

**Beiträge zur
nachhaltigen Synthese und Anwendung
von BINBAM-Derivaten und
aminosäurebasierten ionischen Flüssigkeiten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Andrea Kuchenbuch
aus Siegburg

Köln 2016

Berichtersteller:

Prof. Dr. Ralf Giernoth

Prof. Dr. Albrecht Berkessel

Tag der mündlichen Prüfung:

14.04.2016

„Bin ich etwa verrückt geworden?“ fragte der Hutmacher traurig.

„Ich fürchte, ja“, sagte Alice, "Du bist total durchgeknallt.

Aber soll ich dir ein Geheimnis verraten?

Das macht die Besten aus."

Lewis Carroll aus Alice im Wunderland

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ralf Giernoth in der Zeit von Mai 2012 bis Februar 2016 am Department für Chemie im Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln angefertigt.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ralf Giernoth für die herausfordernde und interessante Themenstellung. Er setzte immer vollstes Vertrauen in mich und stand mir, zu jeder Zeit, mit Rat und Tat zur Seite. Zudem möchte ich ihm besonders danken, dass er mir den Freiraum für meine sozialen, (außer-)universitären Aktivitäten gewährte und mich darin auch unterstützte. Dies hat es mir ermöglicht, mich in den letzten vier Jahren nicht nur auf wissenschaftlicher sondern auch auf persönlicher Ebene weiterzuentwickeln.

Herrn Prof. Dr. Albrecht Berkessel danke ich besonders für die Übernahme des Zweitgutachtens, die freundliche Aufnahme am Lehrstuhl, die Mitnutzung der hervorragenden Ausstattung und seine konstruktiven Vorschläge und Ideen während der gemeinsamen Seminare.

Ein umfassender Dank gilt dem Arbeitskreis Giernoth, Annika Szymura, Sebastian Čicka, Benjamin Albrecht, Tobias Leuther, Julie Pieper genannt Schmauck, Johanna Wolff, Andreas Bröhl und Yves Lingscheid für eine gute Arbeitsatmosphäre, für umfassende fachliche Diskussionen und für die gemeinsamen Aktivitäten über die Arbeit hinaus. Ich möchte auch meinen engagierten Praktikanten danken, Tobias Leuther, Christoph Bohr, Christian Tobeck, Simon Diel, Lisa Prins, Niewen Yosif, Tatjana Kreisel, Sarah Michael und Alexander Piontek.

Dem ganzen Arbeitskreis Berkessel und allen Mitarbeitern des Instituts danke ich für das angenehme Arbeitsklima, die organisatorischen und technischen Hilfestellungen und dass ihr mir immer geholfen habt, den ganzen Kuchen aufzuessen. Besonders danke ich Jörg Neudörfl, Sawar Aziz, Christof Schmitz und dem Werkstattteam.

Ich möchte den Teilnehmern der Graduiertenschule „SusChemSys“ danken für eine fantastische Zusammenarbeit und eine tolle gemeinsame Zeit. Meinen „Cornelia-Harte-Mentoring“-Mädels, meiner Mentorin Dr. Martina Flöel und allen Teilnehmern des „GDCh-Herbstkurses“ danke ich für die gegenseitige Unterstützung, den regen Austausch zu Promotions- und Zukunftsfragen und die wunderbaren Freundschaften, die daraus entstanden sind.

Mein ganz besonderer Dank gilt Andreas Bröhl, meinem „Laborehemann“. Danke, dass wir nicht nur die Doktorandenzeit zusammen gemeistert haben, sondern auch schon seit dem ersten Tag des Studiums einen Abzug teilen und gemeinsam jedes Praktikum und jede noch so große Krise bewältigt haben. Auch wenn wir jetzt nicht mehr ein Labor teilen, bleibt uns eine besondere Freundschaft weit über die Universität hinaus.

Meinen Freunden und Kommilitonen gebührt Dank für die grenzenlose Unterstützung und Freundschaft weit über die Chemie und das Studium hinaus. Danke dafür, dass ihr mir geholfen habt, nie mein Ziel und mich selbst aus den Augen zu verlieren, auch wenn es nicht immer einfach war. Sebastian Trella, Theresa Schmitz, Annika Herbst, Corinna Jansen und Nikolai Frick, dass es trotz großer und kleiner Distanzen bei jedem, wenn noch so seltenen, Treffen oder Telefonat wieder war als hätte man sich gestern erst gesehen. Das ist echte Freundschaft. Katharina Schweigert für viele und lange Gespräche über jedes erdenkliche Thema. Julian Nowak und Lisa Rathgeber dafür mir immer ein Lächeln aufs Gesicht zu zaubern. Petra Sprengart und Florian Kaletta, unter anderem für die sportliche Motivation und diverse kulinarische Ausflüge. Dank gilt auch Thomas Grellmann für Denkanstöße aus physikalischer Sicht. Mathias Paul, Benjamin Albrecht und Mark Krüger für wissenschaftliche und nicht-wissenschaftliche Hilfe und Gespräche. Eric Brüllingen und Sibylle Meier für viele tolle Veranstaltungen mit dem JCF-Köln. Stefanie Pummer, der besten Reitbeteiligung der Welt, danke ich dafür, dass ich mir niemals Sorgen machen musste, dass es Levis und Taiowa an irgendetwas fehlt, wenn es zeitlich stressig wurde. Susanne Görgen danke ich für viele (ent-)spannende Ausritte und Spaziergänge mit unseren Lieblingen. Und danke an all die ganzen anderen Menschen, die ich vergessen habe.

Aus tiefstem Herzen möchte ich meiner zweiten Familie danken, Lena und Gaby Reifenhäuser. Nach 16 gemeinsamen Jahren kann und möchte ich mir gar nicht vorstellen ohne euch zu leben. Lenchen, du bist der „Meister“.

Mein immerwährender Dank gilt meinen Eltern, die mich in allen meinen Entscheidungen und Vorhaben unterstützt haben. Meinem Vater Ernst Kuchenbuch möchte ich für die schöne aber leider begrenzte Zeit danken, die wir gemeinsam verbringen durften. Ohne dich wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin. Ich bin stolz eine kleine Kopie von dir zu sein. Meiner Mutter Petra Kuchenbuch kann ich gar nicht so viel danken, wie es nötig wäre, denn sie ist die wohl beste Unterstützerin, die man sich vorstellen kann. Sie hat alles in ihrer Macht stehende getan um mir die besten Möglichkeiten zu schaffen, auch wenn sie selbst dafür viel opfern musste. Danke für deine bedingungslose Liebe und das Verständnis für alle meine Entscheidungen.

Zum Schluss bleibt noch eine Person übrig, der ich danken möchte, Roland Pohl. Danke, dass du ein Teil meines Lebens bist, für deine ständige Unterstützung und dein Verständnis auf den Weg zu dieser Arbeit. Danke dafür, dass du mich liebst wie ich bin, mir vertraust die richtigen Entscheidungen zu treffen und mich meinen Weg gehen lässt. Ich liebe Dich.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
1.1 Derivatisierung von BINBAM	1
1.2 Synthese aminosäurebasierter ionischer Flüssigkeiten	4
1.3 Anwendung aminosäurebasierter ionischer Flüssigkeiten	6
2 Einleitung	7
3 Kenntnisstand	9
3.1 Green Chemistry	9
3.2 Katalyse.....	10
3.2.1 Klassifizierung von Katalysatoren	10
3.2.2 Organokatalyse als Teilbereich der homogene Katalyse.....	11
3.2.3 Brønsted-Säure-Katalysatoren	13
3.2.4 Hochacide Brønsted-Säure-Katalysatoren auf BINOL-Basis.....	14
3.3 Ionische Flüssigkeiten.....	24
3.4 Neue Anwendungsgebiete ionischer Flüssigkeiten.....	24
3.5 Chirale Anionen und Kationen aus natürlichen Quellen	27
3.6 Anwendung ionischer Flüssigkeiten in der Biochemie.....	30
3.6.1 Nutzen von ionischen Flüssigkeiten in der Proteinfaltung	32
3.6.2 Antimikrobielle Wirkung ionischer Flüssigkeiten.....	34
4 Zielsetzung und Konzeption	39
5 Ergebnisse und Diskussion	41
5.1 Versuche zur Modifikation der chiralen Brønsted-Säure BINBAM	41
5.1.1 Synthese von BINBAM	41
5.1.2 Modifikation von BINBAM in 3,3'-Position.....	45
5.1.3 Versuche zum Aufbau eines perfluorierten BINBAM-Systems	53
5.2 Synthese chiraler Kationenvorstufen.....	56
5.2.1 Synthese chiraler, aminosäurebasierter Imidazolderivate.....	56
5.3 Synthese chiraler, aminosäurebasierter Anionenvorstufen.....	61

5.3.1	Synthese chiraler, aminosäurebasierter Imidazolderivate.....	61
5.4	Synthese ionischer Flüssigkeiten.....	68
5.4.1	Synthese imidazoliumbasierter ionischer Flüssigkeiten.....	68
5.4.2	Synthese chiraler, imidazoliumbasierter ionischer Flüssigkeiten.....	71
5.5	Anwendungen der chiralen Anionen und Kationen.....	80
5.5.1	Verwendung der aminosäurebasierten ionischen Flüssigkeiten als Additive in der Proteinfaltung.....	80
5.5.2	Verwendung der chiralen Anionen zur Steigerung der Aktivität antimikrobieller Peptide 84	
6	Ausblick.....	87
6.1	Modifizierte BINBAM-Derivate.....	87
6.2	Aminosäurebasierte ionische Flüssigkeiten.....	88
7	Experimentalteil.....	91
7.1	Allgemeine experimentelle Bedingungen.....	91
7.1.1	Lösungsmittel und Reagenzien.....	91
7.1.2	Chromatographische Methoden.....	91
7.1.2.1	Dünnschichtchromatographie (DC).....	91
7.1.2.2	Säulenchromatographie (SC).....	91
7.1.2.3	Ionenchromatographie (IC).....	91
7.1.2.4	Gaschromatographie mit massensensitivem Detektor (GC-MS).....	92
7.1.3	Analytische Methoden.....	92
7.1.3.1	Kernspinspektroskopie (NMR).....	92
7.1.3.2	Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR).....	92
7.1.3.3	Elektrospray-Ionisationsmassenspektrometrie (ESI-MS).....	92
7.1.3.4	Wassergehaltsbestimmung.....	93
7.1.3.5	Elementaranalyse (EA).....	93
7.1.3.6	Drehwertbestimmung.....	93
7.1.3.7	Röntgenstrukturanalyse (X-Ray).....	93
7.1.4	Sonstige Vorrichtungen, Apparate und Erklärungen.....	93
7.1.4.1	Schutzgastechnik.....	93
7.1.4.2	Rotationsverdampfer.....	94

7.1.4.3	Schmelzpunktbestimmung	94
7.2	Untersuchungen zur Darstellung BINOL-basierter Brønsted-Säuren	95
7.2.1	Synthese von BINBAM	95
7.2.1.1	(<i>R</i>)-2,2'-Bis- <i>O</i> -(<i>N,N</i> -dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin	95
7.2.1.2	(<i>R</i>)-2,2'-Bis- <i>S</i> -(<i>N,N</i> -dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin	96
7.2.1.3	(<i>R</i>)-1,1'-binaphthalin-2,2'-disulfonylchlorid	98
7.2.1.4	(<i>R</i>)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-sulfonimid·Et ₂ O ((<i>R</i>)-BINBAM).....	99
7.2.2	Modifikation von BINBAM in 3,3'-Position	101
7.2.2.1	(<i>R</i>)-3,3'-Dipinacolboran-BINBAM	101
7.2.2.2	2-(Trifluormethansulfonyl)oxy)naphthyl.....	103
7.2.2.3	(<i>R</i>)-2,2'-Di(trifluormethansulfonyl)oxy)binaphthyl.....	105
7.2.2.4	(<i>R</i>)-3,3'-bis(trifluoromethanesulfonyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalen	106
7.2.3	Synthese von perfluorierten BINBAM-Vorstufen.....	109
7.2.3.1	1,3,4,5,6,7,8-Heptafluor-2-naphthylhydrazin.....	109
7.2.3.2	1,2,3,4,5,6-Hexafluornaphthalen.....	110
7.3	Synthese chiraler Kationenvorstufen.....	112
7.3.1	Synthese chiraler aminosäurebasierter Imidazolderivate.....	112
7.3.1.1	(<i>S</i>)-2-(1-Imidazolyl)-propionsäuremethylester.....	112
7.3.1.2	(<i>S</i>)-2-(1-Imidazolyl)-3-methylbutansäuremethylester	113
7.3.1.3	(<i>S</i>)-2-(1-Imidazolyl)- 4-methylpentansäuremethylester	115
7.3.1.4	(<i>S</i>)-2-(1-Imidazolyl)- 3-phenylpropansäuremethylester	117
7.4	Synthese chiraler Anionenvorstufen.....	118
7.4.1	Synthese modifizierter chiraler Aminosäuren.....	118
7.4.1.1	(<i>S</i>)- Alaninmethylesterhydrochlorid.....	118
7.4.1.2	(<i>S</i>)- Valinmethylesterhydrochlorid	120
7.4.1.3	(<i>S</i>)- Leucinmethylesterhydrochlorid.....	121
7.4.1.4	(<i>N</i>)-Trifluormethansulfonyl-(<i>S</i>)-alaninmethylester	122
7.4.1.5	(<i>N</i>)-Trifluormethansulfonyl-(<i>S</i>)-valinmethylester	124
7.4.1.1	(<i>N</i>)-Trifluormethansulfonyl-(<i>S</i>)-leucinmethylester	125
7.4.1.2	(<i>N</i>)-Trifluormethansulfonyl-(<i>S</i>)-phenylalaninmethylester	127
7.4.1.3	(<i>N</i>)-Trifluormethansulfonyl-(<i>S</i>)-alanin.....	128
7.4.1.4	(<i>N</i>)-Trifluormethansulfonyl-(<i>S</i>)-valin.....	130

7.4.1.5	(<i>N</i>)-Trifluormethansulfonyl-(<i>S</i>)-leucin.....	131
7.4.1.6	(<i>N</i>)-Trifluormethansulfonyl-(<i>S</i>)-phenylalanin.....	132
7.5	Synthese ionischer Flüssigkeiten.....	134
7.5.1	Synthese klassischer ionischer Flüssigkeiten.....	134
7.5.1.1	1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid	134
7.5.1.2	1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid	135
7.5.1.3	1-Ethyl-3-methylimidazoliumhydroxid	136
7.5.2	Synthese funktionalisierter ionischer Flüssigkeiten	137
7.5.2.1	3-Butyl-1-methylimidazolium-(<i>S</i>)-(1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)- ((trifluormethyl)sulfonyl)amid	137
7.5.2.2	3-Butyl-1-methylimidazolium-(<i>S</i>)-(1-methoxy-3-methyl-1-oxo-butan-2-yl)- ((trifluormethyl)sulfonyl)amid	139
7.5.2.3	3-Butyl-1-methylimidazolium-(<i>S</i>)-(1-methoxy-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)- ((trifluormethyl)sulfonyl)amid	140
7.5.2.4	3-Butyl-1-methylimidazolium-(<i>S</i>)-(1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)- ((trifluormethyl)sulfonyl)amid	142
7.5.2.5	3-Ethyl-1-methylimidazolium-(<i>S</i>)-(1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)- ((trifluormethyl)sulfonyl)amid	144
7.5.2.6	3-Ethyl-1-methylimidazolium-(<i>S</i>)-(1-methoxy-3-methyl-1-oxo-butan-2-yl)- ((trifluormethyl)sulfonyl)amid	145
7.5.2.7	3-Ethyl-1-methylimidazolium-(<i>S</i>)-(1-methoxy-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)- ((trifluormethyl)sulfonyl)amid	146
7.5.2.8	3-Ethyl-1-methylimidazolium-(<i>S</i>)-(1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)- ((trifluormethyl)sulfonyl)amid	148
7.5.2.9	(<i>S</i>)-3-Butyl-1-(1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-1 <i>H</i> -imidazolium-bromid	149
7.5.2.10	(<i>S</i>)-3-Butyl-1-(1-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1 <i>H</i> - imidazoliumbromid	150
7.5.2.11	(<i>S</i>)-3-Butyl-1-(1-methoxy-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)-1 <i>H</i> - imidazoliumbromid	152
7.5.2.12	(<i>S</i>)-3-Butyl-1-(1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-1 <i>H</i> - imidazoliumbromid	153
7.5.2.13	(<i>S</i>)-3-Ethyl-1-(1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-1 <i>H</i> -imidazolium-bromid	154
7.5.2.14	(<i>S</i>)-3-Ethyl-1-(1-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1 <i>H</i> - imidazoliumbromid	155

7.5.2.15	(S)-3-Ethyl-1-(1-methoxy-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)-1H-imidazoliumbromid	157
7.5.2.16	(S)-3-Ethyl-1-(1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-1H-imidazoliumbromid	158
8	Anhang.....	161
8.1	Literaturverzeichnis	161
8.2	Abkürzungsverzeichnis.....	171
8.3	Eidesstattliche Erklärung	174
8.4	Zusammenfassung im Sinne der Promotionsordnung	175
8.5	Lebenslauf	176

1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Beiträge zur Derivatisierung des Katalysators (*R*)-BINBAM **1** und der Synthese und Anwendung aminosäurebasierter ionischer Flüssigkeiten geleistet. Der Fokus lag auf möglichst nachhaltigen Synthesewegen, sodass die Herstellung der Katalysatorderivate und ionischen Flüssigkeiten in Zukunft auch für die industrielle Nutzung sinnvoll wird.

1.1 Derivatisierung von BINBAM

(*R*)-BINBAM **1** sollte in der vorliegenden Arbeit in der Weise derivatisiert werden, dass zum einen dessen Stereoselektivität in der asymmetrischen Katalyse verbessert und zum anderen die Acidität des Katalysators gesteigert wird.

Synthese von BINBAM

Im Rahmen der Arbeiten wurde der literaturbekannte Syntheseweg für den unmodifizierten Katalysator reproduziert (siehe Abb. 1-1) [1–3]. Die Newman-Kwart-Umlagerung stellt dabei einen besonders herausfordernden Syntheseschritt dar (siehe Abb. 1-1, Schritt **b**). Alle anderen Syntheseschritte konnten in guten Ausbeuten und Reinheiten reproduziert werden.

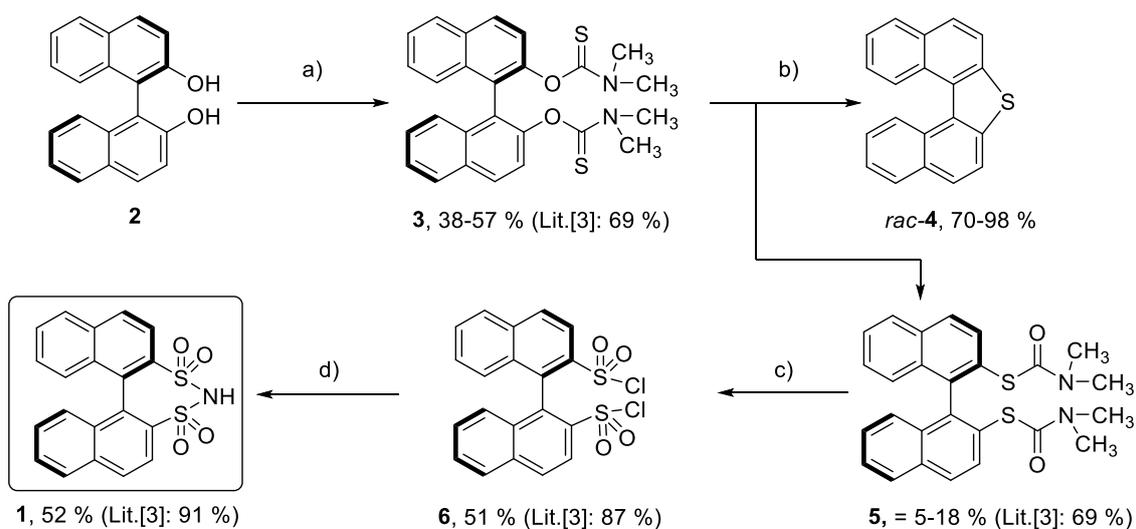


Abbildung 1-1: Literaturbekannte Syntheseroute für BINBAM **1** [3]. Bedingungen: **a)** NaH, 100 °C, 16 h, DMF **b)** Mikrowelle, Autoklav oder Sandbad, 200–275 °C, 20–40 min **c)** *N*-Chlorsuccinimid, 15 °C, 30 min, CH₃CN/HCl (aq) **d)** NH₃ (g), 0 °C, 2 h, Benzol.

Beiträge zur Synthese von 3,3'-Diaryl-BINBAM-Derivaten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Synthesewege getestet um Substituenten in 3,3'-Position des BINBAM-Katalysatorgerüst **1** einzuführen (siehe Abb. 1-2). Aufbauend auf eigenen Vorarbeiten wurde nicht erneut versucht den Katalysators in 3,3'-Position, wie von der Arbeitsgruppe Lee beschrieben, zu halogenieren (**7a, b**) [4, 5]. Stattdessen sollten unter anderem die analogen 3,3'-Diboronsäurederivate **8a-c** dargestellt werden, welche in metallorganischen Kreuzkupplungen nach Suzuki weiter umgesetzt werden sollten.

Durch *ortho*-Lithiierung des Katalysators konnte erfolgreich die Spezies **9** erhalten werden [4], welche dann weiter zu den Boronsäurederivaten **8a-c** umgesetzt werden sollte. Die Produkte **8a** und **8b** konnten nicht erfolgreich dargestellt werden. Angelehnt an eine Vorschrift von Hatano *et al.* zur Darstellung von 3,3'-Dipinacolboran-2,2'-disulfonsäureester gelang es das 3,3'-Bis-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-BINBAM **8c** erfolgreich zu synthetisieren [6].

Alternativ wurde ausgehend von **9** eine direkte Addition von Benzophenon getestet. 3,3'-Bis-(hydroxydiphenylmethyl)-BINBAM **10** konnte weder in ausreichender Menge noch Reinheit isoliert werden.

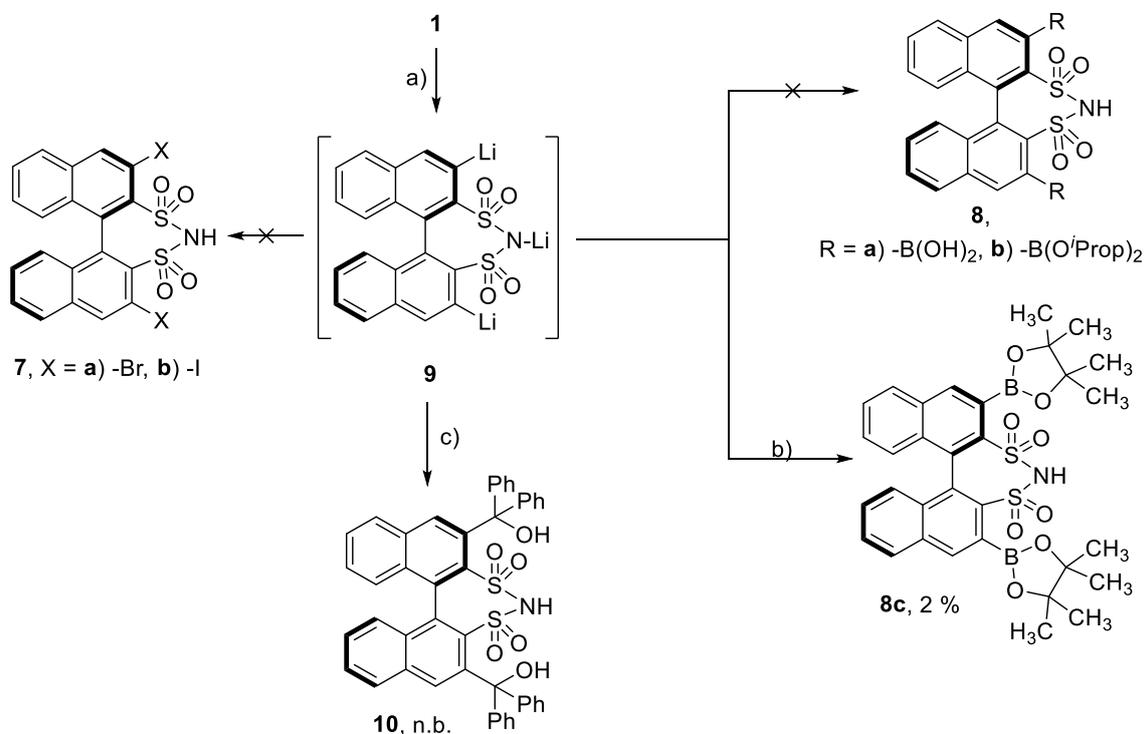


Abbildung 1-2: Getestete Synthesewege zur Darstellung von 3,3'-BINBAM-Derivaten **2**. Bedingungen: a) *n*-Butyllithium, -40 °C, 2.5 h, abs. THF [4] b) HB(Pin), -78 °C → RT, 12 h, THF c) (Ph)₂O, -78 °C → RT, 2 h, abs. THF.

Beiträge zur Synthese von 3,3'-Ditriflat-BINBAM-Derivaten

Es wurde (*R*)-BINOL **2** zu (*R*)-2,2'-Bis-((trifluormethansulfonyl)oxy)binaphthyl **11** umgesetzt. Durch eine Thia-Fries-Umlagerung von **11** wurde das (*R*)-3,3'-Bis-(trifluoromethanesulfonyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalen **12** und das Nebenprodukt **13** erhalten (siehe Abb. 1-3) [7].

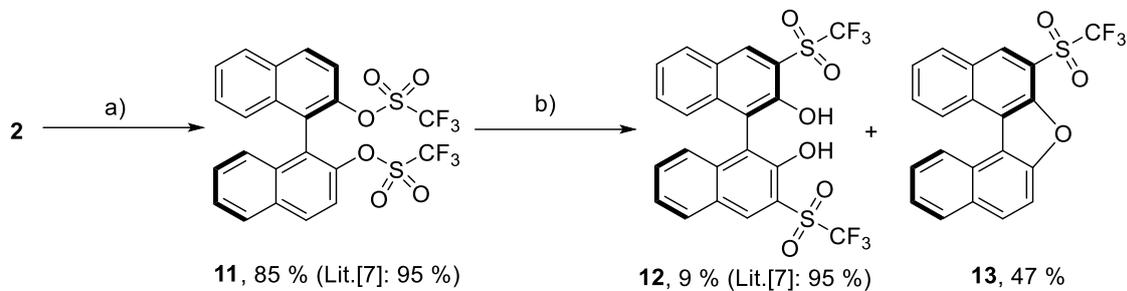


Abbildung 1-3: Darstellung von (*R*)-3,3'-Bis-(trifluoromethanesulfonyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalen **12** [7]. Bedingungen: **a)** $(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2\text{O}$, Pyridin, 0 °C, 21 h, CH_2Cl_2 **b)** *n*-BuLi, DIPA, -78 °C–RT, 3 h, THF.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten keine weiteren Untersuchungen zur Synthese eines (*R*)-3,3'-Bis-(trifluoromethanesulfonyl)-BINBAM durchgeführt werden.

Beiträge zur Synthese eines perfluorierten BINBAM-Derivats

Perfluorierte (*R*)-Binaphthalene sind nicht kommerziell erhältlich. Für die Synthese ein perfluoriertes BINBAM musste von Octafluoranaphthalen **14** ausgegangen werden. Nach einer Vorschrift der Arbeitsgruppe Piers sollte das perfluorierte Binaphthylrückgrat synthetisiert werden [8]. Octafluoranaphthalen **14** wurde zunächst in 1,3,4,5,6,7,8-Heptafluor-2-naphthylhydrazin **15** überführt und anschließend zu 1,2,3,4,5,6-Hexafluornaphthalen **16** umgesetzt werden (siehe Abb. 1-4). Die anschließende selektive Bromierung konnte nicht reproduziert werden (siehe Abb. 1-4, Schritt c). Im Rahmen dieser Arbeit konnte kein alternativer Zugang zu 1-Brom-3,4,5,6,7,8-hexafluornaphthalen **17** gefunden werden.

