** mit Methanol konnten hohe Umsätze bis zu 96% erzielt werden (Abbildung 4.7). Allerdings lagen die erreichten Enantioselektivitäten nur bei etwa 16%ee. Als Katalysatoren wurden dabei die Sulfonate **19** und **20** (Abbildung 4.6.) eingesetzt. Andere Systeme,

wie L-Prolin, protonierte Chinchona-Amine und Phenylalanin zeigten in dieser Reaktion keinerlei katalytische Aktivität.

4.5. Addition von Danishefsky-Dien an Benzaldehyd durch chiral modifizierte Halogenidionen

Zur selektiven Addition von Silylenolethern an Aldehydfunktionen wurde eine Katalyse entwickelt, die über Lewisbase-Wechselwirkungen von modifizierten Halogenidionen abläuft. Gleichzeitig wird diese Reaktion offensichtlich durch eine assistierende Wasserstoffbrückenbindung durch Hydroxylgruppen aktiviert.

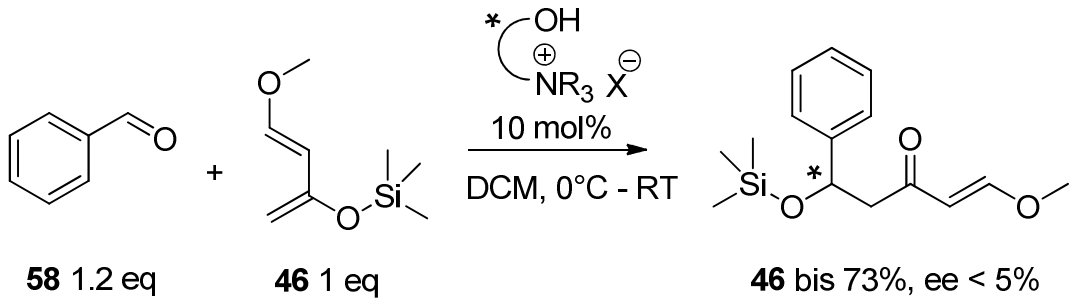


Abbildung 4.8. Selektive Mukaiyama-Aldolreaktion unter Katalyse durch chiral modifizierte Halogenidionen.

In einer Addition von Danishefsky-Dien an Benzaldehyd konnte selektiv das Mukaiyama-Aldol in einer Ausbeute von bis zu 73% erhalten werden, ohne das konkurrierende Diels-Alder-Reaktionen beobachtet wurden.

4.6. Mechanistische Untersuchungen zur Regioselektivität von Photooxygenierungen ungesättigter Carbonylverbindungen

In diesem Abschnitt wurden Untersuchungen zu unterschiedlichen mechanistischen Abläufen bei Reaktionen von Singulettsauerstoff mit verschiedenen ungesättigten Carbonylverbindungen durchgeführt.

In Experimenten, die innerhalb der Arbeitsgruppe *Griesbeck* durchgeführt worden waren, hatte sich gezeigt, dass Schenck-En-Reaktionen mit β,γ-ungesättigten Ketonen zu merklich unterschiedlichen Regioselektivitäten führen. Grundsätzlich können hierbei Hydroperoxide entstehen, die ein

thermodynamisch stabiles α,β-ungesättigtes Carbonylsystem enthalten, oder thermodynamisch instabilere γ,δ-ungesättigte Produkte.

Hierzu wurden theoretische Berechnungen zu einem acyclischen β,γ-ungesättigten Keton durchgeführt, dass experimentell keine Regioselektivität gezeigt hatte. Zum Vergleich wurde ein cyclisches β,γ-ungesättigtes Keton untersucht, aus dem die konkurrierenden Produkte mit einer Selektivität von 70:30 hervorgegangen waren (das thermodynamische Produkt im Überschuss). Um die Selektivitäten erklären zu können, wurden zunächst alle, im Verlauf der Schenck-En-Reaktion auftretenden stationären Punkte berechnet. Es stellte sich dabei heraus, dass es sich um einen barrierelosen Prozess nach dem Modell des "two state-no intermediate-Modell" handelt. In diesem Reaktionsverlauf wird die Reaktionskoordinate in einem Sattelpunkt in die konkurrierenden Pfade aufgespalten und allein die Steigungsverläufe entscheiden über die Selektivitäten der Reaktion. Hierzu wurden umfangreiche Potentialhyperflächenscans berechnet, mit deren Hilfe die experimentell gefundenen Regioselektivitäten gut erklärt werden konnten.

Eine weitere Gruppe von ungesättigten Carbonylverbindungen, die in der Arbeitsgruppe *Griesbeck* in der asymmetrischen Photooxygenierung untersucht wurden, besteht aus α,β,γ,δ-ungesättigten Carbonsäureestern. Bei Reaktionen dieser Verbindungen mit Singulettsauerstoff sind experimentell hohe Regioselektivitäten zugunsten der α,β,γ,δ -ungesättigten Produkt-Carbonylsysteme beobachtet worden.

Auch hierzu wurden theoretische Berechnungen durchgeführt, die Aufschluss über die an der Regioselektivität beteiligten Mechanismen geben. Es wurde festgestellt, dass hier ein weitgehend anderer Mechanismus durchlaufen wird, als bei den zuvor untersuchten β,γ-ungesättigten Ketonen. Hier treten biradikalische Zwischenstufen auf, die als kurzlebige Intermediate einzustufen sind. Der weiter verlaufende Prozess beinhaltet deutliche kinetische Hemmungen für die Bildung der experimentell benachteiligten Produkte, so dass auch hier die experimentellen Ergebnisse deutlich erklärt werden können.

4.7. Elektronegativitätsabhängige Enantioselektivität in der Palladium-Kreuzkupplung mit Halogen-Phosphinit-Liganden

In der Arbeitsgruppe *Goldfuss* wurden chirale Halogen-Phosphinit-Liganden entwickelt, die sich durch eine ungewöhnlich hohe Stabilität gegenüber Hydrolyse und Oxidation auszeichnen. Diese Liganden wurden durch weitere Mitarbeiter der Arbeitsgruppe in einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung getestet. In dieser Reaktion wurden *ortho*-Bromacetanilide intramolekular, enantioselektiv zu chiralen 2-Indolonen gekuppelt. Dabei stellte sich heraus, dass die erreichten Enantioselektivitäten mit den Elektronengativitäten der jeweiligen Halogensubstituenten im Liganden deutlich ansteigen.

Hierzu wurden in dieser Arbeit dichtefunktionaltheoretische Berechnungen vorgenommen, die Aufschluss über die Mechanismen der Enantioselektivität geben sollten. Es wurden die Intermediate der entsprechenden Transmetallierungsschritte als Modellsysteme für die anschließenden reduktiven Eliminierungen berechnet. Bei der reduktiven Eliminierung handelt es sich hier um den enantiodeterminierenden Schritt und die vorgelagerten Intermediate haben für diesen Schritt

weitgehend vorgeprägte Geometrien. Mit Hilfe dieses Modells konnten die experimentell gefundenen Enantioselektivitäten gut erklärt werden. Auch die Tendenz steigender Enantoselektivitäten entlang der Elektronegativität der Halogensubstituenten konnte anhand von diesem Modell verstanden werden.

4.8. Das Curtin-Hammett-Szenario in der Organokatalyse

Von *Blackmond* et al. wurden kinetische Untersuchungen zu der asymmetrischen konjugierten Addition von Propanal an ω-Nitrostyren vorgenommen. Die, durch den Katalysator von *Jörgensen* katalysierte Addition, lieferte zuvor im Experiment Enantioselektivitäten von 98%ee. *Blackmond* et al. fanden heraus, dass der geschwindigkeitsbestimmende, enantiodeterminierende Schritt im katalytischen Zyklus nicht die Addition mit der Bildung der Stereozentren ist, sondern eine Stufe der hydrolytischen Abspaltung der gebildeten Produkte vom Katalysator.

Da zu diesem Thema noch keine genauen Mechanistischen Vorstellungen existieren, wurde der katalytische Prozess in seiner Gesamtheit durch dichtefunktionaltheoretische Berechnungen untersucht.

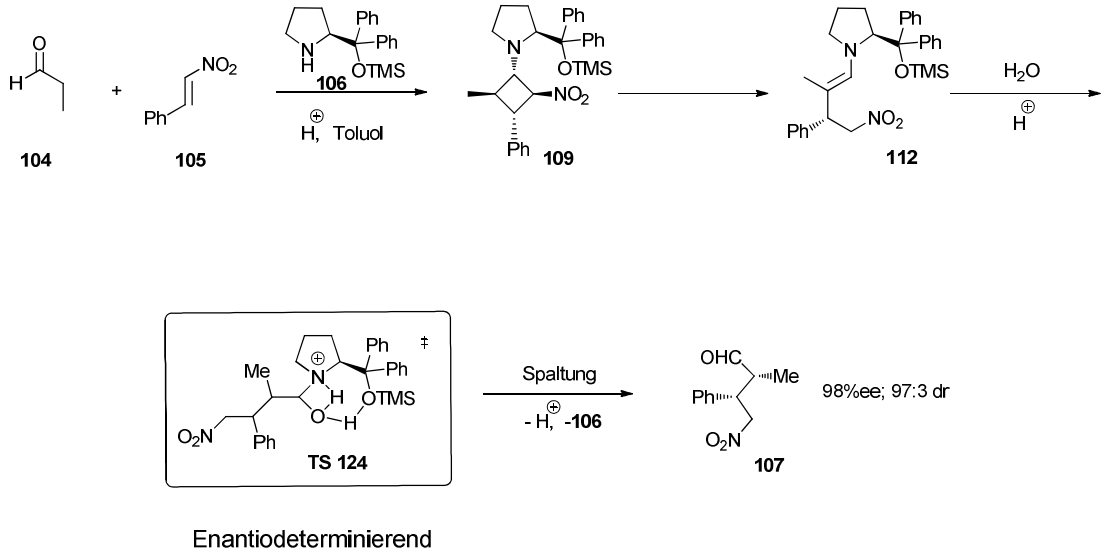


Abbildung 4.9. Dichtefunktionaltheoretisch untersuchtes Curtin-Hammett-Szenario in der konjugierten Addition von Propanal an ω-Nitrostyren. Der enantiodeterminierende Schritt ist die Addition von Wasser in der Hydrolyse von **112** zu **107**.

Es zeigte sich, dass im Einklang zu den experimentellen Beobachtungen einer der Schritte in der Hydrolyse geschwindigkeitsbestimmend ist. Gleichzeitig wurde auch die experimentell gefundene

Enantioselektivität durch die Berechnung der Übergangszustände **TS 124** vorhergesagt. Der Ursprung der Diastereoselektivität konnte dabei jedoch nicht ermittelt werden.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Soweit nicht anders beschrieben, wurden alle Reaktionen mit Schlenk-Technik unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Oxidations -und feuchtigkeitsemfindliche Substanzen wurden unter Schutzgas gelagert und abgefüllt. Dazu wurden alle entsprechenden Glasgeräte vor der Verwendung im Trockenschrank und darauffolgend mit Heißluftgebläse getrocknet und evakuiert. Als Schutzgas wurde Argon verwendet und das Befüllen von Gefäßen erfolgte im Gegenstrom oder mit Hilfe von dicht angebrachten Septen. Verwendete Kunststoffspritzen und Stahlkanülen wurden zuvor mit Schutzgas inertisiert.

5.1.1 Lösemittel und Reagenzien

Lösemittel für den inert-chemischen Gebrauch wurden vor der Verwendung grundsätzlich von gelöstem Sauerstoff und Wasser befreit. Diethylether, Dioxan, Hexane, Tetrahydrofuran und Toluol wurden unter Argon-Atmosphäre mit Benzophenon als Indikator über metallischem Natrium destilliert. Acetonitril, Dichlormethan und Chloroform wurden über Phosphorpentoxid getrocknet und unter Schutzgasatmosphäre über 4 Å Molarsieb zur Lagerung abgefüllt. Deuterierte Lösemittel für die NMR-Analytik wurden mit Ausnahme von D_2O über 4 Å Molarsieb bei 0°C gelagert. Kommerziell beschaffte Chemikalien wurden, falls nicht anders angegeben ohne weitere Reinigung eingesetzt.

5.1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die analytische Trennung von Substanzgemischen wurden mit 0.20 mm Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien des Typs ALUGRAM®Sil G/UV mit Fluoreszensindikator des Herstellers *Macherey-Nagel* verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht und Molybdatophosphorsäure als 10%ige Lösung in Ethanol.

Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Trennungen von Substanzgemischen wurden mit Hilfe von nass-gepackten Chromatographiesäulen unter Verwendung von Kieselgel des Typs Kieselgel 60 mit einer Sieblinie von 0.040 – 0.063mm des Hersteller *Macherey-Nagel* durchgeführt. Die verwendeten Lösemittelgemische sind dabei in Volumenteilen gegeben.

Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)

Zum Bestimmen von Enantiomeren-Verhältnissen chiraler Verbindungen wurde das Gerät La Chrome Elite von *Hitachi* verwendet (Pumpe L-2130 und Detektor L-2400). Zur Enantiomerentrennung wurden verschiedene Säulen mit chiralem Material verwendet. Dabei handelt es sich um Chromatographiesäulen des Typs Diacel Chiralpak AD-H und Diacel Chiralpak OD-H (mit Typ-spezifischer Vorsäule) sowie Diacel Chiralpak AS-H mit einer Länge von jeweils 25 cm. Es wurden handelsübliche Lösemittel in HPLC-Qualität des Herstellers Fisher Scientific verwendet und die Zuordnung der Signalsätze wurde mit Hilfe racemischer Referenzverbindungen vorgenommen.

Gaschromatographie mit massenselektivem Detektor (GC-MS)

Zur Durchführung gaschromatographischer Untersuchengen mit massenselektiver Detektion wurde ein Gerät des Typs 6890 mit einem Massendetektor vom Typ 5975 des Herstellers *Agilent* zusammen mit einer Säule der Bauart HP-5MS von *Machery-Nagel* verwendet (Länge: 30m und 250 µm Durchmesser). Als Trägergas diente Wasserstoffgas aus einem Wasserstoffgenerator und zur Auswertung der Rohdaten wurde das Software-Packet Chemstation von *Agilent* eingesetzt. Massen sind in m/z gegeben und spezifische Größen, wie Temperaturprogramme sind mit den jeweiligen Messungen erläutert.

5.1.3 Analytische Verfahren

Kernresonanzspektroskopie

Kernresonanzspektroskopische Messungen wurden an folgenden Spektrometern durchgeführt: Messungen mit hoher Anforderung an die Auflösung wurden an einem Spektrometer des Typs Bruker AVANCE II 600 mit einer Spektrometerfrequenz von 600.20 MHz für Wasserstoffkerne (^{1}H) und 150.92 MHz für Kohlenstoffkerne (^{13}C) aufgenommen. Routine-Messungen wurden mit Hilfe eines Bruker DPX 300-Spektrometers mit einer Spektrometerfrequenz von 300.13 MHz für

Wasserstoffkerne (^{1}H) und 75.47 MHz für Kohlenstoffkerne (^{13}C) durchgeführt. Soweit nicht anders angegeben wurden alle Messungen bei Raumtemperatur durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind auf das entsprechende Lösemittel-Signal kalibriert und werden in parts per million (ppm) angegeben. Feinaufspaltungen von Signalen sind nach der gängigen Syntax gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m =Multiplett. Zuordnungen von Signalen zu expliziten Kernen von Verbindung wurden mit Hilfe von Korrelations-Experimenten (HMQC, HMBC, H,H-COSY) unter Einbeziehung von APT- (Attached Proton Test) Experimenten vorgenommen. Im Fall von Literatur-bekannten Verbindungen wurden zusätzlich Literaturdaten herangezogen.

Eindimensionale hochauflösende Experimente wurden mit 128 k komplexen Datenpunkten aufgenommen und 32 scans wurden bei einer spektralen Weite von 9000 Hz aufgenommen. Der originale FID wurde auf 256 k justiert und eine Fourier-Transformation mit einer exponentiellen Abschnittsfunktion wurde verwendet. Zweidimensionale Nuclear Overhauser-Spektroskopie (NOESY) wurde mit 700 ms mixing time gemessen. Gewöhnlich wurden 4 k Datenpunkte für die direkte Domäne (t2) aufgenommen mit je 8 scans und es wurden 512 t1 Übergängen wurden gesammelt. 15H{1H} heteronucleare multiple quantenkohärenz-Experimente (HMQC) wurden mit 2 k x 128 Datenpunkten über spektrale Weiten von 6070 und 12170 Hz ausgeführt. 13C{1H} HMQC-Spektren wurden mit 256 Experimenten mit je 2048 Datenpunkten und 4 scans gemessen. Die Frequenz für Kohlenstoff wurde auf 85.0 ppm justiert. Die spektrale Weite war 6670 Hz (11.1 ppm) in der Protonen-Dimension und 27170 Hz (180.0 ppm) in der Kohlenstoff-Dimension. Heteronucleare Entkopplung wurde durch die GARP-Sequenz erzeugt. 13C{1H} HMBC wurde mit 1024 Experimenten mit jeweils 2048 Datenpunkten und 16 scans aufgenommen. Die Frequenz für Protonen wurde auf 3.77 ppm und 85.00 ppm für Kohlenstoff justiert. Die spektrale Weite war 6670 Hz (11.1 ppm) in der Protonen-Dimension und 27170 Hz (180.0 ppm) in der Kohlenstoff-Dimemsion.

Röntgenstrukturanalyse

Röntgenstrukturanalysen wurden mit einem Kappa-CCD-Vierkreisdiffraktometer mit einer Mo-K_α-Strahlung der Wellenlänge λ = 0.71073 Å und einem Steuersoftware- Gerät des Typs COLLECT der Firma *Nonius* durchgeführt. Die verwendete Software waren die Programme DENZO zur Datenreduktion, SHELX-97 und SHELXS-97 zur Strukturlösung und Verfeinerung, sowie ORTEP und PLATON zur Visualisierung.

Massenspektrometrie (ESI-LC/MS)

Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit zwei verschiedenen Geräten aufgenommen. Intermediate aus Katalyse-Zyklen wurden an einem Gerät des Typs Daltonics Esquire 3000 plus des Herstellers *Bruke*r nachgewiesen. Die Messungen erfolgten im positiven Modus (Kationennachweis) mit der Electrospray-Methode bei einer Auflösung von 30.000 und einem Flow von 9µl/min.

Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Infrarotspektroskopische Messungen wurden mit einem Spektrometer des Typs IRAffinity-1 CE des Herstellers *Shimadzu* durchgeführt. Die entsprechenden Spektren mit den charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] skaliert angegeben.

Schmelzpunkte

Charakteristische Schmelzpunkte oder Zerfallspunkte von isolierten Feststoffen wurden mit einem Gerät vom Typ SMP3 des Herstellers Stuart Scientific unter Verwendung offener Kapillarröhren bestimmt und sind nicht korrigiert.

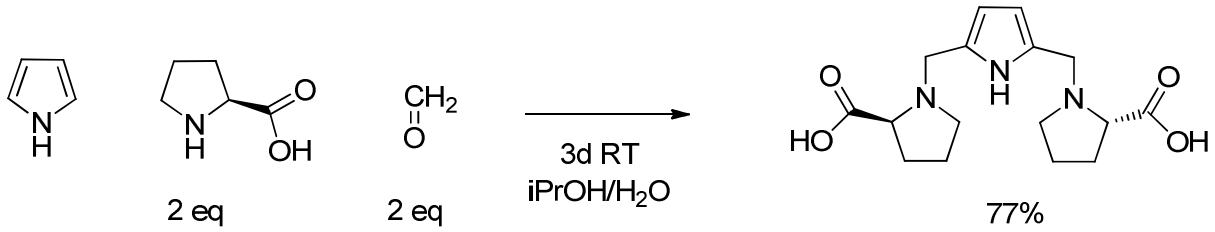
Optische Drehwerte

Optische Drehwerte wurden mit dem Polarimeter PE 241 des Herstellers Elmer mit einer thermostatierten 10 cm-Küvette bestimmt. Die Temperatur wurde bei allen durchgeführten Messungen auf 20°C justiert.

5.2. Synthesen

5.2.1 Synthese von Liganden für die asymmetrische Addition von Dialkylzinkreagenzien an Aldehyde (s. auch Diplomarbeit)

Synthese von (2*S*,2'*S*)-1,1'-((1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(methylen))bis(pyrrolidin-2-carbonsäure)



In einer Mischung aus 15 ml Isopropanol und 5 ml Wasser wurden 400mg (3.47 mmol, 2.0 eq) L-Prolin und 0.12 ml (1.734mmol, 1.0 eq) Pyrrol gelöst und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 0.26 ml (3.47 mmol, 2.0 eq) einer 37%igen Formaldehydlösung durch langsames Zuspritzen zugegeben. Der Ansatz wurde unter Auftauen der Eiskühlung über drei Tage gerührt und anschließend im Hochvakuum eingeengt. Auf diese Weise wurde ein weißer Feststoffs erhalten, der durch Umkristallisation aus Methanol weiter aufgereinigt werden konnte.

$C_{16}H_{23}N_3O_4$, 321.37 g/mol

Ausbeute: 427 mg (1.328 mmol, 77%)

Schmelzpunkt: 79°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

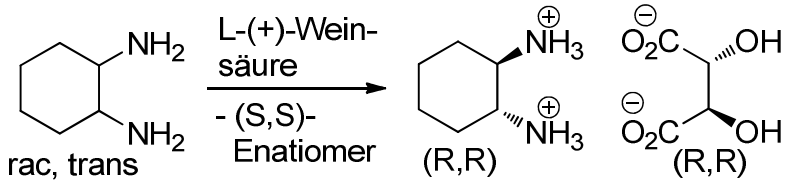
δ=1.99 (6H, m); 2.36 (2H, m); 3.19 (2H, m); 3.85 (2H, m); 3.90 (3H, m); 4.32 (4H, s); 6.31 (2H, s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=22.81; 28.86; 50.29; 54.14; 67.73; 113.00; 122.53; 173.52.

5.2.2 Synthese von chiralen sekundären Amin-Katalysatoren

Racematspaltung von *rac-trans*-1,2-Diaminocyclohexan[59]



Die Spaltung von *rac-trans*-1,2-Diaminocyclohexan in die Enatiomere erfolgte durch Umkristallisation mit L-(+)-Weinsäure. Dazu wurden 7.5 g (50mmol, 1 eq) Weinsäure in 25 ml Wasser gelöst und 11.4 g (100 mmol, 2 eq) *rac-trans*-1,2-Diaminocyclohexan zugegeben. Die durch die exotherme Reaktion erwärmte Lösung wurde bis zur Auflösung aller Feststoffe gerührt und anschließend wurden zur Fällung 5 ml 100%ige Essigsäure zugegeben. Der Ansatz wurde sofort durch weißen Niederschlag eingetrübt und die Fällung wurde durch Kühlen auf dem Eisbad vervollständigt. Zum Isolieren des *R*,*R*-1,2-Diaminocyclohexan-*R*,*R*-tatrats wurde von der überstehenden braunen Mutterlauge abgesaugt und der Filterrückstand wurde mit 5 ml eisgekühltem Wasser und viermal mit 5 ml eisgekühltem Methanol gewaschen. Der weiße Feststoff wurde über Calciumchlorid getrocknet.