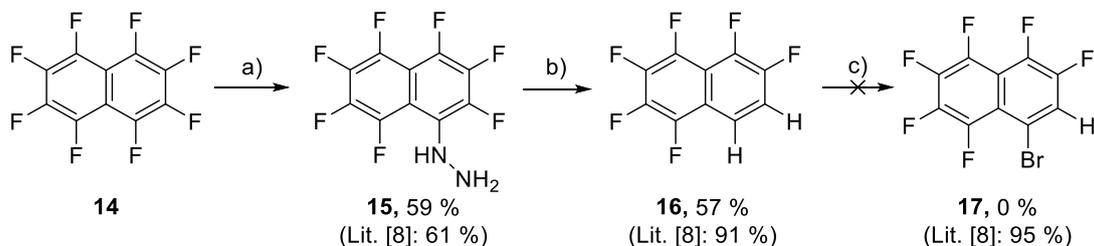


Abbildung 1-4: Erste Schritte zum Aufbau eines perfluoriertem BINBAM ausgehend von Octafluornaphthalen **14** [8]. Bedingungen: **a)** Hydrazin (aq), 95 °C, 4 h, EtOH **b)** Na, RT, 30 min, MeOH **c)** Br_2 , Fe oder Fe/FeBr₃, 0 °C–RT, 15–30 min.

Synthese klassischer und aminosäurebasierter ionischer Flüssigkeiten

Die ionischen Flüssigkeiten mit aminosäurebasierten Anionen **24a-d** und **25e-h** wurden durch Anionenmetathese bei klassischen ionischen Flüssigkeiten **26a-d** erhalten (siehe Abb. 1-6, Schritt **a-d**) [19, 20]. Für ionische Flüssigkeiten mit aminosäurebasierten Kation **27a-h** wurden die Imidazolderivate **19a-d** mit **28a-b** quaternisiert (siehe Abb. 1-6, Schritt **e** oder **f**). Es konnten die gewünschten Produkte **27a-h** in sehr guten Ausbeuten und hohen Reinheiten erhalten werden.

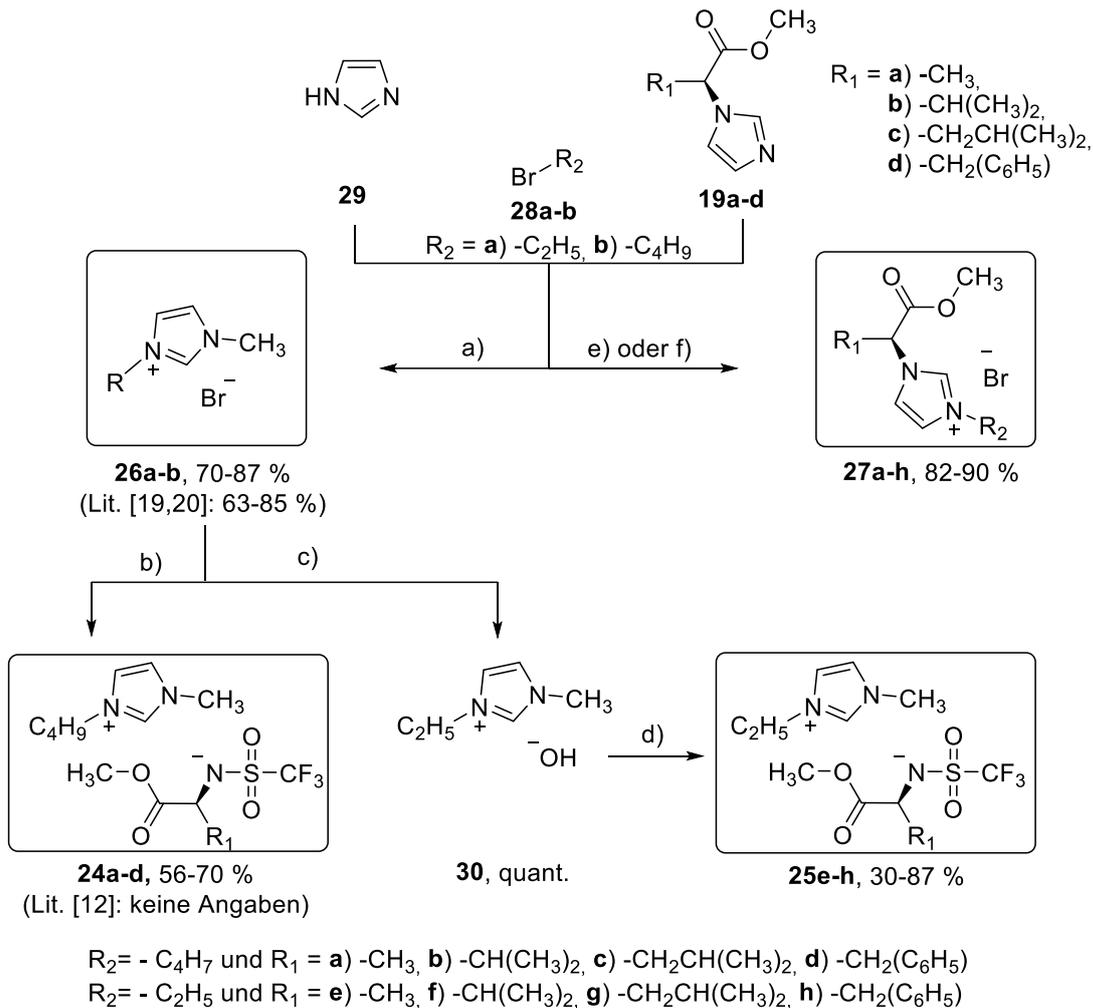


Abbildung 1-6: Synthese der ionischen Flüssigkeiten. Bedingungen: **a)** 70 °C, 4 h **b)** **20a-d**, NaH, RT, 24 h, CH₂Cl₂ **c)** Ionentauscher (Merck ion exchanger III), Reinstwasser **d)** **20a-d**, 0 °C → RT, 18 h, Reinstwasser **e)** 80 °C, 2–4 h, CH₃CN **f)** 80 °C, 2–4 h, lösungsmittelfrei.

In der vorliegenden Arbeit wurde zudem untersucht, inwieweit es möglich ist über die klassischen, atomökonomischen Synthesen neue, chirale, vollständig aminosäurebasierte ionische Flüssigkeiten **31a-h** darzustellen. Es wurden verschiedene Syntheseverfahren getestet, aber es konnten keine halogenidfreien bzw. einheitlich aufgebauten ionischen Flüssigkeiten erhalten werden (siehe Abb. 1-7, Seite 6)

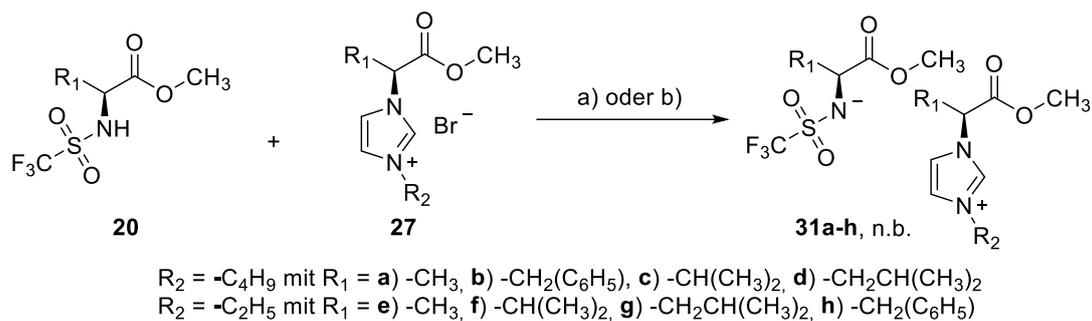


Abbildung 1-7: Getestete Synthesewege zu vollständig aminosäurebasierten, chiralen ionischen Flüssigkeiten. Bedingungen: **a)** NaH, 0 °C → RT, CH₂Cl₂ **b)** Ionentauscher (Merck ion exchanger III), RT, Reinstwasser.

1.3 Anwendung aminosäurebasierter ionischer Flüssigkeiten

Einige der neuen ionischen Flüssigkeiten und Anionenvorstufen konnten im Rahmen einer Kooperation in der oxidativen Peptidfaltung getestet werden [21]. Desweiteren wurde im Zeitraum dieser Arbeit von A. Szymura eine Diplomarbeit angefertigt, welche sich mit der antimikrobiellen Wirkung von ionischen Flüssigkeiten beschäftigt, dabei nutze sie unter anderem auch Kationen- und Anionenstrukturmotive dieser Arbeit [22].

Untersuchungen zur oxidativen Faltung von Conopeptiden

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis Imhof wurden verschiedene ionische Flüssigkeiten in der oxidativen Faltung von Conopeptiden getestet [21]. Auf der Grundlage von bereits vorhandenen Ergebnissen zur oxidativen Faltung des Conopeptids μ -SIIIA wurden verschiedene Anionen- und Kationenkombinationen ausgewählt [23] unter anderem die ionischen Flüssigkeiten mit aminosäurebasierten Anion **25a-c** und **24c** (siehe Abb. 1-6, Seite 5).

Als Modellpeptide dienten neben dem Conopeptid μ -SIIIA auch andere natürlich vorkommenden Conopeptide. Sie unterscheiden sich in der Kettenlänge, dem Cysteingehalt- und -muster, der Nettoladung und den physikalischen und chemischen Eigenschaften. Keine der getesteten ionischen Flüssigkeiten konnte bessere Ergebnisse erzielen als 1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat. Die Ergebnisse unterstützten die bisherige Annahme, dass das Acetatanion maßgeblich an der Bildung der nativ gefalteten Produkte beteiligt ist.

2 Einleitung

Mitte 2015 lebten bereits mehr als 7,3 Milliarden Menschen auf der Erde [24]. Die stetig wachsende Weltbevölkerung übt einen enormen Druck auf die zur Verfügung stehenden Ressourcen und Kapazitäten unseres Planeten aus. Um den derzeitigen Lebensstandard in den Industrieländern zu erhalten und die Lebensqualität in den Schwellen- und Entwicklungsländern zu verbessern muss der verantwortungsvolle Umgang mit Ressourcen sichergestellt werden. Erdöl ist eine dieser wichtigen Ressourcen. Es stellt auch heute noch den Hauptanteil im verwendeten Rohstoffmix der chemischen Industrie dar (siehe Abb. 2-1) [25].

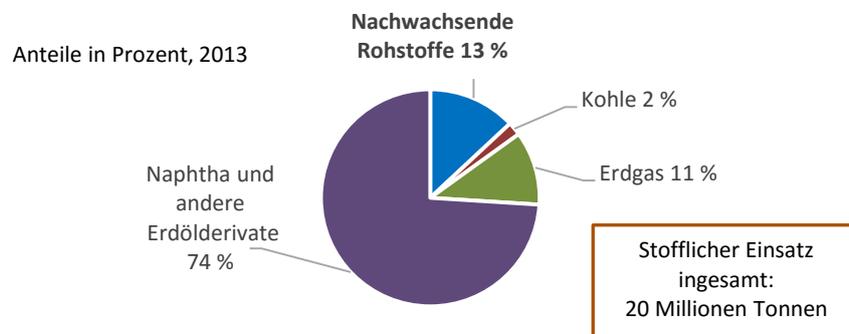


Abbildung 2-1: Rohstoffbasis der organischen Chemie in Deutschland, 2013. [25]

Die Erdölvorräte sind endlich und es besteht dringender Bedarf an neuen, nachhaltigeren Konzepten und Lösungen. Forschung und Entwicklung stellen die dafür notwendige Basis für Innovationen dieser Art dar. Die Kombination neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse mit einer innovativen ökonomischen Strategie ist eine Möglichkeit gezielten Umwelt- und Gesundheitsschutz zu betreiben. Nachhaltige Chemie ist dabei die Zukunftsperspektive der Chemie- und Pharmaziebranche.

Zum einen muss die Nutzung erneuerbarer Ressourcen ermöglicht bzw. verbessert werden. Die Vorsyntheseleistung der Natur kann dabei genutzt werden um komplexe Strukturen gezielter und schneller aufzubauen [26]. Zum anderen können viele Prozesse noch optimiert werden. Eine wichtige Kenngröße für die Effizienz eines Produktionsprozesses stellt der E(nvironmental)-Faktor (kg Abfall/ kg Produkt) dar [27]. Er ist ein Maß für die Masseneffizienz und somit auch für die Umweltverträglichkeit. Um den E-Faktor zu ermitteln, stellt man die chemische Produktausbeute allen entstehenden Abfällen im Herstellungsprozess gegenüber. Die einzige Ausnahme stellt Wasser dar, es wird nicht in der Menge der Abfälle berücksichtigt. Wasser wird nicht berücksichtigt, da

sonst in den meisten Prozessen extrem hohe E-Faktoren entstehen würden, welche keine aussagekräftigen Vergleiche mehr zu lassen würden. Je höher der E-Faktor, desto mehr Abfall und folglich negativer der Umwelteinfluss des Prozesses. Im Idealfall ist der E-Faktor null [27]. Im Folgenden sind einige Produktgruppen der chemischen Industrie und ihre E-Faktoren aufgeführt (siehe Tab. 2-1) [28].

Tabelle 2-1: Umweltverträglichkeit bemessen nach dem E-Faktor [27,28].

Industrie	Produktion [t/a]	E-Faktor: [kg (Abfall)/ kg (Produkt)]
Erdölraffination	$10^6 - 10^8$	~ 0.1
Grundchemikalien	$10^4 - 10^6$	< 1–5
Feinchemikalien	$10^2 - 10^4$	5 – 50
Pharmazeutika	$10^0 - 10^3$	25–100

Pharmazeutika weisen aufgrund ihre aufwendigen, vielschrittigen Synthesen und Aufreinigungsprozesse bisher die schlechtesten E-Faktoren auf. Es wird deutlich, dass für nachhaltige und effiziente Wirkstoffsynthesen immer noch ein großer Bedarf an neuartigen Strukturmotiven besteht. Um auch eine industrielle Nutzung zu ermöglichen werden unkomplizierte Synthesewege und nachhaltige Rohstoffe als Ausgangsmaterialien gesucht. Aminosäuren stellen einen idealen Ausgangspunkt für diese Aufgabe dar. Sie sind leicht zugänglich, kostengünstig und sind bereits chiral. Zudem ist es für die Synthese biologisch aktiver und pharmazeutischer Wirkstoffe sinnvoll nicht-toxische Reagenzien, Katalysatoren und Lösungsmittel zu verwenden. In den letzten Jahren konnten besonders chirale, hochacide Brønsted-Säure-Katalysatoren und chirale ionische Flüssigkeiten ihr hohes Potenzial unter Beweis stellen. Sie zeichnen sich durch ihre vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten aus, zum Beispiel im Bereich der selektiven und effizienten Wirkstoffsynthese und –modifikation [29–31].

3 Kenntnisstand

3.1 Green Chemistry

Das Konzept „Green Chemistry“, wie man es heute kennt, gibt es seit Beginn des Jahres 1990 [32]. Man hat es sich zur Aufgabe gemacht, bereits auf molekularer Ebene zur Nachhaltigkeit beizutragen. Green Chemistry ist definiert als die Entwicklung chemischer Prozesse und Produkte, bei denen der Anteil gefährlicher Substanzen reduziert oder eliminiert wird. Das Konzept machte es möglich, dass chemische Innovationen in Einklang mit ökologischen und ökonomischen Zielen gebracht werden können. Dies hat auch starken Einfluss weit über die Grenzen der Forschungslaboratorien hinaus [33–36]. In Zeiten wachsender Bevölkerung und knapper werdender Ressourcen interessieren sich Industrie, Politik und Öffentlichkeit zunehmend für eine profitable und nachhaltigere Wirtschaft. Die Rahmenbedingungen der Green Chemistry werden durch die 12 Prinzipien definiert (siehe Abb. 3-1). Diese Design-Regeln dienen als Richtlinien für moderene, durchdachte und systematische Konzeption von nachhaltigen Prozessen und Produkten [36].

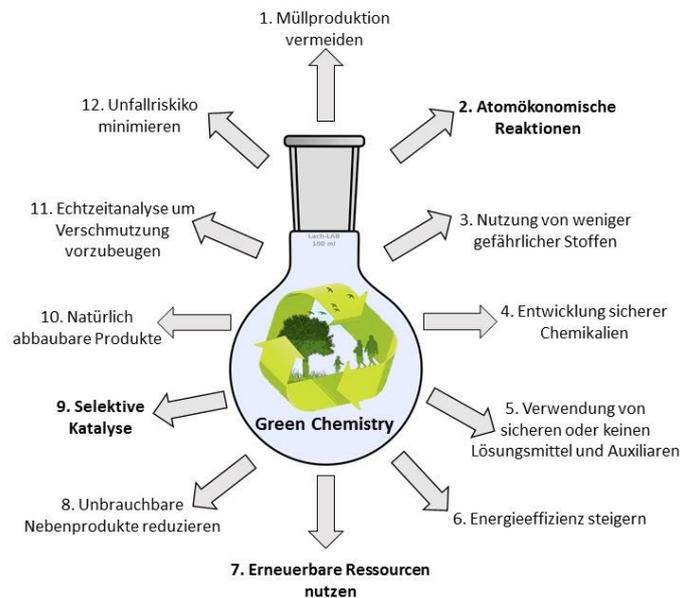


Abbildung 3-1: Die 12 Prinzipien der Green Chemistry [33, 37].

Es fällt auf, dass die 12 Prinzipien stark miteinander verzahnt sind. So geht zum Beispiel eine selektiv katalysierte Reaktion mit der Reduktion unbrauchbarer Nebenprodukte

und damit auch einer geringeren Müllproduktion einher. Die Prinzipien der Green Chemistry betreffen immer alle Stadien des chemischen Lebenszyklus mit dem Ziel die geringste Gefahr und höchste Nachhaltigkeit zu erreichen [36].

3.2 Katalyse

Katalyse ist ein fundamentaler Bestandteil der industriellen Synthesechemie. Bei über 90 % aller Prozesse kommen heutzutage Katalystoren zum Einsatz, welche die jeweiligen Synthesen erst (wirtschaftlich) ermöglichen [38, 39]. Die Entwicklung und Anwendung neuer Katalysatoren und katalytischer Systeme dient schon lange dazu, die Effizienz, Ausbeute und Selektivität zu steigern. Diese Themen erscheinen zunächst rein wirtschaftlich, erfüllen jedoch gleichzeitig auch zahlreiche Ziele der Green Chemistry. Einen Prozess nachhaltig und effizient zu gestalten, beginnt bereits bei der Synthese und Auswahl des Katalysators [40]. Die Wahl und Entwicklung eines geeigneten katalytischen Systems hängt immer von den Eigenschaften der zur Verfügung stehenden Substrate und gewünschten Produkte ab. Wohingegen früher die Suche nach einem geeigneten Katalysator im Wesentlichen der menschlichen Intuition geschuldet war, liegen heute viel mehr Informationen zu den zugrundeliegenden Mechanismen vor, die ein gezieltes Katalysatordesign ermöglichen [39]. Die Prinzipien der Green Chemistry können als Designregeln angesehen werden, welche bereits bei der Katalysatorsynthese genutzt werden sollten. Eine umsichtige Synthesepanung und das molekulare Design leisten dann bereits den ersten Beitrag zu einem nachhaltigeren Gesamtprozess.

3.2.1 Klassifizierung von Katalysatoren

Durch die Vielzahl an Katalysatoren gibt es auch eine Vielzahl an Möglichkeiten, diese zu klassifizieren. Die Einteilung kann zum Beispiel über den Aufbau des Katalysators, den Aggregatzustand, die stoffliche Zusammensetzung oder deren Einsatzgebiete erfolgen. Am gebräuchlichsten ist die Einteilung nach den vorliegenden Aggregatzuständen während der katalysierten Reaktion (siehe Abb. 3-2, Seite 11) [41, 42].

Durch diese Systematisierung erhält man zunächst zwei Hauptgruppen, die homogene und heterogene Katalysatoren. Neben den Hauptgruppen gibt es noch Katalysatoren, welche sich nicht eindeutig einer dieser Gruppen zu ordnen lassen und somit eine Sonderstellung einnehmen. Dazu gehören zum Beispiel homogene Katalysatoren, welche an Oberflächen immobilisiert sind, Phasentransferkatalysatoren und Biokatalysatoren (Enzyme) [41, 42].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde sich ausschließlich mit der Entwicklung homogener Reaktionssysteme beschäftigt, sodass im Folgenden auf die relevanten Bereiche der homogenen Katalyse genauer eingegangen wird.

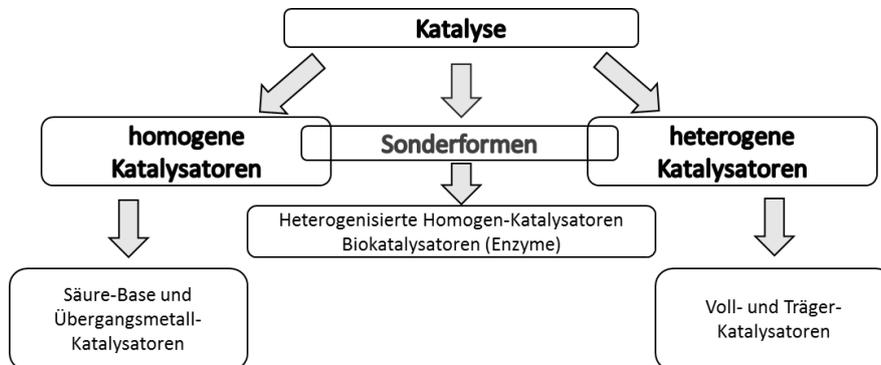


Abbildung 3-2: Klassifizierung von Katalysatoren anhand ihres Aggregatzustands [41, 42].

3.2.2 Organokatalyse als Teilbereich der homogene Katalyse

Die Ansprüche an einen erfolgreichen Katalysator sind heutzutage sehr hoch. Neben Effizienz- und Selektivitätssteigerung sollen sie zudem gut recycelbar und nicht toxisch sein. Die Natur zeigt uns durch Enzyme, wie all diese Ziele realisiert werden können. Durch die Aufklärung katalytischer Strategien und charakteristische Merkmale vieler Enzyme wurde der Grundstein für das Gebiet der biomimetischen Chemie gelegt [43].

Eine zentrale Rolle spielen hierbei Organokatalysatoren. Organokatalysatoren sind kleine, rein organische Moleküle, welche in ihrer Funktionsweise Analogien zu metallfreien Enzymen aufweisen. Sie nutzen die identischen Bindungsmechanismen, wie sie auch in den aktiven Zentren von Enzymen zu finden sind [44]. Wie im Enzym wird dabei der Übergangszustand stabilisiert und durch zusätzliche Strukturveränderungen können gleichzeitig die Bindungsenergien abgesenkt werden. Beides erleichtert den Reaktionsablauf. Bei Enzymen bezeichnet man diesen Vorgang auch als *induced fit* [45]. Bei der Gestaltung von Organokatalysatoren wird das Enzym auf seine kleinste, funktionelle und aktive Einheit reduziert. Dies bietet viele Vorteile gegenüber der Verwendung von natürlich vorkommenden Enzymen. Die gezielte Synthese von Organokatalysatoren ermöglicht es, einen gewissen Einfluss auf das molekulare Design zu nehmen. Es ist somit möglich, die Eigenschaften gezielt zu verändern, wie zum Beispiel die Möglichkeit, mit einem chiralen Katalysator immer beide Enantiomere herzustellen [44, 46]. Außerdem sind die Synthesewege aufgrund des einfacheren Aufbaus kürzer und einfacher. Der vollsynthetische Aufbau von Enzymen ist immer noch eine Herausforderung für die Wissenschaft. Desweiteren spricht für Organokatalysatoren, dass sie im Gegensatz zu

3.2.3 Brønsted-Säure-Katalysatoren

Wichtige Vertreter der homogenen Organokatalysatoren sind Brønsted-Säuren. Bei der Brønsted-Säure-Katalyse wird das Substrat durch nicht-kovalente Wechselwirkungen mit dem Katalysator aktiviert. Die katalytisch aktive Spezies sind dabei Protonen, die der Katalysator zur Verfügung stellt. Hierbei werden ausgehend vom Katalysator Wasserstoff-Brückenbindungen (schwache Brønsted-Säuren) zum Substrat aufgebaut oder auch das Substrat durch den Katalysator protoniert (starke Brønsted-Säuren). Welche Wechselwirkungen stattfinden, hängt von der gewählten Katalysator-Substrat-Kombination ab [51]. Die Stärke der Wechselwirkungen ermöglicht ebenfalls eine Einteilung in die Bereiche: allgemeine und spezifische Brønsted-Säure-Katalyse (siehe Abb. 3-4) [52].

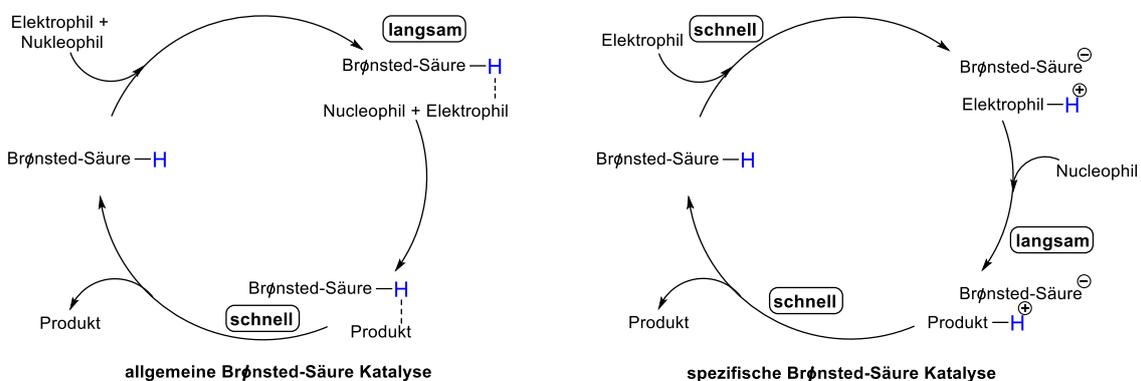


Abbildung 3-4: Allgemeine Darstellung der Katalysezyklen der allgemeinen und spezifischen Brønsted-Säure-Katalyse [52].

Der grundlegende Unterschied liegt im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Bei einer allgemeinen Brønsted-Säure-Katalyse liegt eine schwache Säure vor. Durch die geringe Dissoziation des Katalysators bewirkt eine Steigerung der Katalysatormenge auch einen Anstieg des Umsatzes. Der Katalysator tritt in direkte Wechselwirkung mit dem Substrat während der Protonenübertragung, sodass der pH-Wert der Lösung sowie das Lösungsmittel nur eine untergeordnete Rolle spielen [53]. Im Fall der spezifischen Brønsted-Säure-Katalyse ist die Brønsted-Säure so acide, dass sie im Lösungsmittel vollständig deprotoniert vorliegt. Dies führt dazu, dass das protonierte und positiv geladene Lösungsmittel die spezifische Säure darstellt. Das Substrat wird, infolge des vorgelagerten Gleichgewichts, nicht durch den eigentlichen Katalysator protoniert sondern durch das Lösungsmittel. Dies führt dazu, dass der pH-Wert einen Einfluss auf die Kinetik der katalysierten Reaktion hat. Das vorliegende Katalysatoranion fungiert als Gegenion für das protonierte Substrat [50]. Brønsted-Säure-Organokatalysatoren haben einen festen

Platz in der asymmetrischen Katalyse erlangt. Der Katalysator muss während der Reaktion einen dirigierenden Einfluss auf die Substrate haben. Dies ist dadurch realisierbar, dass der Katalysator selbst irgendeine Art der Chiralität aufweist und zudem über einen ausreichenden sterischen Anspruch verfügt [54].

3.2.4 Hochacide Brønsted-Säure-Katalysatoren auf BINOL-Basis

Es gibt eine Vielzahl von chiralen Brønsted-Säure-Katalysatoren, welche in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt werden können. In diesem Kapitel wird ausschließlich auf BINOL-basierte Katalysatoren eingegangen. Die Stereoinformation dieser Katalysatoren liegt in Form der axialen Chiralität des BINOL-Rückgrats vor.

Struktur motive für hochacide Brønsted-Säure-Katalysatoren auf BINOL-Basis

Akiyama *et al.* und Uraguchi *et al.* beschrieben im Jahr 2004 erstmalig BINOL-basierte Brønsted-Säure-Katalysatoren **32**. Es handelte sich um Phosphorsäurediester des BINOL (siehe Abb. 3-5). Im Vergleich zu späteren Katalysatorgenerationen **33** wiesen die ersten BINOL-Phosphate **32** nur geringe Aciditäten auf, sodass sie lediglich basische Elektrophile aktivieren konnten [55, 56]. Die ursprünglichen BINOL-Phosphate **32** wurden daraufhin modifiziert. Dies ermöglichte es, ein größeres Substratspektrum effizient und asymmetrisch umzusetzen.

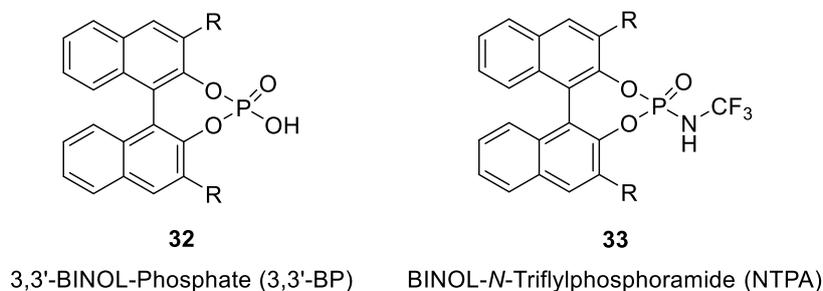


Abbildung 3-5: Strukturvergleich der BINOL-Phosphat-Generationen [55, 56].

An diesem Beispiel können für alle BINOL-basierten Brønsted-Säure-Katalysatoren zwei Hauptaspekte für die Modifikation herausgearbeitet werden. Zum einen kann der Katalysator hinsichtlich seiner Acidität moduliert werden. Es ist möglich durch geeignete Aciditäten gezielt ausgewählte Substrate zu aktivieren. Dies eröffnet den Zugang zu einem breiten Spektrum, besonders im Bereich der schwach basischen Substrate. Es können aber auch unreaktive C-H-Bindungen aktiviert werden. Hierfür sind hochacide Brønsted-Säure-Katalysatoren zur Aktivierung nötig. Eine Möglichkeit hochaciden

Brønsted-Säuren zu synthetisieren ist ausgehend von den mäßig aciden, organischen Säuren, an deren Grundgerüst oder der aciden funktionellen Gruppe elektronenziehende Gruppen eingeführt werden [57]. Dieses Konzept wurde von der Arbeitsgruppe Yagupolskii das erste Mal beschrieben und zeigt gute bis sehr gute Aciditätssteigerungen (siehe Abb. 3-6) [58, 59].

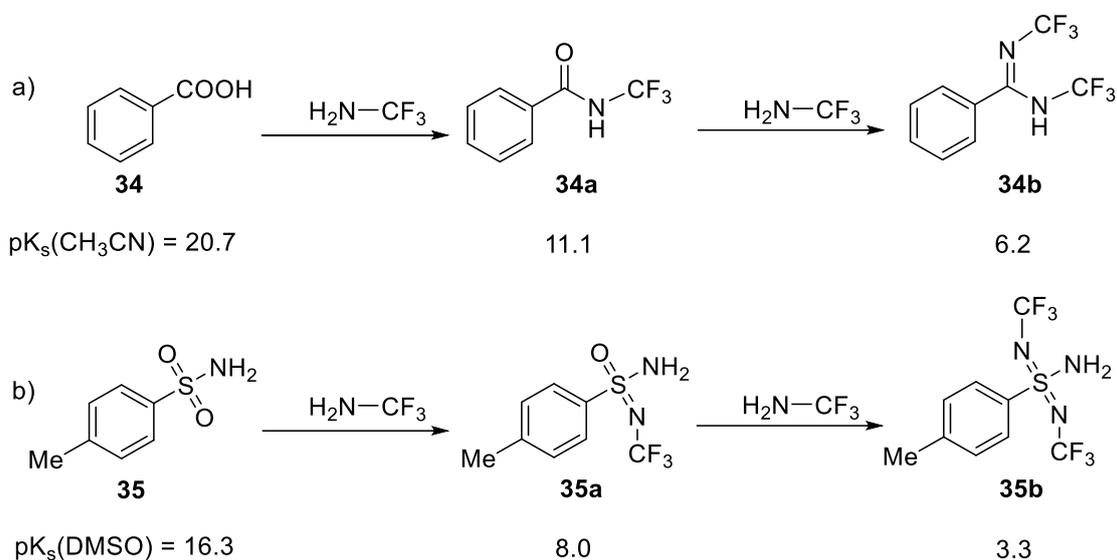


Abbildung 3-6: Effekt von elektronenziehenden Gruppen auf den pK_s -Wert [58, 59].

Die zweite Möglichkeit ist den räumlichen Aufbau des Katalysators zu verändern, so dass dieser einen Einfluss auf die Stereoselektivität hat. Das BINOL-Rückgrat ist in den meisten Fällen nicht ausreichend um die Reaktion stereoselektiv zu kontrollieren. Um den sterischen Anspruch BINOL-basierter Brønsted-Säure-Katalysatoren für eine asymmetrische Reaktionsführung zu nutzen, muss der Charakter dieser hochaciden Brønsted-Säuren berücksichtigt werden. Hochacide Brønsted-Säuren dissoziieren vollständig und unterliegen somit dem Konzept der spezifischen Brønsted-Säure-Katalyse. Es liegt somit ein protoniertes Lösungsmittel vor, welches keine Stereoinformation beinhaltet und somit auch keinen stereoselektiven Protonentransfer ermöglicht. Deshalb muss sichergestellt werden, dass das Brønsted-Säure-Anion als dirigierender „Ligand“ agiert. Nur so kann das Substrat in einem sterisch kontrollierten Übergangszustand protoniert werden [60]. Es hat sich gezeigt, dass unter anderem die Einführung von 3,3'-Substituenten eine mögliche Modifikation des BINOL-Rückgrats darstellt. Der sterische Anspruch des Systems wird soweit erhöht, dass eine enantioselektive Katalyse erfolgen kann [60, 61].

Andere hochacide Brønsted-Säure-Katalysatoren wurden nach dem Vorbild der Phosphorsäurediester **32** und **33** hergestellt und entsprechend modifiziert.

Abbildung 3-7 zeigt eine Übersicht ausgewählter BINOL-basierter Katalysatoren und deren Aciditätsbereiche [57, 62].

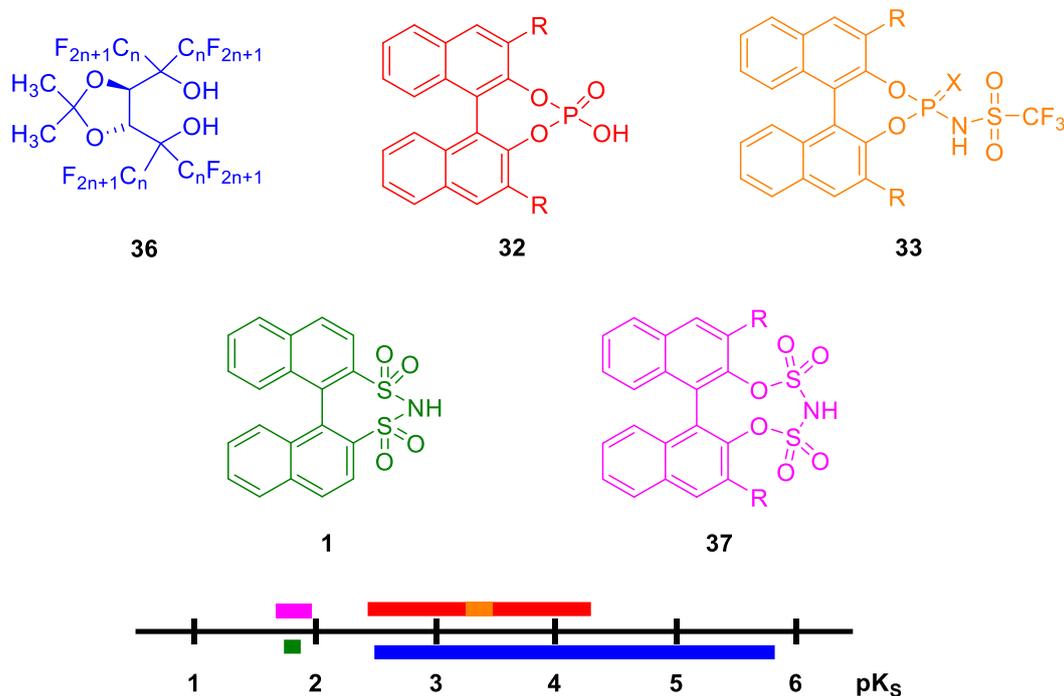


Abbildung 3-7: Strukturformeln und pK_s -Werte verschiedener hochacider, chiraler Brønsted-Säure-Katalysatoren in DMSO [62].

TRIP – ein Beispiel für eine enantioselektiven, hochreaktive Brønsted-Säure

Einer der bekanntesten Vertreter der enantioselektiven und hochreaktiven Brønsted-Säure-Katalysatoren ist das von der Arbeitsgruppe List entwickelte TRIP **38** (siehe Abb. 3-8) [61].

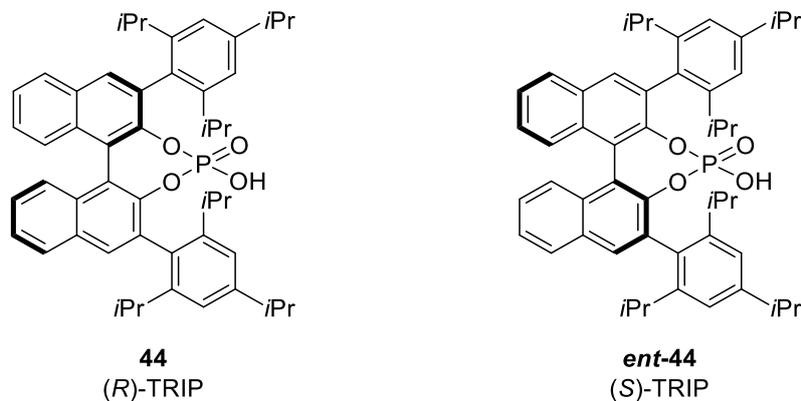


Abbildung 3-8: Strukturformeln der Enantiomere von TRIP **38** [61].

Hierbei handelte es sich um einen bifunktionellen Katalysator, welcher in der Lage ist gleichzeitig elektrophile und nucleophile Reaktionskomponenten zu aktivieren. Dies wird ermöglicht durch einen Lewis-basischen Phosphorylrest in direkter Nachbarschaft zu einem aciden Proton. Aus der Kombination des chiralen Katalysatorgrundgerüst mit den großen Substituenten in 3,3'-Position konnten erstmals Enantiomerenüberschüsse bei der Produktbildung erzielt werden. TRIP **38** erwies sich in diversen asymmetrischen Reaktionen als geeigneter Katalysator mit hohen Ausbeuten und guten Enantiomerenverhältnissen bei Katalysatorbelastungen von 1 bis 20 mol%. Zum getesteten Reaktionsspektrum gehörten unter anderem Transferhydrierungen, Friedel-Crafts- und analoge Reaktionen als auch Aza-Diels-Alder-Umsetzungen [61].

Es fällt auf, dass die Verwendung von TRIP **38** in den getesteten Reaktionen nur eine begrenzte Substratauswahl zulässt, besonders in Bereich der unreaktiven C-H-Bindungen. Als Grund dafür kann die nicht ausreichende Acidität angeführt werden. Weitere präparativ wertvolle Reaktionen und Substrate können nur zugänglich gemacht werden, wenn die Acidität des vorhandenen Systems weiter gesteigert oder eine aciderer Katalysatoralternative genutzt wird.

BINBAM – ein vielversprechender Brønsted-Säure-Organokatalysator

Eine solche Alternative stellt das erste und einfachste BINOL-Bis(sulfonyl)imid **1** (BINBAM) dar (siehe Abb. 3-9) [1, 2].

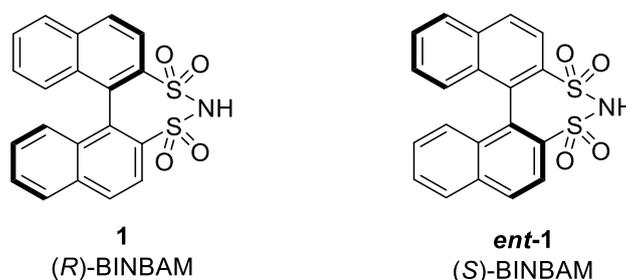


Abbildung 3-9: Strukturformeln der Enantiomere von BINBAM **1** [1–3].

Es ist im Gegensatz zu seinen Phosphat-Analoga (**32** und **33**) deutlich acider und somit in der Lage auch unreaktivere Substrate zu aktivieren [62]. Ebenso wie TRIP **38** wurde BINBAM **1** bereits als Katalysator in verschiedenen Reaktionen getestet und zeigt hervorragende Umsätze und Ausbeuten (zum Beispiel bei der Hydroarylierung von *p*-Kresol mit Styrol [3]). Jedoch zeigt BINBAM **1** in keiner der getesteten Reaktionen enantioselektives Verhalten [1, 3, 61]. Die Arbeitsgruppen List und Lee stellten BINBAM-Deri-

vate mit 3,3'-Substituenten dar. Eines der BINBAM-Derivate ist analog zu TRIP **38** aufgebaut und besitzt 3,3'-Bis(trifluormethyl)phenyl-Substituenten in 3,3'-Position (siehe Abb. 3-10) [2, 4].

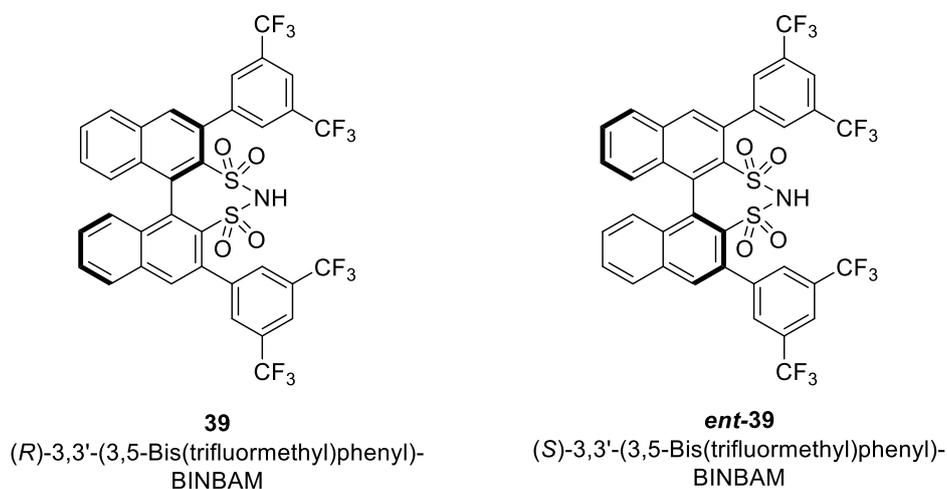


Abbildung 3-10: Strukturformeln der Enantiomere von 3,3'-Bis(trifluormethyl)phenyl-BINBAM **48** [2].

Das modifizierte 3,3'-Bis(trifluormethyl)phenyl-BINBAM **48** zeigte als Katalysator enantioselektives Verhalten in verschiedenen Reaktionen [2, 63]. In Abbildung 3-11 sind beispielhaft zwei allgemeine Reaktionsschemen aufgezeigt, in denen BINBAM **1** in seiner modifizierten Form **48** sehr gute Resultate in der Katalyse erbrachte [2, 63].

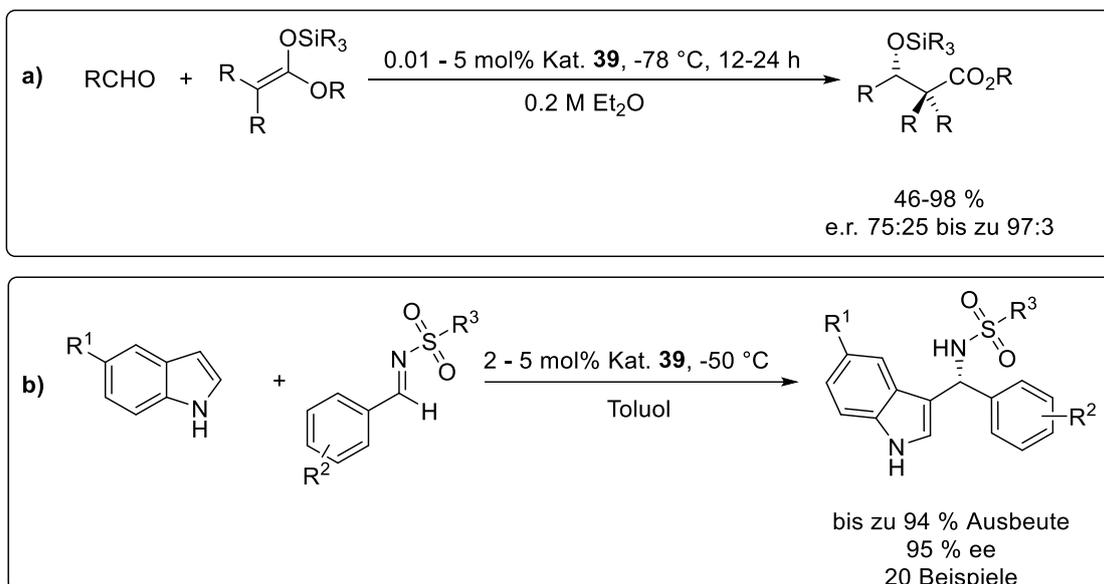


Abbildung 3-11: Allgemeine Reaktionsschemen zweier Beispielreaktionen: a) Mukaiyama-Aldol-Reaktion [2], b) Friedel-Crafts-Alkylierung von Indolen mit Iminen [63]. Beide Reaktionen wurden durch 3,3'-Bis(trifluormethyl)phenyl-BINBAM **39** katalysiert.

Zugang zu 3,3'-substituierten BINBAM-Derivaten

Es gibt diverse Synthesestrategien, um BINOL-basierte Brønsted-Säure-Organokatalysatoren mit 3,3'-Substituenten darzustellen. Zum einen kann die Einführung der Substituenten vor der Synthese der funktionellen Katalysatoreinheit erfolgen („frühe“ Substitution). Zum anderen kann zunächst das Katalysatorgrundgerüst aufgebaut werden und im Anschluss wird in 3,3'-Position substituiert („späte“ Substitution). Am Beispiel des in dieser Arbeit untersuchten BINBAM-Katalysators **1** sollen kurz die Vor- und Nachteile der beiden Synthesewege aufgezeigt werden.

Zu Beginn war die „frühe“ 3,3'-Substitution der bevorzugte Syntheseweg. Hierbei wird als Ausgangsmaterial (*R*)-BINOL **2** genutzt und zunächst dessen Hydroxyfunktionen methyliert. Das geschützte (*R*)-BINOL **40** kann nach einer selektiven *ortho*-Lithiierung mit einem Bromierungs- oder Borierungsreagenz umgesetzt werden (siehe Abb. 3-12) [52]. Es wird (*R*)-3,3'-Dibrom-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthyl **41** oder (*R*)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthyl-3,3'-diylidiboronsäure **42** erhalten.

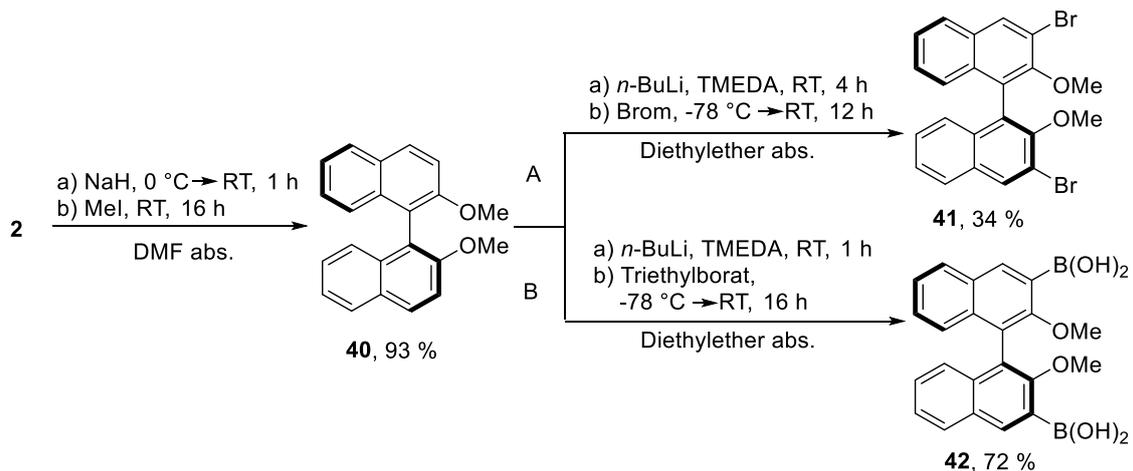


Abbildung 3-12: Syntheseroute zur Darstellung von **A**) (*R*)-3,3'-Dibrom-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthyl **41** und **B**) (*R*)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthyl-3,3'-diylidiboronsäure **42** [52].

Beide Derivate können in Suzuki-Kupplungsreaktionen weiter umgesetzt werden (siehe Abb. 3-13, Seite 20) [52]. Es werden die 3,3'-Diaryl-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthyl **43a-e** erhalten, welche nach der Entschützung der Hydroxyfunktionen, zum Beispiel zu 3,3'-BINBAM-Derivaten **45** umgesetzt werden können [2].

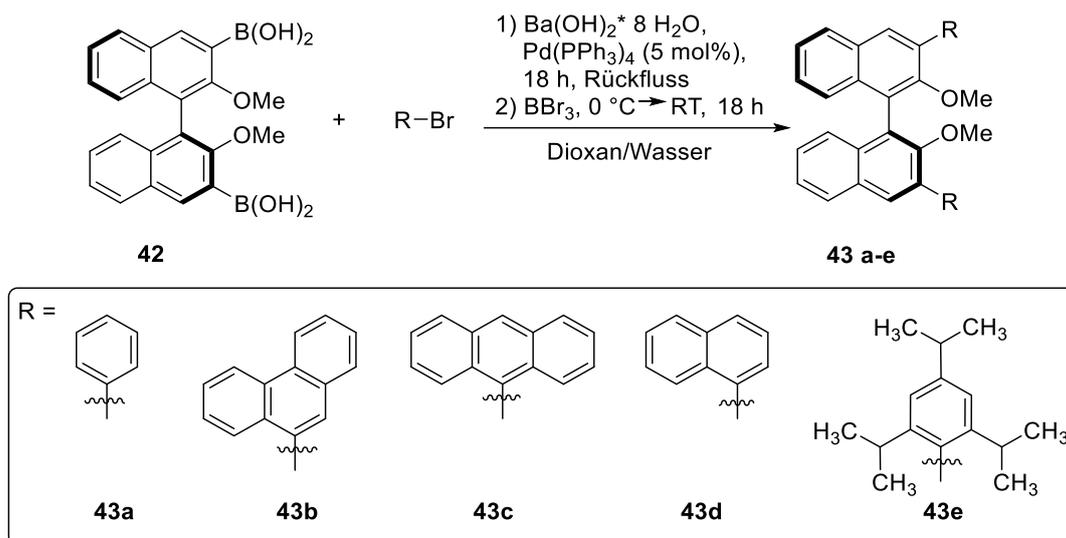


Abbildung 3-13: Syntheseroute zur Darstellung aromatischer (*R*)-3,3'-Diaryl-BINOL-Methylester **43a-e** ausgehend von (*R*)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthyl-3,3'-diyl diboronsäure **42** [52].

Bis zum fertigen, modifizierten (*R*)-BINBAM **45** sind es nach Einführung der 3,3'-Substituenten nochmals mindestens vier Reaktionsschritte (siehe Abb. 3-14) [1, 2].

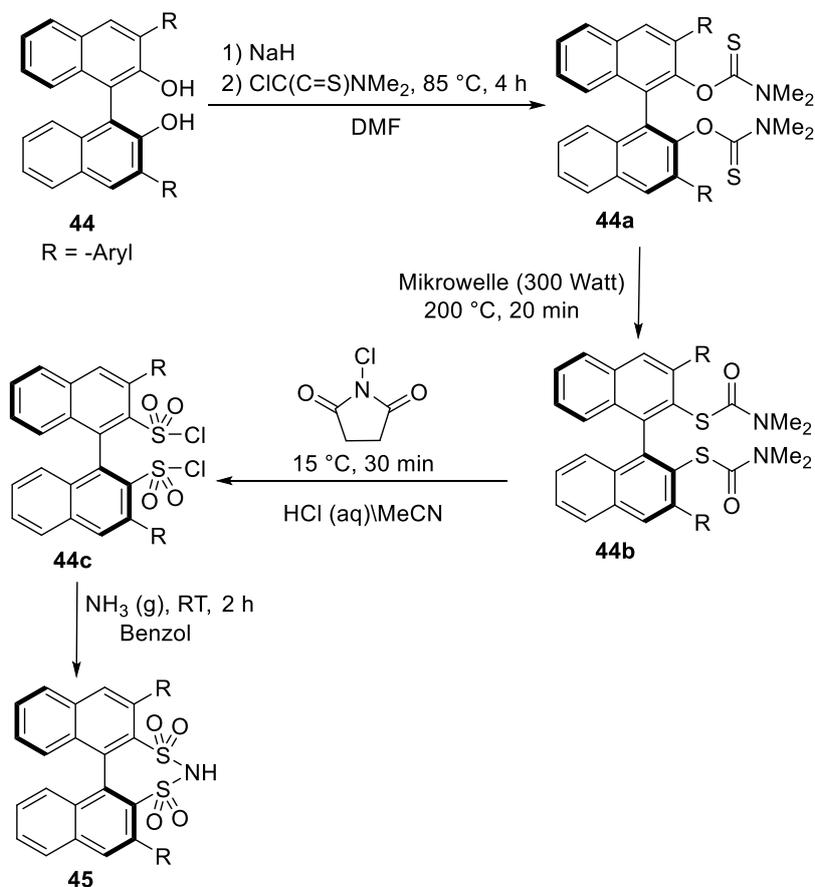


Abbildung 3-14: Mögliche Synthese von (*R*)-3,3'-Diaryl-BINBAM-Derivaten **45** ausgehend von (*R*)-3,3'-Diaryl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol **44** [1, 2].

Die 3,3'-Substitution von (*R*)-BINOL **2** ist eine etablierte Synthesemethode, dies ist vorteilhaft für eine effiziente Synthese der substituierten Vorstufen. Die Eigenschaften des substituierten (*R*)-BINOL **44** können sich, abhängig von den Substituenten, jedoch deutlich unterscheiden. Als Folge dessen müssen die Reaktionsbedingungen zum Aufbau der Sulfon-imideinheit immer wieder optimiert bzw. angepasst werden. Bereits die Synthese des unsubstituierten Katalysators stellt eine Herausforderung dar, da besonders der Schritt der Newman-Kwart-Umlagerung nur geringe Änderungen der Reaktionsbedingungen zulässt. Die Herstellung des unsubstituierten Katalysators konnte in den vergangenen Jahren soweit optimiert werden, dass eine gute Gesamtausbeute, auch im größeren Maßstab, erzielt werden kann [1]. Eine Derivatisierung des bereits vollständigen Katalysatorsystems könnte einen einfacheren und schnelleren Zugang zu den gewünschten (*R*)-3,3'-BINBAM-Derivaten **45** ermöglichen.

Im Jahr 2010 stellten Lee und Mitarbeiter erstmal eine Synthese von (*R*)-3,3'-BINBAM-Derivaten **45** mittels „später“ Substitution vor [4]. Hierbei wird zunächst das unsubstituierte (*R*)-BINBAM **1** synthetisiert (siehe Abb. 1-2, Seite 2). Durch selektive *ortho*-Lithiierung mit anschließender Halogenierung kann das entsprechende (*R*)-3,3'-Dibrom- oder (*R*)-3,3'-Diiod-BINBAM (**7a** und **7b**) erhalten werden (siehe Abb. 3-15) [4].

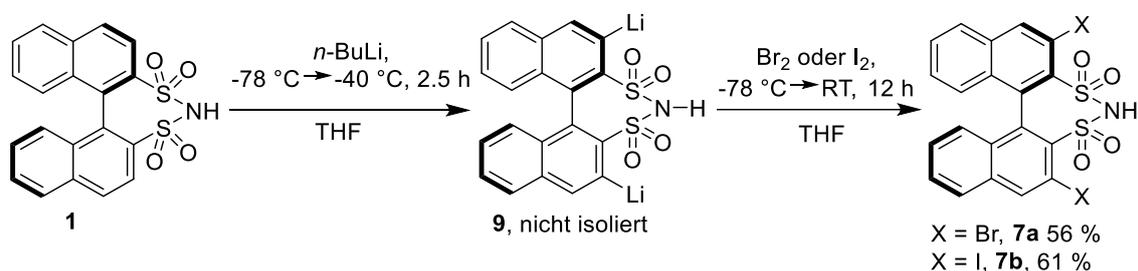


Abbildung 3-15: *ortho*-Lithiierung von (*R*)-BINBAM **1** mit anschließender 3,3'-Halogenierung [4].

Die (*R*)-3,3'-Dihalogen-Spezies **7a** und **7b** dienen als Vorstufen, welche durch Suzuki-Kupplungsreaktionen in diverse (*R*)-3,3'-Diaryl-BINBAM-Derivate **45** umgesetzt wurden (siehe Abb. 3-16, Seite 22) [4].