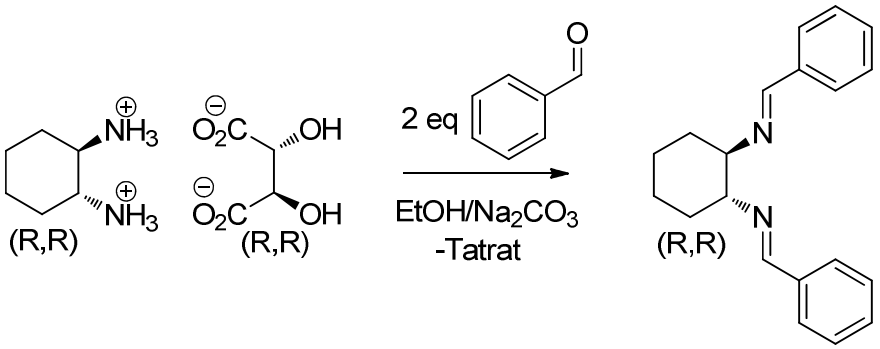
Die Enantiomerenreinheit wurde mit Hilfe chiraler HPLC bestimmt. Da das 1,2-Diaminocyclohexan über kein hinreichendes Chromophor für die Detektion über UV-Absorption verfügt, wurde das Diamin zuvor in das gut absorbierende N,N-dibenzylidencyclohexan-1,2-diamin überführt. Dazu wurde verfahren, wie in Vorschrift „Vorstufe 1; (1*R*,2*R*,*E*,*E*)-N,N-dibenzylidencyclohexan-1,2-diamin“ beschrieben, mit dem Unterschied, dass das Reaktionsprodukt durch Extraktion mit Dichlormethan im Mikromaßstab isoliert wurde. Es wurde eine chirale Chromatographiesäule des Typs Chiracel OD-H mit einem Lösemittelgemisch aus 60 Teilen *n*-Hexan und 40 Teilen *i*-Propanol verwendet, bei einem Durchsatz von 0.55 ml/min. Die UV-Detektion wurde bei einer Wellenlänge von λ=254 nm vorgenommen.

$C_{10}H_{20}N_2O_6$, 264.28 g/mol

Ausbeute: 10.3 g (39 mmol, 39% bezogen auf das eingesetzte Diamin)

Chirale HPLC (als N,N-dibenzylidencyclohexan-1,2-diamin): t_r=5.9 min, 26.8 min, ee=98%

Vorstufe 1; (1*R*,2*R*,*E*,*E*)-N,N-dibenzylidencyclohexan-1,2-diamin



In 4 ml Ethanol wurden 1.321g (5.000 mmol, 1eq) des *R*,*R*-1,2-Diaminocyclohexan-*R*,*R*-tatrats gelöst und 5ml Wasser hinzugegeben, in dem zuvor 1,060g (10.000 mmol, 2 eq) Natriumcarbonat gelöst worden waren. Zu der trüben Lösung wurden 1.011ml (10.000mmol, 2 eq) destillierter Benzaldehyd zugegeben und es wurde über zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der weitgehend homogenen Lösung wurden 10 ml Wasser zugesetzt und das Reaktionsprodukt wurde durch kurzzeitiges Kühlen auf -20°C gefällt. Der weiße, voluminöse Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

$C_{20}H_{22}N_2$, 290.40 g/mol

Ausbeute: 1.141g (3.929 mmol,79%)

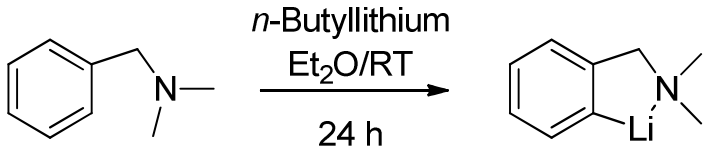
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.52 (2H, m); 1.88 (6H, m); 3.44 (2H, m); 7.34 (6H, m); 7.62 (4H, m); 8.23 (2H, s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

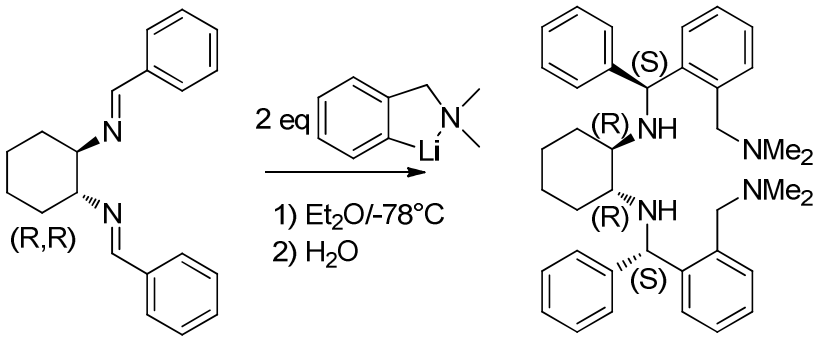
δ=24.51; 32.98; 73.82; 127.91; 128.37; 130.20; 136.39; 161.00.

Lithiierung von N,N-Dimetylbenzylamin[60]



In 2 ml absolutiertem Diethylether wurden 0.621 ml (4.132 mmol, 1 eq) N,N-Dimetylbenzylamin gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 2.583 ml (4.132, 1 eq) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium zugegeben und 24h gerührt. Die so erhaltene gelbe Suspension wurde ohne weitere Behandlung für die nachfolgenden Schritte eingesetzt.

Addition von (2-((dimethylamino)methyl)phenyl)lithium an (1*R*,2*R*,*E*,*E*)-N,N-dibenzyliden-cyclohexan-1,2-diamin



0.621 ml (4.132 mmol, 2 eq) N,N-Dimethylbenzylamin wurden wie oben beschrieben lithiiert. Die vorbereitete Suspension von (2-((dimethylamino)methyl)phenyl)lithium in Diethylether wurde auf -78°C gekühlt und das Imin wurde in Form einer Lösung von 600 mg (2.066 mmol, 1eq) in 5 ml absolutem Diethylether zugegeben. Die anfangs gelbe Lösung wurde dabei langsam tief-rot und es wurde 24 h unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde erneut auf -78°C gekühlt und es wurde durch Zugabe von 50 ml einer verschüttelten Mischung von 1 Teil entgastem Wasser und 1 Teil Diethylether gequencht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimalig mit 10 ml Diethylether extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten etherischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Der zähe gelbliche Feststoff wurde auf ca 10g kieselgel aufgebracht und mit Cyclohexan mit einem Mischungsgradienten mit Ethylacetat über ca 100g kieselgel filtriert. Das so gereinigte Produkt kristallsiert bei -20°C langsam zu einem Feststoff.

$C_{38}H_{48}N_4$, 560.81 g/mol

Ausbeute: 742 mg (1.323 mmol, 64%)

Schmelzpunkt: 89°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=0.86 (2H, m); 1.01 (2H, m); 1.56 (2H, m); 2.04-2.20 (4H, m); 2.09 (12H, s); 3.11-3.16 (2H, d, *J*=12.7Hz); 3.46-3.50 (2H, d, *J*=12.7 Hz); 5.57 (2H, s); 7.07-7.19 (14H, m); 7.30-7.33 (2H, d, *J*=7.5 Hz); 7.63-7.66 (2H, d, *J*=7.6 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=24.97; 31.95; 45.33; 57.22; 58.69; 62.28; 126.30; 126.48; 127.52; 127.82; 128.23; 130.43; 137.01; 143.51; 145.24.

Kristallstruktur:

Summenformel, Molmasse: $C_{39}H_{52}N_4O$, M=592.85 g/mol

Raumgruppe: p 1 21/c 1, monoklin, a = 9.3085(8) Å, b = 16.2488(1) Å, c = 24.4992 Å, β=111.402°

Volumen, Dichte: V=3450.0 Å^3, Z = 4, ρ = 1.141 g/ml

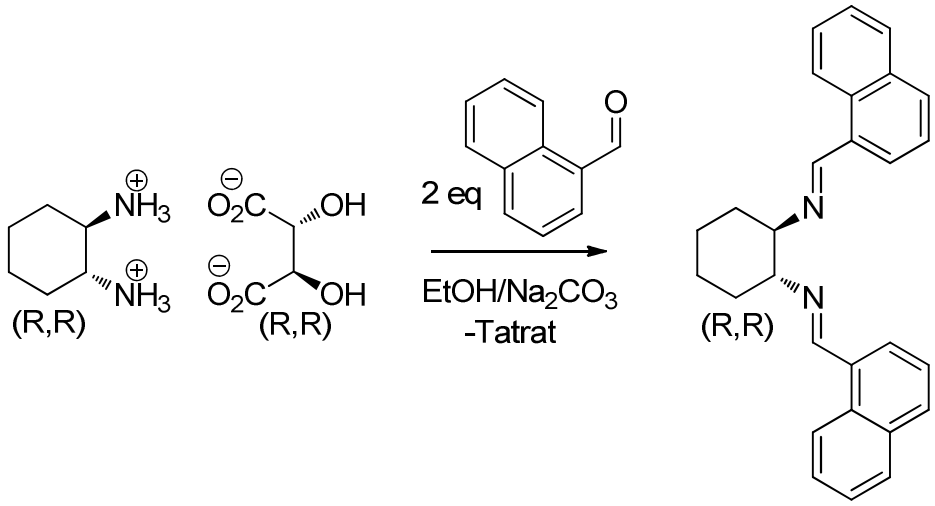
Temperatur, λ, μ: T=100 K, λ = 0.71073 Å, μ = 0. 069 mm^{-1}

Gemessene Reflexe: 14373 (I>2σ(I))

Verfeinerte Parameter, R-Indices: , R1 = 0.0649, (I>2σ(I)) wR2 = 0.1072

Goodness-of-fit: GOF = 0.873

Vorstufe 1; (1*R*,2*R*,*E*,*E*)-N,N-bis(naphthalen-1-ylmethylen)cyclohexan-1,2-diamin



In 5ml Wasser wurden zuerst 1.060 g (10.000 mmol, 2 eq) Natriumcarbonat und darauffolgend 1.321 g (5.000 mmol; 1 eq) *R*,*R*-1,2-Diaminocyclohexan-*R*,*R*-tatrat gelöst. Der homogenen Lösung wurden 19 ml Ethanol zugesetzt und es wurde kurzzeitig zum Siedepunkt erhitzt. Anschließend wurden 1.360 ml (10.000 mmol, 2 eq) 1-Naphtaldehyd zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde über 5 h unter Ruckfluss erhitzt. Zu der inhomogenen, moosgrünen Lösung wurden 5 ml Wasser zugegeben und kurz mit flüssigem Stickstoff eingefroren. Der mit Öl durchsetzte, ausgefallene weiße Feststoff wurde erneut in einer Mischung aus 8 ml Wasser und 8ml Aceton gelöst um anhaftenden 1-Naphtaldehyd zu entfernen. Durch teilweises Einengen am Rotationsverdampfer und anschließendes Trocknen des ausgefallenen Feststoffs im Exsikkator über Calciumchlorid konnte das reine (1*R*,2*R*,*E*,*E*)-N,N-bis(naphthalen-1-ylmethylen)cyclohexan-1,2-diamin gewonnen werden.

$C_{28}H_{26}N_2$, 390.52 g/mol

Ausbeute: 962 mg (2.463 mmol, 49%)

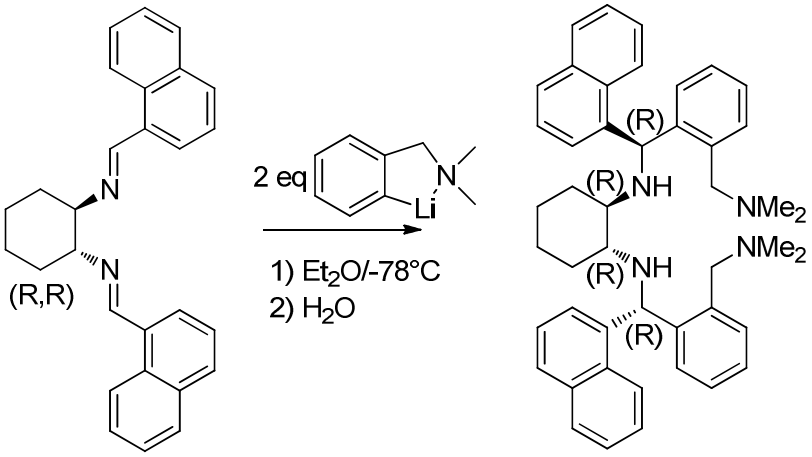
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.62 (2H, m); 2.03 (6H, m); 3.65 (2H, m); 7.28 (2H, m); 7.39 (4H, m); 7.74-7.80 (6H, m); 8.59-8.62 (2H, d, *J*=8.5Hz); 8.95 (2H, s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=24.46; 33.11; 74.86; 124.27; 125.16; 125.78; 126.59; 127.85; 128.31; 130.41; 131.19; 132.19; 133.57; 160.77.

Addition von (2-((dimethylamino)methyl)phenyl)lithium an (1*R*,2*R*,*E*,*E*)-N,N-bis(naphthalen-1-ylmethylen)cyclohexan-1,2-diamin



Eine Lösung von 0.461 ml (3.073 mmol, 2eq) N,N-Dimethylbenzylamin in Diethylether wurde, wie beschrieben lithiiert und auf -78°C gekühlt. Das Imin, 600 mg (1.536 mmol, 1 eq), wurde in 5 ml Diethylether suspendiert und zu der hochtourig gerührten Suspension von (2-((dimethylamino)methyl)phenyl)lithium zugegeben. Die anfangs orangene Suspension wurde nach einer Reaktionszeit von etwa 1 h homogen und bräunlich. Die Lösung wurde über 20 h, unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt, wobei sich eine weinrote Färbung einstellte. Anschließend wurde der Reaktionsprozess mit einer verschüttelten Mischung aus 10 ml entgastem Wasser und 30 ml Diethylether gequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit 7ml Diethylether extrahiert und die vereinigten etherischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Der so erhaltene hellgelbe Feststoff wurde aus Diethylether umkristallisiert.

$C_{46}H_{52}N_4$, 660.42 g/mol

Ausbeute: 420 mg (0.636 mmol, 41%)

Schmelzpunkt: 191°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.21 (4H, m); 1.70 (2H, m); 2.06 (12H, s); 2.37 (2H, m); 2.52 (2H, m); 2.98-3.02 (2H, d, *J*=12.6Hz); 3.31-3.35 (2H, d, *J*=12.6Hz); 6.62 (2H, s); 7.04-7.15 (6H, m); 7.36 (4H, m); 7.52(4H, m); 7.65-7.67 (2H, d, *J*=7.3 Hz); 7.75-7.78 (2H, d, *J*=7.5Hz); 7.89-7.91 (2H, d, *J*=7.0Hz); 8.46-8.48 (2H, d, *J*=7.5 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=24.60; 31.37; 45.33; 53,52; 59.70; 62.58; 123.86; 125.27; 125.41; 125.92; 126.19; 127.20; 127.22; 128.26; 128.66; 130.79; 131.88; 133.96; 137.07; 140.55; 142.39.

Kristallstruktur:

Summenformel, Molmasse: $C_{46}H_{52}N_4$, M=660.42 g/mol

Raumgruppe: p 1 21/c 1, monoklin, a = 10.836(1) Å, b = 14.681(6) Å, c = 12.994(3) Å, β=112.945°

Volumen, Dichte: V=1903.6 $Å^3$, Z = 4, ρ = 3469.4 g/ml

Temperatur, λ, μ: T=100 K, λ = 0.71073 Å, μ = 0.246 mm^{-1}

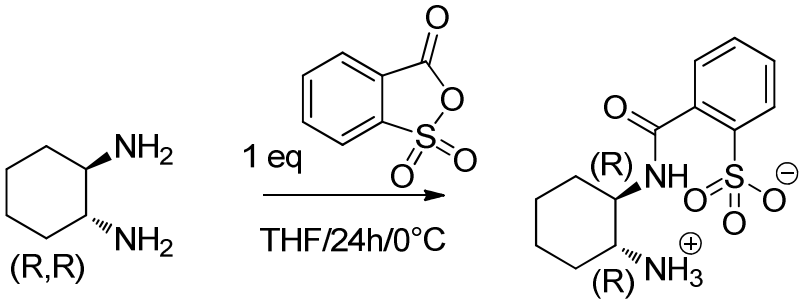
Gemessene Reflexe: 4278 (I>2σ(I))

Verfeinerte Parameter, R-Indices: 463, R1 = 0.0521, (I>2σ(I)) wR2 = 0.1209

Goodness-of-fit: GOF = 0.893

5.2.3 Liganden für die metallvermittelte Amin-Katalyse

2-(((1*R*,2*R*)-2-Aminocyclohexyl)carbamoyl)benzolsulfonsäure



2-Sulfobenzoeanhydrid, 322 mg (1.751 mmol, 1 eq) wurde in 15 ml absolutiertem Tetrahydrofuran gelöst. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt und 200 mg (1.751 mmol, 1 eq) 1*R*-2*R*-1,2-diaminocylohexan wurden in Form einer Lösung in 5 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die anfangs klare Lösung wurde bald durch die Bildung von weißem Nierderschlag getrübt und es wurde insgesamt über 24 h unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der weiße Rückstand wurde durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt.

$C_{13}H_{18}N_2O_4S$, 298.36 g/mol

Ausbeute: 307 mg (1.028 mmol, 59%)

Schmelzpunkt: 344°C (unter Zersetzung)

FT-IR (Nujol):

V [cm^{-1}]=2970, 1665, 1596, 1251, 1141.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz):

δ=0.88-1.14 (4H, m); 1.47-1.56 (2H, m); 1.74-1.98 (2H, m); 2.35-2.54 (1H, m); 3.38-3.57 (1H, m); 7.29-7.42 (1H, m); 7.40-7.61 (2H, m); 7.74-7.91 (1H, m).

^{13}C NMR (D_2O, 75.5 MHz):

δ=24.25; 24.50; 31.21; 33.07; 53.53; 56.57; 127.12; 128.28; 130.13; 131.46; 133.79; 139.07; 174.24.

HRMS (ESI):

$C_{13}H_{18}N_2NaO_4S$ $[M+Na]^+$: gefunden 321.0882, berechnet 321.0879.

Kristallstruktur:

Summenformel, Molmasse: $C_{13}H_{18}N_2O_4S$, M = 298.35 g/mol

Raumgruppe: P212121, a = 8.4485(2) Å, b = 12.1533(4) Å, c = 13.6221(5) Å

Volumen, Dichte: V=1398.68(8) Å^3, Z = 4, ρ = 1.417 g/ml

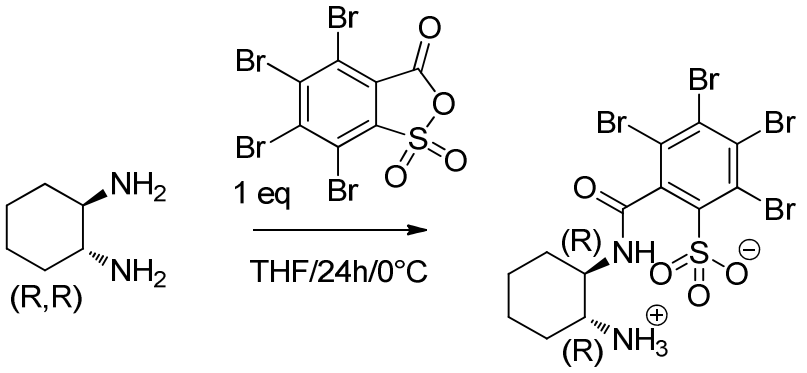
Temperatur, λ, μ: T=100(2) K, λ = 0.71073 Å, μ = 0.246 mm^{-1}

Gemessene Reflexe: 2842 (I>2σ(I))

Verfeinerte Parameter, R-Indices: 197, R1 = 0.0259, (I>2σ(I)) wR2 = 0.0621

Goodness-of-fit: GOF = 1.081

2-(((1*R*,2*R*)-2-Aminocyclohexyl)carbamoyl)-3,4,5,6-tetrabromobenzolsulfonsäure



In 7 ml absolutiertem Tetrahydrofuran wurde 3,4,5,6-Tetrabromo-2-benzoesulfoanhydrid, 459 mg (0.918 mmol, 1 eq), vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 105 mg 1*R*-2*R*-1,2-diaminocylohexan in 5ml Tetrahydrofuran gelöst zugegeben. Die Lösung wurde bald durch grauen Niederschlag eingedickt. Nach 24 stündigem Rühren unter Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der gräuliche Feststoff durch Umkristallisation aus Methanol isoliert.

$C_{13}H_{14}Br_4N_2O_4S$, 613.94 g/mol

Ausbeute: 510 mg (0.830 mmol, 90%)

Schmelzpunkt: 348°C (unter Zersetzung)

FT-IR (Nujol):

V [cm^{-1}]=2953, 2854, 1649, 1539, 1456, 1377, 1199, 1086.

^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz):

δ=1.23-1.47 (4H, m); 1.60-1.80 (2H, m); 1.81-2.05 (2H, m); 2.73-2.81 (1H, m); 3.80-3.84 (1H, m); 8.02 (3H, s); 8.75 (1H, d, *J*=8.8Hz).

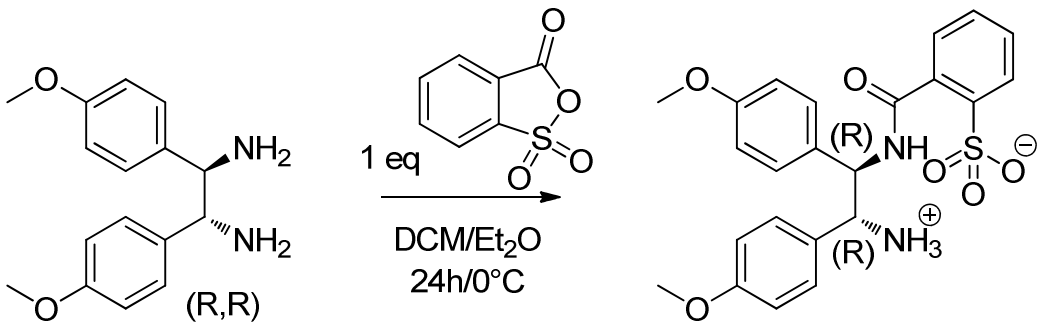
^{13}C NMR (DMSO-d6, 75.5 MHz):

δ=23.71; 24.45; 29.70; 30.64; 50.09; 55.85; 124.26; 125.17; 130.47; 132.04; 138.42; 145.56; 166.52.

HRMS (ESI):

$C_{13}H_{14}Br_4N_2NaO_4S$ $[M+Na]^+$: gefunden 636.7267, berechnet 636.7259.

2-(((1*R*,2*R*)-2-amino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethyl)carbamoyl)benzolsulfonsäure



In 3 ml Dichlormethan wurden 300 mg (1.102 mmol, 1 eq) 2-Sulfobenzoeanhydrid gelöst und auf 0°C gekühlt. 300 mg (1.102 mmol, 1eq) (1*R*,2*R*)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan-1,2-diamin wurden in einer Mischung aus 3 ml Dichlormethan und 3ml Diethylether gelöst und dem vorgelegten Anhydrid zugegeben. Die schnell durch weißen Niederschlag getrübte Lösung wurde über 24 h unter Auftauen der Eiskühlung gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Das so gewonnene Rohprodukt wurde durch säulenchromatographische Trennung isoliert. (ca. 50 g Kieselgel mit Ethanol/Dichlormethan im Verhältnis 1:1).

$C_{23}H_{24}N_2O_6S$, 456.51 g/mol

Ausbeute: 377 mg (0.826 mmol, 75%)

Schmelzpunkt: 249°C

FT-IR (Nujol):

V [cm^{-1}]=2970, 2886, 1462, 1377, 1246, 1177, 820.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=3.56 (3H, s); 3.68 (3H, s); 4.72-4.76 (1H, d, *J*=10.7Hz); 5.76-5.79 (1H, m); 6.29-6.32 (2H, d, *J*=7.9Hz); 6.65-6.68 (2H, d, *J*=8.3Hz); 7.06-7.14(5H, m); 7.16-7.37 (2H, m); 7.55-7.56 (1H, m); 8.78-8.80 (1H, d, *J*=6.5Hz).

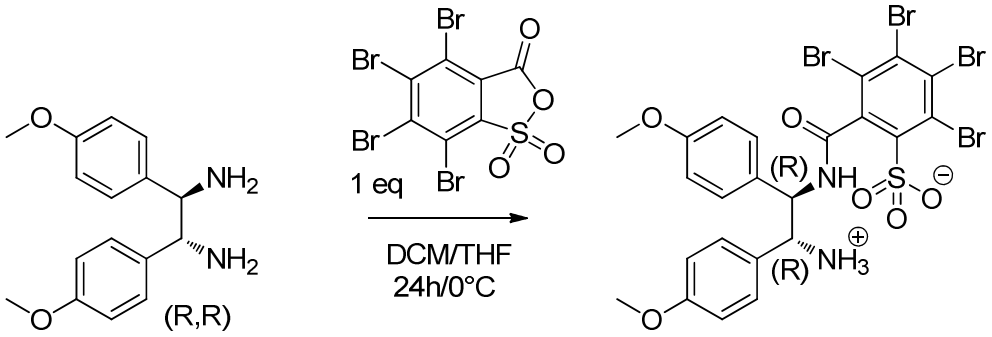
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=54.93; 55.11; 56.06; 59.84; 113.79; 113.93; 125.55; 127.41; 128.55; 128.99; 129.49; 129.92; 129.89; 130.16; 133.83; 140.73; 158.94; 159.44; 169.08.

HRMS (ESI):

$C_{23}H_{24}N_2NaO_6S$ $[M+Na]^+$: gefunden 479.1249, berechnet 479.1247.

2-(((1*R*,2*R*)-2-amino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethyl)carbamoyl)-3,4,5,6-tetrabromobenzolsulfonsäure



3,4,5,6-Tetrabromo-2-benzoesulfoanhydrid, 459 mg (0.918 mmol, 1 eq), wurde in einer Mischung aus 3 ml Dichlormethan und 3 ml Tetrahydrofuran gelöst vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 250 mg (0.918 mmol, 1 eq) (1*R*,2*R*)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan-1,2-diamin in 3 ml Dichlormethan und 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu dem vorgelegten Anhydrid gegeben. Die Bildung von gräulich weißem Niederschlag setzte bald darauf ein und der Ansatz wurde unter Erwärmen auf Raumtemperatur über 24 h gerührt. Das Rohprodukt wurde durch Einengen im Vakuum gewonnen und anschließend durch Säulenchromatographie mit 40 g Kieselgel und Dichlormethan/Ethanol 1:1 gereinigt.

$C_{23}H_{20}Br_4N_2O_4S$, 772.10 g/mol

Ausbeute: 267 mg (0.346 mmol, 38%)

Schmelzpunkt: 304°C (unter Zersetzung)

FT-IR (Nujol):

V [cm^{-1}]=2968, 2845, 2841, 1643, 1614, 1456, 1377, 1246, 1039.

^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz):

δ=3.64 (3H, s); 3.68 (3H, s); 4.50-4.53 (1H, d, *J*=10.9Hz); 5.41-5.47 (1H, t, J=9.9Hz); 6.68-6.71 (2H, d, *J*=8.2Hz); 6.79-6.82 (2H, d, *J*=8.3Hz); 7.14-7.17 (2H, d, *J*=8.3Hz); 7.32-7.34 (2H, d, J=8.3Hz); 8.48 (3H, s); 9.09-9.12 (1H, d, *J*=8.8Hz).

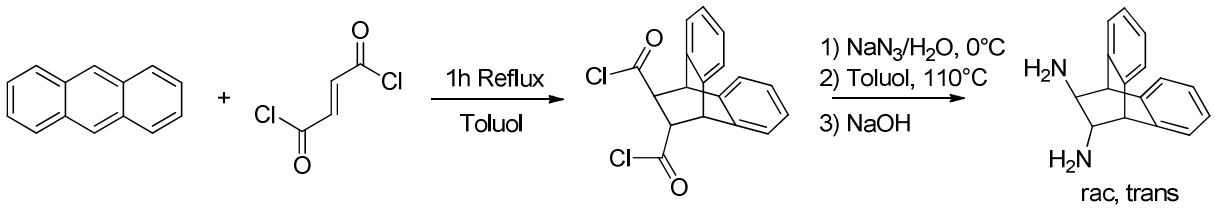
^{13}C NMR (DMSO-d6, 75.5 MHz):

δ=55.29; 55.51; 56.48; 59.96; 113.79; 114.21; 124.19; 125.21; 126.84; 129.36; 129.89; 130.42; 138.27; 145.59; 158.70; 159.67; 166.34.

HRMS (ESI):

$C_{13}H_{18}N_2NaO_4S$ $[M+Na]^+$: gefunden 794.7630, berechnet 794.7627.

***Rac-trans*-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-diamin**



Anthracen, 6 g (0.033 mol, 1 eq) wurden in 10 ml absolutiertem Toluol suspendiert. Der schwergängigen Masse wurden unter Rühren 3.6 ml (0.033 mol, 1eq) Fumarylchlorid zugegeben, wobei sich eine intensiv rote Färbung einstellte. Nach der Zugabe des Alkens wurde der Ansatz über eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und alle festen Bestandteile der anfänglichen Suspension gingen in Lösung. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 41 ml Toluol verdünnt und in eine eisgekühlte Lösung aus 5 g (0.076 mol, 2.3 eq) Natriumazid und 20 ml Wasser getropft. Von diesem Schritt an wurde hinter dem Schutzschild gearbeitet. Nachdem der Ansatz über 2.5 h bei 0°C gerührt worden war, wurde die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Zum Abbau des Carbonsäureazids wurde die gelbe Lösung vorsichtig in 10 ml siedendes Toluol getropft, so dass die Gasentwicklung gut unter Kontrolle gehalten werden konnte. Anschließend wurde die abgekühlte Lösung in Natronlauge gegeben (4.5 g Natriumhydroxid in 45 ml Wasser) und 3 h gerührt. Das eingetrübte Gemisch wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und alle nicht basischen Bestandteile wurden ausgeethert (ausgefallene Feststoffe wurden zuvor durch Filtration der stark sauren Lösung entfernt). Das Amin wurde freigesetzt, indem festes Natriumhydroxid zugesetzt wurde, bis ein pH-Wert von 14 erreicht war. Die trübe Lösung wurde 3 mal mit 25 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

$C_{16}H_{16}N_2$, 236.31 g/mol

Ausbeute: 2.1 g (8.887 mmol, 23%)

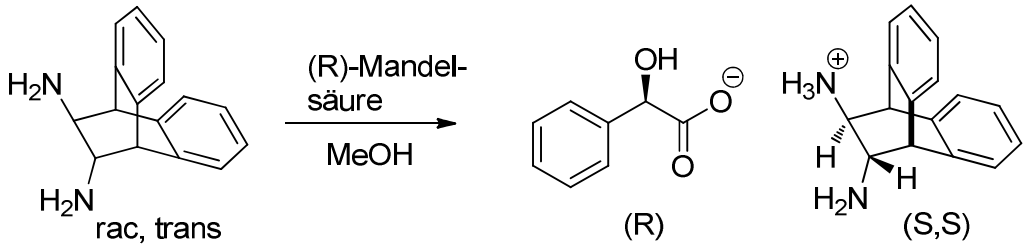
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.46 (4H, s); 2.59 (2H, s); 4.01 (2H, s); 7.13-7.16 (4H, m); 7.30-7.33 (4H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=53.49; 61.97; 124.08; 126.08; 126.29; 126.44; 138.89; 142.07.

Racematspaltung von *Rac-trans*-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-diamin mit (R)-Mandelsäure



Rac-trans-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-diamin, 2.000 g (8.463 mmol, 1 eq) wurden in 46 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 1.313 g (*R*)-Mandelsäure zugegeben und bis zur vollständigen Auflösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Minuten wurde dicker, weißer Niederschlag gebildet, der abgesaugt und gründlich mit Methanol gewaschen wurde. Der so gewonnene Feststoff wurde erneut aus Methanol umkristallisiert.

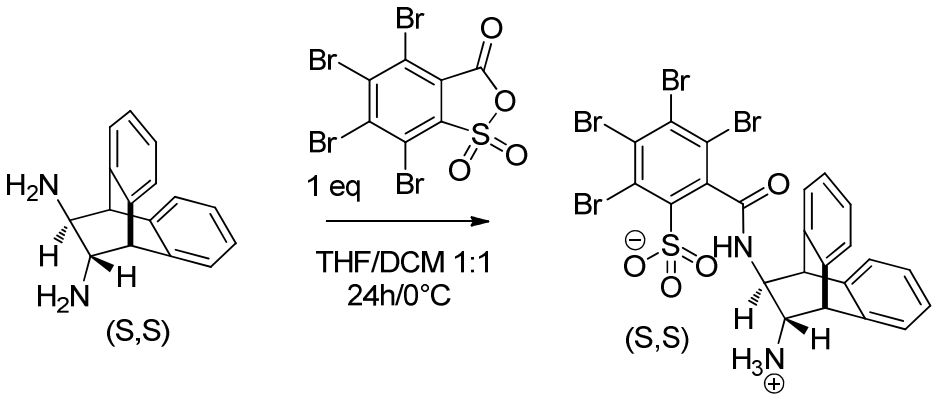
Die Enantiomerenreinheit wurde durch chirale HPLC bestimmt. Dazu wurde eine Säule des Typ OJ benutzt, ein Lösemittelgemisch von 80 Teilen *n*-Hexan und 20 Teilen *i*-Propanol bei einem Durchsatz von 0.4 ml pro Minute. Die Detektion erfolgte bei λ=254 nm.

$C_{24}H_{24}N_2O_3$, 388.46 g/mol

Ausbeute: 1.3 g (3.347 mmol, 40%, bezogen auf beide Enantiomere)

Chirale HPLC: t_r=26.3 min, 47.7 min, ee=94%

2-(((9*R*,10*R*,11*S*,12*S*)-12-amino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-11-yl)carbamoyl)-3,4,5,6-tetrabromobenzolsulfonsäure



423 mg (0.846 mmol, 1 eq) 3,4,5,6-Tetrabromo-2-benzoesulfoanhydrid wurden unter inert-Bedingungen in 3 ml absolutem Dichlormethan und 3 ml absoluten THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Das enantiomerenangereicherte Diamin, (9*R*,10*R*,11*S*,12*S*)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-diamin, 200 mg (0.846 mmol, 1 eq) wurde in 3 ml Dichlormethan gelöst und langsam zugegeben, wobei schnell grauer Niederschlag gebildet wurde. Es wurden weitere 3 ml THF zugegeben und über 24 h unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde die erhaltene Suspension im Vakuum eingeengt und durch Filtration über Kieselgel (Ethanol/Chloroform 1:1) isoliert.

$C_{23}H_{16}Br_4N_2O_4S$, 736.07 g/mol

Ausbeute: 392 mg (0.533 mmol, 63%)

Schmelzpunkt: 343°C

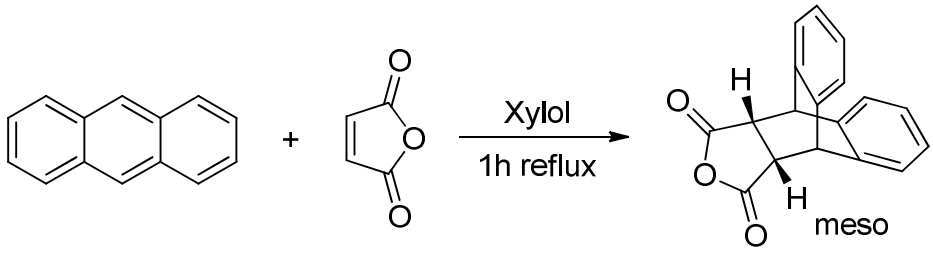
^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz):

δ=4.07 (2H, s); 4.30 (1H, s); 4.49 (1H, s); 7.16-7.21 (4H, m); 7.38-7.44 (4H, m); 8.31 (1H, s).

^{13}C-NMR (DMSO-d6, 75.5 MHz):

δ=47.53; 48.48; 55.82; 57.60; 124.31; 126.77; 127.05; 129.78; 131.58; 138.46; 139.13; 139.55; 141.44; 142.11; 143.09; 167.39.

meso-11,15-Dihydro-9,10-[3,4]furanoanthracen-12,14(9H,10H)-dion



2 g Maleinsäureanhydrid (0.020 mol, 1.0 eq) wurden in 50 ml absolutem Xylol gelöst. Danach wurden 4 g Anthracen (0.022 mol, 1.1 eq) in die homogene Lösung eingetragen und 60 min zum Rückfluss erhitzt. Anfänglich ungelöstes Anthracen ging dabei in Lösung. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das dabei auskristallisierte hellgelbe Produkt wurde abgesaugt.

$C_{18}H_{12}O_3$, 276.29 g/mol

Ausbeute: 5.2g (0.019 mol, 95%)

Schmelzpunkt: 262°C

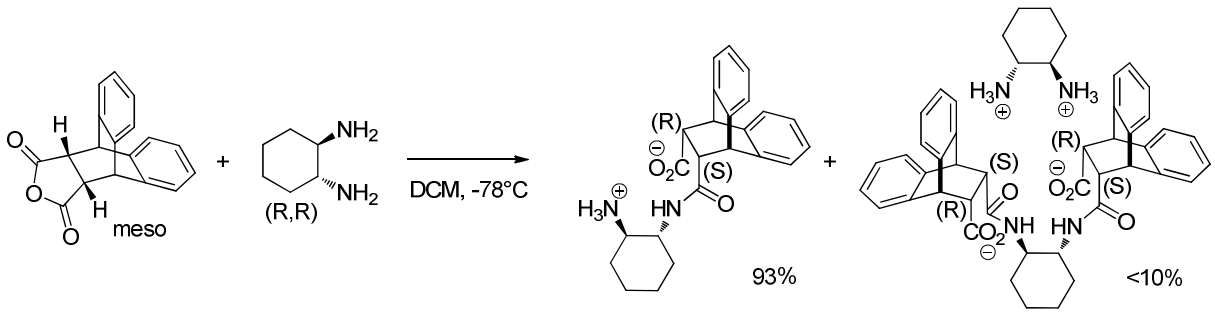
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=3.55 (2H, s); 4.85 (2H, s); 7.22-7.44 (8H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=45.41; 47.99; 124.40; 125.20; 127.14; 127.75; 138.08; 140.61; 170.45.

11-(((1R,2R)-2-Aminocyclohexyl)carbamoyl)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-12-carbonsäure



In 10 ml absolutem Dichlormethan wurden unter Argon Atmosphäre 276 mg (1.000 mmol, 1eq) *meso*-11,15-Dihydro-9,10-[3,4]furanoanthracen-12,14(9H,10H)-dion gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 114 mg (1.000 mmol, 1eq) (*R*, *R*)-1,2-Diaminocyclohexan als Feststoff zugegeben und 24h unter Auftauen der Kühlung gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der weiße Rückstand aus heißem Wasser mit Methanol umkristallisiert, wobei ein farbloser pulvriger Feststoff erhalten wurde.

$C_{24}H_{28}N_2O_3$, 390.47 g/mol

Ausbeute: 362 mg (0.925 mmol, 93%)

Schmelzpunkt: 209°C

^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz):

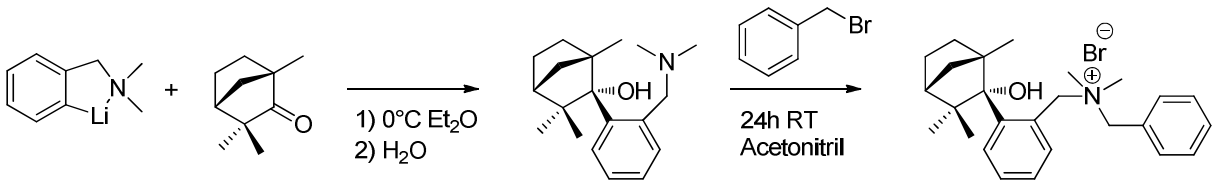
δ=1.02-1.27 (3H, m); 1.42-1.45 (1H, m); 1.51-1.56 (1H, d, *J*=13.1Hz); 1.62-1.66 (1H, d, *J*=11.6Hz); 1.89-1.92 (1H, d, *J*=11.1Hz); 3.18-3.26 (2H, m); 3.33 (1H, m); 3.41-3.46 (2H, m); 4.76 (1H, m); 7.12-7.27 (6H, m); 7.41-7.44 (2H, m).

^{13}C-NMR (DMSO-d6, 75.5 MHz):

δ=23.79; 24.28; 26.98; 31.75; 45.52; 46.42; 46.55; 48.83; 50.28; 51.05; 123.83; 124.72; 124.99; 125.58; 126.37; 126.56; 139.38; 141.70; 177.59; 177.91.

5.2.4 Chiral modifizierte Lewis-Basen

N-benzyl-1-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)phenyl)-N,N-dimethylmethanamoniumbromid



In 3ml absolutem Diethylether wurden 2.30 ml (15.000 mmol, 1 eq) N,N-dimethalbenzylamin gelöst und bei Raumtemperatur mit 9.40 ml einer 1.6 molaren Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (15.000 mmol, 1 eq) lithiiert. Nach einer Reaktionszeit von 20 h wurden der gelben Suspension bei 0°C 1.60 ml (15.000 mmol, 1 eq) (+)-Fenchon zugegeben. Die Suspension wurde durch die Zugabe des Ketons zeitgleich entfärbt und nach dreistündigem Rühren mit 15 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde entfernt, die organische Phase in Diethylether aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wurde aus Diethylether umkristallisiert und so 1.950 g (6.789 mmol, 45%) des Aminoalkohols erhalten.

Zur Quarternisierung wurden 200 mg (0.696 mmol, 1 eq) des Aminoalkohols in 2 ml trockenem Acetonitril gelöst und 0.08 ml Benzylbromid zugegeben. Der Ansatz wurde über 2 Tage gerührt und dann eingeengt. Der Rückstand wurde in Acetonitril aufgenommen und das quarternäre Ammonimbromid mit *n*-Pentan ausgefällt.

$C_{26}H_{36}BrNO$, 458.47 g/mol

Ausbeute: 198 mg (0.432 mmol, 62%)

Schmelzpunkt: 154°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=0.21 (3H, s); 1.15 (3H, s); 1.24 (3H, s); 1.73-1.90 (3H, m); 2.25-2.46 (3H, m); 2.93 (3H, s); 3.25 (3H, s); 4.29-4.37 (2H, m); 5.19-5.34 (2H, m); 6.04-6.09 (1H, d, *J*=12.2 Hz); 7.22-7.82 (10H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=17.70; 23.23; 23.77; 26.82; 29.68; 34.83; 41.77; 47.10; 48.92; 49.29; 50.55; 54.05; 68.00; 69.04; 88.05; 126.09; 128.28; 128.78; 130.08; 131.03; 133.77; 134.40; 145.68.

Kristallstruktur:

Summenformel, Molmasse: $C_{53}H_{74}N_2O_2$, M = 1001.86 g/mol

Raumgruppe: P21, Monoklin, a = 7.8132(3) Å, b = 30.6538(1) Å, c = 10.3560(4) Å

Volumen, Dichte: V=2472.05(2) Å^3, Z = 2, ρ = 1.346 g/ml

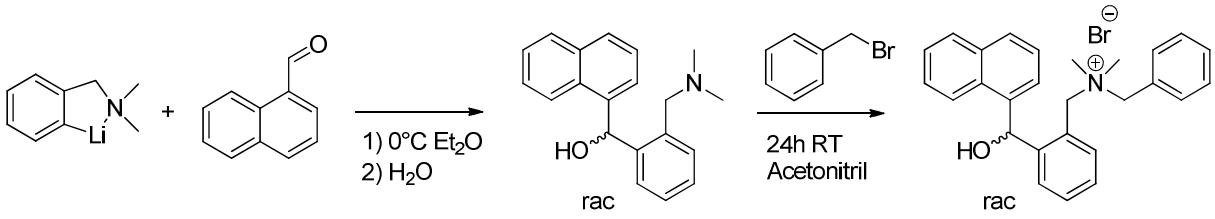
Temperatur, λ, μ: T=100(2) K, λ = 0.71073 Å, μ = 1.789 mm^{-1}

Gemessene Reflexe: 6647 (I>2σ(I))

Verfeinerte Parameter, R-Indices: 197, R1 = 0.0454, (I>2σ(I)) wR2 = 0.0862

Goodness-of-fit: GOF = 0.990

N-benzyl-1-(2-(hydroxy(naphthalin-1-yl)methyl)phenyl)-N,N-dimethylmethanamoniumbromid



(2-((dimethylamino)methyl)phenyl)(naphthalin-1-yl)methanol

In 3ml Diethylether wurden bei Raumtemperatur 2.30 ml (15.000 mmol, 1 eq) N,N-dimethylbenzylamin gelöst und durch Zugabe von 9.30 ml *n*-Butyllithium als 1.6 molare Lösung in Hexan (15.000 mmol, 1 eq) lithiiert. Nach 20 h Reaktionszeit wurden bei Raumtemperatur 2.04 ml 1-Naphtaldehyd zugegeben und der Ansatz wurde 30 min gerührt (starke Wärmeentwicklung).

Anschließend wurde mit 20 ml Wasser gequencht und die organische Phase zusammen mit allen ausgefallenen Feststoffen eingeengt. Der Rückstand wurde aus Diethylether umkristallisiert.

$C_{20}H_{21}NO$, 291.39 g/mol

Ausbeute: 2.9 g (9.952 mmol, 66%)

Schmelzpunkt: 217°C

^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz):

δ=1.53 (1H, s); 2.27 (6H, s); 3.14-3.19 (1H, d, *J*=15.0 Hz); 4.21-4.25 (1H, d, J=15.0 Hz); 6.58 (2H, m); 7.11 (1H, m); 7.18 (2H, m); 7.32 (1H, m); 7.41 (1H, m); 7.78 (2H, m); 7.92 (1H, m); 8.21 (1H, s).

^{13}C-NMR (DMSO-d6, 75.5 MHz):

δ=44.51; 63.16; 70.34; 124.20; 124.32; 125.12; 125.58; 127.29; 127.71; 128.70; 128.93; 130.62; 131.28; 133.62; 136.40; 137.63; 144.56.

Benzylierung von (2-((dimethylamino)methyl)phenyl)(naphthalin-1-yl)methanol

200 mg (0.678 mmol, 1eq) des (2-((dimethylamino)methyl)phenyl)(naphthalin-1-yl)methanol wurden in 2 ml trockenem Acetonitril gelöst und mit 0.08 ml (0.678 mmol, 1eq) Benzylbromid versetzt. Nach anfänglichem Erwärmen der Lösung auf dem Wasserbad wurde der Ansatz über 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Reaktionszeit war die Bildung eines weißen Niederschlags eingetreten, der abgesaugt und viermal mit *n*-Pentan gewaschen wurde.

$C_{27}H_{28}BrNO$, 462.42 g/mol

Ausbeute: 264 mg (0.571 mmol, 83%)

Schmelzpunkt: 197°C

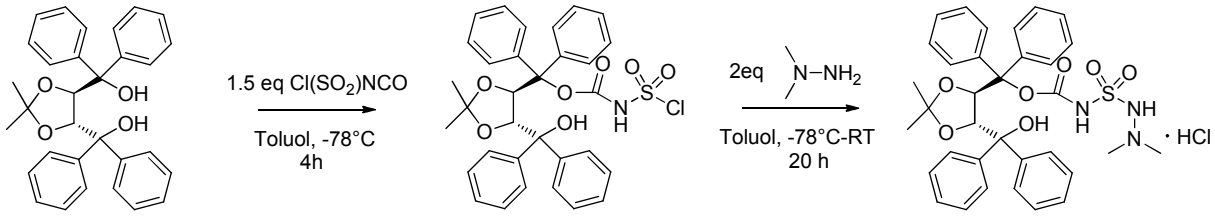
^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz):

δ=3.02 (6H, s); 4.81 (2H, s); 4.97-5.10 (2H, q, *J*=13.3; 27.3 Hz); 6.14-6.16 (1H, d, *J*=5.7 Hz); 6.73-6.75 (1H, d, *J*=5.6 Hz); 7.21-724 (1H, m); 7.40-7.96 (15H, m).