Im Rahmen meiner Diplomarbeit habe ich mich bereits mit der Herstellung von 3,3'-substituierten BINBAM-Derivaten **45** auseinandergesetzt. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Reproduktion der Ergebnisse der Arbeitsgruppe Lee nicht möglich war. Die Darstellung der 3,3'-Dihalogen-BINBAM-Vorstufen (**7a** und **7b**) mit quantitativen Umsatz und auch die Produktisolierung wiesen damals einen erheblichen Optimierungsbedarf auf [5]. Bis heute wurden keine neuen Möglichkeiten zur Darstellung von 3,3'-BINBAM-Derivaten durch „späte“ Substitution publiziert. Die Notwendigkeit für eine unkomplizierte Synthese besteht jedoch immer noch.

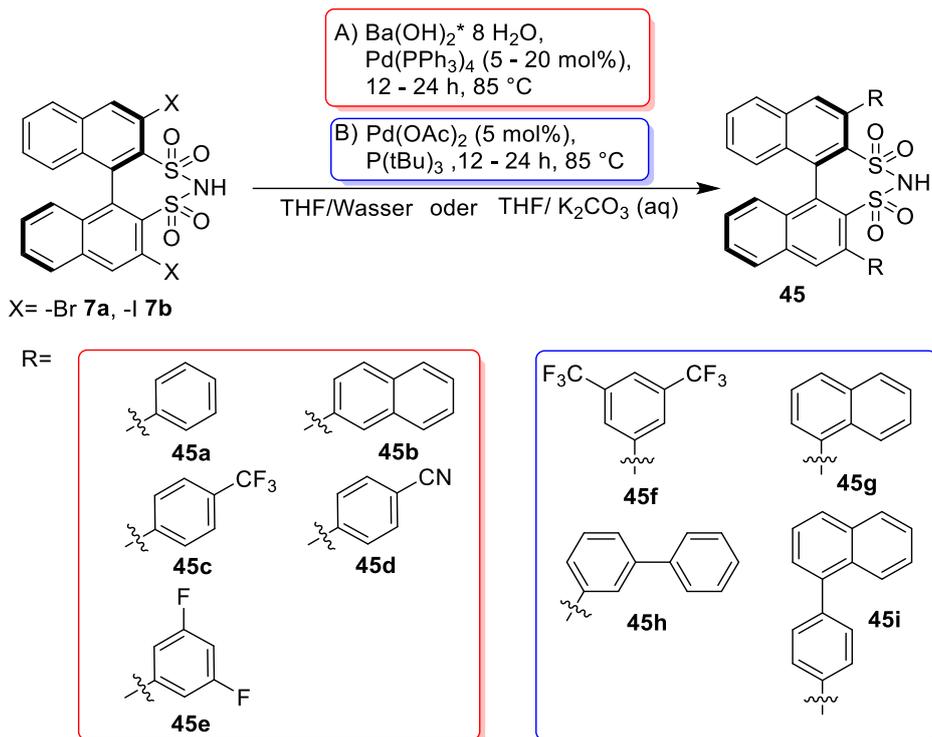


Abbildung 3-16: Umsetzung der (R)-3,3'-Dihalogen-BINBAM-Derivate (**7a** und **7b**) zu den (R)-3,3'-Diaryl-BINBAM-Derivaten **45a-i** mittels Suzuki-Kreuzkupplung [4].

Hatano *et al.* beschrieben 2010 den Zugang zu 3,3'-substituierten 2,2'-Disulfonsäure-Derivaten des BINOL [6]. Sie stellten in ihren Arbeiten alternative Substrate für die Suzuki-Kreuzkupplung dar, denn auch sie konnten zeigen, dass die Halogenierung in 3,3'-Position bei ihrem System kein zufriedenstellendes Ergebnis lieferte. Jedoch konnten sie ausgehend von 2,2'-Bis-(methoxysulfonyl)-1,1'-binaphthyl **46** erfolgreich die 3,3'-Boronsäure-Derivate **47** und **48** in guten bis hervorragenden Ausbeuten herstellen (siehe Abb. 3-17) [6].

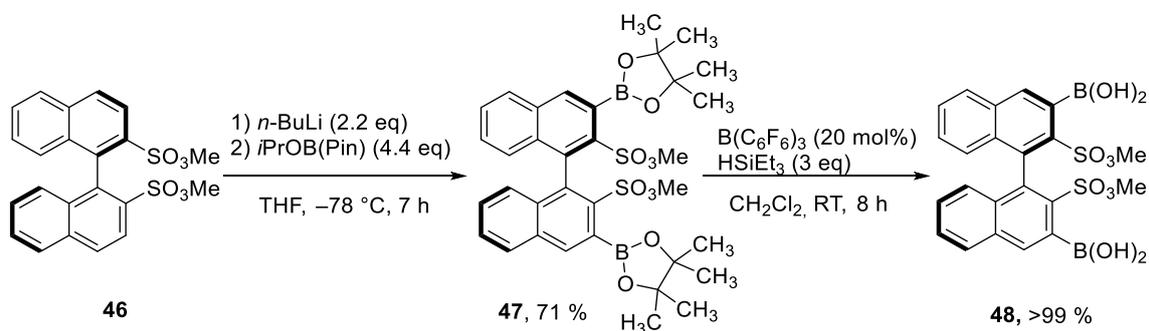


Abbildung 3-17: Synthese von 3,3'-substituierten 2,2'-Bis-(methoxysulfonyl)-1,1'-binaphthyl-Derivaten **47** und **48** [6].

Zugang zu perfluoriertem BINOL-Derivaten

Wie bereits diskutiert ist die Modifikation eines Brønsted-Katalysators nicht nur in sterischer sondern auch in elektronischer Hinsicht sinnvoll.

Fluor als Substituent hat einen bedeutenden Einfluss auf die elektronische Struktur von organischen Verbindungen und besonders Katalysatoren [64]. Im Jahr 2006 wurde die Synthese von 2,2'-disubstituierten F₁₂-Binaphthylderivaten (**50** und **52**) und (*R*)-F₁₂-BINOL **53** von der Arbeitsgruppe Piers beschrieben (siehe Abb. 3-18) [8]. Hierbei wurde ausgehend von Octafluoronaphtalen **14** zunächst das 1,3,4,5,6,7,8-Heptafluor-2-naphthylhydrazin **15** hergestellt und mit Natriummethanolat zum 1,2,3,4,5,6,-Hexafluornaphtalen **16** umgesetzt (siehe Abb. 1.4, Seite 3). Durch die selektive Monobromierung in 1-Position erhält man die Vorstufe **17** mit der es möglich ist das beinahe vollständig fluoriierte Binaphthalen **49** aufzubauen (siehe Abb. 3-18). Die C-C-Kupplungsreaktion verläuft dabei Kupfer katalysiert. In den Arbeiten der Arbeitsgruppe Piers werden ausgehend vom F₁₂-Binaphthalen **49** die verschiedenen perfluorierten Derivate **50**, **52** und *rac*-**53** erhalten [8].

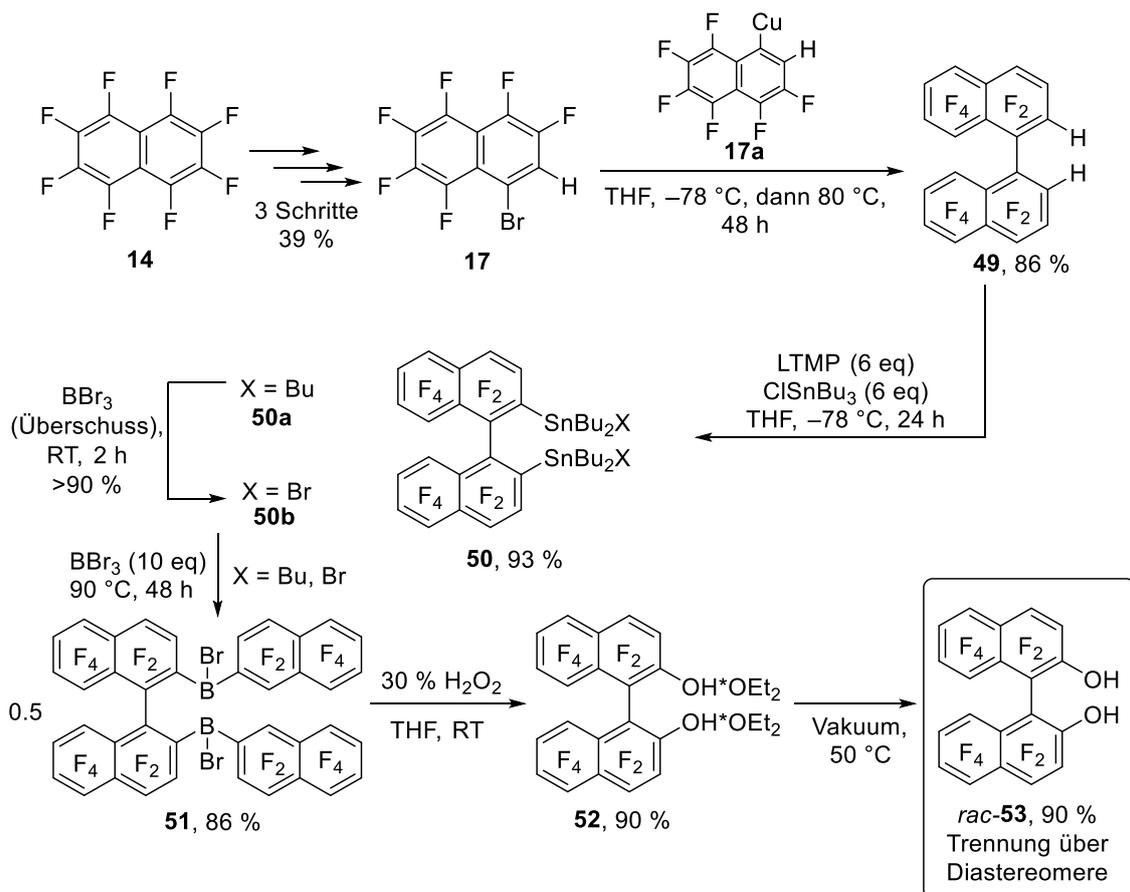


Abbildung 3-18: Ausschnitt aus der Syntheseroute von (*R*)-F₁₂-BINOL **53** nach Morrison *et al.* [8].

3.3 Ionische Flüssigkeiten

Die allgemeine, historische Definition beschreibt ionische Flüssigkeiten (kurz: ILs, engl.: ionic liquids) als Salze, die einen Schmelzpunkt unter dem Siedepunkt von Wasser (bei Standardbedingungen) aufweisen, wobei viele in der Literatur als ionische Flüssigkeiten kategorisierte Salze bereits bei Raumtemperatur oder darunter flüssig vorliegen [65]. Durch die große Auswahl an ionischen Flüssigkeiten – über die wir heute verfügen – werden sie auch gerne als „designer solvents“ bezeichnet [30]. Im folgenden Kapitel soll kurz auf die Evolution der ionischen Flüssigkeiten und das aktuelle Interesse der Forschung eingegangen werden.

3.4 Neue Anwendungsgebiete ionischer Flüssigkeiten

Die 25-jährige Entwicklungsgeschichte hin zu den heutigen ionischen Flüssigkeiten lässt sich in drei Generationen einteilen [66].

In der ersten Generation standen ionische Flüssigkeiten in Form von neuartigen und innovativen Lösungsmitteln im Fokus der Forschung. Als Lösungsmittel mit veränderbaren physikalischen Eigenschaften (keine oder geringe Flüchtigkeit, thermische Stabilität, großer Flüssigkeitsbereich) waren und sind sie einzigartig (siehe Abb. 3-19) [66].

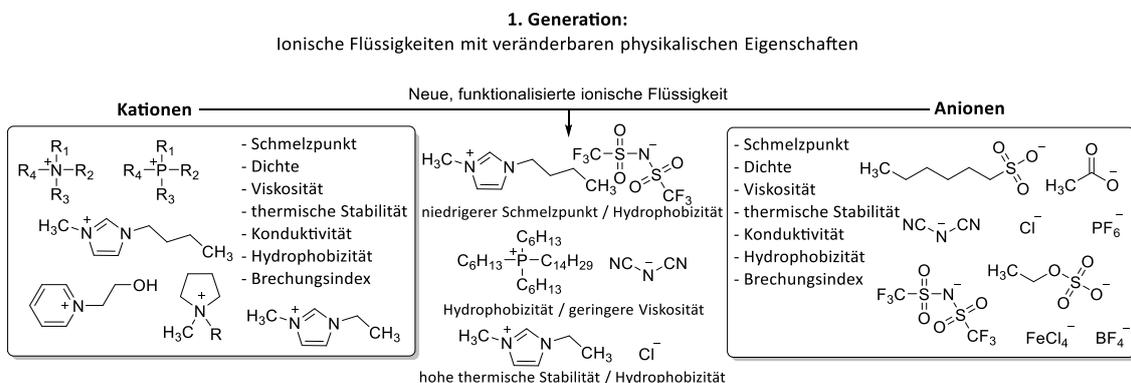


Abbildung 3-19: Beispiele für ionische Flüssigkeiten der 1. Generation mit wissenschaftlichen Fokus auf physikalischen Eigenschaften [66].

Besonders ihr fast nicht vorhandener Dampfdruck erweckte die Hoffnung, sie im Sinne von „Green Chemistry“ als alternative Lösungsmittel nutzen zu können [67]. Deshalb gibt es kaum eine Klasse von chemischen Reaktionen, in der sie noch als Lösungsmittel getestet wurden. So ist es möglich ein großes Substratspektrum in ionischen Flüssigkeiten zu lösen, wobei sowohl polare als auch unpolare Substrate in der derselben ionischen

Flüssigkeit gleichermaßen gelöst werden können. Neben der Möglichkeit, homogene Lösungen durch die Verwendung ionischer Flüssigkeiten zu erhalten, können durch Kombination mit anderen konventionellen Lösungsmitteln auch mehrphasige Systeme gebildet werden. Die Reaktionsführung in mehrphasigen Systemen ist besonders für die Übergangsmetallkatalyse interessant [30, 68].

In der zweiten Generation der ionischen Flüssigkeiten interessierte man sich vermehrt für Materialanwendungen und auch die intermolekularen Wechselwirkungen innerhalb der ionischen Flüssigkeit. Nur so konnten sowohl die physikalischen als auch erstmals die chemischen Eigenschaften der ionischen Flüssigkeiten gezielt genutzt werden (siehe Abb. 3-20) [66]. Im Bereich der Materialanwendungen lassen sich aktuell folgende Einsatzbereiche nennen; Schmiermittel, Elektrolyte für Energiespeicher, Hybridmaterialien, Nanotechnologie, Komplexbildner, instrumentelle Analytik, etc. [69–71].

Je intensiver man sich mit den intermolekularen Wechselwirkungen in ionische Flüssigkeiten auseinandersetzt und diese zu verstehen versuchte, desto vielfältiger und wertvoller wurden die Anwendungsmöglichkeiten. Besonders der Unterschied im Lösungsverhalten von ionischen Flüssigkeiten und „normalen“ anorganischen Salzen kann sich hier zu nutze gemacht werden. Ionische Flüssigkeiten zeigen neben persistenten ionischen Wechselwirkungen auch Dispersionskräfte, welche in anorganischen Salzen gar nicht vorhanden sind [72, 73]. Dieses Wissen führte zunächst zur Verwendung von Mischungen aus ionischen Flüssigkeiten [74]. Heutzutage scheint ihre Verwendung als Additive – zur Vermittlung der physikalischen Lösungsmitelegenschaften, als (chiraler) Katalysator oder Auxiliär, etc. – die Zukunft der ionischen Flüssigkeiten im Bereich der (metall)organischen Synthesechemie zu sein [30].

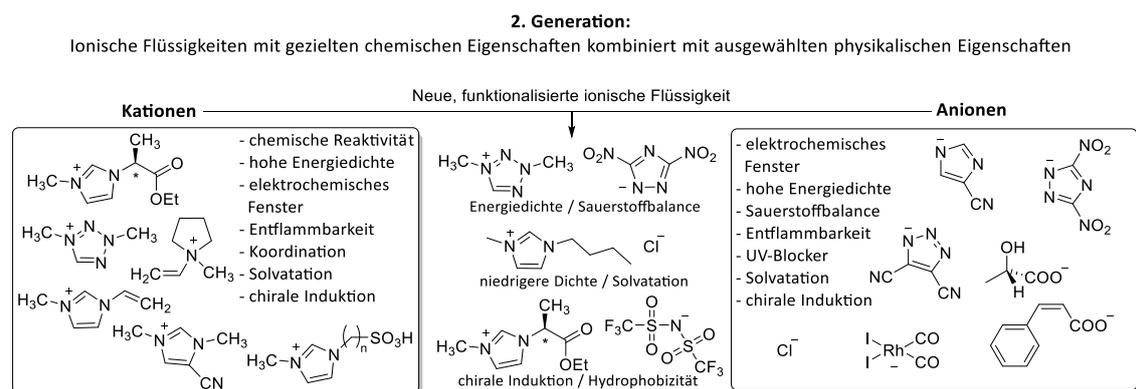


Abbildung 3-20: Beispiele für ionische Flüssigkeiten der 2. Generation mit wissenschaftlichen Fokus auf chemischen Eigenschaften [66].

Neben den physikalischen und chemischen Eigenschaften interessiert sich die jüngste Forschung für die biologischen Eigenschaften und die Toxizität von ionischen Flüssigkeiten. Tatsächlich ist Toxizität ebenfalls eine veränderbare Eigenschaft und die Ähnlichkeiten vieler Standardbausteine ionischer Flüssigkeiten mit aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffen oder deren Vorstufen macht es nicht verwunderlich, dass das Potenzial der biologischen Eigenschaften schnell genutzt wurde [66].

Dies führte zu einer dritten Generation von ionischen Flüssigkeiten mit veränderbaren physikalischen und chemischen Eigenschaften und darüberhinaus gezielter biologischer Aktivität (siehe Abb. 3-21) [66]. Ausgehend von biologisch aktiven Ionen wurden neue, biokompatible ionische Flüssigkeiten synthetisiert. Hierbei wurden Ionen mit bekannt niedriger Toxizität für den Aufbau der ionischen Flüssigkeiten genutzt um die biochemischen Eigenschaften nicht zu verändern, aber trotzdem die physikalischen Eigenschaften einer ionischen Flüssigkeit zu erhalten. Es zeigten sich durch die Kombination biologisch aktiver Substanzen mit ionischen Flüssigkeiten neue Synergien im Bereich der Bioaktivität. Die einzigartigen Eigenschaften der ionischen Flüssigkeiten führen zu neuen Möglichkeiten des Wirkstofftransport und dessen Freigabe, besonders die verbesserte Membrangängigkeit nicht nur bei äußerer Anwendung ist hierbei hervorzuheben. Dies könnte viele Probleme heutiger Wirkstoffe hinsichtlich des Polymorphismus, der Löslichkeit und der biologischen Verfügbarkeit lösen [66, 74, 75].

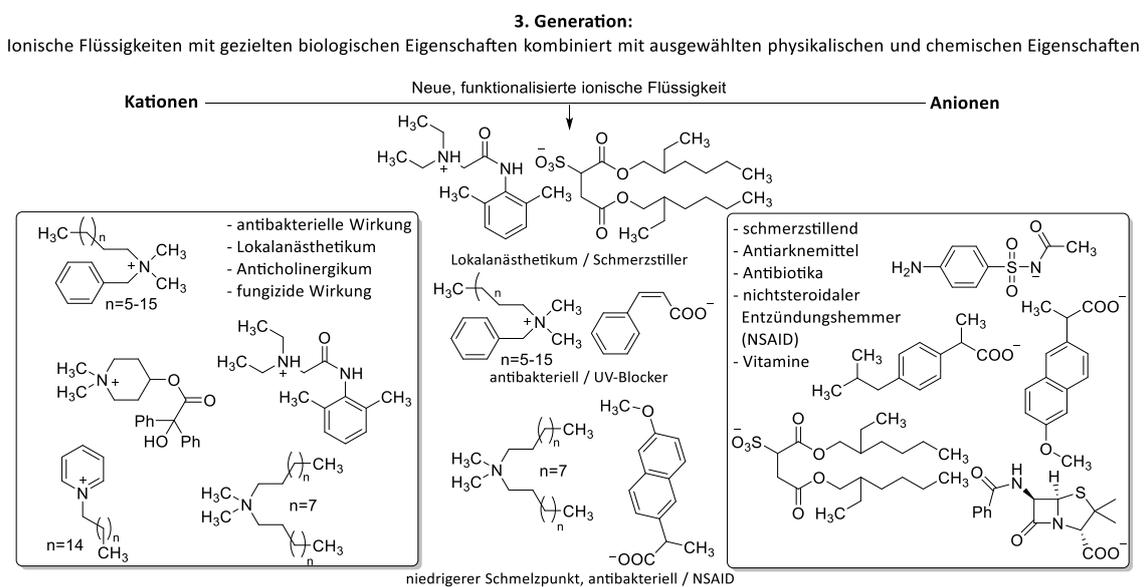


Abbildung 3-21: Beispiele für ionische Flüssigkeiten der 3. Generation mit wissenschaftlichen Fokus auf biologische Eigenschaften [66].

Auch im Bereich der Biotransformationen konnten ionische Flüssigkeiten bereits ihr Potenzial unter Beweis stellen [76, 77]. Hierbei ist besonders der Bereich der Peptidfaltungsreaktionen hervorzuheben. Ionische Flüssigkeiten dienen in diesem Fall als Additive, welche die Faltung eines Peptids in seine aktive Form unterstützen [78].

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf der Synthese und Verwendung chiraler ionischer Flüssigkeiten im Bereich der oxidativen Peptidfaltung und Modifikation antimikrobieller Peptide. Auf diese beiden Teilbereiche wird in Kapitel 3.6, Seite 30ff. noch genauer eingegangen.

3.5 Chirale Anionen und Kationen aus natürlichen Quellen

Nachhaltige, chemische Prozesse im Sinne von Green Chemistry sind für die Zukunft der chemischen Industrie unerlässlich geworden. Auch ionische Flüssigkeiten müssen wie andere Chemikalien hergestellt und später entsorgt werden. Um eine Risikoeinschätzung für eine Chemikalie zu erstellen, muss nicht nur die aktuelle Toxizität, sondern auch die biologische Abbaubarkeit berücksichtigt werden, damit es nicht zu einer Anreicherung in der Umwelt kommt [79]. Genau hier liegt einer der Schwachpunkte vieler ionischer Flüssigkeiten. Sie zeigen aufgrund ihrer hohen thermischen, (elektro)chemischen Stabilität auch ebenso hohe Stabilitäten gegenüber abiotischen und biologischen Abbauprozessen [79, 80]. Für umweltfreundlicher ionische Flüssigkeiten ist ein neuer Denkansatz ist deswegen zwingend notwendig. Eine Möglichkeit bieten ionische Flüssigkeiten, welche aus natürlichen, nachwachsenden Rohstoffen gewonnen werden können. Es ist bereits gezeigt worden, dass bei diesen Ausgangsmaterialien die daraus hergestellten Verbindungen gut biologisch abbaubar sind [79–81]. Ionische Flüssigkeiten aus nachwachsenden Rohstoffen weisen jedoch ebenso eine aktuelle Toxizität auf, wie ihre klassischen Vorgänger der ersten und zweiten Generation [81, 82]. Dies muss beim Zieleinsatzgebiet stets berücksichtigt werden und kann sowohl vor- als auch nachteilhaft sein, wie in Kapitel 3.6 genauer gezeigt wird. Die Verwendung der meisten natürlich vorkommenden Substrate bietet auch noch einen weiteren Vorteil, nämlich eine bereits vorhandene Chiralität. Chirale ionische Flüssigkeiten in stereoselektiv ablaufenden Prozessen zu verwenden bzw. durch sie die Einführung stereogener Informationen zu ermöglichen, ist schon im Anfangsstadium der ionischen Flüssigkeiten zu finden. Ihre starken interionischen Wechselwirkungen machen sie nach dem Prinzip der „asymmetric counter-anion-directed catalysis“ (ACDC) zu hervorragenden chiralen Additiven [83].

Es gibt zahlreiche Ausgangsstoffe für natürliche, chirale ionische Flüssigkeiten, wie zum Beispiel: Cholin, Tatrare, Lactate und Zucker (siehe Abb. 3-22) [84, 85].

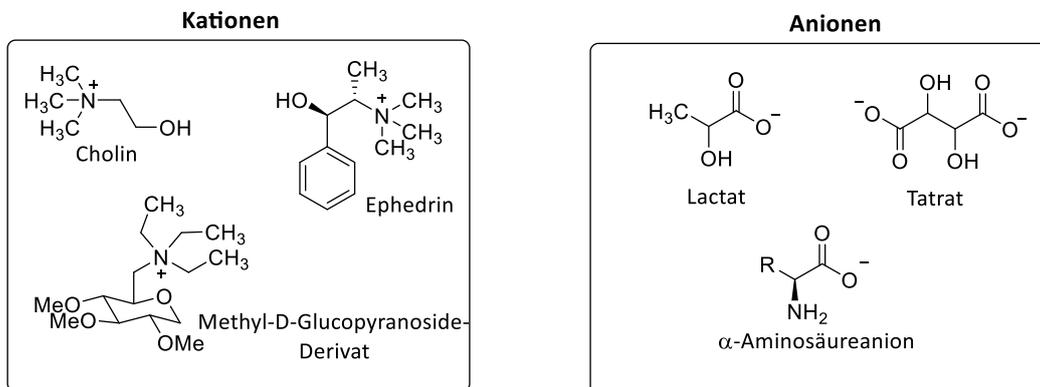


Abbildung 3-22: Beispiele für Anionen- und Kationenstrukturen abgeleitet von natürlichen, chiralen Substraten [84, 85].

Eine besondere Klasse der Ausgangsstoffe stellen die Aminosäuren dar, denn sie können gleichermaßen als Anionen als auch Kationen in ionischen Flüssigkeiten verwendet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden chirale ionische Flüssigkeiten auf Basis von natürlichen (S)-Aminosäuren synthetisiert, sodass im Folgenden nur noch genauer auf die Synthese von aminosäurebasierten Anionen und Kationen genauer eingegangen wird.

Synthese chiraler Anionen auf Basis von natürlichen Aminosäuren

Im Jahr 2005 zeigte Fukumoto *et al.* bereits, dass die Synthese ionischer Flüssigkeiten mit chiralen Anionen ausgehend von natürlichen Aminosäuren **18** durch einfache Deprotonierung der Säurefunktion erfolgen kann. Er setzte dafür die freien Aminosäuren **18** mit 1-Ethyl-3-methylimidazoliumhydroxid **30** um (siehe Abb. 3-23) [86].

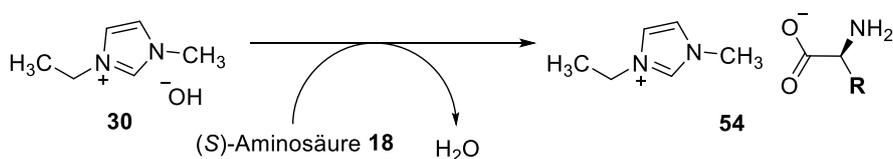


Abbildung 3-23: Synthese von ionischen Flüssigkeiten mit Aminosäureanion **54** durch Neutralisation (R = 20 versch. natürliche Aminosäuren) [86].

Die erhaltenen ionischen Flüssigkeiten waren stark hydrophil. Um hydrophobere ionische Flüssigkeiten zu erhalten, stellten Fukumoto *et al.* aus den Methylestern der Aminosäuren **23** die analogen (S)-N-(Trifluormethansulfonyl)aminosäuremethylester **20** her. Diese konnten, nachdem sie in das Natriumsalz **Na-20** überführt worden waren, mit 1-Butyl-3-methylimidazolbromid **26b** umgesetzt werden (siehe Abb. 3-24, Seite 29) [13].

Durch die Verwendung eines unpolaren Lösungsmittels kann ein Großteil des Natriumbromids ausgefällt werden und durch Waschen mit Wasser können die Reste entfernt werden.

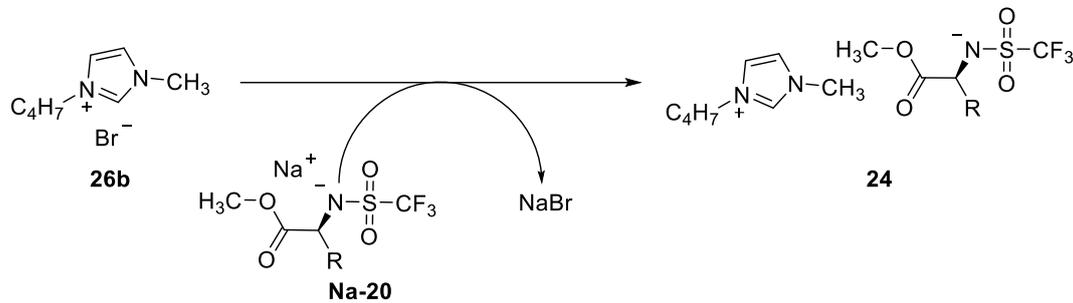


Abbildung 3-24: Synthese hydrophober ionischer Flüssigkeiten mit aminosäurebasierten Anionen **24** nach Fukumoto *et al.* [13].