^{13}C-NMR (DMSO-d6, 75.5 MHz):

δ=48.88; 49.13; 64.22; 68.02; 68.27; 124.45; 124.82; 125.70; 126.00; 126.32; 126.46; 128.13; 128.41; 129.04; 129.34; 129.89; 130.58; 130.79; 130.92; 133.57; 133.83; 135.21; 140.01; 145.74.

((4*R*,5*R*)-5-(Hydroxydiphenylmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)diphenylmethyl (2,2-dimethylhydrazinyl)sulfonylcarbamat



(R,R) (R,R), in Situ (R,R)

Unter Inertbedingungen wurden 326 mg (0.698 mmol, 1eq) (*R*,*R*)-TADDOL in 5ml absolutem Toluol gelöst. Es wurde auf -78°C gekühlt und langsam 0.10 ml (1.047 mmol, 1.5 eq) Chlorsulfonylisocyanat zugegeben. Die schnell gelblich färbende Lösung wurde 4 h bei -78°C gerührt und anschließend wurden langsam 0.21 ml 1,1-Dimethylhydrazin zugespritzt. Nach 20 stündigem Rühren der eingetrübten Lösung unter Erwärmen auf Raumtemperatur wurden das Lösungsmittel, sowie überschüssiges 1,1-Dimethylhydrazin im Vakuum entfernt. Anschließend wurde der feste Rückstand in 30 ml Toluol suspendiert und unlösliche Salze abfiltiert. Nach Einengen im Vakuum wurde das Rohprodukt aus Aceton umkristallisiert und es wurde ein feinkristalliner, hellgelber Feststoff erhalten.

$C_{34}H_{38}ClN_3O_7S$, 668,20 g/mol

Ausbeute: 233 mg (0.349 mmol, 50%)

Schmelzpunkt: 146°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=0.92 (3H, s); 1.00 (3H, s); 2.19 (6H, s); 4.76-4.79 (1H, d, *J*=7.1 Hz); 5.58-5.61 (1H, d, *J*=7.1 Hz); 7.27-7.50 (20 H, m).

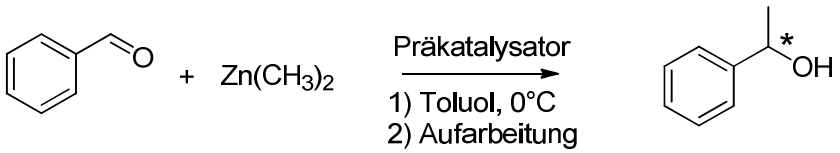
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=27.30; 27.49; 48.13; 78.61; 78.71; 81.68; 85.47; 109.71; 126.28; 126.92; 126.97; 127.43; 127.49; 128.01; 128.71; 129.56; 139.03; 142.74; 145.00; 146.36; 154.21.

5.3 Testreaktionen in der asymmetrischen Katalyse

5.3.1 Enantioselektive Addition von Zinkorganylen an stereogene Carbonylverbindungen

Addition von Dimethylzink an Benzaldehyd



In 6 ml absolutem Toluol wurden 0.074 mmol (5 mol%) des jeweiligen Liganden gelöst, der zuvor im Vakuum entgast wurde. Bei einer Temperatur von 0°C wurden 1.80 ml (3.600 mmol, 2.4eq) einer 2.0 molaren Lösung Dimethylzink in Toluol zugegeben. Die Kühlung wurde entfernt und der *in situ*

gebildete Katalysator für 30 min bei Raumtemperatur equilibriert. Die Lösung wurde wieder auf 0°C gekühlt und 0.15 ml (1.48mmol, 1eq) frisch destillierter Benzaldehyd wurden langsam zugegeben. Die farblose, klare Lösung wurde über einen definierten Zeitraum bei 0°C gerührt und anschließend mit konzentrierter Ammoniumchloridlösung gequencht. Danach wurde die organische Phase in 10 ml Diethylether aufgenommen und schnell mit 5 ml 10% iger Salzsäure und 3 Portinen zu 5 ml dest. Wasser gewaschen. Alle Wässrigen Lösungen wurden vereinigt, 3 mal mit 5 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten etherischen Extrakte wurden im Vakuum eingeengt. Das so erhaltene farblose Öl wurde säulenchromatographisch isoliert (*n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 3:1). Die Enantiomerenreinheit wurde durch chirale HPLC bestimmt. Dazu wurde eine Säule des Typ OD-H benutzt, ein Lösemittelgemisch von 95 Teilen *n*-Hexan und 5 Teilen *i*-Propanol bei einem Durchsatz von 0.8 ml pro Minute. Die Detektion erfolgte bei λ=240 nm. Die Identifizierung der Enantiomere erfolgte mit Hilfe von racemischen Standarts.

$C_8H_{10}O$, 122.16 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1)=0.41

Chirale HPLC: t_r((*R*)-1-phenylethanol)=11.2 min, t_r((*S*)-1-phenylethanol)=13.6 min

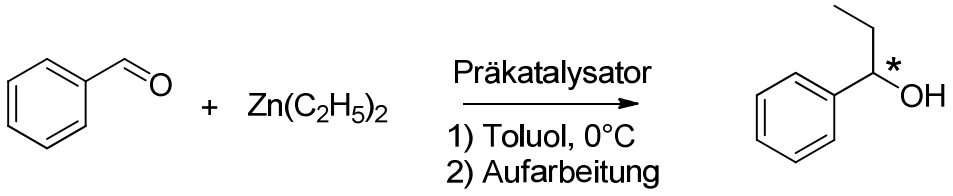
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.49-1.51 (3H, d, *J*=6.5 Hz); 3.07 (1H, s); 4.84-4.87 (1 H, m); 7.26-7.40 (5 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=25.18; 70.20; 125.50; 127.36; 128.45; 145.98.

Addition von Diethylzink an Benzaldehyd



In 6 ml absolutem Toluol wurden 0.074 mmol (5 mol%) des jeweiligen Liganden gelöst, der zuvor im Vakuum entgast wurde. Bei einer Temperatur von 0°C wurden 2.40 ml (2.4 mmol, 1.6eq) einer 1.0 molaren Lösung Diethylzink in Toluol zugegeben. Die Kühlung wurde entfernt und der *in situ* gebildete Katalysator für 30 min bei Raumtemperatur equilibriert. Die Lösung wurde wieder auf 0°C gekühlt und 0.15 ml (1.48mmol, 1eq) frisch destillierter Benzaldehyd wurden langsam zugegeben. Die farblose, klare Lösung wurde über einen definierten Zeitraum bei 0°C gerührt und anschließend mit konzentrierter Ammoniumchloridlösung gequencht. Danach wurde die organische Phase in 10 ml Diethylether aufgenommen und schnell mit 5 ml 10% iger Salzsäure und 3 Portionen zu 5 ml dest. Wasser gewaschen. Alle wässrigen Lösungen wurden vereinigt, 3 mal mit 5 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten etherischen Extrakte wurden im Vakuum eingeengt. Das so erhaltene farblose Öl wurde säulenchromatographisch isoliert (70g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 3:1). Die Enantiomerenreinheit wurde durch chirale HPLC bestimmt. Dazu wurde eine Säule des Typ OD-H benutzt, ein Lösemittelgemisch von 95 Teilen *n*-Hexan und 5 Teilen *i*-Propanol bei einem Durchsatz von 0.8 ml pro Minute. Die Detektion erfolgte bei λ=240 nm. Die Identifizierung der Enantiomere erfolgte mit Hilfe von racemischen Standarts.

$C_9H_{12}O$, 136.19 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1)=0.45

Chirale HPLC: t_r((*R*)-1-phenylpropanol)=10.2 min, t_r((*S*)-1-phenylpropanol)=12.1 min

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

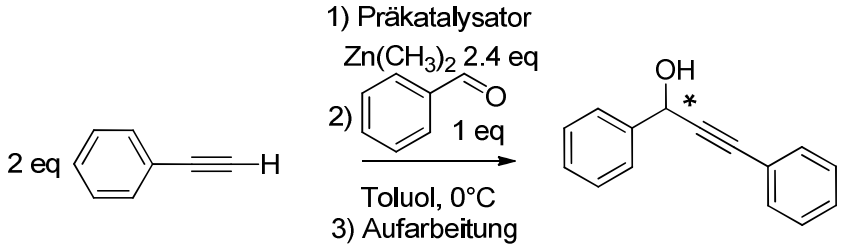
δ=0.91-0.96 (3H, m); 1.70-1.90 (2H, m); 3.05 (1H, s); 4.52-4.56 (1H, t, *J*=6.6Hz); 2.29-7.40 (5H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=10.19; 31.87; 75.85; 126.11; 127.36; 128.33; 144.74.

5.3.2 Asymmetrische Alkinylierung von prochiralen Aldehyden

Alkinylierung von Benzaldehyd



In 6 ml absolutem Toluol wurden 0.074 mmol (5 mol%) des jeweiligen Liganden gelöst und bei 0°C 1.80 ml (3.6 mmol, 2.4 eq) einer 2.0 molaren Lösung von Dimethylzink in Toluol zugegeben. Der Ansatz wurde 30 min bei Raumtemperatur equilibriert und es wurden 0.33 ml Phenylacetylen zugegeben. Nach weiteren 45 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde wieder auf 0°C gekühlt und 0.15 ml (1.480 mmol, 1 eq) destillierter Benzaldehyd wurden zugegeben. Die homogene und weitgehend farblose Lösung wurde über einen definierten Zeitraum bei 0°C gerührt und anschließend mit 5 ml gesättigter Natriumhydrogensulfatlösung gequencht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 5 ml MTBE extrahiert. Danach wurden die vereinigten etherischen Phasen eingeengt und der ölige Rückstand mit Hilfe von Säulenchromatographie isoliert (70g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 4:1). Die Enantiomerenreinheit wurde durch chirale HPLC bestimmt. Dazu wurde eine Säule des Typ OD-H benutzt, ein Lösemittelgemisch von 90 Teilen *n*-Hexan und 10 Teilen *i*-Propanol bei einem Durchsatz von 0.8 ml pro Minute. Die Detektion erfolgte bei λ=254 nm. Die Identifizierung der Enantiomere erfolgte mit Hilfe von racemischen Standarts.

$C_{15}H_{12}O$, 208.26 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1)=0.38

Chirale HPLC: t_r((*R*)-Enantiomer)=10.7 min, t_r((*S*)-Enantiomer)=17.4 min

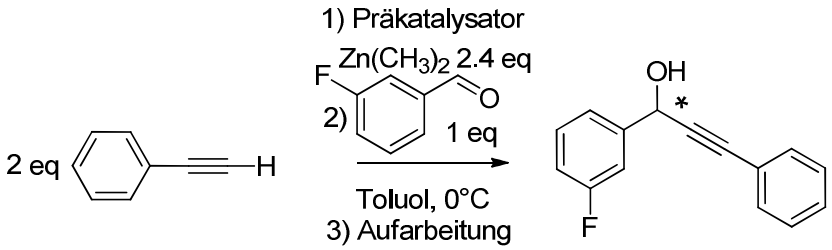
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=2.36 (1H, s); 5.72 (1H, s); 7.34-7.64 (10H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=42.0; 118.1; 123.0; 128.9; 140.0.

Alkinylierung von 3-Fluorbenzaldehyd



Zur katalytischen Alkinylierung von 3-Fluorbenzaldehyd wurde nach der selben Prozedur verfahren, wie unter „Alkinylierung von Benzaldehyd“ beschrieben. Es wurden 0.16 ml (1.480 mmol, 1eq) handelsüblicher 3-Fluorbenzaldehyd verwendet. Die chromatographische Aufreinigung und die anschließende HPLC-Analytik wurden mit identischen Methoden vorgenommen.

$C_{15}H_{11}OF$, 226.25 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1)=0.46

Chirale HPLC: t_r=9.4 min, 21.8 min

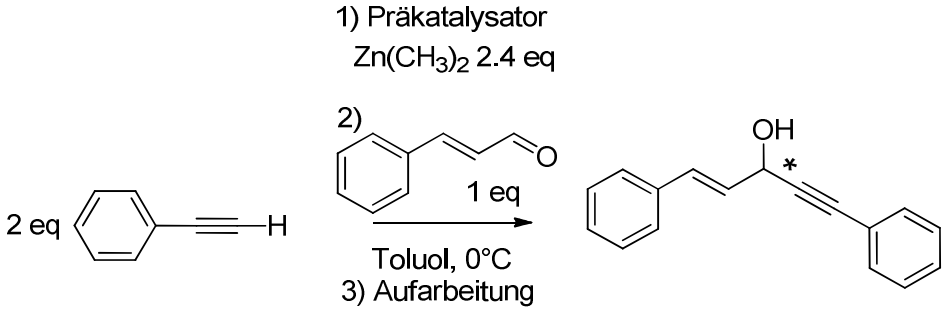
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.28 (1H, s); 5.71 (1H, s); 7.28-7.50 (9H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=64.3; 86.6; 88.2; 113.7; 115.3; 122.0; 122.0; 122.3; 128.4; 128.8; 130.2; 131.8; 143.2; 164.5.

Alkinylierung von *trans*-Zimtaldehyd



Zur katalytischen Alkinylierung von *trans*-Zimtaldehyd wurde nach derselben Prozedur verfahren, wie unter „Alkinylierung von Benzaldehyd“ beschrieben. Es wurden 0.19 ml (1.480 mmol, 1eq) destillierter *trans*-Zimtaldehyd verwendet. Die chromatographische Aufreinigung und die anschließende HPLC-Analytik wurden mit identischen Methoden vorgenommen.

$C_{17}H_{14}O$, 234.29 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1)=0.40

Chirale HPLC: t_r((*R*)-Enantiomer)=14.1 min, t_r((*S*)-Enantiomer)=39.8 min

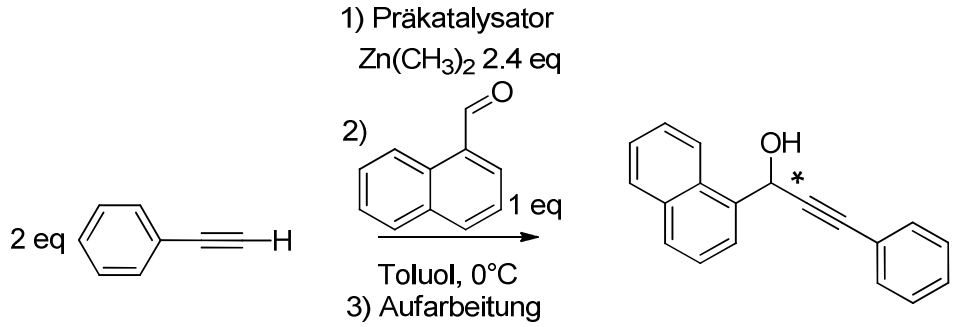
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=5.31 (1H, t, *J*=6.0 Hz), 6,38-645 (1H, m), 6.90 (1H, d, *J*=15.7Hz), 7.28-7.49 (10H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=63.5; 86.5; 87.9; 122.4; 126.8; 128.1; 128.2; 128.4; 128.7; 131.9; 132.1; 136.0.

Alkinylierung von 1-Naphtaldehyd



Zur katalytischen Alkinylierung von 1-Naphtaldehyd wurde nach derselben Prozedur verfahren, wie unter „Alkinylierung von Benzaldehyd“ beschrieben. Es wurden 0.20 ml (1.480 mmol, 1eq) 1-Naphtaldehyd verwendet, der ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wurde. Die chromatographische Aufreinigung und die anschließende HPLC-Analytik wurden mit identischen Methoden vorgenommen.

$C_{19}H_{14}O$, 258.31 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1)=0.43

Chirale HPLC: t_r((*R*)-Enantiomer)=15.2 min, t_r((*S*)-Enantiomer)=28.6 min

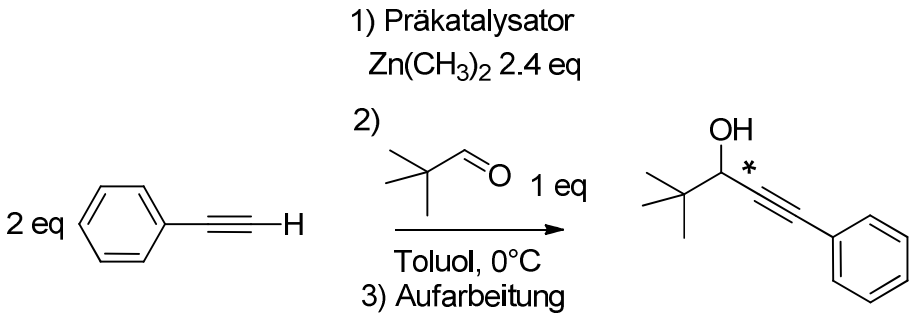
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=2.40 (1H, d, 6.0Hz); 6.38 (1H, d, *J*=6.0Hz); 7.40-8.12 (10H, m); 8.43 (1H, d, *J*=8.4Hz); 9.27 (1H, d, *J*=8.5Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=63.3; 87.2; 89.0; 122.4; 124.9; 127.0; 128.4; 128.8; 130.7; 131.3; 131.8; 134.1; 135.4; 135.5; 138.0.

Alkinylierung von Pivalaldehyd



Zur katalytischen Alkinylierung von Trimethylacetaldehyd wurde nach derselben Prozedur verfahren, wie unter „Alkinylierung von Benzaldehyd“ beschrieben. Es wurden 0.16 ml (1.480 mmol, 1 eq) handelsüblicher Trimethylacetaldehyd verwendet. Die chromatographische Aufreinigung und die anschließende HPLC-Analytik wurden mit identischen Methoden vorgenommen.

$C_{13}H_{16}O$, 188.27 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1)=0.36

Chirale HPLC: t_r((*R*)-Enantiomer)=8.0 min, t_r((*S*)-Enantiomer)=10.7 min

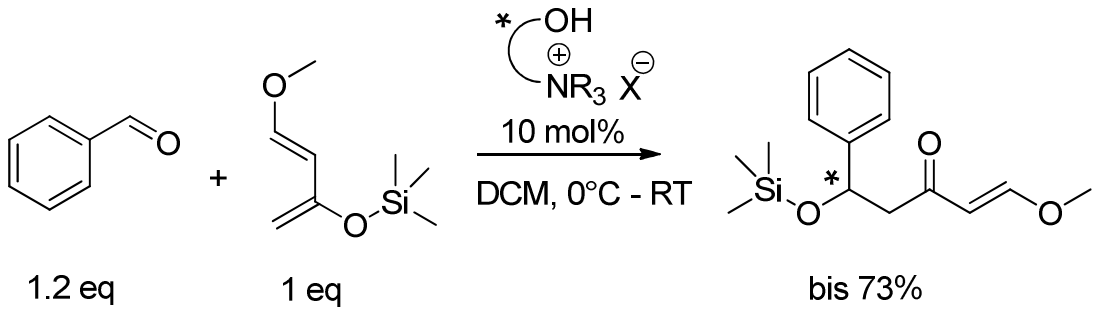
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.09 (9H, s); 1.95 (1H, s); 4.26 (1H, d, *J*=5.9 Hz); 7.28-7.46 (5H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=25.4; 36.0; 71.9; 85.7; 89.0; 122.8; 128.3; 128.6; 131.7.

5.3.3 Mukaiyama-Aldol Reaktion mit chiral modifizierten Lewis-Basen



Unter Inertbedingungen wurden 0.050 mmol (10 mol%) des Katalysators in 0.3 ml absolutem Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Danach wurden 0.06 ml (0.600 mmol, 1.2 eq) frisch destillierter Benzaldehyd zugegeben und 5 Minuten unter Kühlung gerührt. Anschließend wurden 0.1 ml (0.500 mmol, 1eq) Danishefsky-Dien zugesetzt und der farblose, homogen in Lösung befindliche Ansatz über den vorgegebenen Zeitraum unter Auftauen der Eiskühlung gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der orangene, teilweise eingetrübte Ansatz mit wenig Dichlormethan aufgenommen und Säulenchromatographisch aufgearbeitet (40g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 4:1). Die Untersuchung der Enantiomerüberschüsse erfolgte mittels chiraler HPLC. Dazu wurde ein Laufmittelgemisch aus 90 Teilen *n*-Hexan und 10 Teilen *i*-Propanol verwendet, bei einem Durchsatz von 1.0 ml/min. Die verwendete Chromatographiesäule war vom Typ Diacel Chiracel OJ 2 und die Detektion erfolgte bei λ=254 nm. (Retentionszeiten der Enantiomere wurden durch racemische Standarts verifiziert).

$C_{15}H_{22}O_3Si$, 278.42 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1)=0.70

Chirale HPLC: t_r=5.7 min, 7.0 min

^{1}H NMR (Aceton-d6, 300 MHz):

δ=0.03 (9H, s); 2.59-2.63 (1H, m); 2.94-3.01 (1H, m); 3.69 (3H, s); 5.20-5.24 (1H, m); 5.58-5.53 (1H, d, *J*=12.7 Hz); 7.72-7.36 (5H, m); 7.58-7.62 (1H, d, *J*=12.7 Hz).

^{13}C-NMR (Aceton-d6, 75.5 MHz):

δ=0.02; 52.00; 57.37; 71.78; 106.90; 125.65; 127.21; 128.24; 144.64; 163.31; 197.41.

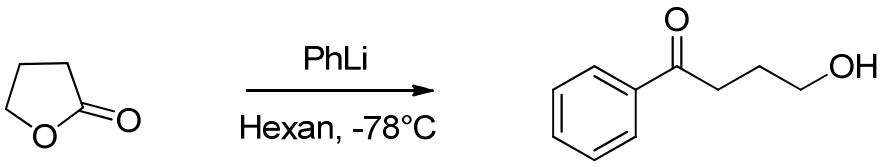
GC-MS:

t_r=8.33min

m/z=278$[M]^+$; 179; 162; 142; 77.

5.3.4 Asymmetrische Acetalisierung von prochiralen Carbonylverbindungen

Synthese von 4-Hydroxy-1-phenylbutan-1-on



1.77 ml (23.232 mmol, 1 eq) γ-Butyrolacton wurden in 20 ml absolutem Cyclohexan vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Danach wurden 12.78 ml (25.555 mmol, 1.1 eq) einer 2.0 molaren Lösung Phenyllithium in Dibutylether zugegeben. Es wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit 10 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gequencht. Die organische Phase wurde in Ether aufgenommen, mit Wasser gespült und eingeengt. Das rohe Produktgemisch, das viel des homologen Diols enthält wurde durch Filtration über Kieselgel getrennt.

$C_{10}H_{12}O_2$, 164.08 g/mol

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=7.12 (2H, m); 8.42 (2H, m); 7.77-8.84 (2H, m); 12.72 (3H, m); 13.21 (2H, d, *J*=6.0Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

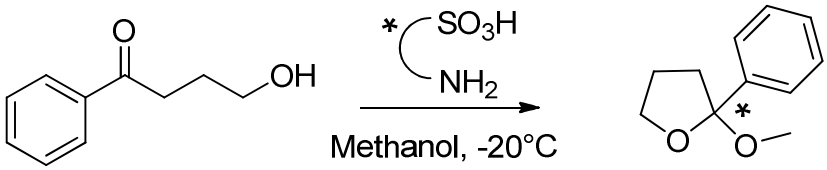
δ=32.46; 39.75; 66.05; 131.24; 133.06; 133.74; 137.94; 142.67; 201.63.

GC-MS:

t_r=7.75min

m/z=164$[M]^+$; 146; 120; 105; 77.

Acetalisierung von 4-Hydroxy-1-phenylbutan-1-on



In 0.15 ml Methanol wurden 0.010 mmol (10 mol%) des Katalysators gelöst und auf -40°C gekühlt. Nach Erreichen der Temperatur wurden 16 mg (0.100 mmol, 1 eq) Keto-Alkohol zugegeben und es wurde zum Ablauf der Reaktion in den Kühlschrank gestellt (-20°C). Nach Beendigung der Acetalisierung wurde mit 2 Tropfen Triethylamin gequencht und das Reaktionsprodukt wurde durch eine schnell durchgeführte Filtration über Kieselgel isoliert (15g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 4:1 mit 5% Triethylamin). Da die Filtration über unbehandeltes Kieselgel zur Zersetzung des Vollacetals führt, wurde das Säulenmaterial mit 5% Triethylamin aufgetragen, ohne Triethylamin gespühlt und die Startfläche mit einer Lösung aus Laufmittel und 20% Triethylamin aufgezogen. Die Untersuchung der Enantiomerüberschüsse erfolgte mittels chiraler HPLC. Dazu wurde ein Laufmittelgemisch aus 99 Teilen *n*-Hexan und 1 Teil *i*-Propanol verwendet, bei einem Durchsatz von 1.0 ml/min. Die verwendete Chromatographiesäule war vom Typ Chiracel AD-H und die Detektion erfolgte bei λ=254nm. (Retentionszeiten der Enantiomere wurden durch racemische Standarts verifiziert).

$C_{11}H_{14}O_2$, 178.10 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1)=0.82

Chirale HPLC: t_r=9.3 min, 10.1 min

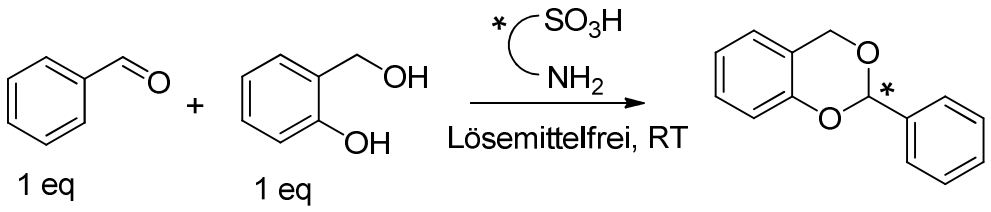
^{1}H NMR (Aceton-d6, 300 MHz):

δ=1.75-1.79 (2H, m); 2.06-2.29 (2H, m); 2.95 (3H, s); 4.01-4.12 (2H, m); 7.34-7.49 (5H, m).

^{13}C-NMR (Aceton-d6, 75.5 MHz):

δ=24.32; 26.87; 40.21; 48.61; 67.47; 68.32; 126.11; 127.55; 127.96; 141.49.

Acetalisierung von Benzaldehyd mit Salicylalkohol



25 mg (0.200 mmol, 1 eq) Salicylalkohol wurden unter Inertbedingungen zusammen mit dem Katalysator, 0.020 mmol (10 mol%) im Vakuum entgast. Anschließend wurden 0.02 ml (0.200 mmol, 1 eq) frisch destillierter Benzaldehyd zugegeben und unter lösemittelfreien Bedingungen über den vorgegebenen Zeitraum gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog zu der Prozedur unter „Acetalisierung von 4-Hydroxy-1-phenylbutan-1-on“.

$C_{14}H_{12}O_2$, 212.24 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1)=0.60

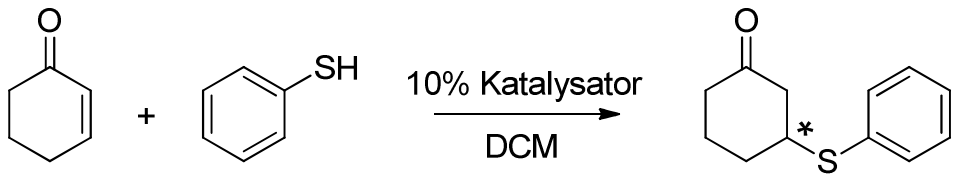
^{1}H NMR (Aceton-d6, 300 MHz):

δ=4.97-5.02 (1H, d, *J*=14.8 Hz); 5.21-5.26 (1H, d, *J*=14.8 Hz); 6.09 (1H, s); 6.90-7.01 (2H, m); 7.11-7.21 (2H, m); 7.46-7.71 (9H, m).

^{13}C-NMR (Aceton-d6, 75.5 MHz):

δ=66.49; 98.98; 116.55; 121.17; 121.37; 125.19; 126.49; 128.22; 134.30; 136.90.

5.3.5 Asymmetrische 1,4-Addition von Thiophenol an Cyclohexenon



Zunächst wurde die katalytisch aktive Spezies *in situ* generiert, 0.010 mmol (10 mol%) und dann zusammen mit dem Reaktionsgefäß sekuriert. Im Fall von stufenweise protonierten Aminoverbindungen wurde der Ligand in 0.5 ml absolutem Dichlormethan gelöst und durch die Zugabe von entsprechenden Äquivalenten Triflouressigsäure in das definierte Salz überführt. Im Fall von Amino-Lithiumsulfonaten wurden 0.010 mmol (10 mol%) des Liganden in 0.10 ml einer 0.10 molaren Lösung aus Lithiumhydroxid in Methanol gelöst und anschließend zur Trockene eingeengt.

Die *in situ* erzeugte katalytisch aktive Verbindung wurde in 0.5 ml absolutem Dichlormethan gelöst und 0.01 ml Cyclohexenon zugegeben. Der Ansatz wurde über 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann auf -78°C gekühlt. Anschließend wurden unter großer Vorsicht 0.01 ml Thiophenol zugegeben und der Ansatz zur Reaktion in den Eisschrank (-20°C) gestellt. Nach der Beendigung der Reaktion wurde das Additionsprodukt durch schnell durchgeführte säulenchromatographische Reinigung isoliert (15g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 4:1). Die Untersuchung der Enantiomerüberschüsse erfolgte mittels chiraler HPLC. Dazu wurde ein Laufmittelgemisch aus 98 Teilen *n*-Hexan und 2 Teilen *i*-Propanol verwendet, bei einem Durchsatz von 1.0 ml/min. Die verwendete Chromatographiesäule war vom Typ Chiracel AD-H und die Detektion erfolgte bei λ=254nm. (Retentionszeiten der Enantiomere wurden durch racemische Standarts verifiziert).

$C_{12}H_{14}OS$, 206.30 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1)=0.35

Chirale HPLC: t_r=13.9 min, 17.9 min

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.75 (2H, m); 2.16 (2H, m); 2.35 (2H, m); 2.68-2.74 (1H, m); 3.43 (1H, m); 7.28-7.45 (5H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=24.05; 31.26; 40.88; 46.13; 47.78; 127.80; 129.07; 132.99; 133.24; 208.64.

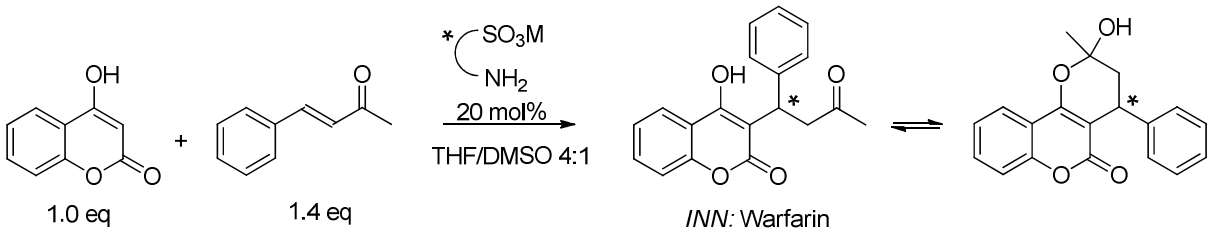
GC-MS:

t_r=9.15min

m/z=206$[M]^+$; 190; 161; 147; 128; 109; 69.

5.3.6 Enantioselektive Addition von 4-Hydroxycumarin an verschiedene α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen

Addition von 4-Hydroxycumarin an Benzylidenaceton (Synthese von enantiomerenangereichertem Warfarin)



M=Li, Na, K, (H, Zn, $HN(Et)_3^+$)

Der jeweils verwendete Ligand, 0.020 mmol (20 mol%) wurde in einer 0.10 molaren Lösung aus Metallhydroxid oder Triethylamin in Methanol gelöst (0.20 ml) und nach kurzem Rühren zur vollständigen Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde in 0.5 ml des jeweiligen Lösemittel aufgelöst und nach Zugabe des Benzylidenaceton, 20 mg (0.140 mmol, 1.4 eq), über 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde auf die vorgesehene Reaktionstemperatur gekühlt und 16 mg (0.100 mmol, 1eq) 4-Hydroxycumarin zugegeben. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das gebildete Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie isoliert (hierbei konnte keine Bildung von Nebenprodukten festgestellt werden). (40g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1). Die

Enantiomerüberschüsse des gebildeten Produkts wurden mit Hilfe von chiraler HPLC bestimmt. Dazu wurde eine chirale Chromatographiesäule des Typ Diacel Chiralpak AD-H mit einer Länge von 25 cm verwendet. Das Laufmittelgemisch bestand aus 80 Teilen *n*-Hexan und 20 Teilen *i*-Propanol bei einem Durchsatz von 0.8 ml pro Minute. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von λ=254 nm. Retentionszeiten der Enantiomere wurden unter Verwendung racemischer Standards verifiziert (Herstellung der racemischen Verbindung, s. AAV1).

$C_{19}H_{16}O_4$, 308.33 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1)=0.46

Chirale HPLC: t_r=10.1 min, 25.5 min

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, Signale der Keto-Form):

δ=1.68 (3H, s); 1.97-2.06 (1H, m); 2.40 (1H, m); 4.15-4.18 (1H, m); 7.24-7.30 (7H, m); 7.81-7.83 (1H, m); 7.90-7.92 (1H, m).

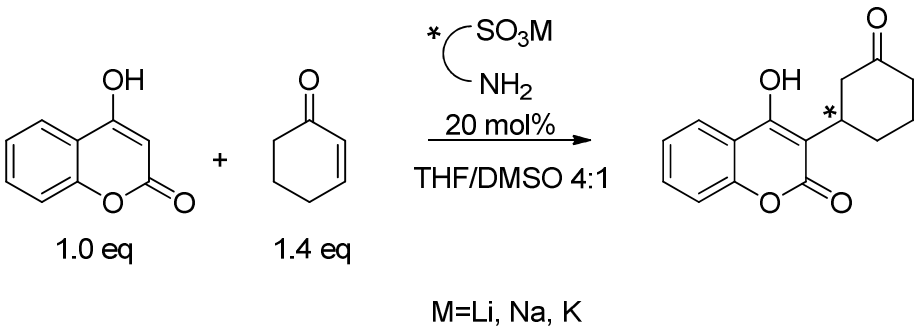
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz, Signale der Keto-Form):

δ=27.70; 28.08; 34.11; 35.43; 39.96; 42.41; 98.96; 100.47; 116.31; 116.68; 122.72; 123.09; 123.85; 124.04; 126.68; 127.99; 128.56; 128.75; 129.31; 131.58; 131.77.

AAV1, Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Addition von α,β-ungesättigten Ketonen an 4-Hydroxycumarin (Generierung von racemischen Standards für die HPLC-Analytik)

1.000 mmol (1 eq) des α,β-ungesättigten Ketons wurden zusammen mit 162 mg (1.000 mmol, 1eq) 4-Hydroxycumarin und 23 mg (0.100 mmol, 0.1 eq) TEBA in einem Reaktionsgefäß vorgelegt. Nach Zugabe von 3.2 ml Wasser wurde über 2h refluxiert, so dass die Reaktion weitgehend beendet war (Reaktionskontrolle mit Dünnschichtchromatographie). Nach erfolgtem Umsatz wurden ausgefallene Feststoffe abgesaugt, mit heißem Wasser gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert. Die kristallisierten Feststoffe wurden zum Entfernen von Anhaftungen mit Diethylether gewaschen und im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

Addition von 4-Hydroxycumarin an Cyclohexenon



Die katalytische Addition von 4-Hydroxycumarin an Cyclohexenon erfolgte analog zu der unter „Addition von 4-Hydroxycumarin an Benzylidenaceton“ beschriebenen Prozedur. Es wurden 0.140 mmol Cyclohexenon (0.014 ml, 1.4 eq) eingesetzt und nach der Beendigung der Reaktion mittels Säulenchromatographie isoliert (40g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1). Die erzielten Enantiomerenüberschüsse wurden anschließend durch Messungen mit chiraler HPLC bestimmt. Dazu wurde eine chirale Chromatographiesäule vom Typ Diacel Chiralpak AD-H mit einer Länge von 25 cm verwendet. Das Laufmittelgemisch bestand aus 80 Teilen *n*-Hexan und 20 Teilen *i*-Propanol, bei einer Flussrate von 0.8 ml pro Minute und einer Detektion bei λ=254 nm. Die spezifischen Retentionszeiten der Enantiomere der Verbindung wurden unter Verwendung von racemischen Standards verifiziert (Herstellung der racemischen Verbindung, s. AAV1).

$C_{15}H_{14}O_4$, 258.27 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1)=0.50

Chirale HPLC: t_r((*S*)-Enantiomer)=12.0 min, t_r((*R*)-Enantiomer)=13.3 min

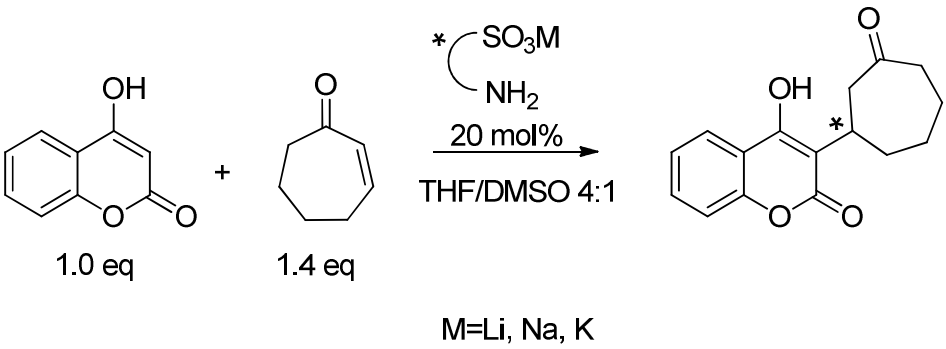
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.44-1.62 (1H, m); 1.67-1.72 (2H, m); 1.88-1.92 (2H, m); 2.03-2.06 (1H,m); 2.12-2.24 (2H, m); 3.42 (1H, s); 3.85 (1H, s); 7.28 (2H, m); 7.52 (1H, m); 7.79-7.82 (1H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=18.99; 28.21; 29.36; 36.04; 38.71; 102.15; 102.97; 114.99; 116.59; 122.61; 123.79; 131.62; 152.80; 161.05; 162.32.

Addition von 4-Hydroxycumarin an Cyclohexenon



Die Addition von 4-Hydroxycumarin an Cycloheptenon erfolgte nach der selben Prozedur, wie unter „Addition von 4-Hydroxycumarin an Benzylidenaceton“ beschrieben. Es wurden 0.016 ml Cycloheptenon (0.140 mmol, 1.4 eq) eingesetzt und es erfolgte eine säulenchromatographische Isolierung des Produkts (40g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1). Die erzielten Enantiomerenüberschüsse wurden anschließend durch Messungen mit chiraler HPLC bestimmt. Dazu wurde eine chirale Chromatographiesäule vom Typ Diacel Chiralpak AS-H verwendet. Das Laufmittelgemisch bestand aus 90 Teilen *n*-Hexan und 10 Teilen *i*-Propanol, bei einer Flussrate von 1.0 ml pro Minute. Die zur Detektion verwendete Wellenlänge betrug λ=210 nm. Die angegebenen Retentionszeiten der Enantiomere der Verbindung wurden mit Hilfe racemischer Standards ermittelt (Herstellung der racemischen Verbindung, s. AAV1).

$C_{16}H_{16}O_4$, 272.30 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1)=0.49

Chirale HPLC: t_r=22.5 min, 31.4 min

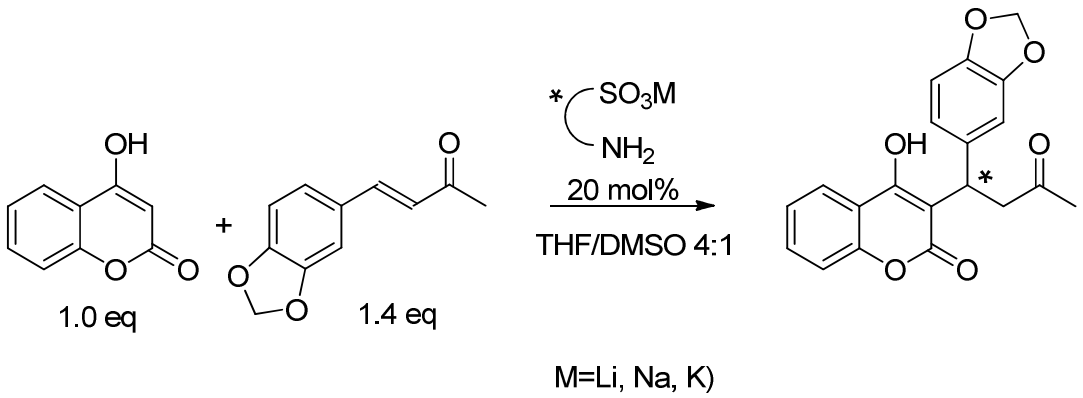
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.43-2.19 (7H, m); 2.45-2.49 (1H, d, *J*=14.1Hz); 2.88 (1H, s); 2.95 (1H, s); 3.19 (1H, m); 2.28 (2H, m); 7.49 (1H, m); 7.80-7.83 (1H, d, *J*=7.9Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=21.94; 25.79; 28.30; 30.93; 36.32; 43.54; 103.82; 104.00; 115.50; 116.42; 122.74; 123.75; 131.51; 152.60; 159.26; 162.78.

Addition von 4-Hydroxycumarin an (*E*)-4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)but-3-en-2-on



Bei der Addition von (*E*)-4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)but-3-en-2-on wurde analog verfahren, wie unter „Addition von 4-Hydroxycumarin an Benzylidenaceton“ beschrieben. Dazu wurden 27 mg (0.140 mmol, 1.4 eq) (*E*)-4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)but-3-en-2-on in die Reaktion eingesetzt und nach Beendigung mit Hilfe von Säulenchromatographie isoliert (40g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1). Die bei der Addition erzielten Enantiomerüberschüsse wurden durch chirale HPLC ermittelt. Hierfür wurde eine chirale Chromatographiesäule vom Typ Diacel Chiralpak AD-H mit einer Länge von 25 cm benutzt. Das Laufmittelgemisch bestand aus 80 Teilen *n*-Hexan und 20 Teilen *i*-Propanol bei einer Flussrate von 0.8 ml/min. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von λ=254nm. Die angegebenen spezifischen Retentionszeiten der Enantiomere der Produkt-Verbindung wurden unter Verwendung racemischer Standards verifiziert (Herstellung der racemischen Verbindung, s. AAV1).

$C_{20}H_{16}O_6$, 352.34 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1)=0.60

Chirale HPLC: t_r=18.8 min, 38.8 min

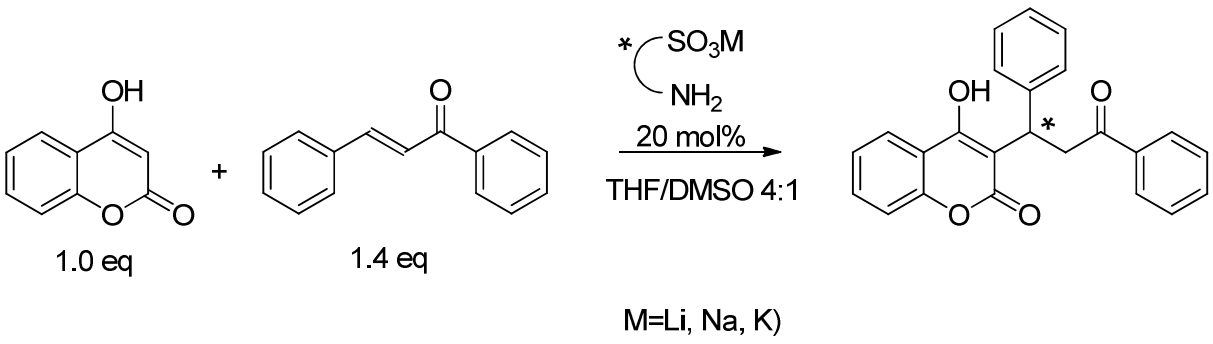
^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz):

δ=1.97 (3H, s); 2.29 (2H, m); 2.50 (1H, m); 6.08 (2H, s); 7.39-7.57 (5H, m); 7.82-7.88 (2H, m).

^{13}C-NMR (DMSO-d6, 75.5 MHz):

δ=27.67; 29.67; 35.88; 100.73; 102.06; 108.64; 108.97; 116.39; 124.27; 124.65; 125.54; 125.89; 130.37; 140.60; 148.52; 149.82; 152.94; 163.61; 198.33.

Addition von (*E*)-Chalcon an 4-Hydroxycumarin



Die Addition von (*E*)-Chalcon an 4-Hydroxycumarin erfolgte in der gleichen Weise, wie im Abschnitt „Addition von 4-Hydroxycumarin an Benzylidenaceton“ beschrieben. Es wurden 29 mg (0.140 mmol, 1.4 eq) eingesetzt uns nach Ablauf der Reaktionszeit durch Säulenchromatographie isoliert (40g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1). Die erhaltenen Enantiomerüberschüsse wurden mittels chiraler HPLC bestimmt. Dazu wurde eine chirale Chromatographiesäule vom Typ Diacel Chiralpak AD-H in 25 cm Länge verwendet. Das Laufmittelgemisch bestand aus 90 Teilen *n*-Hexan und 10 Teilen *i*-Propanol bei einem Durchsatz von 1.0 ml/min. Die zur Detektion verwendete Wellenlänge betrug λ=254 nm. Die Retentionszeiten der Enantiomere der Produkt-Verbindung wurden mit Hilfe von racemischen Standards ermittelt (Herstellung der racemischen Verbindung, s. AAV1).

$C_{24}H_{18}O_4$, 370.12 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1)=0.54

Chirale HPLC: t_r=29.2 min, 36.9 min

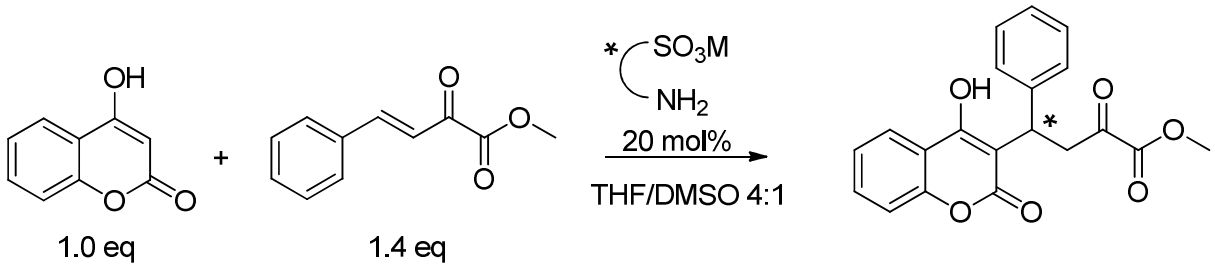
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=3.79-3.85 (1H, d, *J*=19.0 Hz); 4.46-4.56 (1H, m); 4.97-5.00 (1H, d, *J*=9.1 Hz); 7.25-7.64 (11H, m); 7.99-8.12 (3H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=35.15; 108.4; 116.22; 116.68; 123.80; 128.20; 128.66; 128.83; 131.73; 134.41; 135.75; 139.99; 152.83; 161.17; 162.11; 202.54.