Synthese chiraler Imidazolium-Kationen auf Basis von natürlichen Aminosäuren

Die Arbeitsgruppe Kou zeigte, dass chirale Kationen durch Protonierung der Aminofunktion der natürlichen Aminosäuren erhalten. Zum einen setzte er dafür die freien Aminosäuren **18** mit den Wasserstoffsäuren der Halogene um. Zum anderen stellte er die Aminosäureesterhydrochloride **23** her, die er dann durch Anionenmetathese in ionische Flüssigkeiten **55** überführte (siehe Abb. 3-25) [87].

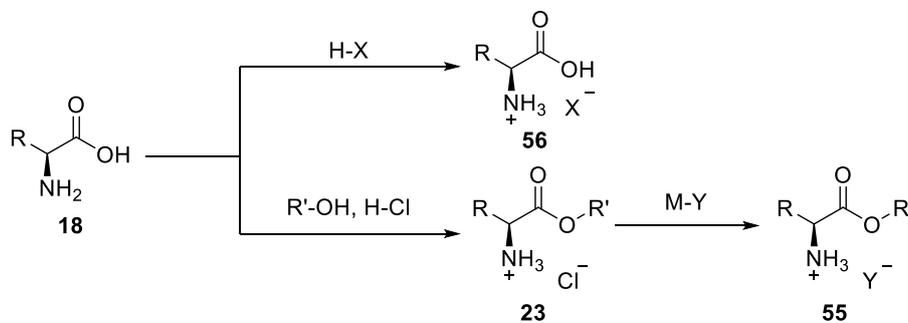


Abbildung 3-25: Synthese von aminosäurebasierten ionischen Flüssigkeiten **55** und **56** durch Quaternisierung mit Wasserstoffsäuren der Halogene [87].

Auch die Quaternisierung der Aminofunktion mit anderen linearen Alkylresten ist für die Darstellung ionischer Flüssigkeiten möglich (siehe Abb. 3-26, Seite 30) [88].

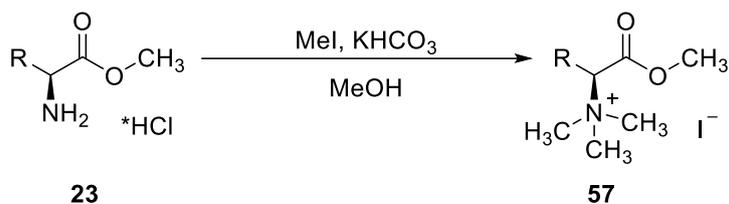


Abbildung 3-26: Synthese von quaternisierten Aminosäureestersalzen **57** nach Chen *et al.* [88].

Einen anderen Ansatz verfolgte Bao *et al.* durch die Umsetzung freier Aminosäuren **18** in einer Radziszewski-Synthese um an der Aminofunktion einen Imidazolring aufzubauen. Nach der Veresterung der Säurefunktion wurde mit Lithiumaluminiumhydrid der Ester zum Alkohol reduziert. Durch die Reaktion mit Ethylbromid wurde das Imidazolium quaternisiert. Dies führte zu den gewünschten funktionalisierten ionischen Flüssigkeiten **58** (siehe Abb. 3-27) [89].

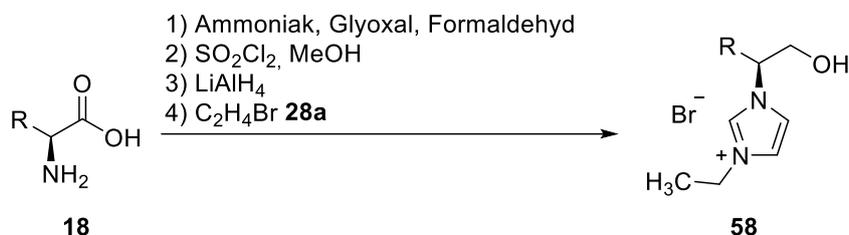


Abbildung 3-27: Synthese aminosäurebasierter ionischer Flüssigkeiten **58** nach Bao *et al.* [89].

3.6 Anwendung ionischer Flüssigkeiten in der Biochemie

Enzymatisch katalysierte Biotransformationen gewinnen immer mehr an Bedeutung, weil sie meist hoch regio- und stereoselektiv ablaufen. Sie sind ein wichtiger Zugang zu natürliche Bausteinen wie Peptiden, Nukleotiden, Zuckern und biochemische Zwischenstufen, welche wichtige Ausgangsmaterialien für pharmazeutische Produkte und Feinchemikalien darstellen [30]. Enzymchemie ist normalerweise limitiert auf das Arbeiten in wässrigen Lösungen. Die Zahl der Biotransformationen und nicht-natürlichen biokatalytischen Prozesse wächst stetig. Das hat zur Folge, dass auch wasserunlösliche Substrate in der Enzymkatalyse getestet und somit Enzyme auch in organischen Lösungsmitteln verwendet werden. Enzyme zeigen in organischen Lösungsmitteln jedoch häufig reduzierte Aktivität, Selektivitäten und Stabilitäten. In sehr polaren Reaktionsmedien, wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid und Pyridin, kann es sogar zur Denaturierung der Enzyme kommen [90, 91].

Es gibt eine Vielzahl von komplizierten Möglichkeiten Enzyme vor äußeren Einflüssen zu schützen, ohne dass sie an Funktionalität einbüßen. Im Rahmen der Nachhaltig- und Umweltfreundlichkeit wird vermehrt versucht, flüchtige organische Lösungsmittel in der Synthese zu vermeiden. Daraus resultiert auch der Einsatz von luft- und feuchtigkeitsstabilen ionischen Flüssigkeiten in diversen Biotransformationen, welcher sich als äußerst erfolgreich herausgestellt hat. Man kann drei Methoden beim Einsatz von ionischen Flüssigkeiten in enzymatischen Reaktionen unterscheiden. Die ionischen Flüssigkeiten können als Co-Solventien in der wässrigen Phase beziehungsweise auch pur verwendet werden. Außerdem besteht die Möglichkeit, mit anderen Lösungsmitteln Zwei-Phasen-Systeme zu nutzen [92]. Die Fähigkeit mit Hilfe von ionischen Flüssigkeiten eine Feinabstimmung der Polarität und Interaktionen in der Lösung zu erzielen löst einige der typischen Probleme hinsichtlich der Löslichkeit von Enzymen, Substraten und Produkten in wässrigen als auch organischen Lösungsmitteln. Auch die Aktivität, Selektivität und Stabilität der Enzyme kann durch den Einsatz von ionischen Flüssigkeiten moduliert werden [30]. Die Aktivität von Enzymen in Lösung kann durch die Hofmeister-Serie sehr gut beschrieben werden (siehe Abb. 3-28).

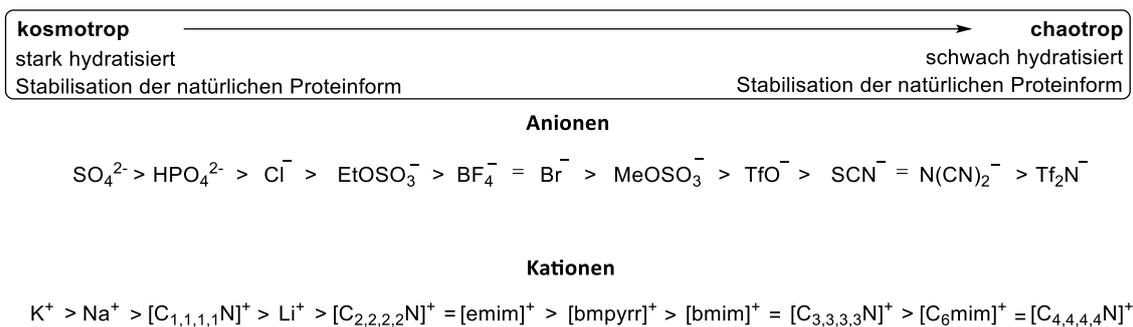


Abbildung 3-28: Hofmeister-Serie der Ionen bestimmt von Hofmeister und der Arbeitsgruppe Weingärtner [30, 93, 94].

Bereits 1888 untersuchte Hofmeister die Stabilität von Eiweißproteinen in Lösungen, welche unterschiedliche konzentrierte Lösungen von Salzen mit verschiedenen Anionen enthielten. Die Ergebnisse seiner Experimente führten zur ersten, sogenannten Hofmeister-Serie der Anionen (siehe Abb. 3-28, Anionen) [93]. Er unterteilte die Anionen aufgrund seiner Beobachtungen in zwei Kategorien. Anionen, die große bzw. starke Hydrathülle besitzen stabilisieren die natürliche Struktur der Proteine nannte er kosmotrop. Wird die natürliche Struktur der Proteine hingegen destabilisiert, spricht man von chaotropen Anionen. Die Begriffe kosmotrop und chaotrop beschreiben also den Einfluss der Ionen auf die Struktur des Wassers. Kosmotrope Anionen interagieren durch ihre große Hydrathülle nur wenig bis gar nicht mit dem Protein, chaotrope Anionen mit

schwacher Hydrathülle hingegen interagieren stark mit dem Protein und wirken dadurch destabilisierend (siehe Abb. 3-29).

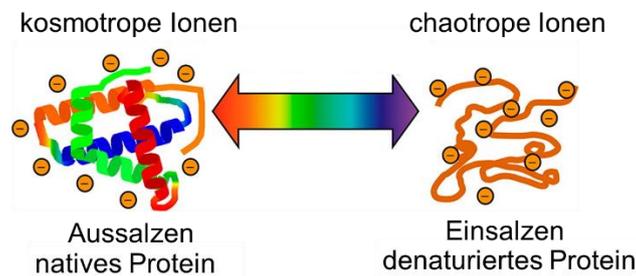


Abbildung 3-29: Schematische Darstellung der Wirkung stark bzw. schwach hydratisierter Ionen auf die Proteinstruktur [94].

Auch Kationen zeigen stabilisierende und destabilisierende Eigenschaften, wenn sie mit Proteinen wechselwirken (siehe Abb. 3-28, Seite 31, Kationen) [30, 93]. Dies führte dazu, dass die Arbeitsgruppe Weingärtner den Einfluss ionischer Flüssigkeiten auf Proteine untersuchte. Durch ihre Experimente konnte die Hofmeister-Serie um die Kationen diverser ionischer Flüssigkeiten erweitert werden [95]. Mit diesem Wissen können nun nicht nur Enzymreaktionen optimiert werden, sondern auch synthetisch hergestellte Peptide gezielter während der Faltung in ihre aktive Form unterstützt werden [78]. Ein weiteres Anwendungsfeld für ionische Flüssigkeiten in der Biochemie ist, wie bereits in Kapitel 3.4 ausführlich erläutert, die Kombination mit biologischen aktiven Substanzen in Form von Additiven oder tatsächlicher Anbindung an diese [66]. Im Folgenden soll nochmals genauer auf zwei spezielle, aktuelle Anwendungen von ionischen Flüssigkeiten im Forschungsgebiet der Biochemie eingegangen werden, welche für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung waren.

3.6.1 Nutzen von ionischen Flüssigkeiten in der Proteinfaltung

Ein Ziel der heutigen pharmazeutischen Forschung ist es, die Bioaktivität, den Aktivierungsmechanismus als auch das therapeutische Potenzial von Peptiden natürlichen Ursprungs zu untersuchen und aufzuklären. Von besonderem Interesse für die Entwicklung von Arzneistoffen sind dabei cysteinreiche Proteine, wie sie in den Giften von Schlangen, Skorpionen, Kegelschnecken aber auch Pflanzen vorkommen [21]. Besonders Conotoxine, die Gifte der Kegelschnecke, erlangten besondere Bedeutung durch ihren erfolgreichen Einsatz in der Parkinson- und Alzheimer-Therapie (siehe Abb. 3-30, Seite 33). Die Arbeitsgruppe Imhof beschäftigt sich seit Jahren intensiv mit der Untersuchung und Synthese dieser kleinen Peptide (10–30 Aminosäuren).

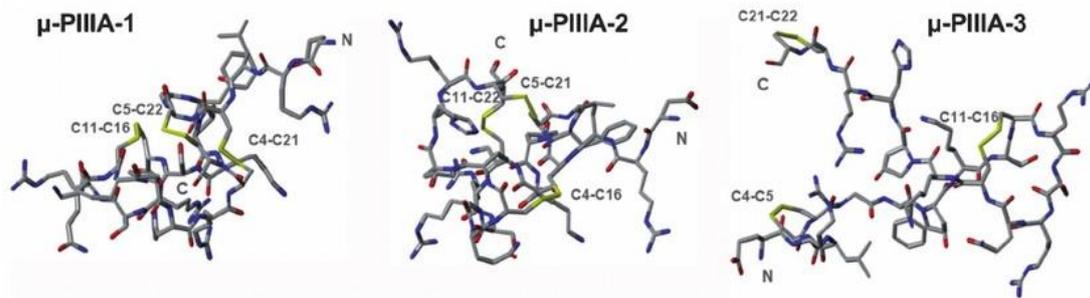


Abbildung 3-30: Molekülstrukturen drei verschiedener Conotoxine (Typ μ -PIIIA), welche sich in ihrer Tertiär-Struktur unterscheiden, da die Disulfidbrücken zwischen verschiedenen Cysteineinheiten ausgebildet sind [96].

Doch wie bei Synthesen anderer bioaktiver Peptide sind die Synthesen für Conopeptide meist ineffizient und begleitet von großen Anteilen von missgefalteten Nebenprodukten [21]. Die Aminosäuresequenzen vieler Conotoxine sind bereits bekannt. Jedoch zeigte sich schnell, dass aus einer identischen Aminosäureabfolge trotzdem verschieden gefaltete Isomere resultieren können, welche unterschiedliche biologische Aktivitäten aufweisen [96–98]. Diese Tatsache führt nicht zu einer limitierten Verfügbarkeit, sondern geht auch mit meist schlechten Ausbeuten und Reinheiten der Produkte einher. Eine genauere Untersuchung der Systeme und somit eine schnellere Analyse des therapeutischen Potenzials wird dadurch erschwert [21]. Desweiteren ist es langfristig das Ziel, therapeutische Wirkstoffe in größeren Mengen zur Verfügung zu stellen, ohne dass dabei unnötig Ressourcen verbraucht und Abfall produziert wird. Die Anzahl der bisherigen, meist komplizierten Methoden eine gezielte Faltung der Proteine in ihre aktive Form zu erreichen, zeigt nochmals die Notwendigkeit die Methoden die Proteinfaltung weiter zu verbessern. Ionische Flüssigkeiten könnten eine einfache und sichere Methode darstellen, die oxidative Faltung von disulfidreichen Peptiden und Proteinen zu ermöglichen [21, 23]. Wie in Kapitel 3.6 bereits erläutert, haben Ionen und somit auch ionische Flüssigkeiten einen Einfluss auf die Stabilität von Enzymen in Lösung und somit auch auf alle anderen Proteine und Peptide. Dies ließ vermuten, dass sie auch einen Einfluss auf die räumliche Struktur der Aminosäuresequenz während des Faltungsprozesses haben. Im Jahr 2008 berichtete die Arbeitsgruppe Imhof erstmals von der Durchführung oxidativer Faltungen von Conopeptiden in einer biokompatiblen ionischen Flüssigkeit (1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat) (siehe Abb. 3-31, Seite 34) [24]. In der ionischen Flüssigkeit war es ihnen möglich sowohl hydrophile als auch hydrophobe Conotoxine erfolgreich umzusetzen.

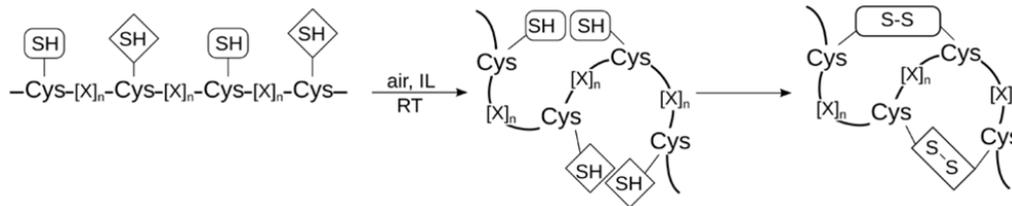


Abbildung 3-31: Schematische Darstellung der oxidativen Faltung in cysteinreichen Peptiden [78].

Bemerkenswert sind dabei folgende Faktoren: 1) die Reaktionen konnten in Anwesenheit von Luftsauerstoff und ohne die Verwendung weiterer redoxaktiver Reagenzien durchgeführt werden, 2) die Reaktionen zeichneten sich durch deutlich verkürzte Reaktionszeiten und eine gesteigerte Selektivität aus, 3) es konnte eine bis zu dreifache Steigerung der Ausbeute im Vergleich zu konventionellen Puffersystemen beobachtet und 4) der Aufreinigungsaufwand konnte deutlich reduziert werden [21]. Imhof und Mitarbeiter führten die verbesserten Ergebnisse auf die Wirkung des Acetat-Anions zurück, da dieses den meisten Einfluss auf die Löslichkeit zu haben schien.

3.6.2 Antimikrobielle Wirkung ionischer Flüssigkeiten

Seit mehr als 10 Jahren weiß man, dass quartäre Ammoniumsalze antimikrobiell wirken. Die positive Ladung der Kationen macht sie oberflächenaktiv gegen gram-positive und gram-negative Bakterien als auch Pilze und Protozoen [99, 100]. Kationen ionischer Flüssigkeiten besitzen in der Regel auch ein quartäres, positiv geladenes Stickstoffatom und sind somit potenzielle antimikrobiell wirksame Substanzen. Antimikrobielle Wirksamkeit kann als eine Art der Toxizität verstanden werden. Ionische Flüssigkeiten wurden, wie jede neue Stoffklasse, bereits früh auf ihre Toxizität untersucht. Hierbei standen zunächst die wasserlöslichen ionischen Flüssigkeiten im Fokus, da diese über Abwässer durchaus in die Umwelt gelangen können. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass ionische Flüssigkeiten für niedere Organismen eine höhere Toxizität aufweisen als für höhere Lebewesen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Anionen-Kationen-Kombination eine wichtige Rolle für die resultierende Toxizität hat [79, 101, 102]. Auch der Verdacht, dass sie eine antimikrobielle Wirkung besitzen, konnte bestätigt werden. Einige ionische Flüssigkeiten erwiesen sich als außerordentlich toxisch für gram-positive und gram-negative Bakterien, wie *MRSA*, *B. subtilis* und *E. coli* [103–106]. Hierbei spielt der strukturelle Aufbau der ionischen Flüssigkeit eine wichtige Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass das Kation einen stärkeren Einfluss auf die Wirksamkeit

hat als das verwendete Anion [103-106]. Desweiteren wurde gezeigt, dass stickstoffhaltige, heterocyclische, aromatische Kationen deutlich toxischer sind als nicht-aromatische, cyclische, stickstoffhaltige Kationen. Aber auch die Anzahl der Stickstoffatome in den organischen, aromatischen Kationen wirkt sich auf die Toxizität aus, so zeigen imidazoliumbasierte Kationen eine höhere Aktivität als pyridiniumbasierte Kationen [101, 107]. Vergleicht man 3-Alkyl-1-methyl-imidazolium-Kationen in ihrer Wirksamkeit gegenüber gram-positiven und gram-negativen Bakterien, so fällt auf, dass sich die Toxizität proportional zur Alkylseitenkettenlänge verhält. Je länger die Seitenkette, desto höher ist die Toxizität. So zeigen Alkylseitenketten mit einer Länge von C₁₀ bis C₁₈ die höchste antimikrobielle Wirksamkeit mit Maxima zwischen C₁₂ und C₁₆. 3-Alkyl-1-methyl-imidazolium-Kationen mit weniger als C₁₀ sind nur noch wenig bis gar nicht aktiv [103-106]. Dies lässt sich durch den postulierten Wirkmechanismus erklären, nach dem das Kation seine hydrophobe Alkylkette in die Doppellipidschicht, also in die Zytoplasmamembran, einlagert und diese perforiert. Dies führt dazu, dass das Bakterium seinen osmotischen Zelldruck nicht mehr aufrechterhalten kann und kollabiert. Ab einer Kettenlänge von mehr als C₁₈ wechselwirken die Kationen nicht mehr mit der Doppellipidschicht, sondern bilden Micellen untereinander aus, so dass die Aktivität drastisch abnimmt. Die Perforierung der Zytoplasmamembran stellt einen Wirkmechanismus dar, der eine schlechte Resistenzbildung von Seiten der Bakterien erhoffen lässt und somit auch für multiresistente Bakterien nutzbar wäre [104]. Es war somit naheliegend, die hohe antimikrobielle Wirkung der 3-Alkyl-1-methyl-imidazolium-Kationen mit bereits bekannten Antibiotika zu kombinieren, sodass das Antibiotikum als Anion der ionischen Flüssigkeit fungiert (siehe Abb. 3-32). Dieser Ansatz wurde erstmals von der Arbeitsgruppe Warner im Jahr 2011 [108] und später im Jahr 2012 auch durch F. Postleb aus der Arbeitsgruppe Giernoth umgesetzt [75].

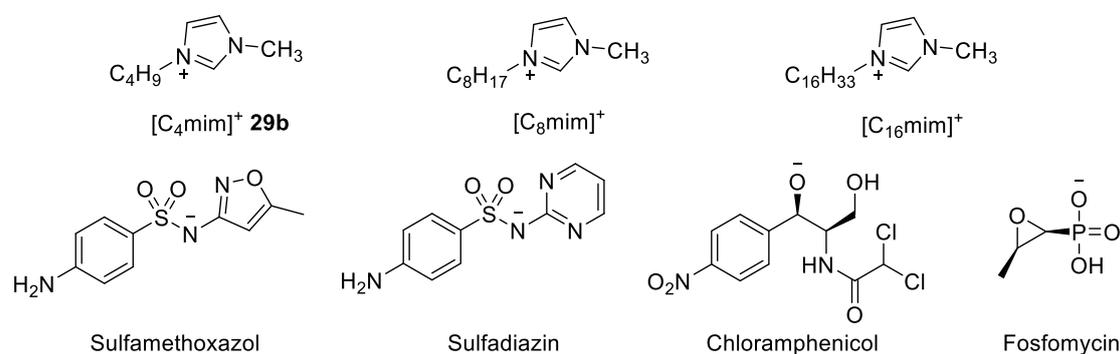


Abbildung 3-32: Übersicht der 1-Alkyl-3-methyl-imidazolium-Kationen mit verschiedener Alkylseitenkettenlänge, welche mit Antibiotika-Anionen kombiniert wurden [75].

Es wurde ein synergetischer Effekt zwischen Antibiotikum-Anion und 1-Alkyl-3-methyl-Kation festgestellt, welcher die antimikrobielle Wirksamkeit, im Vergleich zum herkömmlich verabreichten Natriumsalz des Antibiotikums, gegenüber allen getesteten Bakterienstämmen steigerte. Diese neue Wirkstoffklasse, die man der dritten Generation der ionischen Flüssigkeiten (s. Abb. 3-21, Seite 26) zuordnen kann, wurde von R. Giernoth erstmals als „BIOnc Liquids“ beschrieben [75].

Antimikrobielle Peptide (AMP) stellen eine weitere natürliche Substanzklasse mit antibakterieller Aktivität dar. Sie können in nahezu allen multizellularen Organismen nachgewiesen werden und sind wichtiger Bestandteil der angeborenen unspezifischen Immunabwehr. Sie stellen den natürlichen Schutz gegen zahlreiche Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten dar und finden sich beim Menschen dort wo direkter Umweltkontakt vorhanden ist (in Haut und Schleimhäuten) [109–112]. Antimikrobielle Peptide weisen in physiologischer Umgebung eine positive Nettoladung und einen amphipatischen Charakter auf. Dies ermöglicht ladungsabhängig mit den negativ geladenen Zellmembranen von Mikroorganismen zu interagieren. Dadurch ist es ihnen möglich, durch verschiedene Mechanismen abhängig vom Mikroorganismus bis zum Zytoplasma vorzudringen und diese zu perforieren, was den Zelltod zur Folge hat [109–113]. Außerdem sind antimikrobielle Peptide bekannt, die die bakterielle DNA-, RNA- oder Proteinbiosynthese stören und so den Zelltod einleiten.

In einer Kooperation der Arbeitsgruppen Neundorf und Giernoth wurde der Einfluss von antibakteriell wirksamen 1-Alkyl-3-methylimidazolium-Derivaten in Kombination mit antimikrobiellen Peptiden getestet. Hierbei zeigte sich ebenfalls ein synergetischer Effekt durch die Kombination von AMP und ionischer Flüssigkeit für viele der getesteten Bakterienstämme [109]. Die ionischen Flüssigkeiten wurden sowohl kovalent, durch eine Peptidbindung, an das AMP gebunden als auch als ionische Additive getestet. Es konnte gezeigt werden, dass die kovalent gebundenen IL-AMP-Konjugate sowohl eine höhere Toxizität als die jeweilige Einzelkomponenten gegenüber *B. subtilis* aufwiesen. Bei *E. coli* konnte keine signifikante Verbesserung in der Wirksamkeit erzielt werden. Desweiteren wurde das Carbonsäure-funktionalisierte 1-Pentadecyl-3-methyl-imidazolium-Kation an eine Linkersequenz gebunden. Der Linker bestand aus einer kurzen Peptidsequenz, welche unter anderem Lysin beinhaltet. An die *N*-Termini des Linkers und den Aminogruppen des Lysins konnten insgesamt vier Kationen gekuppelt werden. Das erhaltene IL-KKA-Peptid wurde kovalent an verschiedene AMPs gebunden. Im Test war bereits das IL-KKA-Peptid toxisch für beide Bakterienstämme und das IL-KKA-AMP konnte eine teilweise noch höhere Toxizitäten aufweisen.

Im Jahr 2014 zeigte die Arbeitsgruppe um M. E. M. Araújo, dass auch aminosäurebasierte ionische Flüssigkeiten antimikrobiell aktiv sind [81]. 2015 zeigten V. P. Ananikov

und Mitarbeiter, dass auch die Zytotoxizität berücksichtigt werden muss. Sie testeten sowohl ionische Flüssigkeiten mit aminosäurebasierten Anionen als auch Kationen [82]. Sie konnten zeigen, dass besonders ionische Flüssigkeiten mit einem aminosäurebasierten Kation eine erhöhte Zytotoxizität im Vergleich zu klassischen imidazolimbasierten ionischen Flüssigkeiten aufweisen. Aminosäurebasierte ionische Flüssigkeiten sind somit für medizinische Anwendungen interessant. Kombiniert man aminosäurebasierte ionische Flüssigkeiten mit biologisch aktiven Substanzen, so könnte man auch hier einen positiven synergetischen Effekt erwarten [113].

4 Zielsetzung und Konzeption

Ein Ziel dieser Arbeit war es, neue (*R*)-3,3'-Diboronsäure(ester)-BINBAM-Vorstufen **8a-c** darzustellen, welche dann als Komponenten in metallorganischen Kreuzkuppelungen nach Suzuki mit Arylhalogenid zu neuen (*R*)-3,3'-BINBAM-Derivaten **45** umgesetzt werden können (siehe Abb. 4-1). Neben dem sterischen Einfluss der 3,3'-Substituenten kann auch die Acidität des Katalysators beeinflusst werden. Hierfür wurden zwei Ansätze verfolgt. Zum einen sollte durch die Einführung von Triflat-Substituenten in 3,3'-Position (**59**) die Elektronendichte im aromatischen System verringert werden, sodass die Acidität des Sulfonimids erhöht wird. Zum anderen sollte versucht werden, ein perfluorierter BINBAM-Katalysator **60** herzustellen, welcher durch sein perfluoriertes Rückgrat eine erhöhte Acidität aufweisen kann (siehe Abb. 4-1).

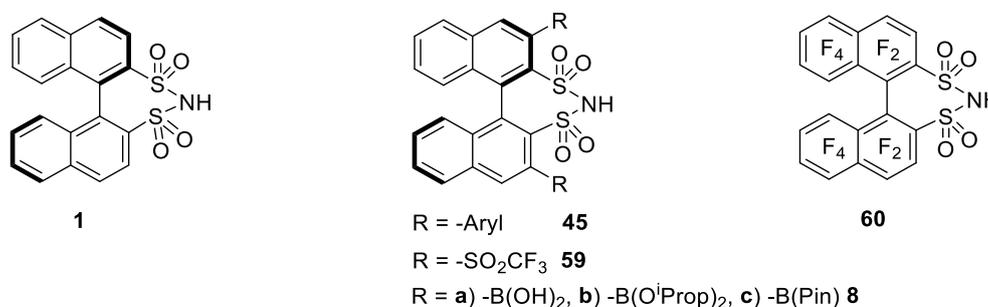


Abbildung 4-1: (*R*)-BINBAM **1** und Zielstrukturen der neuen (*R*)-BINBAM-Derivate **8a-c**, **45**, **59** und **60**.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, neuartige ionische Flüssigkeiten darzustellen, welche bei der Peptidfaltung als Reaktionsmedium oder Additive verwendet werden können. Es sollten Aminosäuren als Grundbaustein für die neuen ionischen Flüssigkeiten dienen. Sie stellen nachhaltige und kostengünstige Rohstoffe für die Synthese von Anionen und Kationen dar (siehe Abb. 4-2, Seite 40).

Die Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Diana Imhof (Pharmazeutisches Institut, Universität Bonn) ermöglichte die Untersuchung der synthetisierten ionischen Flüssigkeiten im Bereich der Peptidfaltung von Conotoxinen. Es sollten neue Erkenntnisse gesammelt werden wie die ionischen Flüssigkeiten mit den Peptiden wechselwirken und welche strukturellen Eigenschaften für eine erfolgreiche oxidative Faltung notwendig sind. Im Rahmen einer weiteren Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Ines Neuendorf sollte A. Szymura im Rahmen ihrer Diplomarbeit unter anderem einige der neuen aminosäurebasierten Strukturen auf ihre antimikrobielle Wirkung getestet [22].

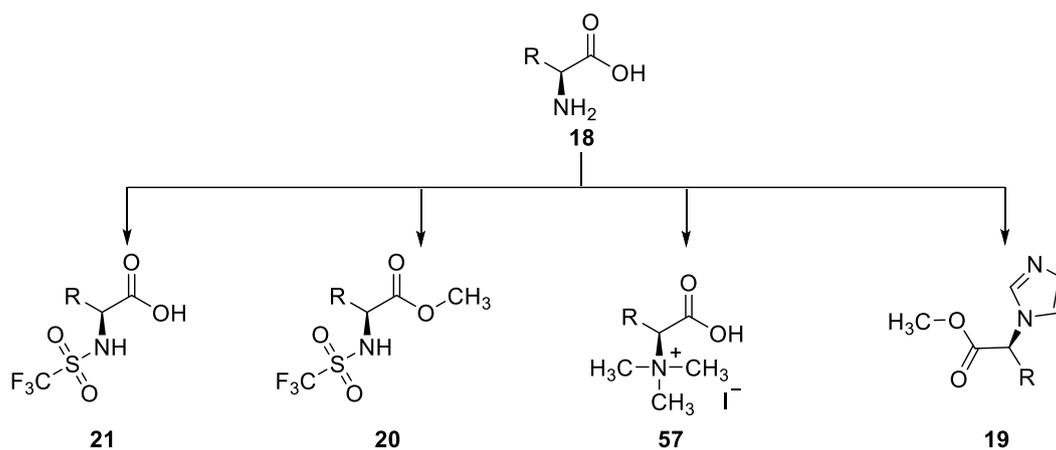


Abbildung 4-2: Von natürlichen (S)-Aminosäuren **18** abgeleitete Zielstrukturen, welche als Substrate für ionische Flüssigkeiten oder Aminosäuresalz-Additive genutzt werden können.

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Versuche zur Modifikation der chiralen Brønsted-Säure BINBAM

Bei BINBAM **1** handelt es sich um eine chirale hochacide Brønsted-Säure, welche unter anderem im Arbeitskreis Giernoth entwickelt wurde und das Potential besitzt als Säure unreaktive C-H-Bindungen zu aktivieren und stereogene Information im Übergangszustand zu übertragen [1, 2, 62].

5.1.1 Synthese von BINBAM

BINBAM **1** ist über eine vierstufige Synthese ausgehend von BINOL **2** zugänglich [1]. In den folgenden Experimenten wurde nur das (*R*)-Enantiomer verwendet und bisweilen wurde auf im Arbeitskreis vorhandene Zwischenstufen zurückgegriffen.

Darstellung von (*R*)-2,2'-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin

Nach einer Vorschrift der Arbeitsgruppe Smith wurde enantiomerenreines (*R*)-BINOL **2** mit Natriumhydrid deprotoniert und mit zwei Äquivalenten Dimethylthiocarbamoylchlorid **61** in (*R*)-2,2'-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin **3** überführt (siehe Abb. 5-1) [3, 117].

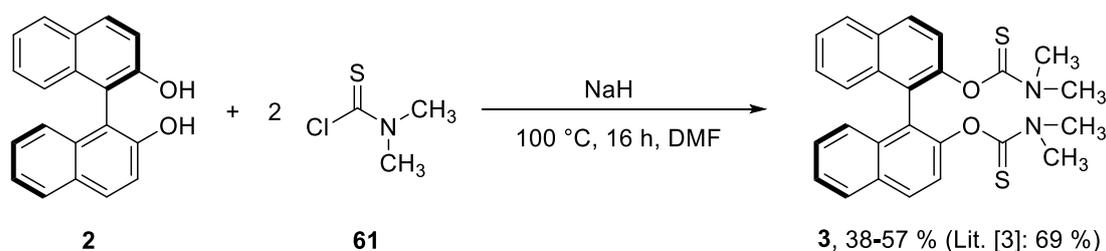


Abbildung 5-1: Synthese von (*R*)-2,2'-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin **3** [3, 117].

In den ersten Versuchen konnte nur die Bildung eines Nebenprodukts beobachtet werden. Dieses konnte jedoch erfolgreich als die monosubstituierte Spezies **62** charakterisiert und isoliert werden (siehe Abb. 5-2, Seite 42).

In einer erneuten Umsetzung von **62** mit Natriumhydrid und Dimethylthiocarbamoylchlorid **61** konnte das gewünschte Produkt **3** erfolgreich synthetisiert werden. In späteren Umsetzungen konnte das Produkt **3** auch direkt erhalten werden. Das

Produkt **3** wurde als farbloser kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 38–57 % (Lit: 69 % [3]) erhalten.

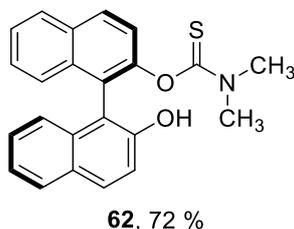


Abbildung 5-2: Strukturformel der monosubstituierten Spezies **62**.

Untersuchungen zur Newman-Kwart-Umlagerung

Im nächsten Syntheseschritt sollte das zuvor dargestellte *O*-Carbamoyl **3** in einer Newman-Kwart-Reaktion zum *S*-Thiocarbamoyl **5** umgelagert werden (siehe Abb. 5-3).



Abbildung 5-3: Newman-Kwart-Umlagerung zur Darstellung des *S*-Carbamoyls **5** [3, 117, 118].

In der Literatur finden sich verschiedene Vorgehensweisen diese Umlagerung durchzuführen. M. Treskow zeigte in seiner Dissertation, dass eine Umsetzung sowohl in der Mikrowelle als auch in einem technischen Autoklaven möglich ist [3]. Es wurden Ausbeuten zwischen 40–93 % erreicht [3]. Es wurden beide Wege getestet und desweiteren wurde die klassische thermische Umsetzung mittels Rundkolben und Sandbad versucht [117, 118]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5-1 zusammengefasst.

Tabelle 5-1: Ausgewählte Ergebnisse aus den Versuchen zur Darstellung des Newman-Kwart-Umlagerungsprodukts.

Methode	Ausbeute Produkt 5 [%]	Ausbeute Nebenprodukt <i>rac-4</i> [%]
Autoklav, 235 °C	---	85–98
Mikrowelle (1–2 g), 30 min, 300 W	5–13	75–82
Mikrowelle (1–2 g), 20 min, 300 W	12–18	70–80
Sandbad, 275 °C, 20–40 min	---	86–95

Unter keiner der getesteten Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt **5** in moderater Ausbeute dargestellt werden. Es wurde lediglich eines der bereits bekannten Nebenprodukte in guten bis sehr guten Ausbeuten (70–98 %) isoliert, welches als das racemische Thiophen *rac-4* charakterisiert werden konnte (siehe Abb. 5-4).

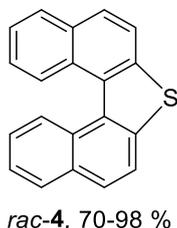


Abbildung 5-4: Strukturformel des racemischen Thiophens *rac-4*.

Fazit zu den Untersuchungen der Newman-Kwart-Umlagerung

Für die erfolgreiche Umlagerung muss das Substrat **3** stark und kontinuierlich durchmischt werden. Das Substrat wird ohne Lösungsmittel oder weitere Reagenzien unter langsamer Erwärmung in seine flüssige Phase überführt. Bei 235 °C findet im Autoklav die Umlagerung statt. In der Mikrowelle ist die Temperatur mit maximal 200 °C etwas geringer und im Sandbad mit 275 °C deutlich höher. In allen Fällen darf die benötigte Reaktionstemperatur keinesfalls überschritten werden, da sonst das unerwünschte Thiophen gebildet wird. Aufgrund der Ergebnisse aus den durchgeführten Umsetzungen kann geschlussfolgert werden, dass es bei allen drei Synthesemethoden zur Bildung (temporärer) „hot spots“ gekommen ist. Hierfür lässt sich die unzureichende Durchmischung in der Mikrowelle und dem Autoklaven anführen, da durch die geschlossenen und blickdichten Reaktionsgefäße die Rührvorrichtung nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Außerdem war die Temperaturregelung sowohl beim Autoklaven durch den Heizmantel als auch bei der Erwärmung im Sandbad nur schlecht kontrollierbar. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass es an den Wänden der Reaktionsgefäße die benötigte Temperatur überschritten wurde.

Darstellung von 1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonylchlorid

Angelehnt an eine Modellstudie von Nishiguchi *et al.* wurde das S-Thiocarbamoyl **5** durch Oxychlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid **62** in HCl/Acetonitril zum 1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonylchlorid **6** umgesetzt (siehe Abb. 5-5, Seite 44) [3, 119].

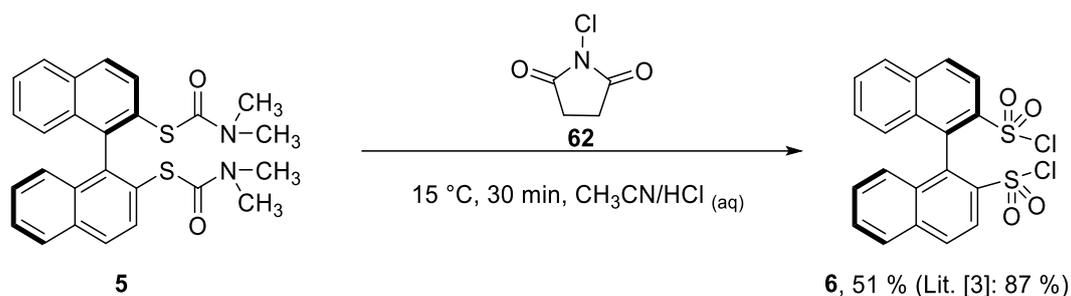


Abbildung 5-5: Oxychlorierung des S-Thiocarbamoyls **5** zum analogen Disulfonsäurechlorid **6** [3, 119].

Ein kontrollierter und selektiver Reaktionsablauf wurde durch die Kühlung der Reaktionslösung (< 15 °C) gewährleistet. Das Produkt konnte als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 51 % (Lit: 87 % [3]) erhalten werden.

Darstellung von BINBAM

Durch die Aminierung des Disäurechlorids **6** mit gasförmigem Ammoniak **63** konnte das Zielmolekül BINBAM **1** erfolgreich synthetisiert werden (siehe Abb. 5-6) [3].

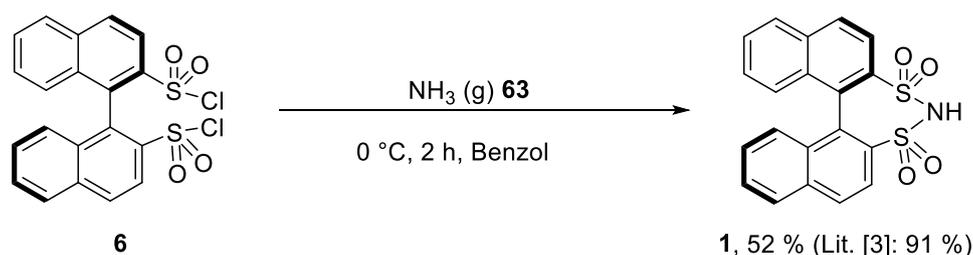


Abbildung 5-6: Darstellung von BINBAM **1** aus dem Disulfonsäurechlorid **6** und Ammoniak **63** [3].

Das zunächst erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt und mit salzsaurem Diethylether vollständig protoniert. Das Produkt **1** wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 52 % (Lit: 91 % [3]) erhalten.

Fazit zur Synthese von BINBAM

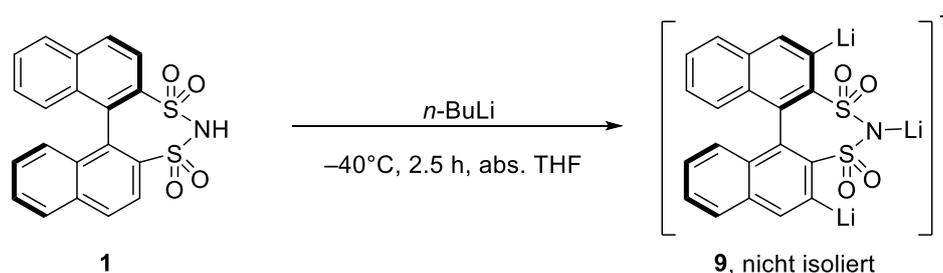
Das Katalysatorgrundmotiv BINBAM **1** lässt sich in einer vierstufigen Synthese mit moderaten bis guten Ausbeuten synthetisieren. Die Umsetzung des O-Carbamoyl **3** in einer Newman-Kwart-Reaktion zum S-Thiocarbamoyl **5** stellt die besondere Herausforderung in dieser Synthese dar. Mit den zur Verfügung stehenden Geräten konnten die benötigte Reaktionskontrolle nicht im benötigten Maße erfüllt werden. Für eine erfolgreiche Umlagerung müsste eine bessere Kontrolle der Durchmischung und des Temperaturprofils erfolgen.

5.1.2 Modifikation von BINBAM in 3,3'-Position

Für die Darstellung der gewünschten 3,3'-substituierten BINBAM-Derivate **45** sollte die Einführung der Alkyl- und Arylsubstituenten mittels C-C-Kupplungsreaktion erfolgen, so dass die Modifikation erst nach erfolgreichem Aufbau des Katalysatorgrundgerüst durchgeführt werden kann. Dies würde eine maximale Flexibilität in der Einführung der Substituenten ermöglichen. Außerdem würde kein zusätzlicher Aufwand durch Optimierung bzw. Neugestaltung der Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen für die vier Syntheseschritte bis zum Sulfonimid entstehen.

Darstellung der zweifach *ortho*-lithiierten BINBAM-Spezies

Die Darstellung der 3,3'-lithiierten BINBAM-Spezies **9** ist eine Möglichkeit in den gewünschten Positionen eine Substitution durchzuführen. Nach einer Vorschrift der Arbeitsgruppe Lee wurde BINBAM **1** in trockenem Tetrahydrofuran gelöst und unter Kühlung ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) mit *n*-Butyllithium versetzt (siehe Abb. 5-7) [4].



Umsetzung mit Halogenen in Form von Brom und Iod bereits in früheren Arbeiten untersucht worden ist und kein zufriedenstellendes Ergebnis erhalten werden konnte [5]. Außerdem sind die potenziellen Substituenten als Halogenide kommerziell erhältlich und kostengünstiger als die analogen Boronsäurederivate.

Versuche zur Darstellung von 3,3'-Diboronsäure(ester)-BINBAM

Angelehnt an eine Vorschrift von Hatano *et al.* wurde versucht die dilithiierte Spezies **9** zum analogen Diboronsäurederivat **8a** umzusetzen (siehe Abb. 5-8) [6].

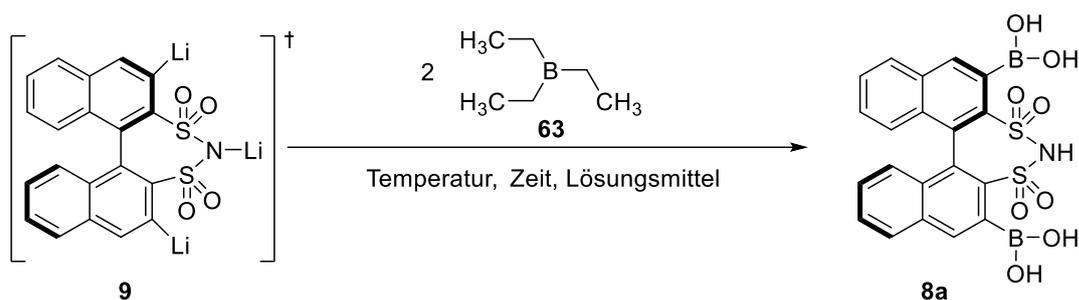


Abbildung 5-8: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung des 3,3'-Diboronsäure-BINBAM-Derivats **8a**.

Unter der Verwendung von Triethylboran **63** als Borierungsreagenz wurden die in Tabelle 5-2 aufgeführten Reaktionsbedingungen getestet.

Tabelle 5-2: Übersicht über die getesteten Reaktionsbedingungen zur Synthese von 3,3'-Diboronsäure-BINBAM **8a**.

Temperatur	Reaktionsdauer	Lösungsmittel	Umsatz
-78 °C	16 h	THF	46–53 %
-40 °C	16 h	THF	33–50 %
-78 °C	16 h	Et ₂ O	25–37 %
-40 °C	12 h	Et ₂ O	29–30 %
15 °C	12 h	Dioxan	25–27 %
26 °C	16 h	Dioxan	18–23 %

Es konnte ein Umsatz von bis zu 40 % erreicht werden. Neben dem Ausgangsprodukt **1** konnte auch die monosubstituierte Spezies mittels ESI-MS detektiert werden. Jedoch stellte sich das freie Diboronsäure-Derivat **8a** als äußerst instabil bei der notwendigen säulenchromatographischen Aufarbeitung heraus, so dass es nicht isoliert werden konnte. Es konnte ausschließlich das Ausgangsprodukt **1** reisoliert werden.

Da eine Suzuki-Kupplung auch mit Boronsäureestern möglich ist, wurde versucht die Synthese eines analogen Diboronsäureesters zu realisieren (siehe Abb. 5-9). Es wurde Boronsäuretriisopropylester **64** als Borierungsreagenz getestet um die Stabilität des resultierenden BINBAM-Derivats **8b** zu erhöhen.

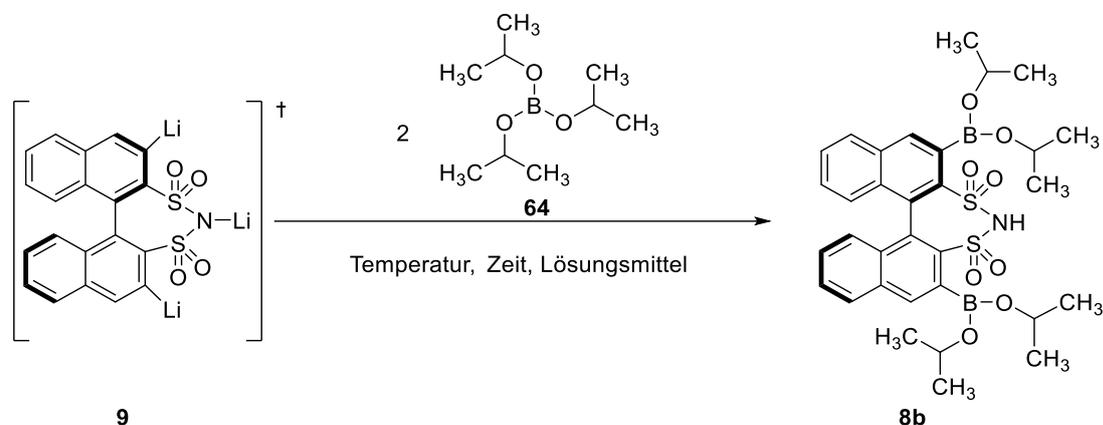


Abbildung 5-9: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung des 3,3'-Diboronsäureester-BINBAM-Derivats **8b**.

Auch für diese Umsetzung wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Eine Zusammenfassung findet sich in Tabelle 5-3.

Tabelle 5-3: Übersicht über die getesteten Reaktionsbedingungen zur Synthese von 3,3'-Diboronsäureester-BINBAM **8b**.

Temperatur	Reaktionsdauer	Lösungsmittel	Umsatz
-78 °C	12 h	THF	51–60 %
-40 °C	16 h	THF	45–50 %
-78 °C	12 h	Et ₂ O	18–41 %
-40 °C	12 h	Et ₂ O	24–31 %
15 °C	16 h	Dioxan	---
26 °C	16 h	Dioxan	---

Unter Verwendung von Boronsäuretriisopropylester als Borierungsmittel konnten deutlich bessere Umsätze beobachtet werden. Auch hier wurde neben dem disubstituierten Produkt **8b** auch die monosubstituierte Spezies als auch die Ausgangsverbindung **1** mittels ESI-MS detektiert. Während der getesteten wässrigen Aufarbeitungsvorgänge er-

folge jedoch bereits der Abbau zur instabilen freien Boronsäure **8a**. Nach der notwendigen säulenchromatographischen Aufarbeitung konnte nur noch Ausgangsverbindung **1** in den gesammelten Fraktionen nachgewiesen werden.

Darstellung von 3,3'-Dipinacolboran-BINBAM

Um die Stabilität des benötigten Diboronsäureesters nochmals zu erhöhen wurde auch noch Pinacolboran auf seine Eignung als Substituent getestet, da dieses sich als Substituent bei der Synthese von 3,3'-disubstituierten-1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonsäuren bewährt haben [6]. Die lithiierte Vorstufe **9** wurde mit 2 eq. Pinacolboran **65** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 12 Stunden gerührt um so das 3,3'-Dipinacolboran-BINBAM **8c** zu erhalten (siehe Abb. 5-10).

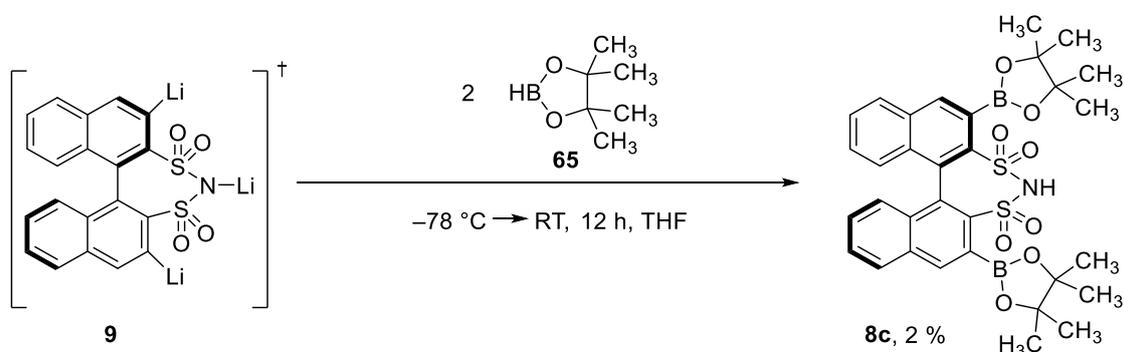


Abbildung 5-10: Synthese des 3,3'-Dipinacolboran-BINBAM **8c**.

Nach Extraktion und säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel konnten drei verschiedene Verbindungen isoliert werden. Durch Zuordnung der Massenpeaks konnte gezeigt werden, dass es sich bei isolierten Verbindungen zum einen um das Substrat **1** und die monosubstituierte Spezies **66** und zum anderen das gewünschte Produkt **8c** handelt (siehe Abb. 5-11).

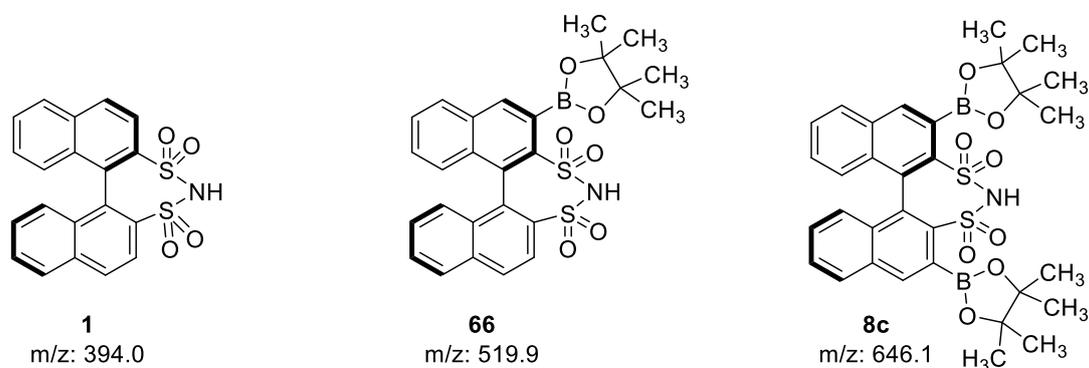


Abbildung 5-11: Strukturformeln und detektierte Massenpeaks der isolierten Verbindungen.

Aus der gewünschten Produktfraktion wurde ein Kristall erhalten, welcher mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurde. Es konnte die Molekülstruktur des gewünschten Produkts **8c** ermittelt werden, welche zeigt, dass ein Äquivalent Triethylamin in der Molekülstruktur enthalten ist (siehe Abb. 5-12). Das Triethylamin wurde bei der säulenchromatographischen Aufreinigung verwendet.

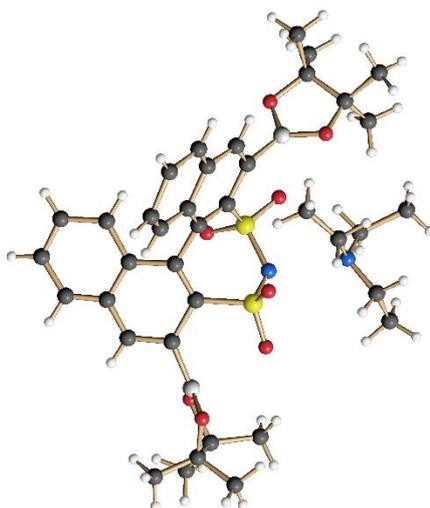


Abbildung 5-12: Molekülstruktur des synthetisierten 3,3'-Dipinacolboran-BINBAM **8c**.

Die Ausbeute betrug lediglich 2 %. Die Synthese war jedoch nicht reproduzierbar bzw. war es nicht möglich die Reaktionsbedingungen zu optimieren.

Fazit zur Synthese des 3,3'-Diboronsäure(ester)-BINBAM Derivats

Ebenso wie die Halogenierung in 3,3'-Position konnte bei der Einführung von Boronsäure(ester)funktionen kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde nach einer Alternative zur Suzuki-Kupplung für die Einführung von Aryl- und Alkylsubstituenten in 3,3'-Position gesucht.

Darstellung von 3,3'-Bis-(hydroxydiphenylmethyl)-BINBAM

Aufgrund der erfolgreichen Lithierungsversuche sollte die alternative Syntheseführung idealerweise ausgehend von der lithiierten Spezies **9** durchgeführt werden. Hierbei schien die Umsetzung mit Ketonen zu den entsprechenden Alkoholaddukten (ähnlich einer Corey-Seebach-Reaktion) als geeignete Vorgehensweise. Nach der Generierung der dilithiierten Spezies **9** wurde eine Umsetzung mit 2 Äquivalenten Benzophenon **67** in Tetrahydrofuran durchgeführt (siehe Abb. 5-13, Seite 50).

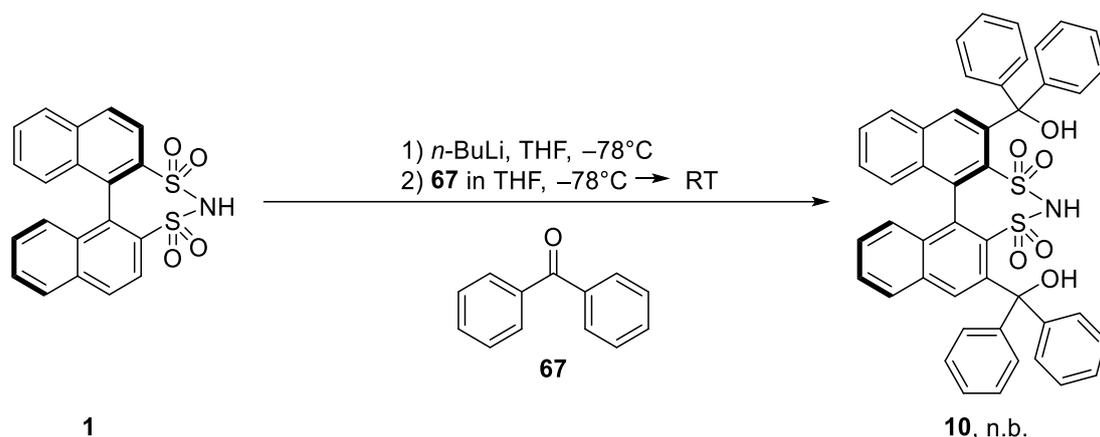


Abbildung 5-13: Darstellung des 3,3'-Bis-(hydroxydiphenylmethyl)-BINBAM **10** durch elektrophile Substitution.