Addition von (*E*)-Methyl-2-oxo-4-phenylbut-3-enoat an 4-Hydroxycumarin



Die Addition von (*E*)-Methyl-2-oxo-4-phenylbut-3-enoat an 4-Hydroxycumarin wurde in derselben Weise ausgeführt, wie unter „Addition von 4-Hydroxycumarin an Benzylidenaceton“ beschrieben. Es wurden 19 mg (0.140 mmol, 1.4 eq) (*E*)-Methyl-2-oxo-4-phenylbut-3-enoat in die Reaktion eingesetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde säulenchromatographisch isoliert (40g SiO_2, *n*-Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1) und mittels chiraler HPLC der Enantiomerüberschuss bestimmt. Dazu wurde eine chirale Chromatographiesäule

vom Typ Diacel Chiralpak AD-H in einer Länge von 25 cm und ein Laufmittelgemisch aus 70 Teilen *n*-Hexan und 30 Teilen *i*-Propanol verwendet. Es wurde mit einem Durchsatz von 0.8 ml/min gearbeitet und die zur Detektion verwendete Wellenlänge betrug λ=254 nm. Die Retentionszeiten der Enantiomere der Produkt-Verbindung wurden mit Hilfe von racemischen Standards ermittelt (Herstellung der racemischen Verbindung, s. AAV1).

$C_{20}H_{16}O_6$, 352.34 g/mol

Rf (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1)=0.60

Chirale HPLC: t_r=6.5 min, 9.9 min

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

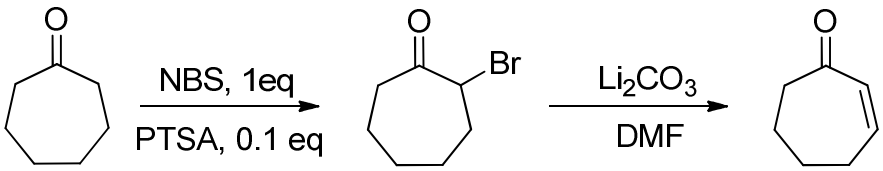
δ=1.45-1.48 (3H, m); 2.45-2.57 (1H, m); 4.20-4.33 (1H, m), 4.43-4.53 (2H, m); 7.22-7.48 (7H, m); 7.62-7.71 (1H, m); 7.88-7.96 (1H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=21.99; 34.77; 39.21; 54.83; 54.99; 55.11; 96.36; 97.00; 103.82; 106.74; 115.00; 117.33; 117.41; 123.49; 123.80; 127.76; 128.12; 128.98; 134.01; 134.18; 134.63; 134.69; 142.00; 143.04; 152.02; 158.73; 161.91; 169.11.

5.4 Vorstufen

Cycloheptenon



10.5 ml Cycloheptanon (89.150 mmol, 1 eq) wurden in einem Mörser zusammen mit 15.9 g N-Bromsuccinimid (89.150 mmol, 1 eq) verrieben. Unter weiterem Mörsern wurden langsam 1.5 g *P*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Die zähe Suspension fing nach einer kurzen Zeit an sich stark zu erhitzen und wurde unter intensivem Mörsern homogen. Nach weiteren 10 Minuten Reaktionszeit wurden 40 ml Wasser zugesetzt und das Reaktionsprodukt wurde in 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Die Organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über Magnesiumsulfat eingeengt.

Das so gewonnene Rohprodukt wurde in 10 ml Dimethylformamid gelöst und zusammen mit 9.9 g Lithiumcarbonat (89.150 mmol, 1.5 eq) zu einer Suspension verrührt. Der Ansatz wurde über 2 Stunden refluxiert und nach dem Erkalten mit 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wurde filtriert, eingeengt und das Rohprodukt durch fraktionierte Destillation bei 13 mbar und 80°C isoliert.

$C_7H_{10}O$, 110.15 g/mol

Ausbeute: 2.9g (26.3 mmol, 29%)

Siedepunkt (Normaldruck)=189°C

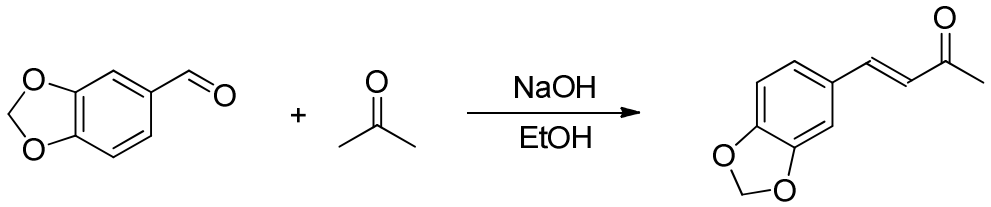
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=1.67 (4H, m); 2.33 (2H, m); 2.45 (2H, m); 5.82-5.86 (1H, d, *J*=12.2 Hz); 6.42-6.46 (1H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=21.58; 26.30; 29.84; 43.38; 132.31; 146.35; 203.99.

(*E*)-4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)but-3-en-2-on



3.0g (20.000 mmol, 1eq) Piperonal wurden in 14.9 ml (230.000 mmol, 11.5 eq) Aceton gelöst. Zu der Lösung wurden bei Raumtemperatur 1.4 g (36 mmol, 1.4 eq) Natriumhydroxid, gelöst in 25 ml Ethanol und 50 ml Wasser, gegeben. Die hellgelbe Lösung wurde über eine Dauer von 30 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei viel hellgelber Niederschlag gebildet wurde. Der Niederschlag wurde abgesaugt, und dreimalig mit 15 ml Wasser gewaschen. Anschließendes Umkristallisieren aus Methanol bei einer Temperatur von -20°C ergab einen hellgelben Feststoff.

$C_{11}H_{10}O_3$, 190.20 g/mol

Ausbeute: 2.8 g (14.6 mmol, 73%)

Schmelzpunkt=104°C

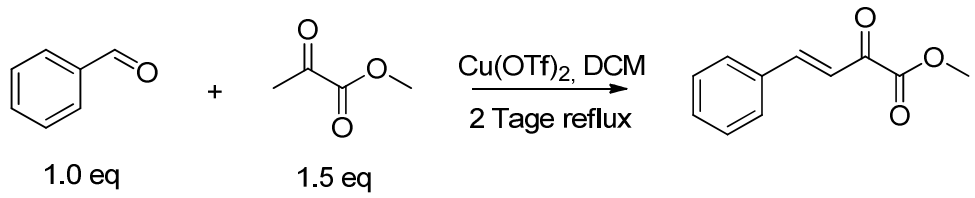
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ=2.37 (3H, s); 6.03 (2H, s); 6.54-6.60 (1H, d, *J*=16.2 Hz); 6.82-6.85 (1H, d, *J*=7.6 Hz); 7.03-7.06 (2H, m); 7.41-7.47 (1H, d, *J*=16.2 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):

δ=27.54; 101.63; 106.51; 108.63; 124.84; 125.27; 128.80; 143.23; 148.43; 149.85; 198.29.

(*E*)-Methyl-2-oxo-4-phenylbut-3-enoat



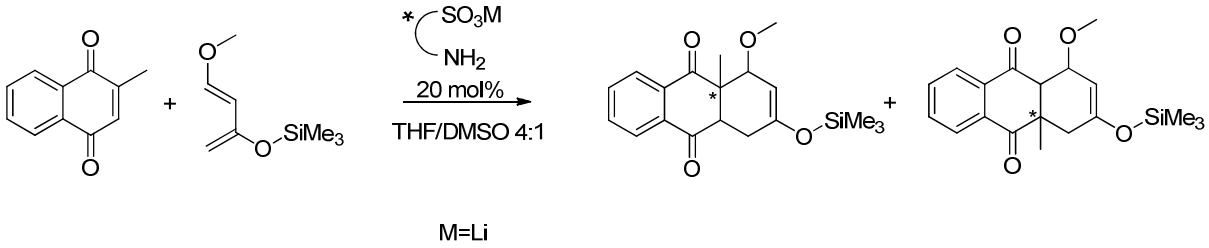
Unter Argon-Atmosphäre wurden 1.36ml (15.000 mmol, 1.5 eq) Methylpyruvat in 25 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden 1.01 ml (10.000 mmol, 1.0 eq) destillierter Benzaldehyd und 362 mg (1.000 mmol, 0.1 eq) Kupfer-II-triflat zugegeben und es wurde über 2 Tage refluxiert. Nach ablauf der Reaktionszeit wurde eingeengt und säulenchromatographisch isoliert.

$C_{11}H_{10}O_3$, 190.20 g/mol

Ausbeute: 1.5g (7.900 mmol, 79%)

Spektroskopische Daten entsprechen den Literaturvorgaben (Dujardin et al., *Synlett* **2001**, *1*, 147-149)

Addition von Danishefsky-Dien an 2-Methylnaphtochinon



0.020 mmol (0.100 mmol, 1eq) des eingesetzten Lithiumsalz wurden unter Argon-Atmosphäre in 0.2 ml eines Gemischs aus einem Teil absolutem Dimethylsulfoxid und 4 Teilen absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 17 mg 2-Methylnaphtochinon gegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich bald eine tief grüne Färbung einstellte. Nach dieser

Zeitspanne wurden 0.027 ml (0.140 mmol, 1.4 eq) Danishefsky-Dien zugesetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde nach Beendigung der Reaktion mit 1 ml einer 1M Kaliumhydrogensulfatlösung versetzt, mit 7 ml Dichlormethan extrahiert und nach Waschen mit Wasser über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde im Vakuum eingeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt.

$C_{19}H_{22}O_4Si$, 344.48 g/mol

Rf (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)=0.70

GC-MS:

t_r=11.5min/11.7min

m/z=329; 313; 281; 207; 172; 157; 141; 104; 73/341; 313; 281; 207; 165; 133; 115; 73.

6. Anhang

6.1 Computerchemie

In diesem Abschnitt sind Methoden, Einstellungen und vor allem Scripte aufgeführt, die für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen verwendet wurden. Die Erstellung der Scripte zur Ausführung der Rechenprozesse auf Großrechnern unter Unix wurden eigenständig, mit gelegentlicher Hilfe durch das Rechenzentrum der Universität zu Köln erstellt.

6.2 Scripte für HPC-computing

Die in dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen unter Verwendung der Dichtefunktionaltheorie wurden im Wesentlichen mit Hilfe des modularen Programms TURBOMOLE 6.3 durchgeführt.[61] Der große Vorteil dieser Software ist der modulare Aufbau, der es erlaubt mehrstufig strukturierte Arbeitsabläufe selbst zu gestalten. Dabei können die einzelnen Module des Programms zum Ausführen von komplexen Prozessen kombiniert werden, die sich weitgehend automatisch ausführen lassen. Beispielsweise können durch Verschaltung von verschiedenen Modulen zur Geometrieoptimierung, Frequenzrechnung und SCF-Konvergierung Sattelpunkte erster Ordnung mit Voroptimierung, anschließender Frequenzrechnung und Solvenzkorrektur der single-point-Energie berechnet werden, ohne dass mehrere jobs mit manueller Eingabe submittiert werden müssen. Solche automatischen workflows eignen sich vor allem für umfangreiche Projekte, bei denen Ergebnisse schnell zur Verfügung gestellt werden müssen.

Ein weiterer großer Vorteil dieser Software ist der direkte Zugriff auf alle Parameter, die die Einstellungen der verwendeten Methoden betreffen. Hier gibt es die Möglichkeit alle wichtigen Methoden, threshholds, angewendete Algorithmen usw. per Script einzustellen, so dass insgesamt eine hoch-variable Architektur für komplexe Vorgänge gegeben ist.

Zum Steuern der der Rechenprozesse, die unter Verwendung des Programmpakets TURBOMOLE 6.3 auf Unix-Großrechnern mit parallelem environment durchgeführt wurden, wurden Scripte erstellt, die standart-Prozesse weitgehend eigenständig, mit einem Minimum an manuellen input ausführen können. Dazu wurde zunächst eine feste Verzeichnisstruktur angelegt, die die entsprechenden Dateien für den input-Dialog enthalten. Hierin liegen die files mit Informationen über verwendete Methoden, einzustellende Parameter usw. enthalten, die interaktiv über das Script eingestellt und geladen werden.

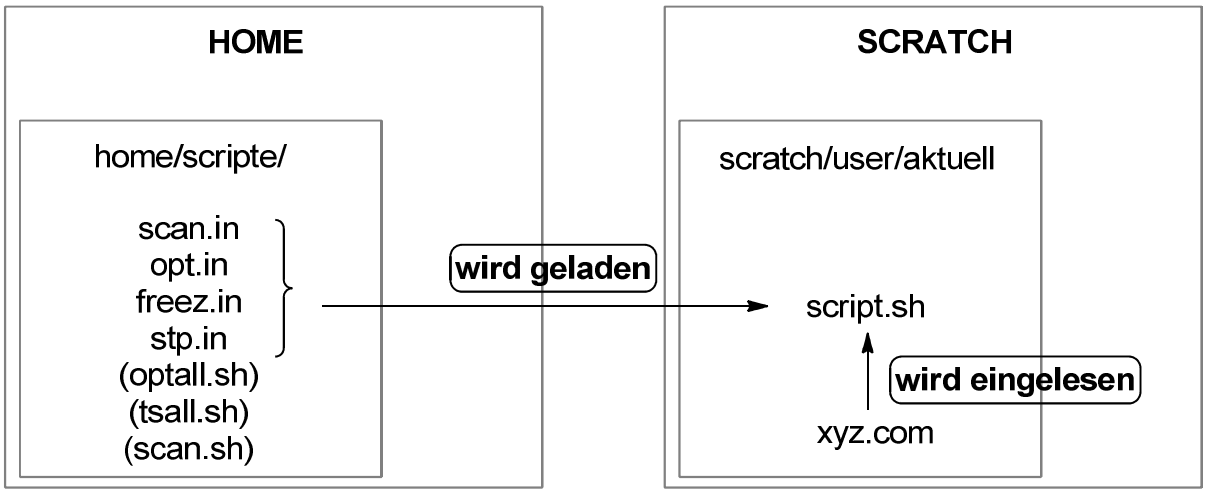


Abbildung 6.1. Die Scripte wurden so erstellt, dass benutzerdefinierte Variablen vom Script aus in die geladenen input-Files geschrieben und dann eingelesen werden. Die Startgeometrien befinden sich im File xyz.com.

Geometrieoptimierung, Sattelpunkte nullter Ordnung

Im folgenden Script soll der Workflow ausgeführt werden:

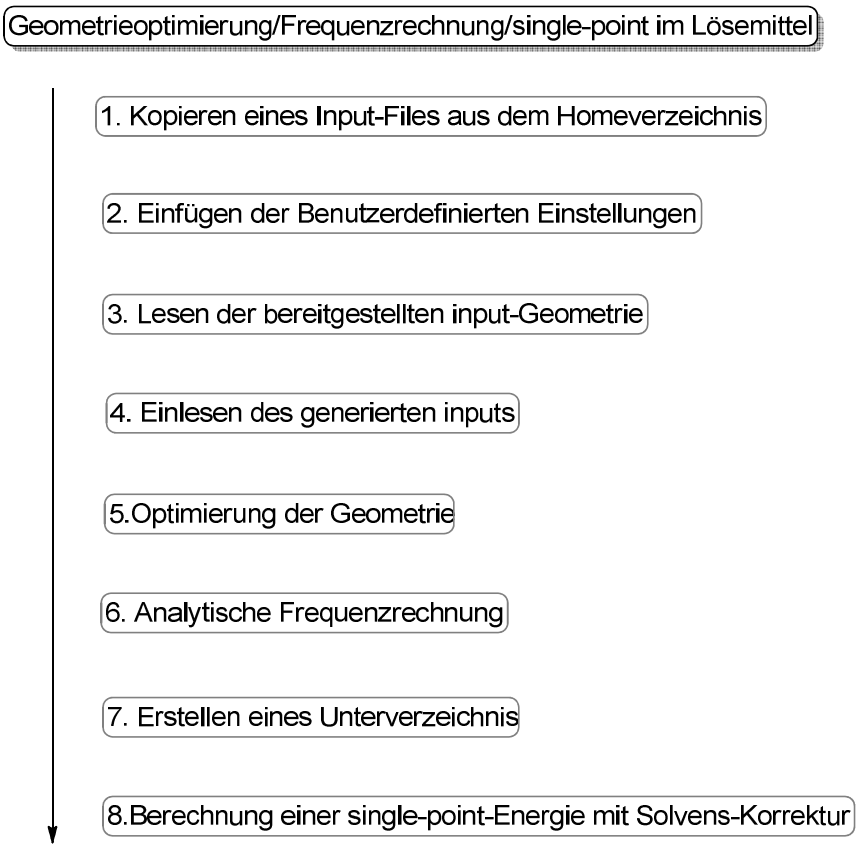


Abbildung 6.2.

Entworfenes Script zur Geometrieoptimierung mit Frequenzrechnung und anschließendem single-point im Lösemittel unter Verwendung von RI-DFT (optall.sh):

```
#!/bin/bash -l
#PBS -q default
#PBS -l nodes=1:ppn=8
#PBS -l mem=20G
#PBS -l walltime=80:00:00
#PBS -j oe
#PBS -r n
#PBS -A UniKoeln
export NCORES=`cat $PBS_NODEFILE | wc -l`
export NNODES=`uniq $PBS_NODEFILE | wc -l`
cd $PBS_O_WORKDIR
module load turbomole/6.3
x2t xyz.com > coord
cp ~/scripte/opt.in .
cp ~/scripte/cosmo.in .
sed -i 's/all BASIS/all SVP/g' opt.in
sed -i 's/LADUNG/0/g' opt.in
sed -i 's/FUNKTIONAL/tpss/g' opt.in
sed -i 's/GRID/m3/g' opt.in
sed -i 's/EPSILON/7.25/g' cosmo.in
define < opt.in
sed -i 's/$scfiterlimit       30/$scfiterlimit       200/g' control
time -p jobex -ri -c 1000 -np $NCORES >& out.out
aoforce -ri > aoforce.out
t2x -c > xout
mkdir solv
cp xout cosmo.in opt.in solv
cd solv
x2t xout > coord
define < opt.in
cosmoprep < cosmo.in
ridft -ri -cosmo > cosmo.out
```

Diese Script kopiert ein File aus dem Ordner „scripte“ im Homeverzeichnis in den aktuellen scratch-Ordner. Gleichzeitig wird ein File für den Input mit Solvenzkorrektur in den Ordner kopiert. Danach wird die kartesische input-Geometrie, die zuvor mit einem Zeichenprogramm erstellt werden muss, in ein Turbomole-internes Format umgeschrieben. Die in den Input-Files opt.in und cosmo.in noch als BASIS, LADUNG, FUNKTIONAL, GRID und EPSILON angegeben Optionen werden im Folgenden durch das Programm „sed“ durch einen standardisierten Input ersetzt. Dabei wird die Basis SVP, die Ladung null, das tpss-Funktional, ein Grid für numerische Integrationen der Qualität m3 und eine Dielektrizitätskonstante von 7.25 (für Tetahydrofuran) verwendet. Diese Einstellungen lassen sich hier von direkt dem Script optall.sh aus verändern.

Im weiteren wird der so generierte Input mit dem Befehl „ `define < opt.in`“ eingelesen. In dem von TURBOMOLE darauf hin generierten File „control“ können zusätzlich alle wichtigen Parameter geändert werden. Hier kann die Begrenzung der maximalen SCF-Iterationen oder die Verwaltung des Speichers für Ein- und Zweielektronenintegrale gesteuert werden. Danach erfolgt eine Geometrieoptimierung durch das Module „jobex“ mit maximal 1000 Iterationen (die Berenzung

erfolgt hier über die walltime am Anfang des Scripts). Danach folgt eine Frequenzrechnung durch das Modul „aoforce“, deren Ergebnisse in dem File „aoforce.out“ gespeichert werden.
Mit dem Befehl „t2x -c > xout“ wird eine output-Geometrie „xout“ in kartesischen Koordinaten generiert, die von den gängigen Grafikprogrammen gelesen werden können.
Im Anschluss wird ein Unterordner mit dem Namen „solv“ erstellt, in den die erhaltene Geometrie und die input-Files mit den gesetzten Optionen für die Solvenskorrektur kopiert werden. Mit dem Kommando „ cosmoprep < cosmo.in“ wird ein Input für die Solvenskorrektur generiert. In diesem Ordner wird nun durch das Modul „ridft“ eine single-point-Energie mit Solvenskorrektur berechnet.

Opt.in:

```
a coord
ired
*
b
all BASIS
*
eht

LADUNG

dft
func
FUNKTIONAL
on
grid
GRID

ri
on

marij


*
```

Die hier groß ausgeschriebenen Einträge werden durch das Programm „sed“ durch die vorgenommen Einstellungen im Script ersetzt. Um die Rechenprozesse Ressourcen-schonender zu gestalten und zu beschleunigen wird hier die multipole-accellerated resolution of identity-approximation „marij“ verwendet, die bei der Verwendung der hier eingestellten Parameter ebenfalls keine Fehler in den relativen Energien erzeugt.

Cosmo.in:

```
EPSILON




r all b
*
*
```

In diesem File wird durch das Script mit dem Programm „sed“ der Eintrag „EPSILON“ durch den angegeben Wert ersetzt. Die Option „`r all b`“ bewirkt, dass für die cavity-Konstruktion optimierte Radien verwendet werden.

Geometrieoptimierung, Sattelpunkte erster Ordnung

Sattelpunkte erster Ordnung haben die chemische Interpretation von Übergangszuständen. Zur Optimierung dieser Sattelpunkte wird der Newton Raphson-Algorithmus verwendet, der die Kenntnis des Gradienten und der Hessematrix für die aktuelle Geometrie bedingt. Der Gradient ist ein Tensor erster Ordnung und kann verhältnismäßig schnell über die gekoppelten, gestörten Hartree-Fockgleichungen (Response-Theorie) berechnet werden, während die zweiten Ableitungen einen Tensor zweiter Ordnung ergeben, der entsprechend große Rechenkapazitäten beansprucht. Entsprechend ist eine Berechnung von N Hessematrizen für N Optimierungsschritte kaum möglich. Hier gibt es sogenannte update-Algorithmen, die eine Krümmung aus den berechneten Geometrien approximieren. Dabei wird die approximierte Krümmung der Hyperfläche mit jedem weiteren Punkt genauer, so dass sich eine abnehmende Oszillation der Auslenkungen ergibt. Allerdings ist hierfür die Annahme einer initialen Krümmung erforderlich. Die beste Konvergenz der Newton-Raphson-Formel erhält man, wenn als initiale krümmung eine analytische Hessematrix eingesetzt wird, auf die algebraisch genäherte Hessematrizen folgen.
Da die Startgeometrie für Optimierungen von Sattelpunkten erster Ordnung so dicht wie möglich an dem unbekannten Sattelpunkt sein muss und die Hessematrix nur einen, dem imaginären Modus zugeordneten, negativen Eigenwert haben sollte, ist es wichtig die Geometrie für den Sattelpunkt so weitgehend wie möglich vorzuoptimieren. Dazu können Charakteristika, wie Bindungslängen etc. eingefroren werden, während die übrigen Freiheitsgrade der Geometrie optimiert werden.
Für diese Strategie wurde innerhalb der Arbeit ein Script geschrieben, das im Folgenden erläutert wird:

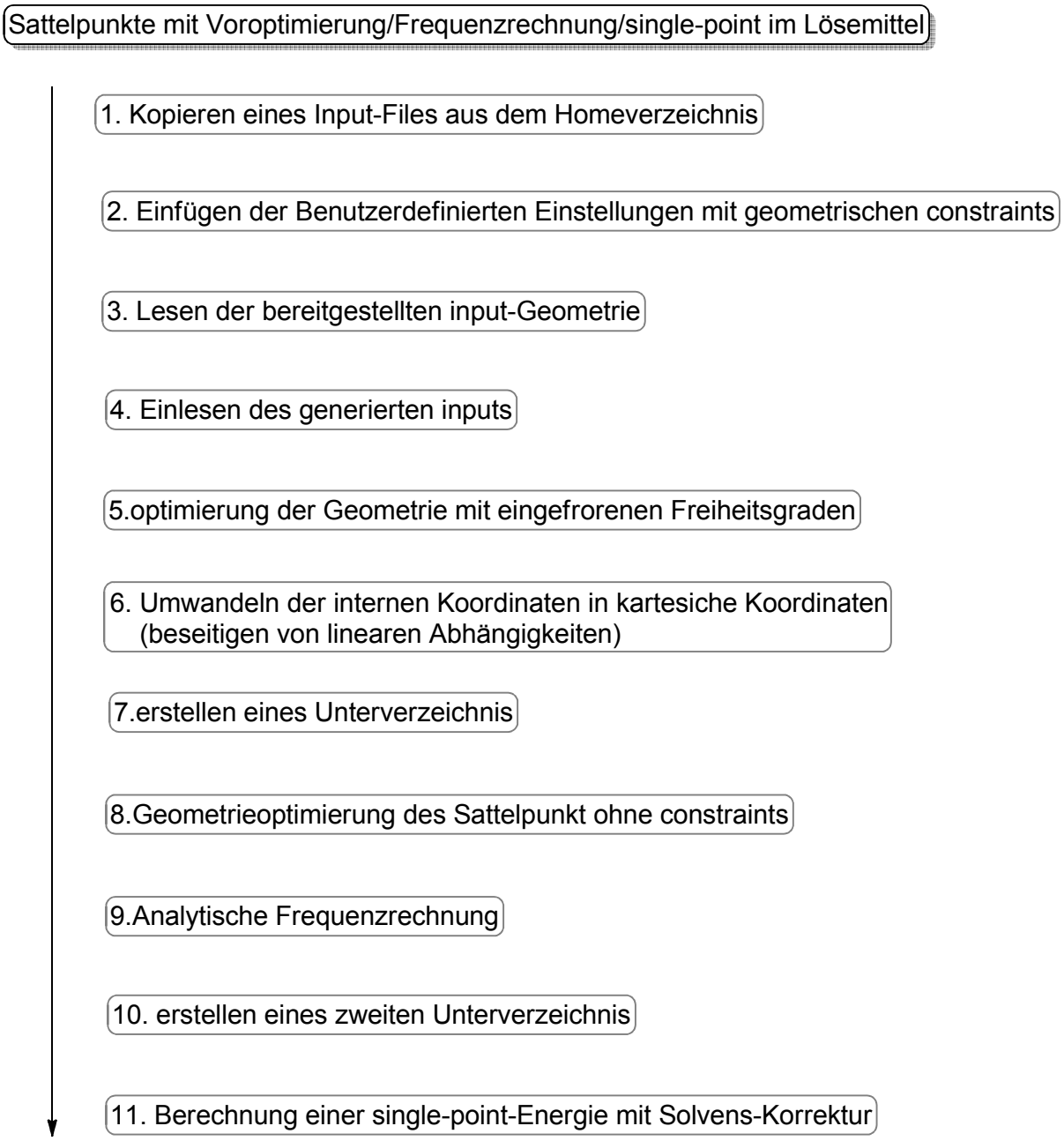


Abbildung 6.3.

Dieser workflow wurde im Rahmen dieser Arbeit indem folgendem Script umgesetzt.

Entworfenes Script zur Geometrieoptimierung von Übergangszuständen mit Voroptimierung, Frequenzrechnung und anschließendem single-point im Lösemittel unter Verwendung von RI-DFT (tsall.sh):

```
#!/bin/bash -l
#PBS -q default
#PBS -l nodes=1:ppn=8
#PBS -l mem=20G
#PBS -l walltime=60:00:00
#PBS -j oe
#PBS -r n
#PBS -A UniKoeln
export NCORES=`cat $PBS_NODEFILE | wc -l`
export NNODES=`uniq $PBS_NODEFILE | wc -l`
cd $PBS_O_WORKDIR
module load turbomole/6.3
x2t xyz.com > coord
cp ~/scripte/stp.in .
cp ~/scripte/cosmo.in .
sed -i 's/all BASIS/all SVP/g' freez.in
sed -i 's/LADUNG/0/g' freez.in
sed -i 's/FUNKTIONAL/tpss/g' freez.in
sed -i 's/GRID/m3/g' freez.in
sed -i 's/all BASIS/all SVP/g' stp.in
sed -i 's/LADUNG/0/g' stp.in
sed -i 's/FUNKTIONAL/tpss/g' stp.in
sed -i 's/GRID/m3/g' stp.in
sed -i 's/EPSILON/7.25/g' cosmo.in
define < freez.in
sed -i 's/$scfiterlimit       30/$scfiterlimit       200/g' control
time -p jobex -ri -c 1000 -np $NCORES >& out.out
t2x -c > xyzout
mkdir ts/
cp xyzout ts/
cp stp.in ts/
cp cosmo.in ts/
cd ts/
x2t xyzout > coord
define < stp.in
sed -i 's/$scfiterlimit       30/$scfiterlimit       200/g' control
jobex -ri -trans -c 200 -np $NCORES >& ts.out
aoforce -ri > aoforce.out
t2x -c > xtsout
mkdir solv
cp xtsout cosmo.in solv
cp ../freez.in solv
cd solv
x2t xtsout > coord
define < freez.in
cosmoprep < cosmo.in
ridft -ri -cosmo > cosmo.out
```

Wie in dem zuvor beschriebenen Script zur Geometrieoptimierung von lokalen Minima, werden auch in diesem Script Funktional, Basissatz, simuliertes Lösemittel usw. festgelegt und anschließend automatisch in die entsprechenden input-Files übertragen. Hier besteht auch die Möglichkeit die Qualität des Basissatz und des verwendeten Grid progressiv für die Sattelpunkt-Optimierung zu steigern.
Festlegen von geometrischen Constraints erfordert zusätzliche manuelle Eingaben, die vor dem Submittieren des Scripts in dem File „freez.in“ gemacht werden müssen. Lineare Abhängigkeiten von eingefrorenen Koordinaten werden dabei durch den automatischen Ablauf verhindert. In dem aktuellen scratch-Verzeichnis befindet sich also das Script, das koordinaten-File und das File „freez.in“, das sich schnell manuell abwandeln lässt. Die übrigen input-Files werden automatisch geladen und zusammen mit dem File „freez.in“ umgeschrieben.
Im weiteren werden Anpassungen im automatisch von TURBOMOLE erstellten „control“-File durch das Programm „sed“ vorgenommen und es wird eine Geometrieoptimierung mit eingefrorenen Geometrischen Charakteristika durchgeführt. Ist diese Prozedur beendet, werden zunächst die errechneten Koordinaten der voroptimierten Geometrie mit dem Kommando „`t2x -c > xyzout`“ in ein kartesische Format umgewandelt. Dieser Schritt ist für alles weitere unerlässlich, da die in der Geometrieoptimierung erzeugten internen Koordinaten ohne constraints linear abhängig sind. (In dem Z-Matrix-Format mit constraints fehlen Informationen für die Geometrie in ihrer Gesamtheit).
Danach wird ein neues Verzeichnis mit dem Namen „ts“ angelegt, in dem die Optimierung auf den Sattelpunkt erfolgt. Hier werden die Koordinaten aus der ersten Geometrieoptimierung und der im File „stp.in“ enthaltene input eingelesen. (`x2t xyzout > coord` und `define < stp.in`).
Die Geometrieoptimierung wird durch das Module „jobex“ mit der Option „-trans“ ausgeführt und es wird im direkten Anschluss eine analytische Frequenzrechnung durchgeführt.
Danach wird ein zweites Verzeichnis mit dem Namen „solv“ erstellt, indem eine single-point-Energie mit Solvenskorrektur berechnet wird.

Das erstellte File mit dem Input für die Voroptimierung mit geometrischen constraints ist im Folgenden dargestellt. Hier können die Eingaben zu den einzufrierenden Charakteristika syntaktisch so vorgenommen werden, wie im DEFINE-Menu oder TURBOMOLE-Manual beschrieben.

Freez.in:

```
a coord
i
idef
f <type> x1 x2 x3 x4


ired
*
b
all BASIS
*
eht

LADUNG

dft
func
FUNKTIONAL
on
grid
GRID

ri
on

marij


*
```

Hier ist nur eine manuelle Eingabe der geometrischen constraints notwendig. Die übrigen Änderungen werden automatisch ausgeführt. Spezifizierungen der constraints werden in der Zeile „`f <type> x1 x2 x3 x4`“ vorgenommen. Syntaktisch bedeutet beispielsweise „`f stre 122 79`“ das Einfrieren der Bindung zwischen den Atomen 122 und 79.
Der Input für die Geometrieoptimierung durch das Modul „jobex –ri –trans“ wurde ebenfalls so geschrieben, dass er durch das Script automatisch geladen, umgeschrieben und eingelesen wird. Das entsprechende File ist im Folgenden aufgeführt:

stp.in:

```
a coord
ired
*
b
all BASIS
*
eht

LADUNG

stp
itvc
1


dft
func
FUNKTIONAL
on
grid
GRID

ri
on

marij


*
```

Die Optionen „stp, itvc, 1 “ bedeuten, dass die Auslenkung der Koordinaten einem negativen Eigenvektor der Hessematrix folgen soll. Auch hier wird die multipole-accelerated resolution of identity-approximation verwendet, die besonders bei großen Molekülen eine wirkungsvolle Weiterentwicklung des RI-DFT darstellt.

Hyperflächenscans

Zum Erstellen von Schnittprofilen von Potentialhyperflächen wurde ein Script geschrieben, das folgenden workflow umsetzt.

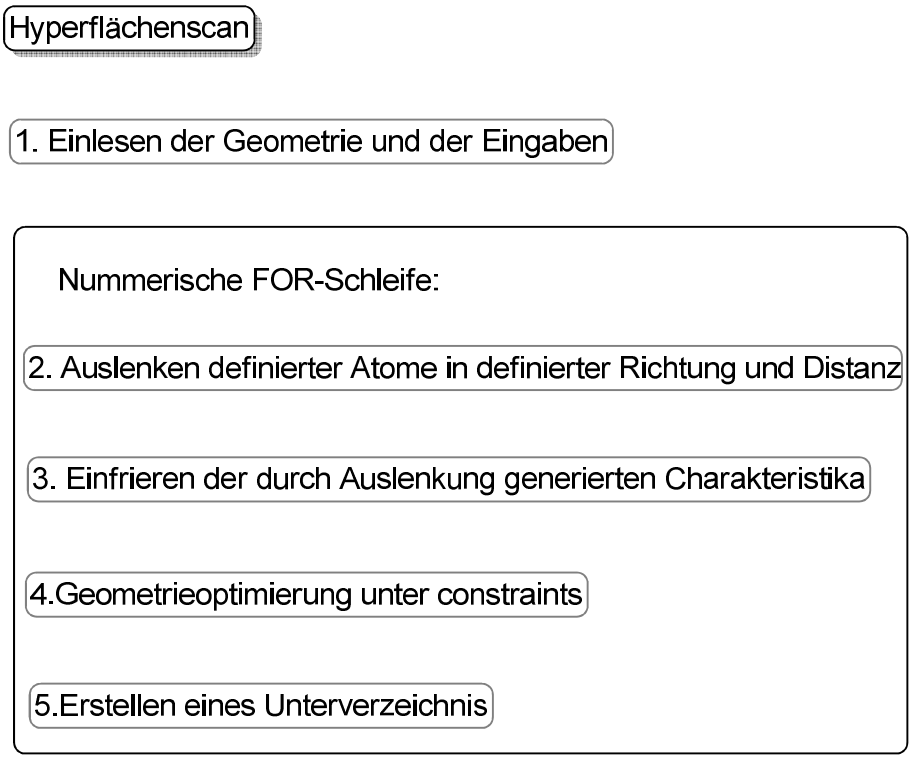


Abbildung 6.4.

Hyperflächenscans dieses Typs beruhen auf einer Geometrieoptimierung entlang des steilsten Abstiegs, die in definierte Schritte unterteilt ist. Man spricht hierbei auch von einem „relaxed scan“. Andere Scanmethoden lenken nur aus und berechnen die single-point-Energie der nicht optimierten Struktur („rigid scan“). Ausgehend von Übergangszuständen können mit speziellen Algorithmen auch hyperflächen-scans entlang negativer Eigenwerte einer Hessematrix vorgenommen werden („intrinsic-reaction-coordinate-scan“).
In dem hier durchgeführten workflow werden sukzessive Atome ausgelenkt, geometrische Freiheitsgrade eingefroren und unter diesen constraints geometrieoptimiert, so dass ein kontinuierliches Energieprofil entsteht.
Dazu wurde folgendes Script erstellt:

scan.sh:

```
#!/bin/bash -l
#PBS -q default
#PBS -l nodes=2:ppn=4
#PBS -l mem=20G
#PBS -l walltime=80:00:00
#PBS -j oe
#PBS -r n
#PBS -A UniKoeln
export NCORES=`cat $PBS_NODEFILE | wc -l`
export NNODES=`uniq $PBS_NODEFILE | wc -l`
cd $PBS_O_WORKDIR
module load turbomole/6.3
x2t xyz.com > coord
define < scan.in
sed -i 's/$scfiterlimit       30/$scfiterlimit       200/g' control
time -p jobex -ri -c 300 -np $NCORES >& out.out
t2x -c > xyzout
mkdir 2
cp xyzout scan.in 2/
cd 2/
for i in {0..10}
do
 x2t xyzout > coord
 define < scan.in
 sed -i 's/$scfiterlimit       30/$scfiterlimit       200/g' control
 jobex -ri -c 300 -np $NCORES >& out.out
 t2x -c > xyzout
 mkdir 2
 cp xyzout scan.in 2/
 cd 2/
done
```

In diesem Script wird ebenfalls die Geometrie automatisch eingelesen und der Input mit den definierten Eingaben eingelesen. Der entscheidende Bestandteil dieses Scripts ist die for-Schleife, die den Prozess des Auslenkens und Geometrieoptimierens in einer definierten Anzahl wiederholt. Zunächst wird in der Zeile „`for i in {0..10}`“ die Anzahl der ausgeführten Schritte festgelegt, die hier auf zehn gesetzt ist. Darauf beginnt die ausgeführte Schleife mit „do“ und endet mit „done“. Der Inhalt der Schleife besteht aus Einlesen des input, Festlegen der maximalen Zahl der SCF-Iterationen, Geometrieoptimierung, umwandeln des output in kartesische Koordinaten und Anlegen des nächsten Verzeichnis für die folgende Optimierung.
Für diesen Ablauf müssen allerdings zunächst einige Eingaben vorgenommen werden, die die Charakteristika des Scans, dessen Richtung, und die Größe der Auslenkung betreffen. Da das folgende File von Hand bearbeitet werden muss, wurden hier auch die Eingaben für die verwendete Methode und Basissatz vorgesehen.

scan.in:

```
a coord
m
move
x1 x2 x3 x4
x3,x2
dist
tors

i
idef
f <type> x1 x2 x3 x4



ired
*
b
all BASIS
*
eht

LADUNG

dft
func
FUNKTIONAL
on
grid
GRID

ri
on

marij


*
```

In diesem Input werden zunächst die Indices der Atome eingegeben, die ausgelenkt werden sollen. Die geschieht in der Zeile „`x1 x2 x3 x4`“. Für einen Bindungsabstand werden zwei Indices und für einen Torsionswinkel vier Indices benötigt. Die nächste Zeile definiert durch die Reihenfolge der Indices der Atome die Richtung der Auslenkungen und damit die des Scans. Die Platzhalter „`dist`“ und „`tors`“ werden durch die entsprechenden Werte der Auslenkungen in Å und ° ersetzt.

Mit der Eingabe

```
move
102
98,102
0.2
0
```

Wird also ein Energieprofil entlang der Streckung des Abstands der Atome 102 und 98 mit einer Schrittgröße von 0.2 Å erstellt.
Damit der Abstand bei der Geometrieoptimierung nicht verändert wird, muss die definierte Bindung noch in der Zeile „`f <type> x1 x2 x3 x4`“ eingefroren werden. Mit den entsprechenden Eingaben zum verwendeten Funktional, Basissatz, Ladung usw. wird hier ein entsprechender Hyperflächenscan unter Verwendung der multipole accellerated-resolution of identity-Näherung durchgeführt.

6.3 Methoden

Alle berechneten stationären Punkte wurden voll optimiert und mit analytischen Frequenzrechnungen analysiert. Es wurde für alle DFT-Rechnungen das Programmpaket TURBOMOLE in der Version 5.1 oder 6.3 verwendet. Dazu wurden die folgenden Konvergenzkriterien und thrasholds verwendet:

Threshold change in enrgy=$1.0*10^{-6}$

Threshold displacement=$1.0*10^{-3}$

Threshold gradient=$1.0*10^{-3}$

Threshold RMS displacement=$1.0*10^{-4}$

Threshold RMS gradient=$1.0*10^{-4}$

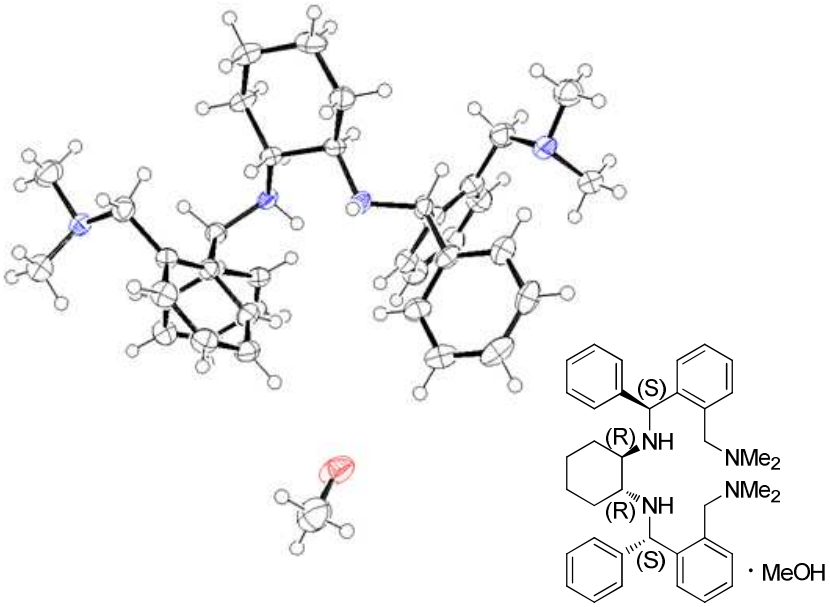
Trustradius (stepsize)=$(0.1 – 3.0)*10^{-1}$

Übergangszustände wurden mit quasi-Newton Raphson-Methoden optimiert. Dazu wurden analytische Hessematrizen als initial-Hesse-matrix berechnet, die mit dem Powell-update-Algorithmus aktualisiert wurden. Nach Erreichen der Konvergenz wurde dann jeweils eine neue analytische Hessematrix berechnet. Aus der Information der finalen analytischen Hessematrix wurden dann die verwendeten harmonisch genäherten Nullpunktsenergien bestimmt. Skalierungen der Nullpunktsenergien waren aufgrund der verwendeten Dichtefunktionale nicht notwendig.[62]

Im Abschnitt 3.2. dieser Arbeit wurden Berechnungen zu Zinkkatalysierten Additionen von Dialkylzinkreagenzien an Benzaldehyd durchgeführt. Hierzu wurde das Gradient-korrigierte Dichtefunktional BP86 mit dem Basissatz SVP verwendet.
Im Abschnitt 3.3. wurde ein parasitäres Gleichgewicht einer Iminbildung untersucht. Bei diesem rein organischen System wurde ebenfalls das BP86-Funktional mit der SVP-Basis verwendet.
Im Abschnitt 3.4. wurden enantioselektive Additionen von 4-Hydroxycumarin an Michaelsysteme unter vermittlung von Litiumionen untersucht. Hierzu wurde zunächst ein Reaktionsmechanismus mit einem vereinfachten System und alternierenden Reaktionspfaden berechnet. Dazu wurde das Funktional bp86 mit der SVP-Basis eingesetzt. Im weiteren wurden enantiodeterminierende Übergangszustände untersucht, die zunächst ebenfalls mit dem BP86-Funktional berechnet wurden. Nach einer strukturellen Weiterentwicklung der Katalysatoren, wurden die mit BP86/SVP berechneten Übergangszustände neu optimiert. Dazu wurde das TPSS-Funktional (meta-GGA, ohne Hartree-Fock-Austausch) eingesetzt, das für eine weitgehend exakte Beschreibung von Wasserstoff-Brückenbindungen bekannt ist. Da in dem enantiodeterminierenden Schlüsselschritt eine Wasserstoffübertragung stattfindet, konnten hier Ergebnisse erzielt werden, die auch eine größere Übereinstimmung zu den experimentellen Ergebnissen zeigen. Hierzu wurde ebenfalls die double-Zeta-Basis SVP verwendet.
Im Abschnitt 3.7. wurden photochemisch induzierte Reaktionen mit Singulettsauerstoff untersucht. Dazu wurde der angeregte Zustand des freien Sauerstoffs als Schale mit Singulettzustand beschrieben. Berechnungen der stationären Punkte, die an diesem Mechanismus beteiligt sind, zeigen identische Energien für R-DFT und U-DFT, so dass auch die vorgenommenen Hyperflächenscans ohne explizites U-DFT durchgeführt werden konnten. Die Durchführung der Scans erfolgte, wie in Abschnitt 6.1 beschrieben. Es wurde das TPSS-Funktional zusammen mit der TZVP-basis (triple-Zeta) eingesetzt.
Für die Beschreibung der Singulettsauerstoff-Reaktionen mit zweifach ungesättigten Carbonylverbindungen (Abschnitt 3.7.2.)wurde ebenfalls das TPSS-Funktional mit der TZVP-Basis verwendet. Da hier explizite Biradikalische Zwischenstufen auftreten, wurde das Funktional als U-DFT verwendet, damit Spin-Kontamination ermöglicht wird. (ob tatsächlich ein open- oder closed-shell-Fall vorliegt, der Spinkontamination bewirkt, wurde nicht getestet).
Im Abschnitt 3.8. dieser Arbeit wurde ein vorgelagertes Stereoisomerengleichgewicht von Intermediaten aus einem Palladium-Katalysezyklus berechnet. Hierzu wurde das BP86-Funktional mit der def-sv(p)-Basis verwendet, die relativistisch korrigierte Pseudopotentiale mit entsprechenden Pseudopotential-Basisfunktionen für schwere Elemente enthält.
In Abschnitt 3.9 wurden Vorgänge einer Organokatalyse untersucht, vielseitige Wechselwirkungen von organischen Systemen im Zusammenhang mit Wasserstoffbrücken und Übertragungen von Wasserstoffatomen beinhalten. Hierzu wurde das TPSS-Funktional mit der SVP-Basis verwendet.

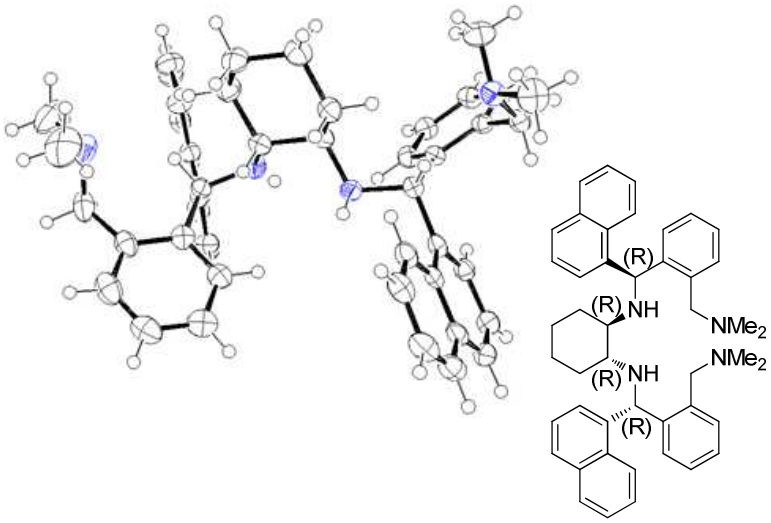
6.4. Übersicht Röntgenstrukturen

(1R,2R)-N1,N2-Bis((S)-(2-((dimethylamino)methyl)phenyl)(phenyl)methyl)cyclohexan-1,2-diamin



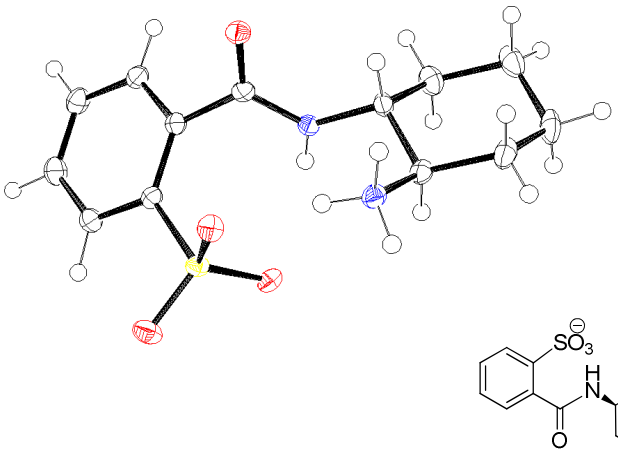
Siehe: Kapitel 3.3, Abbildung 3.19, S. 60.