Die Umsetzung wurde mittels DC und ESI-MS kontrolliert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Rohprodukts konnte jedoch das gewünschte Produkt nicht in ausreichender Ausbeute und Reinheit isoliert werden. Obwohl durch die Größe der Substituenten ein deutlicher Unterschied in der molaren Masse des mono- und disubstituierten Produkts entsteht konnte bei der Aufreinigung keine Verbesserung verzeichnet werden. Deshalb wurde der Syntheseweg nicht weiter verfolgt.

Untersuchung der Einführung von Trifluormethansulfonsäuregruppen in 3,3'-Position

Ebenfalls interessant war es Triflatgruppen in 3,3'-Position am BINBAM **1** einzuführen mit dem Ziel Einfluss auf die Acidität und die Enantioselektivität des Katalysators zu nehmen. Die Einführung sollte über eine Thia-Fries-Umlagerung erfolgen, da eine „späte“ Substitution am BINBAM **1** in 3,3'-Position nicht möglich ist.

Bevor mit den Experimenten zur Darstellung von 3,3'-Bis-(trifluormethansulfonyl)-BINBAM **59** begonnen wurde sollte in ersten Umsetzungen β -Naphthol **68** als Testsystem verwendet werden um die Thia-Fries-Umlagerung zu testen. Analog einer Literaturvorschrift von Dyke *et al.* folgend wurde zunächst die Hydroxyfunktion unter Verwendung von Pyridin und Trifluormethansulfonsäureanhydrid geschützt (siehe Abb. 5-14) [7].

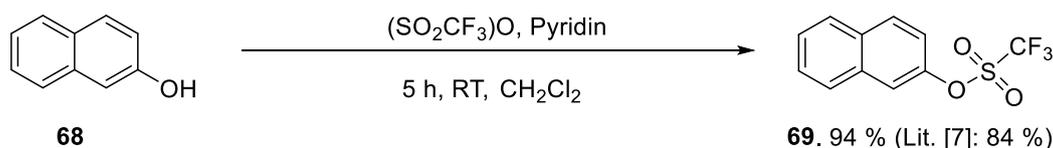


Abbildung 5-14: Darstellung von 2-(Trifluormethansulfonyloxy)naphthyl **69** [7].

Die Aufreinigung des orangefarbenen Rohprodukts erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel. Das Produkt **69** konnte in exzellenter Ausbeute von 94 % (Lit: 84 % [7]) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Die Darstellung von 3-Trifluormethansulfonyl- β -naphthol **70** sollte via Thia-Fries-Umlagerung erfolgen (siehe Abb. 5-15) [7].

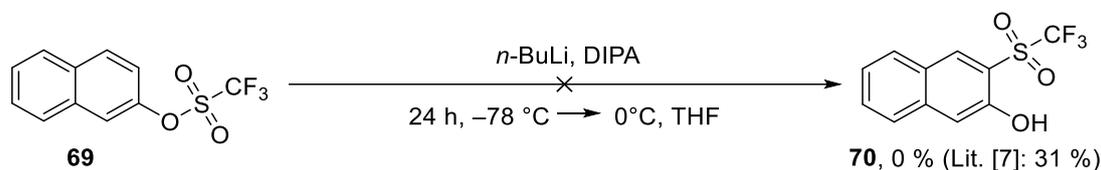


Abbildung 5-15: Syntheseversuch von 3-Trifluormethansulfonyl- β -naphthol **70** durch Thia-Fries-Umlagerung nach Dyke *et al.* [7].

Hierfür wurde aus *n*-Butyllithium und Diisopropylamid frisches Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran hergestellt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung aus 2-(Trifluormethansulfonyl)oxy)naphthyl **69** in Tetrahydrofuran getropft. Nach Reaktionsabbruch und Extraktion wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt. Es wurden drei verschiedene Reaktionsprodukte voneinander getrennt. Keine der isolierten Verbindungen konnte dem gewünschten Produkt **70** zugeordnet werden.

Trotz der negativen Ergebnisse aus der Thia-Fries-Umlagerung am β -Naphthol **68** wurde dieser Syntheseansatz am Zielsystem nochmals getestet. Hierfür wurde auch aus (*R*)-BINOL **2** zunächst das (*R*)-2,2'-Di(trifluormethansulfonyl)oxy)binaphthyl **11** synthetisiert (siehe Abb. 5-16).

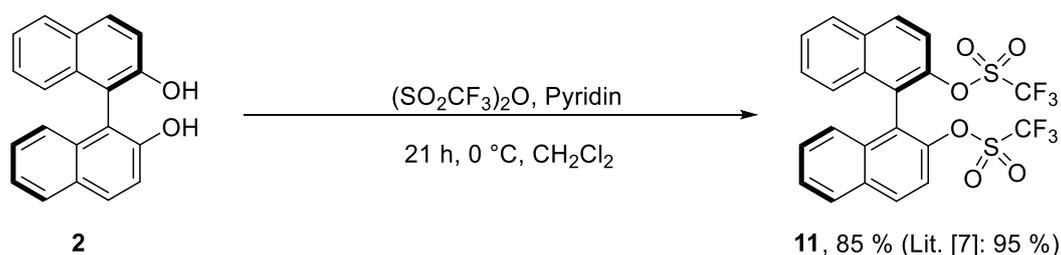


Abbildung 5-16: Darstellung von (*R*)-2,2'-Di(trifluormethansulfonyl)oxy)binaphthyl **11** [7].

Das Produkt **11** konnte als wachsartiger farbloser Feststoff erhalten werden. Die Ausbeute lag mit 85 % etwas unter der Literatursausbeute von 95 % [7].

Das (*R*)-2,2'-Di(trifluormethansulfonyl)oxybinaphthyl **11** sollte anschließend durch Thia-Fries-Umlagerung in das entsprechende (*R*)-3,3'-bis(trifluormethanesulfonyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalen **12** überführt werden (siehe Abb. 5-17) [7].

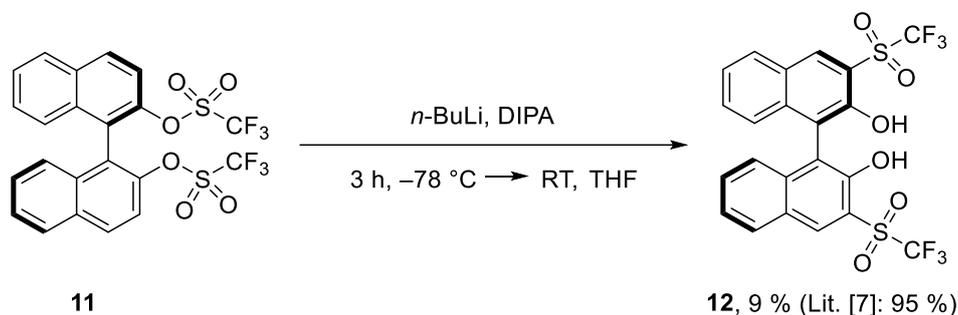


Abbildung 5-17: Darstellung von (*R*)-3,3'-bis(trifluoromethanesulfonyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalen **12** [7].

Die erste Untersuchung des Rohproduktgemischs via DC zeigte insgesamt zehn unterschiedlich intensive Produktfraktionen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel konnten zwei Verbindungen in für die Analytik ausreichender Menge isoliert werden. Bei den isolierten Verbindungen handelte es sich zum einen um das gewünschte Produkt **12** in einer Ausbeute von 9 % (Lit. 95 % [7]) und zum anderen um das monosubstituierte 3-Triflat-dinaphto-[2,1-b:1',2'-d]furan **13** in einer Ausbeute von 47 % (siehe Abb. 5-18).

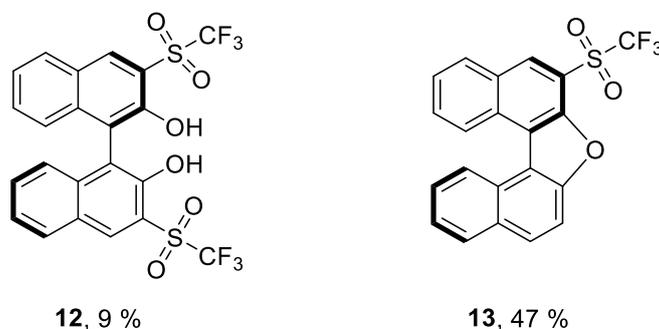


Abbildung 5-18: Strukturformeln der isolierten Verbindungen **12** und **13**.

Da beide Verbindungen kristallin vorlagen, konnten sie aus Toluol umkristallisiert werden und durch Röntgenstrukturanalyse auch deren Molekülstruktur aufgeklärt werden.

Fazit zu den Untersuchungen zur Einführung von Trifluormethansulfonsäurefunktionen in 3,3'-Position

Die Einführung der Triflatgruppen in 3,3'-Position an das bereits vollständige BINBAM-System **1** ist über die Thia-Fries-Umlagerung nicht möglich. Es ist deshalb notwendig,

erst die Einführung der Triflatgruppen am (*R*)-BINOL **2** durchzuführen und danach die Sulfonimideinheit aufzubauen. Hierfür wurde (*R*)-BINOL **2** analog zu β -Naphthol **68** unter Verwendung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Pyridin geschützt. Anschließend wurde die Thia-Fries-Umlagerung durchgeführt. Ausgehend vom (*R*)-3,3'-bis(trifluoromethanesulfonyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalen **12** müsste nun das Sulfonimid, die funktionelle Gruppe des BINBAM-Katalysators, aufgebaut werden. Die zeitweise harschen Reaktionsbedingungen könnten zur Abspaltung der Triflatgruppen führen. Deshalb müsste zunächst die Stabilität dieser Substituenten getestet werden. Alternativ müsste nach einer Möglichkeit gesucht werden, die Triflatgruppen an das bereits vollständige BINBAM **1** einzuführen.

5.1.3 Versuche zum Aufbau eines perfluorierten BINBAM-Systems

BINBAM **1** zeigt bisher gute Ergebnisse bei der Aktivierung unreaktiver C-H-Bindungen [2, 3]. Um das Substratspektrum noch zu erweitern, also unter anderem die Acidität zu erhöhen, könnte eine elektronische Veränderung des Binaphthyl-Rückgrats nützlich sein. Eine bedeutende Veränderung der elektronischen Struktur könnte durch ein perfluoriertes Binaphthylsystem erzielt werden. Piers und Mitarbeiter beschrieben 2006 den Aufbau 2,2'-disubstituierter F₁₂-Binaphthyl-derivate (siehe Abb. 3-18, Seite 23), unter anderem auch F₁₂-BINOL *rac*-**53** [8]. Auf der Grundlage dieser Synthesevorschrift war es das Ziel, ein perfluoriertes BINBAM **70** darzustellen (siehe Abb. 5-19).

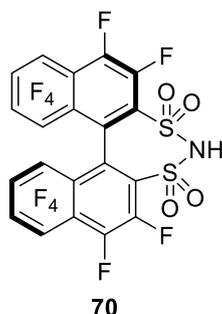


Abbildung 5-19: Strukturformel des perfluorierten BINBAM **70**.

Synthese von 1,3,4,5,6,7,8-Heptafluor-2-naphthylhydrazin

Octafluornaphthalen **14** wurde mit Hydrazin in Ethanol erfolgreich zu Heptafluornaphthylhydrazin **15** umgesetzt (siehe Abb. 5-20, Seite 54) [8].

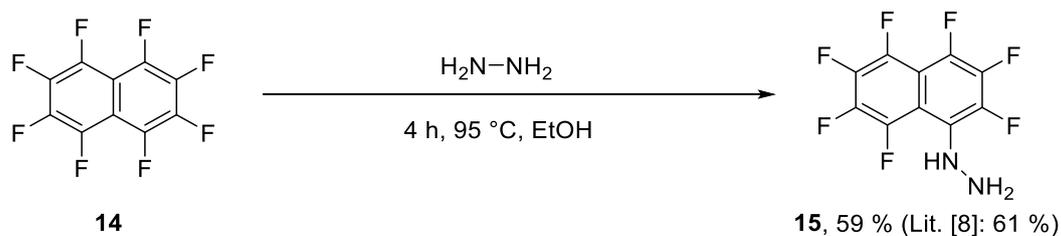


Abbildung 5-20: Synthese von Heptafluornaphthylhydrazin **15** ausgehend von Octafluornaphthalen **14** [8].

Das Produkt **15** wurde durch Extraktion mit Dichlormethan als sandfarbener Feststoff in einer Ausbeute von 59 % (Lit. 61 % [8]) erhalten.

Synthese von 1,2,3,4,5,6-Hexafluornaphthalen

Das Hexafluornaphthalen **16** wurde durch die Umsetzung des Heptafluornaphthylhydrazin **15** in frisch hergestellter Natriummethanolat-Lösung erhalten (siehe Abb. 5-21) [8].

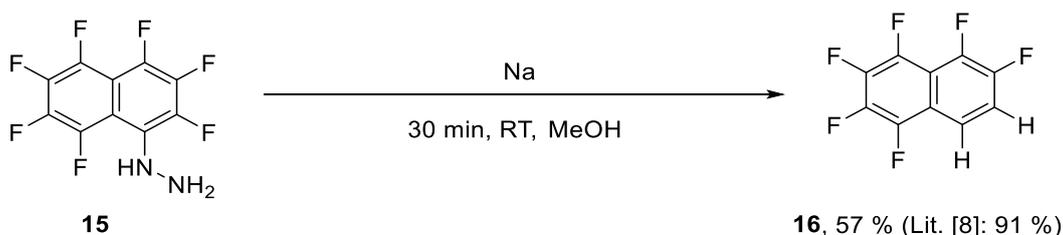


Abbildung 5-21: Synthese von 1,2,3,4,5,6-Hexafluornaphthalen **16** [8].

Nach Extraktion wurde das dunkelrote, ölige Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (100 % Hexan). Es wurden zwei Spezies isoliert. Ein Nebenprodukt, welches als 1,2,3,4,5,-Hexafluor-6-methoxynaphthalen **71** charakterisiert werden konnte (27 %) und das gewünschte 1,2,3,4,5,6-Hexafluornaphthalen **16** (siehe Abb. 5-22). Das Produkt **16** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 57 % (Lit. 91 % [8]) erhalten.

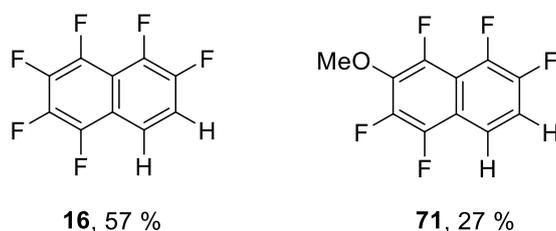


Abbildung 5-22: Strukturformeln des Produkts **16** und des Nebenprodukts **71**.

Versuch der Synthese von 1-Brom-3,4,5,6,7,8-hexafluornaphthalen

Es ist nur eine Synthese für 1-Brom-3,4,5,6,7,8-hexafluornaphthalen **17** literaturbekannt [8]. Es wurde versucht, das gewünschte Produkt **17** zunächst über die bekannte Route darzustellen. Dafür wurde elementares Brom bei Raumtemperatur mit Eisenpulver vorgelegt und 1,2,3,4,5,6-Hexafluornaphthalen **16** zu dieser Lösung getropft (siehe Abb. 5-23).

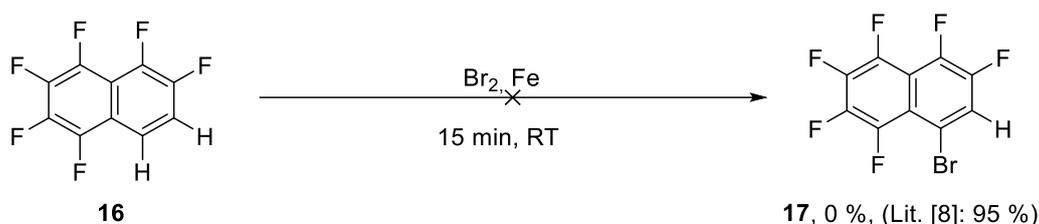


Abbildung 5-23: Literaturbekannte Synthese von 1-Brom-3,4,5,6,7,8-hexafluornaphthalen **17** [8].

Die Aufarbeitung erfolgte gemäß Protokoll durch Verdünnen und anschließender Extraktion mit Dichlormethan. Nicht abreagiertes Brom wurde mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung desaktiviert. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (100 % Hexan) aufgereinigt. Jedoch war das gewünschte Produkt nicht in den isolierten Fraktionen enthalten. Aufgrund der reproduzierten Ergebnisse der literaturbekannten Synthese wurden verschiedene Modifikationen am Reaktionsaufbau und den Reaktanten durchgeführt. Ausgewählte Ergebnisse sind in Tabelle 5-4 zusammengefasst.

Tabelle 5-4: Ergebnisse der Darstellung von 1-Brom-3,4,5,6,7,8-hexafluornaphthalen **17**.

Methode	Produktbildung	Produktisolation
Fe/Br ₂ bei RT	ja*	nein
Fe/Br ₂ bei 0 °C	nein	nein
Fe/Br ₂ /FeBr ₃ bei RT	nein	nein
Fe/Br ₂ /AlBr ₃ bei RT	nein	nein

*) Umsatz 5-15 %

In keiner der durchgeführten Umsetzungen konnte das Produkt **17**, sofern vorhanden, sauber isoliert werden. Es waren unter anderem starke Verunreinigungen mit Schwefel vorhanden, welche sich nicht entfernen ließen.

Fazit zum Aufbau eines perfluorierten BINBAM-Systems

Die Monobromierung in der gewünschten Position gelang nicht. Im Rahmen dieser Arbeit konnte auch keine alternative und erfolgreiche Syntheseroute für **17** gefunden werden. Wäre die Synthese erfolgreich verlaufen, so wären noch mindestens 4 weitere Umsetzungsschritte notwendig gewesen bis zum gewünschten perfluorierten BINBAM **70**. Bis zum letzten erfolgreichen Syntheseschritt konnte eine Gesamtausbeute von 34 % (Lit: 55 % [8]) erreicht werden. Unter diesem Aspekt ist die Syntheseroute für die Darstellung nicht sinnvoll. Zum einen ist das verwendete Startmaterial **14** nicht kostengünstig erhältlich und zum anderen ist ein andere Ausgangsverbindungen, wie zum Beispiel ein perfluoriertes BINOL, nicht kommerziell erhältlich. Die Möglichkeit einer Fluorierung des fertigen Katalysatorsystems **1** bzw. einer Zwischenstufe mittels elementarem Fluor war mit der vorhandenen Ausstattung nicht möglich.

5.2 Synthese chiraler Kationenvorstufen

Die Darstellung chiraler Kationenvorstufen erfolgte ausgehend von natürlichen, kostengünstigen und kommerziell erhältlichen (*S*)-Aminosäuren in einer zweistufigen Synthese.

5.2.1 Synthese chiraler, aminosäurebasierter Imidazolderivate

Ein klassisches Strukturmotiv für niedrig schmelzende ionische Flüssigkeiten stellt das Imidazoliumkation dar. Unter dem Aspekt die neuen, ionischen Flüssigkeiten sowohl als Additive als auch Lösungsmittel nutzen zu können, sollten die aminosäurebasierten Kationen ebenfalls das Strukturmotiv des Imidazol beinhalten.

Methylester der aminosäurebasierten Imidazolderivate

Nach einer Vorschrift der Arbeitsgruppe Strassner wurden verschiedene aminosäurebasierte Imidazolderivate **19a-d** erfolgreich synthetisiert (siehe Abb. 5-24, Seite 57) [9].

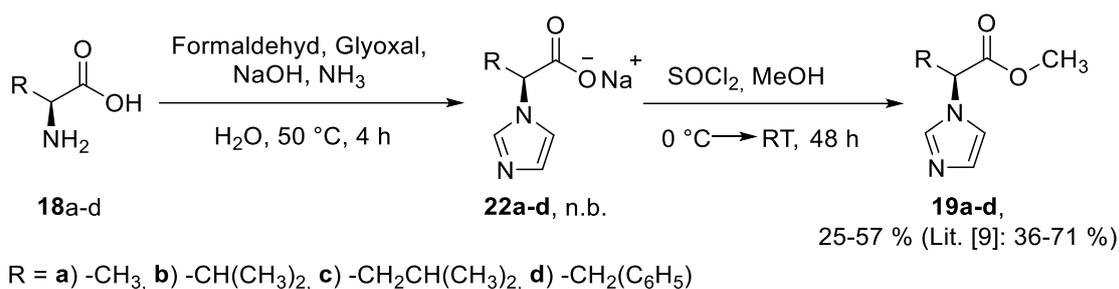


Abbildung 5-24: Allgemeine Syntheseroute für aminosäurebasierte Imidazolderivate **19a-d** [9].

Hierfür konnte ein einheitlicher Syntheseweg genutzt werden. Im ersten Reaktionsschritt erfolgt der Aufbau des Imidazolrings. In den ersten Versuchen wurde mittels ESI-MS die gewünschte Zwischenstufe **22a-d** nachgewiesen. Nachdem sich die Methode etabliert hatte, wurde auf diese Kontrolle verzichtet. Der Feststoff wurde ohne Aufreinigung weiterverwendet. Bei der anschließenden Umsetzung mit Thionylchlorid in Methanol handelt es sich um eine Veresterung der freien Säurefunktion. Die Isolation aller Produkte **19a-d** erfolgte mittels säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel. Die Produkte **19a-d** wurden als gelbe bis rotbraune Öle in Ausbeuten von 30–57 % erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5-5 und Abbildung 5-25 zusammengefasst.

Tabelle 5-5: Übersicht über die aminosäurebasierten Imidazolderivate **19a-d**.

Produkt	verwendete (S)-Aminosäure	R _f -Wert	spezifischer Drehwert [(α ₅₈₉ ²⁵)°]	Ausbeute [%] [9]
19a	Alanin	0.05	-6.94	33–42 (Lit: 52)
19b	Valin	0.15	-6.79	30–38 (Lit: 62)
19c	Leucin	0.63	-1.55	40–45 (Lit: 71)
19d	Phenylalanin	0.22	-52,74	25–57 (Lit: 36)

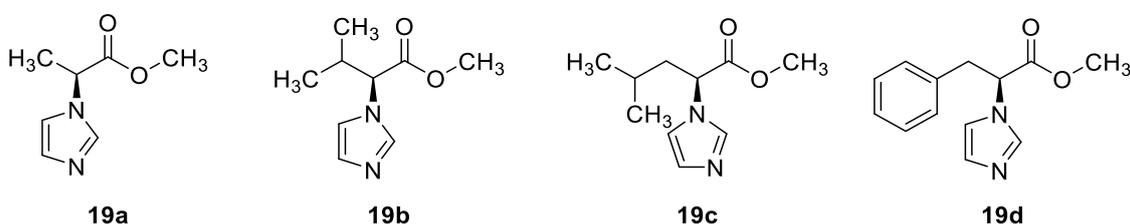


Abbildung 5-25: Strukturformeln der aminosäurebasierten Imidazolderivate **19a-d**.

Bei der beschriebenen Synthese handelt es sich um eine modifizierte Form der Radziszewski-Imidiazolsynthese [120, 121]. Der Austausch eines Äquivalents Ammoniak **63** durch ein Amin, in diesem Fall eine Aminosäure **18**, ermöglicht den Zugang zu diversen

aminosäurebasierten Imidazolderivaten **22** (siehe Abb. 5-26). Ammoniak **63** greift nucleophil an eine der beiden Carbonylgruppen des Glyoxals **72** an. Es wird zunächst das Additionsprodukt **73** gebildet, welches dann unter Kondensation weiter zum Imin **74** reagiert. Das Monoimin des Glyoxals **74** kann nun ein weiteres Mal angegriffen werden. Diesmal erfolgt der nucleophile Angriff durch die Aminogruppe der eingesetzten Aminosäuren **18**. Erneute Kondensation führt zu einem asymmetrischen Diimin **76**. Der Stickstoff, des aus Ammoniak gebildet Imin, kann nun den Carbonylkohlenstoff des Formaldehyds **77** nucleophil angreifen. Es entsteht ein Iminol **78**, welches durch einen reductiven intramolekularen Ringschluss und Kondensation zum gewünschten aminosäurebasierten Imidazolderivat **22** reagiert. Hierbei agiert Formaldehyd **77** nicht nur als Elektrophil sondern auch als Oxidationsmittel. Im dargestellten Mechanismus wird zunächst das Monoimin **74** durch Ammoniak **63** gebildet und im zweiten Schritt erfolgt die Bildung des Imin **76** aus der anwesenden Aminosäure. Für die Bildung des gewünschten Produkts **22** ist es folglich notwendig, dass zwei verschiedene Amine an der Bildung des Diimin **76** beteiligt sind.

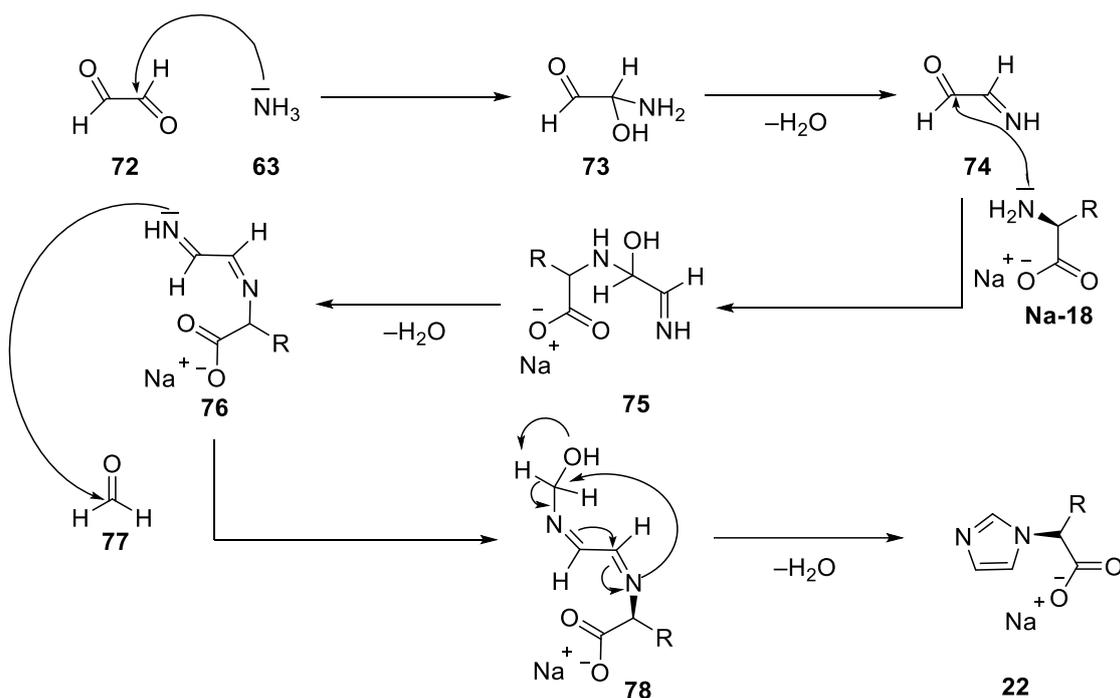


Abbildung 5-26: Postulierter Reaktionsmechanismus für die Bildung aminosäurebasierter Imidazolderivate **22**.