(1R,2R)-N1,N2-Bis((S)-(2-((dimethylamino)methyl)phenyl)(naphthalin-1-yl)methyl)cyclohexan-1,2-diamin



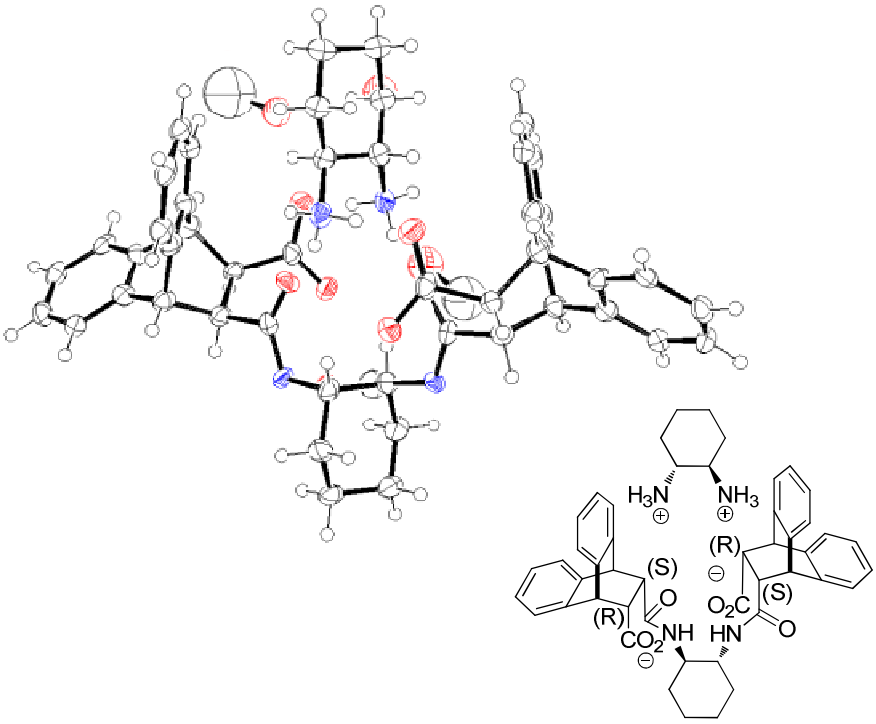
Siehe: Kapitel 3.3, Abbildung 3.21, S. 61.

2-(((1R,2R)-2-Aminocyclohexyl)carbamoyl)benzolsulfonsäure



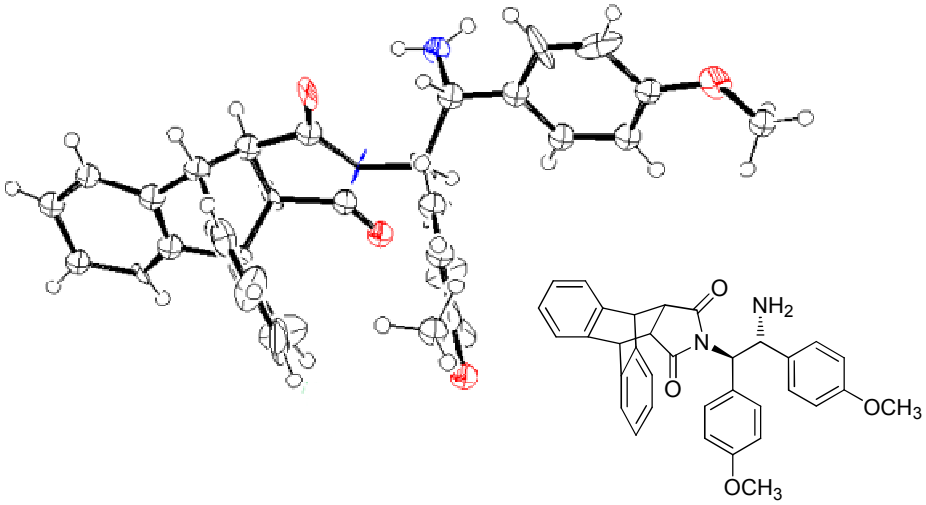
Siehe: Kapitel 3.3, Abbildung 3.26, S. 65.

(9R,9'R,10S,10'S,11S,11'S,12R,12'R)-11,11'-(((1R,2R)-Cyclohexan-1,2-diylbis(azandiyl))bis(carbonyl))bis(9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-12-carbonsäure) (Mit DACH-Templat)



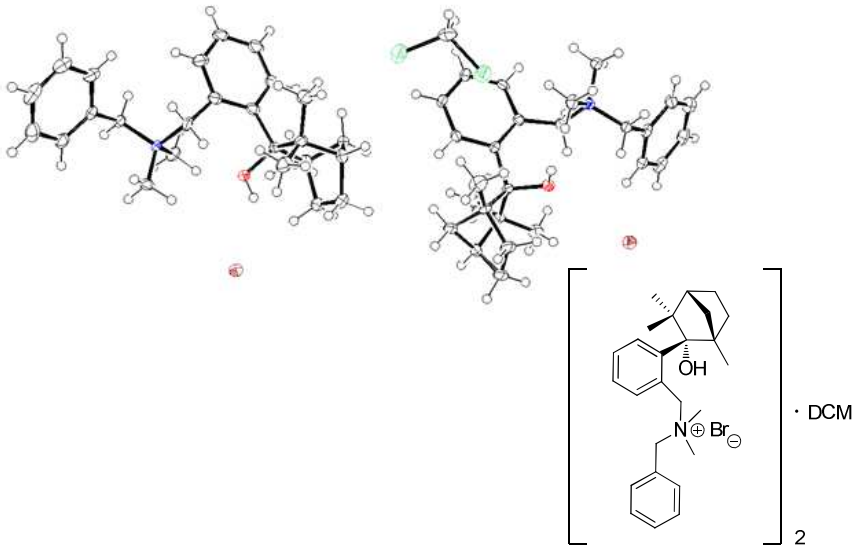
Siehe: Kapitel 3.3, Abbildung 3.43, S. 83.

13-((1R,2R)-2-Amino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethyl)-11,15-dihydro-9H-9,10-[3,4]epipyrroloanthracen-12,14(10H,13H)-dion



Siehe: Kapitel 3.3, Abbildung 3.44, S. 84.

N-benzyl-1-(2-((1S,2S,4R)-2-hydroxy-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)phenyl)-N,N-dimethylmethanamoniumbromid



Siehe: Kapitel 3.3, Abbildung 3.53, S. 89.

7. Abkürzungen

abs	Absolut
Ac	Acetyl
AH	Säure
BP86	Becke-Perdew86
BuLi	Butyllithium
d	Tage
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereoisomeric ratio
ee	Enantiomeric exess
eq	Äquivalent
ESI-MS	Electrospray-ionisation-Massenspektrometrie
Et	Ethyl
Et_2O	Diethylether
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GTP	Gruppentransferpolymerisation
h	Stunde
HMQC	Heteronuclear quantum coherence
HOMO	Highest occupied molecular orbital
HPLC	High pressure liquid chromatography
i-Pr	*Iso*-Propyl
IRC	Intrinsic reaction coordinate
J	Kopplungskonstante

L	Ligand
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
M	Molar
MARI	Multipole acellerated resolution of identity
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minute
ms	Millisekunde
NMR	Nuclear magnetic resonance
NOE	Nuclear Overhauser enhancement
NOESY	Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
R	restricted
RI	Resolution of identity
RMS	Root mean square
RT	Raumtemperatur
SCF	Self consistent field
SVP	Split valence Basis
t	Zeit
T	Temperatur
TBDPS	*tert*-Butyldiphenylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPSS	Tao, Perdew, Staroverov, Scuseria
TZVP	Triple Zeta valence Basis

U	unrestricted
VRI	Valley-ridge inflection point
ZPE	Zero point energy

8. Literatur

[1] a) Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191-194; b) J. M. Brunel, *Chem. Rev*. **2005**, 105, 857-897; c) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem*. **1997**, 109, 1290-1311; *Angew. Chem. Int Ed*. **1997**, 36, 1871; d) H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6194-6198.

[2] a) G. J. Grant, J. A. Pool, D. Van Derveer, *Dalton Transactions*, **2003**, 20, 3981-3984; b) *M. Shibasaki*, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* ***2002,*** 102, 2187; c) J. Oppenheimer, R. P. Hsung, R. Figueroa,W. L. Johnsen, *Org. Letters*, **2007**, 9, 3969-3972; d) Brune, J. M. *Chem. Rev*. **2005**, 105, 857–897; e) U. Matteoli, V. Beghetto, C. Schiavon, A. Scrivanti, G. Menchi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 1403-1409.

[3] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada*, J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 11804.

[4] T. Ooi, D. Ohara, M. Tamura, K. Maruoka, *J. Am Chem. Soc*. **2004**, *126*, 6844.

[5] K. Matsumoto, Y. Sawada, B. Saito, K. Sakai, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4935-4939.

[6] a) M. Leven, N. E. Schlörer, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Eur. J. Chem.* **2010**, 13443-13449. b) Y. Alpagut, B. Goldfuss, J. Neudörfl, Beilstein *J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 25; c) D. A. Lange, J.-M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3704-3709; d) T. Kop-Weiershausen, J. Lex, J.-M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Beilstein J. Org. Chem*. **2005**, *1*, 6; e) F. Soki, J.-M. Neudörfl, Bernd Goldfuss, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10449-10453.

[7] a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34-55; *Angew. Chem. Int Ed*. **1991**, 30, 49-69; b) L. Pu, H. Yu, *Chem. Rev*. **2001**, 101, 757; c) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev*. **1992**, 92, 833; d) K. Yoshida, T. Toyoshima, N. Akashi, T. Imamoto, A. Yanagisawa, *Chemical Communications*, **2009**, 20, 2923-2925; e) R. Martinez, L. Zoli, P. G. Cozzi, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 2600-2607; f) J. K. Nelson, B. Twamley, T. J. Villalobos, N. R. Natale, *Tetrahedron Letters,* **2008**, 49(41), 5957-5960; g) I. Sato, N. Asakura, T. Iwashita, Taizo; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 2638-2642; h) C. Bolm, F. Schmidt, L. Zani, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 1367–1376; i) C. Bolm, L. Zani, J. Rudolph and I. Schiffers, *Synthesis*, **2004**, 2173–2180.

[8] a) V. J. Forrat, O. Prieto, D. J. Ramón, M. Yus, *Eur. J. Chem.* **2006**, *12*, 4431-4445; b) T. Fang, D. M. Du, S. F. Lu, J. Xu *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2081; c) Z. Xu, L. Lin, J. Xu, , W. Yan, R. Wang *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2006** ,*348*, 506–514; d) P. Knochel, N. Millot, L. A. Rodriguez, C. E. Tucker, *Organic Reactions* **2004**, 417–759; e) G. Blay, J. Fernandez, A. Marco-Alexandre, J. R. Pedro, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6674-6677; f) D. P. G. Emmerson, W. P. Hems, B. G. Davis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 207-210; g) N. K. Anand, E. M. Carreira *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687; h) J. Ekström, A. B. Zaitsev, H. Adolfsson, *Synlett* **2006**, *6*, 885-888; i) D. Scarpi, F. L. Galbo, A. Guarna, *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, *17*, (9), 1409-1414.

[9] a) Edward J. J. Grabowski, *Chirality* **2005**,*17*, 249-259; b) L. Tan, Chen, R.D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 724; c) M. J. Kamble, V. K. Singh, *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 5347.

[10] a) Q. Wang, S. Y. Chen, X. Q. Yua, L. Pu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4422; b) D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126; c) G. Lu, X. Li, G. Chen, W. L. Chan, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 449.

[11] a) S. Liebehentschel, J. Cvengroš, A. Jacobi von Wangelin, *Synlett* **2007**, *16*, 2574-2578; b) D. P. G. Emmerson, W. P. Hems, B. J. Davis, *Org. Lett*. **2006**, *8*, 207, c) C. C. Watts, P. Thoniyot, L. C. Hirayama, T. Romano, B. Singaram, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1829.
[12] a) B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003; b)B. M. Trost, T. Mino*, J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2410; c) B. M. Trost, H. Ito, E. R. Silcoff *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367; d) B. M. Trost, S. Shin, J. Sclafani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8602.
[13] S. Dahmen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2117-2120.
[14] S. Reber, T. F. Knöpfel, E. M. Carreira, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6813.
[15] M. E. Pierce, R. L. Parsons, L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman, J. R. Moore, Q. Islam, A. Choudhury, J. M. D. Fortunak, D. Ngyen, C. Luo, S. J. Morgan, W. P. Davis, P. N. Confalone, C. Chen, R. D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A. S. Thompson, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, R. Reamer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1216.
[16] C. Elschenbroich, Organometallchmie, *Teubner* **2003**.
[17] a) P. J. Guiry, C. P. Suanders, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 497-537; b) K. Källström, C. Hedberg, A. Bayer, P. Brandt, P. G. Andesson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14308-14309.

[18] a) B. M. Trost, *Chem. Eur. J.* **1998**, *603*, 40; b) A. B. Dunay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2963.

[19] S. T. Henriksen, P. O. Norrby, P. Kaukoranta, P. G. Andersson *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10414-10421.
[20] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada*, J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 11804.
[21] S. Vellalath, I. Čorič, B. List *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 9749-9752.
[22] A)D. Enders, K. Lüttgen, A. Narine, *Synthesis* **2007**, 595; b) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 12672.

[23] X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466.
[24] E. Arcedo, P. Melhiorre, *Angew. Chem*. **2012**, *124*, 5384-5386.
[25] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barabas, *J. Am. Chem. Soc*., *122*, 2395-2396.
[26] a) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, Angew. Chem. 2008, 120, 6232; b) S. Bertesen, K. A. Jörgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178; c) C. Palmo, A. Mieglo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042.

[27] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8822.
[28] a)G. Sahoo, H. Rahaman, A. Madaramsz, I. Papai, M. Melarto, A. Valkonen, P. M. Phiko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13144-13148.; b)J. Zhou, Q. Chang, L. Hua, Y. G. Peng, *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 6732-6739.

[29] . K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 719.
[30] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, Corrigendum, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14264.
[31] E. Arcedo, P. Melhiorre, *Angew. Chem*. **2012**, *124*, 5384-5386.

[32] A. Kateri Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. Mac Millan, *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 4243-4244.
[33] M. Nielsen, C. B. Jacobsen, M. W. Paixão, N. Holub, K. A. Jörgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10581.
[34] L. Liang, Y. C. Chen, *Catal. Sci. Technol*. **2010**, DOI: 10.1039/c0cy00096e.

[35] C. G. Olivia, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem*., **2010**, 3449.
[36] J. Zhou, V. Wakchaure, P. Kraft, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed*. **2008**, *47*, 7656.

[37] C. Zhong, X. Shi, Eur. J. Org. Chem. 2010, 2999-3025.
[38] F. Bihelovic, R. Matovic, B. Vulovic, R. N. Saicic, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5063-5066.

[39] O. Abillard, B. Breit, *Adv. Synth. Catal*. **2007**, *349*, 1891-1895.
[40] M. Yamaguchi, N. Yokota, T. Minami, *J. Am. Chem. Soc. Commun.* **1991**, 1088-1089.
[41] M. Yoshida, A. Sato, S. Hara, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3031-3036.
[42] M. Yoshida, M. Narita, S. Hara, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8513-8517.
[43] a) L. Xie, Y. Takeuchi, L. M. Cosentino, A. T. McPhail, K. H. Lee, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*,664; b) L. E. Visser, R. H. N. van Schaik, M. van Vliet, P. H. Trienekens, P. A. G. M. D. Smet, A. G. Vulto, A. Hofman, C. M. van Duijn, B. H. C. Stricker, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2005**, *77*, 479; c) M. Ufer, *Clin. Pharmacokinet*. **2005**, *44*, 1227.
[44] a) T. Meinertz, W. Kasper, C. Kahl, E. Jähnchen, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1978**, *5*, 187–188; b) R. A. O`Reilly, *N. Engl. J. Med*. **1976**, 295, 354-357; c) R. A. O` Reily, G. Levy, *Clin. Pharmacol. Ther.* **1978**, *23*, 212-217.
[45] a), K. Vestli, T. E. Kristensen F. K. Hansen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem*. **2009**, 5185-5191; b) Nils Halland, Tore Hansen, and Karl Anker Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955 –4957; c) Dan-Qian Xu, Yi-Feng Wang, Wei Zhang, Shu-Ping Luo, Ai-Guo Zhong, Ai-Bao Xia, and Zhen-Yuan Xu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4177 – 4180; d) Z. Dong, L. Wong, X. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng, Eur. J. *Org. Chem*. **2009**, 5192-5197; e) X. Zhu, A. Lin, Y. Shi, J. Guo, C. Zhu, Y. Cheng, *Org. Lett*. **2011**, *13*, No. 16, 4382-4385; f) J.-W. Xie, L. Yue, W. Chen, W. Du, J. Zhu, J.-G. Deng, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413–415; g) Jin-jia Wang, Jin-hua Lao, Zhi-peng Hu, Rui-Jiong Lu, Shao-zhen Nie, *Arkivoc* **2010**, *9*, 229; h) Maria Rogozi´nska, Anna Adamkiewicz and Jacek Mlynarski, *Green Chem*., **2011**, *13*, 1155.
[46] Gollnick, K.; Kuhn, H. J. in *Singlet Oxygen* **1979**, 287-427(H. H. Wasserman, R. W. Murray, eds.), Academic press: New York.
[47] a) D. A. Singleton, C. Hang, M. J. Szymanski, M. P. Meyer,
A. G. Leach, K. T. Kuwata, J. S. Chen, A. Greer, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1319-1328 b) M. Orfanopoulos, L. M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1417; c) M. B. Grdina, M. Orfanopoulos, L. M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3111; d) A. G. Leach, K. N. Houk, *Chem. Commun.* **2002**, 1243; e) D. A. Singleton, C. Hang, M. J. Symanski, E. E. Greenwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1176; f) H. Daniel S. Ess, E. Wheeler, G. Robert G.,
Lai Xu, Nihan Celebi-Olcum, Kendall N. Houk, *Angewandte Chemie*, International Edition **2008**, *47*(40), 7592-7601.
[48] Orfanopoulos, M.; Gardina, M. B.; Stephenson, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 275-276.
[49] Maranzana, A.; Canepa, C.; Ghigo, G.; Tonachini, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3643-3649.
[50] a) W. Adam, A. G. Griesbeck, *Synthesis* **1986**, 1050-1052. b) M. Orfanopoulos, C. S. Foote, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5991-5994.
[51] A. Szabo and N. Ostlund, Modern Quantum Chemistry, *Dover Publications, INC.* **1996**.

[52] F. Jensen, Introduction to Computational Chemistry, *Wiley* **2007**.

[53] Ahlrichs; R.; Bär; M.; Häser; M.; Horn; H; Kölmel, C. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*,165–169.

[54] N. M. L. Davies, J. R. Mannig, *Nature* **2008**, *451*, 24, 417-424.

[55] W. Wong, H. Li, J. Wong, *Org. Lett*. **2005**, *7*, No. 8, 1637-1639.

[56] Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J.; J. P. Perdew, J. P. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12129-12137.

[57] O. W. Webster, *Adv. Polym. Sci.* **2004**, *167*, 1-34.

[58] A. K. Peteron, D. Figgen, M. Dolg, H. Stoll, *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 124101.

[59] T. A. Witney, *J. Org. Chem*. *1980*, *45*, 21, 4214-4216.

[60] L. Brandsma, *Preperative Polar Organometal Chemistry*, Vol. 2, SPRINGER-VERLAG, Berlin, **1987**, pp 127-143.

[61] Schäfer, A.; H. Horn; H.; R. Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577.

[62] G. J. Csonka, A. Ruzsinsky, J. A. Perdew, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6779-6789.

Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit -einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen,- die anderen Werken in Wortlaut oder Sinn entnommen sind, in jedem Einzelfall kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat, dass sie -abgesehen von den unten angegebenen Teilpublikationen -noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie dass ich eine solche Veröffentlichung nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Bernd Goldfuss betreut worden.

Nachfolgend genannte Publikationen liegen vor:

Publikationen

M. Leven, N. E. Schlörer, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss: Control of Enantioselektive Biaryl Axes: Terpene-Based Alkylzinc Catalysts in Enantioselective Dialkylzink Additions, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 45, 13443-13449.

M. Leven, D. Müller, B. Goldfuss: Enantioselective Alkynylation of Aromatic Aldehydes: Pyridyl Phenylene Terpeneol Catalysts with Flexible Biaryl Axes, *Synlett* **2011**, *17*, 2505-2508.

R. Blanco Trillo, M. Leven, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss: Electronegativity Governs Enantioselektivity: Alkyl-Aryl Cross-Coupling with Fenchol-Based Palladium-Phosphorus Halide Catalysts, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *8*, 1451-1465.

M. Leven, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss: Metal-mediated aminocatalysis provides mild conditions: Enantioselective Michael addition mediated by primary amino catalysts and alkali-metal ions, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 155-165.

A. G. Griesbeck, B. Goldfuss, M. Leven and A. de Kiff: Comparison of the Singlet Oxygen Ene Reactions of Cyclic versus Acyclic β,γ-Unsaturated Ketones: An Experimental and Computational Study, *Tetrahedron Lett*. **2013**, in press.

A. G. Griesbeck, M. Vollmer, M. Kleczka , B. Goldfuss, M. Leven, A. de Kiff: Ene-Diene Transmissive Cycloaddition Reactions with Singlet Oxygen: The Vinylogous Gem Effect and its Use in Polyoxyfunctionalization of Dienes, *J. Org. Chem.*, in Bearbeitung.

M. Leven, B. Goldfuss: The Curtin-Hammond Szenario in Organocatalysis, in Bearbeitung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Matthias Leven
geboren am:	30.11.1977 in Osnabrück
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schulbildung

08/1984 – 06/1988	Montessori-Grundschule Köln-Deutz
08/1988 – 06/1998	Gymnasium Thusneldastrasse Köln-Deutz

Ausbildung

08/1998 – 07/2001	Berufsausbildung
08/2001 – 02/2003	Berufstätig

Hochschulstudium

WS 2003/2004	Immatrikulation an der Universität zu Köln: Chemie, Diplomstudiengang
WS 2006/2007	Diplom-Zwischenprüfungen
SS 2009	Diplom-Hauptprüfungen (Spezial Theoretische Chemie)
WS 2009/2010	Diplomarbeit bei Prof. Dr. Bernd Goldfuß am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln

Promotion

01.01.2010- 01.01.2013	Promotion bei Prof. Dr. Bernd Goldfuß am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln zum Thema: „Enantioselektive Katalyse in Verbindung mit theoretischen Rechenmodellen“