Hier wurde der Grund für die durchaus optimierungsfähigen isolierten Ausbeuten vermutet, da die Zugabe beider Amine (**18** und **63**) zur Glyoxal/Formaldehyd-Lösung laut Vorschrift gleichzeitig erfolgt. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass auch ungewünschte Nebenprodukte gebildet werden können, wie zum Beispiel unsubstituiertes

Imidazol. Um diese Vermutung zu überprüfen wurde die Reaktion dahingehend verändert, dass entgegen der ursprünglichen Vorschrift zunächst die Lösung aus Natriumhydroxid und Aminosäure (**Na-18**) zur Glyoxal/Formaldehyd-Lösung gegeben und danach der Ammoniak **63** zugetropft. Es zeigte sich jedoch, dass durch diese Vorgehensweise keine Verbesserung der isolierten Ausbeuten erzielt werden konnte. Mit der Zugabe des Ammoniaks **63** zu beginnen erscheint nicht sinnvoll, da so die direkte Bildung von Imidazol begünstigt wird. Aufgrund der einfachen Darstellung und günstigen Ausgangssubstanzen wurde auf weitere Optimierungsversuche verzichtet.

tert.-Butylester der aminosäurebasierten Imidazolderivate

Aufgrund der späteren Verwendung als mögliches Additiv in der Proteinfaltung wurde versucht, eine größere Schutzgruppe in Form eines *tert.*-Butyl-Rests einzuführen, um den sterischen Anspruch des späteren Kations zu erhöhen. Ein weiterer Vorteil dieses Rests sollte zudem die erhöhte Stabilität des Esters im basischen pH-Bereich sein, welche für einige nachfolgende Umsetzungsschritte von Vorteil sein könnte. Die dargestellten Imidazolderivate liegen zunächst als Natriumsalz **22a-d** vor und werden erst im zweiten Syntheseschritt verestert. Die Synthese der *tert.*-Butylester **92a-d** wurde zunächst analog getestet. Eine Schützung der Säurefunktion vor dem Ringaufbau wurde als nicht sinnvoll eingestuft, da die späteren, zeitweise stark sauren Reaktionsbedingungen eine Entschützung des Esters voraussehen ließen. Angelehnt an literaturbekannte Vorschriften der Arbeitsgruppen Taschner und Chen wurde versucht, die aminosäurebasierten Imidazolderivate ausgehend von der Natriumsalz-Form **22a-d** mit einer *tert.*-Butyl-Gruppe zu verestern (siehe Abb. 5-27) [14, 15].

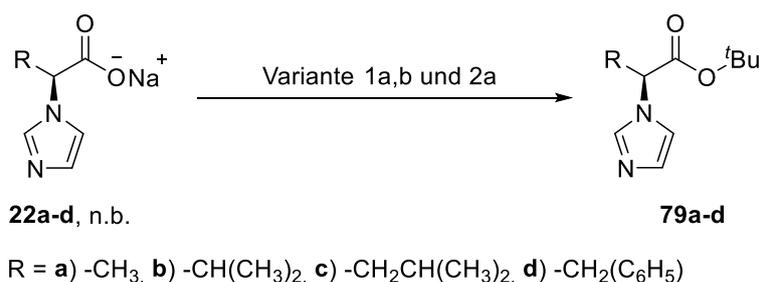


Abbildung 5-27: Allgemeine Reaktion der Natriumimidazolderivate **22a-d** zu den analogen *tert.*-Butylestern **79a-d** (Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 5-6, Seite 60).

Reaktionskontrollen wurden mittels DC und ESI-MS durchgeführt. Im Folgenden sind die verschiedenen getesteten Reagenzien und Reaktionsbedingungen (siehe Tab. 5-6, Seite 60), sowie die verwendeten Substrate und Ergebnisse zusammengefasst (siehe Tab. 5-7, Seite 60).

Es war nicht möglich, eine *tert.*-Butyl-Schützung mit den getesteten Bedingungen an den vorliegenden Systemen erfolgreich durchzuführen. Mögliche Gründe finden sich in den Reaktionsbedingungen selbst, da die Reaktionen bzw. Aufarbeitungen meist unter stark sauren Bedingungen durchgeführt wurden, könnte dies die Rückreaktion zur freien Säure zur Folge gehabt haben.

Tabelle 5-6: Übersicht ausgewählter getesteter Reagenzien und Reaktionsbedingungen [14, 15].

Variante 1		
Reagenzien: <i>tert.</i> -Butylacetat, HClO ₄		
Durchführung und Reaktionsbedingungen		
a)	Aminosäuresalz wurde in <i>tert.</i> -Butylacetat gelöst und 1.5 eq. HClO ₄ wurde langsam zutropft. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt.	
	Aufarbeitung: Waschen mit H ₂ O und 1 mol/L HCl, mittels 10 %iger K ₂ CO ₃ -Lösung pH=9 einstellen, Extraktion mit Dichlormethan, trocknen über Na ₂ SO ₄ , DC bzw. Säulenchromatographie mit Ethylacetat/Hexan (1:1) und Ethylacetat/ <i>n</i> -Pentan (4:1).	
b)	Aminosäuresalz wurde in <i>tert.</i> -Butylacetat gelöst und HClO ₄ wurde langsam zutropft. Die Reaktionslösung wurde 5 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt.	
	Aufarbeitung: Zugabe von 0,5 mol/L HCl, sofortige Neutralisation mit NaHCO ₃ , Extraktion mit Ether, trocknen über MgSO ₄ , Widmer-Kolonnen und erneute Zugabe von HCl in Ether (nicht bei Reaktionskontrollen), Reaktionskontrolle mittels DC Ethylacetat/Hexan (1:1) und Ethylacetat/ <i>n</i> -Pentan (4:1).	
Variante 2		
Reagenzien: <i>tert.</i> -Butanol, SOCl ₂		
Durchführung und Reaktionsbedingungen		
a)	Aminosäuresalz wurde in <i>tert.</i> -Butanol gelöst und SOCl ₂ wurde bei 0 °C zutropft. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur insgesamt 5 Tage gerührt.	
	Aufarbeitung: Zugabe von 1 M Na ₂ CO ₃ -Lösung zum Einstellen des pH auf 8–9, Extraktion mit Ethylacetat, DC bzw. Säulenchromatographie mit Ethylacetat/ <i>n</i> -Pentan (4:1).	

Tabelle 5-7: Übersicht über die getesteten Substrate und Ergebnisse der Umsetzungen.

getestete Substrate	Variante	Produktbildung
22a-d	1a	nein
22a-d	1b	nein
22a-d	2a	nein

Fazit zur Synthese chiraler aminosäurebasierter Imidazolderivate

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die literaturbekannte Synthese der Imidazolderivate **19a-d** erfolgreich reproduziert wurde und einen unkomplizierten Zugang zu den benötigten Kationenvorstufen darstellt. Die Produkte wurden in moderaten Ausbeuten von 30–58 % und hoher Reinheit synthetisiert. Die Veresterung mit einer *tert.*-Butylgruppe wurde aufgrund der Ergebnisse nicht weiterverfolgt. Durch die Verwendung von kostengünstigen Ausgangssubstanzen wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch auf weitere Optimierungen der Synthese verzichtet.

5.3 Synthese chiraler, aminosäurebasierter Anionenvorstufen

Unter dem Aspekt die chiralen Anionen später auch in biologischen Systemen zu nutzen wurden auch für die Synthese der chiralen Anionen natürlich vorkommende Aminosäuren als Ausgangsmaterial verwendet.

5.3.1 Synthese chiraler, aminosäurebasierter Imidazolderivate

Die Verwendung nicht modifizierter Aminosäuren als Anionen für ionischen Flüssigkeiten ist prinzipiell möglich. Jedoch ist dann nicht gewährleistet, dass die negative Ladung an einem definierten Bereich des Moleküls lokalisiert ist (siehe Abb. 5-28).

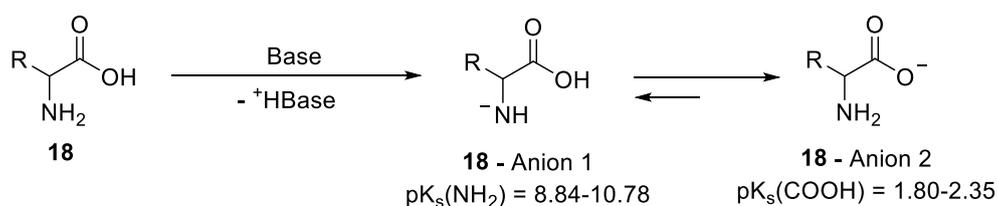


Abbildung 5-28: Schematische Darstellung der Deprotonierung einer natürlichen Aminosäure **18** und des daraus resultierenden Gleichgewichts (Anion 1+2, pK_s -Wertbereiche proteinogener Aminosäuren) [122].

Dies erschwert es mögliche Koordinationsstellen mit Reaktanten vorherzusagen. Diese Informationen können später bedeutend für die Reaktionsplanung sein. Deshalb wurden modifizierte Aminosäuren **20** und **21** als Vorstufen hergestellt, die später als Anion eine lokalisierte Ladung aufweisen.

Darstellung der Aminosäuremethylester

Um die Aminogruppe zu modifizieren, wurde zunächst die freie Säuregruppe geschützt. Durch die Schützung der Säuregruppe wird das acideste Proton aus dem Substrat entfernt und die Säuregruppe steht nicht mehr für (De-)Protonierungen zur Verfügung. Die Schützung erfolgte über die *in-situ*-Darstellung des Säurechlorids mittels Thionylchlorid, welches mit Methanol zum entsprechenden Methylester **23** reagierte (siehe Abb. 5-29) [10, 11].

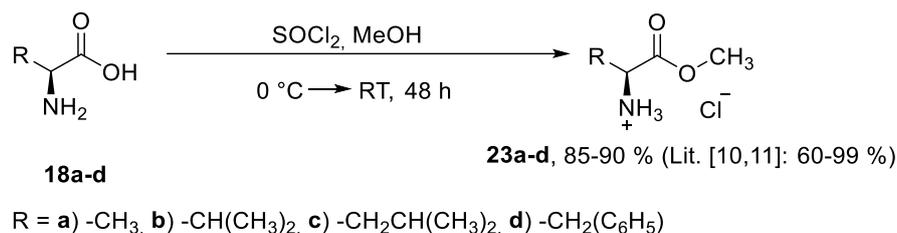


Abbildung 5-29: Allgemeine Synthese zur Darstellung der Aminosäuremethylester **23a-c** [10, 11].

Über diesen Syntheseweg wurden die Hydrochloride der Methylester **23a-c** als weiße bis blassgelbe Feststoffe in exzellenten Ausbeuten und Reinheiten erhalten (siehe Tab. 5-8 und Abb. 5-30).

Tabelle 5-8: Übersicht über die Aminosäuremethylesterhydrochloride **23a-d**.

Produkt	verwendete (S)-Aminosäure	Ausbeute in % [10, 11]
23a	Alanin	89–91 (Lit: 64)
23b	Valin	85–89 (Lit: 60)
23c	Leucin	87–93 (Lit: 76)

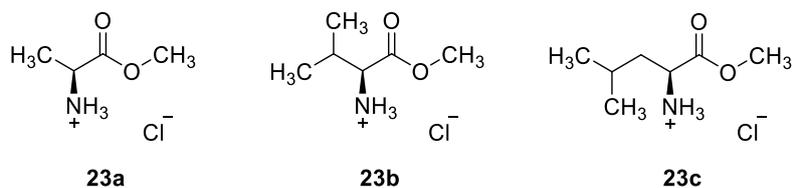


Abbildung 5-30: Strukturformeln der Aminosäuremethylesterhydrochloride **23a-c**.

Versuch der Darstellung von Aminosäure-*tert.*-butylestern

Die natürlichen freien Aminosäuren **18a-d** sollten auch in die entsprechenden *tert.*-Butylester umgesetzt werden (siehe Abb. 5-31). Hierfür wurden verschiedene Methoden getestet. In der nachfolgenden Tabelle sind die getesteten Reaktionsansätze (Tab. 5-10, Seite 64) und deren Ergebnisse zusammengefasst (Tab. 5-9).

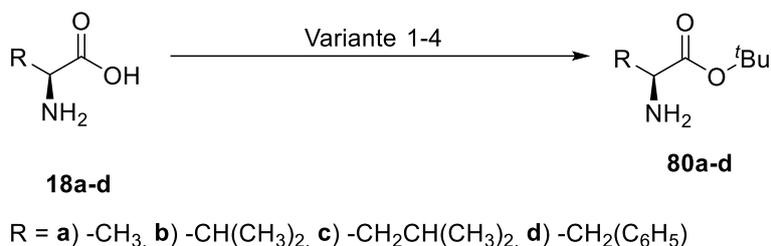


Abbildung 5-31: Allgemeine Reaktion der freien Aminosäuren **18a-d** zu den analogen Aminosäure-*tert.*-butylestern **80a-d** (Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 5-10, Seite 64).

Die Aufarbeitung erfolgte gemäß der Literaturvorgaben. Hierzu wurde die Reaktionslösung zunächst mit Salzsäure angesäuert und danach mit Carbonaten neutralisiert bzw. je nach Vorschrift auf pH 9 eingestellt. Die wässrigen Lösungen wurden mit Dichlormethan oder Diethylether extrahiert und über Natrium- oder Magnesiumsulfat getrocknet. Bei der Analytik der Rohprodukte und den durchgeführten Reaktionskontrollen mittels DC (Ethylacetat/Hexan (1:1)) und ESI-MS als auch NMR konnte die freie Säure detektiert werden. Die Umsetzungen mit Thionylchlorid zeigten zudem die Bildung des Methyl-esters bei der Untersuchung mittels ESI-MS. Beim ESI-MS-Eluent handelt es sich um Methanol + 0,5 % Essigsäure, sodass das Säurechlorid mit dem Methanol des Eluenten zum entsprechenden Methyl-ester reagieren konnte und es vorher keine Reaktion mit dem *tert.*-Butanol gegeben hat. Dies zeigt, dass die Bildung des Säurechlorids erfolgreich war.

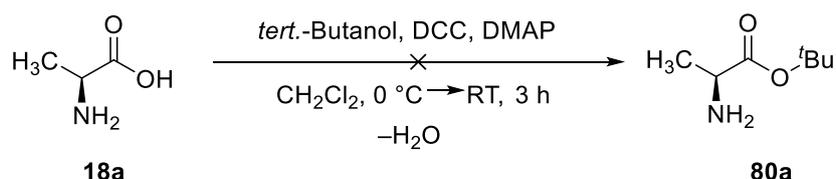
Tabelle 5-9: Übersicht über die getesteten Substrate und Ergebnisse der Umsetzungen.

getestete Substrate	Variante	Produktbildung
18a-d	1a	nein
18a-d	1b	nein
18a-d	2a	nein
18a-d	3a	nein
18a-d	4a	nein
18a-d	4b	nein

Tabelle 5-10: Übersicht ausgewählter getesteter Reagenzien und Reaktionsbedingungen [14-16].

Variante 1
Reagenzien: <i>tert.</i> -Butylacetat, HClO ₄
Durchführung und Reaktionsbedingungen
a) Aminosäuresalz wurde in <i>tert.</i> -Butylacetat gelöst und 1.5 eq. HClO ₄ wurde langsam zuge tropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.
b) Aminosäuresalz wurde in <i>tert.</i> -Butylacetat gelöst und HClO ₄ wurde langsam zuge tropft. Die Reaktionslösung wurde 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt.
Variante 2
Reagenzien: <i>tert.</i> -Butanol, SOCl ₂
Durchführung und Reaktionsbedingungen
a) Aminosäuresalz wurde in <i>tert.</i> -Butanol gelöst und SOCl ₂ wurde bei 0 °C zuge tropft. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur insgesamt 2 Tage gerührt.
Variante 3
Reagenzien: Kalium- <i>tert.</i> -Butanol, SOCl ₂
Durchführung und Reaktionsbedingungen
a) Aminosäuresalz und Kalium- <i>tert.</i> -Butanol wurden in Tetrahydrofuran gelöst und SOCl ₂ wurde zuge tropft. Die Reaktionslösung wurde unter Rückfluss insgesamt 3 Tage gerührt.
Variante 4
Reagenzien: <i>tert.</i> -Butanol, H ₂ SO ₄
Durchführung und Reaktionsbedingungen
a) Die Aminosäure wurde in Dichlormethan mit H ₂ SO ₄ versetzt. Zu dieser Lösung wurde Kieselgel gegeben und das Lösungsmittel entfernt. Das Kieselgel wurde in <i>tert.</i> -Butanol gegeben und 18 h gerührt.
b) Die Aminosäure wurde in Dichlormethan mit H ₂ SO ₄ versetzt. Zu dieser Lösung wurde Kieselgel gegeben und das Lösungsmittel entfernt. Das Kieselgel wurde in <i>tert.</i> -Butanol gegeben und 18 h gerührt.

Als weitere Möglichkeit der Synthese der *tert.*-Butylester **80a-d** wurde die Veresterung zunächst mit (*S*)-Alanin **18a** unter Steglich-Bedingungen und modifizierten Steglich-Bedingungen durchgeführt (siehe Abb. 5-32 und Abb. 5-33, Seite 65) [17, 18].

**Abbildung 5-32:** Synthese von *tert.*-butylgeschütztem (*S*)-Alanin **80a** unter Steglich-Bedingungen [17].

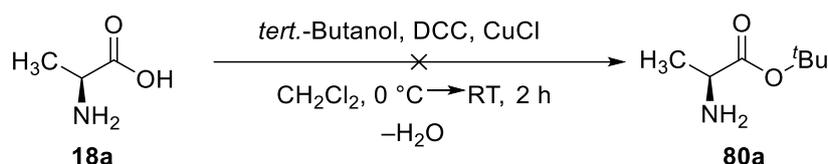


Abbildung 5-33: Versuch der Synthese von *tert.*-butylgeschütztem (*S*)-Alanin **80a** unter modifizierten Bedingungen nach Kaulen [18].

Die Veresterungen wurden in diesem Fall zunächst nur mit (*S*)-Alanin **18a** durchgeführt. Es sollte gezeigt werden, ob es mit dieser Reaktionsführung überhaupt möglich ist, freie Aminosäuren **18** direkt mit einer *tert.*-Butylgruppe zu schützen. Aber auch unter diesen Reaktionsbedingungen konnten aus der freien Aminosäure **18a** nicht der gewünschte *tert.*-Butylester **80a** hergestellt werden, obwohl sich die Steglich-Veresterung besonders für sterisch anspruchsvolle tertiäre Alkohole eignet. Ein Grund für den fehlenden Umsatz liegt in der schlechten Löslichkeit der freien Aminosäuren in Dichlormethan. Die Reaktionslösung zeigte während der gesamten Reaktion eine leichte Trübung, jedoch hätte diese auch durch die ausfallenden Harnstoffderivate verursacht werden können, welche als Nebenprodukte anfallen. Deshalb wurde der abfiltrierte Feststoff auf seine Zusammensetzung untersucht. Es stellt sich heraus, dass es sich dabei ausschließlich um nicht umgesetztes (*S*)-Alanin **18a** handelte, welches nahezu quantitativ reisoliert werden konnte.

Fazit zum Versuch der Darstellung der *tert.*-Butylester aus den freien Aminosäuren

Die getesteten Methoden sind nicht geeignet, um die gewünschten *tert.*-Butylester **80a-d** aus den freien Aminosäuren **18a-d** herzustellen. Es ist fraglich, ob diese direkt aus den freien Aminosäuren mit guten Ausbeuten dargestellt werden können. Hierfür müssten nochmals verschiedene Lösungsmittel getestet werden, besonders für die Steglich-Veresterung. Desweiteren wäre zu überlegen erst die Carboxylgruppe mit einem Methylrest zu verestern und dann die Aminogruppe zu modifizieren. Danach könnte die Carboxylgruppe wieder entschützt werden. Ausgehend von der freien Säurefunktion könnte nun die Carbonylgruppe *tert.*-butylgeschützt werden. Auch für die Synthese der *tert.*-butylgeschützten Imdiazolderivate **79a-d**, wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben, wäre diese Vorgehensweise durchaus vorstellbar. Jedoch ist diese Syntheseroute erheblich aufwändiger, da zwei zusätzliche Derivatisierungen wieder mit Ausbeuteverlusten verbunden sind. Im Rahmen dieser Arbeit konnten weitere Synthesewege nicht mehr getestet werden.

Darstellung der *N*-Trifluormethansulfonsäureaminosäuremethylester

Die acideste Position der veresterten Aminosäuren **23a-d** ist die Aminogruppe. Durch die Einführung einer Triflatgruppe wurde die Acidität desamins zusätzlich gesteigert. Die neue, funktionelle Einheit eignet sich als Anionenvorstufen für ionische Flüssigkeiten mit chiraalem aminosäurebasierten Anion. Die Aminosäuremethylesterhydrochloride **23a-d** wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von Fukumoto und Ohno modifiziert [12].

Die Aminogruppen der Aminosäuremethylesterhydrochloride **23a-d** wurden unter Verwendung von Triethylamin als Base deprotoniert und anschließend mit Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt (siehe Abb. 5-34).

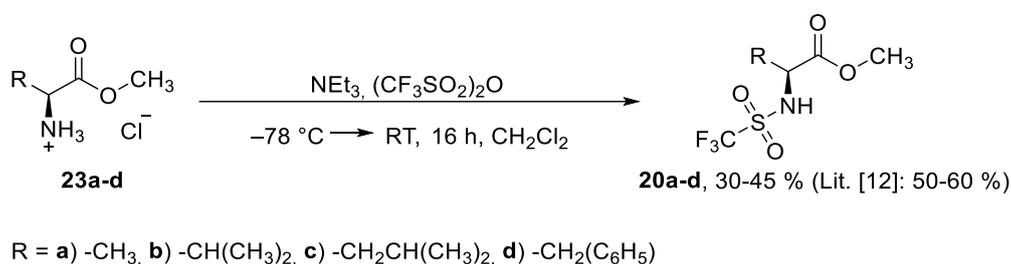


Abbildung 5-34: Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung der *N*-(Trifluormethylsulfonyl)aminosäuremethylester **20a-d** [12].

Die Rohprodukte wurden mittels Kugelrohrdestillation bei vermindertem Druck aufgereinigt. Es konnten alle *N*-triflatgeschützten Aminosäuremethylester **20a-d** als weiße bis blassgelbe Feststoffe in guten Ausbeuten und exzellenten Reinheiten dargestellt werden. Die Ergebnisse der Triflatschätzung sind in Tabelle 5-11 und Abbildung 5-35 (Seite 67) zusammengefasst.

Tabelle 5-9: Übersicht über die *N*-(Trifluormethylsulfonyl)aminosäuremethylester **20a-d**.

Produkt	verwendete (S)-Aminosäure	spezifischer Drehwert [(α ₅₈₉ ²⁵)°]	Ausbeute in % [12]
20a	Alanin	-23.55	50–61 (Lit: 63)
20b	Valin	-7.29	54–60 (Lit: 53)
20c	Leucin	-25.61	60–80 (Lit: 66)
20d	Phenylalanin	-11.21	59–62 (Lit: 19)

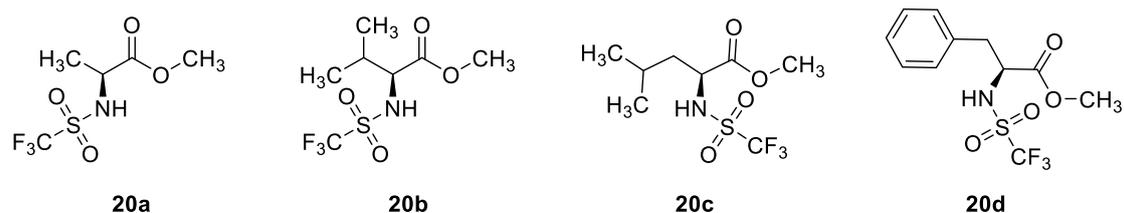


Abbildung 5-35: Strukturformeln der *N*-(Trifluormethylsulfonyl)amino säuremethylester **20a-d**.

Darstellung der freien *N*-Trifluormethansulfonsäureamino säuren

Nachdem die *N*-(Trifluormethylsulfonyl)amino säuremethylester **20a-d** erfolgreich dargestellt worden waren, konnte ausgehend von diesen eine Entschützung der Carboxylgruppe durchgeführt werden. Hierfür wurden nach einer Vorschrift von Fukumoto *et al.* die zuvor synthetisierten Verbindungen **21a-d** hydrolysiert (siehe Abb. 5-36) [13].

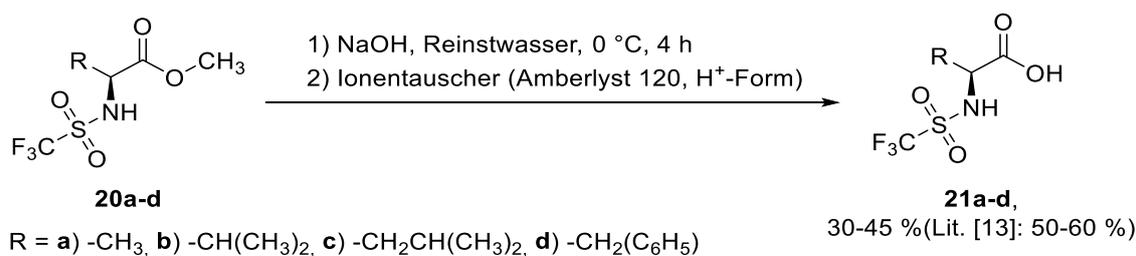


Abbildung 5-36: Allgemeine Synthesevorschrift zur Entschützung der Säurefunktion [13].

Die gebildeten Natriumsalze konnten mittels Kationentauscher (Amberlyst 120, H⁺-Form) in die freien Säuren **21a-d** überführt werden. Durch Waschen mit *n*-Hexan konnten die freien Säuren **21a-d** in guter Reinheit und moderaten Ausbeuten erhalten werden (siehe Tab. 5-12 und Abb. 5-37, Seite 67).

Tabelle 5-10: Übersicht über die synthetisierten *N*-(Trifluormethylsulfonyl)amino säuren **21a-d**.

Produkt	verwendete (<i>S</i>)-Aminosäure	spezifischer Drehwert in °	Ausbeute in % [13]
21a	Alanin	n.b.	30–36 (Lit. --)
21b	Valin	–1.86	35–37 (Lit. 50–60 %)
21c	Leucin	–21.31	42–45 (Lit. 50–60 %)
21d	Phenylalanin	–13.27	37–40 (Lit. 50–60 %)

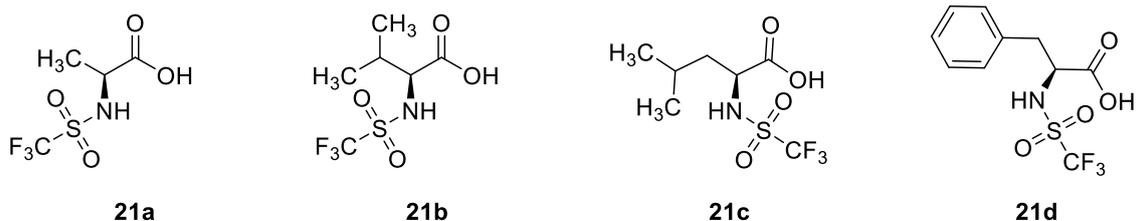


Abbildung 5-37: Strukturformeln der *N*-(Trifluormethylsulfonyl)amino säuremethylester **21a-d**.

Fazit zur Synthese chiraler aminosäurebasierter Anionenvorstufen

Es wurden potenzielle Anionenvorstufen **20a-d** und **21a-d** in guten Ausbeute und hoher Reinheit synthetisiert, welche beliebig kombiniert werden können. Dies eröffnet zahlreiche potenzielle Anwendungsgebiete. Eine Möglichkeit war es die Verbindungen mit freien Säuregruppen durch den Aufbau einer Peptidbindung an antimikrobiell aktive Peptide zu koppeln und so die Aktivität der Peptide zusätzlich zu steigern. Untersuchungen auf diesem Gebiet wurden von A. Szymura im Rahmen ihrer Diplomarbeit durchgeführt (siehe Kapitel 5.5.2, Seite 84ff.). Zudem eröffnet sich durch die Anwesenheit einer freien Säuregruppe nicht nur das Gebiet der Peptidchemie sondern auch das Feld der protischen ionischen Flüssigkeiten.

5.4 Synthese ionischer Flüssigkeiten

Ausgehend von klassischen ionischen Flüssigkeiten und den neuen chiralen Anionen- und Kationenvorstufen wurden literaturbekannte und neue ionische Flüssigkeiten dargestellt.

5.4.1 Synthese imidazoliumbasierter ionischer Flüssigkeiten

Die Syntheserouten für verschiedenste imidazoliumbasierte ionische Flüssigkeiten sind im Arbeitskreis Giernoth seit vielen Jahren verbessert und etabliert worden. Für die Synthesen der folgenden ionischen Flüssigkeiten wurde auf dieses Wissen zurückgegriffen.

Synthese von 1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid

Die Synthese von 1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid **26b** erfolgte durch Quaternisierung von 1-Methylimidazol **29** mit 2-Brombutan **28b** ohne die Verwendung eines Lösungsmittels (siehe Abb. 5-38, Seite 69) [19]. Das Produkt **26b** wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und mit 70 % Ausbeute als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

Dafür wurde 1-Ethyl-3-methylimidazoliumbromid **26a** in Reinstwasser gelöst und über die zuvor beladene Anionentauschersäule geschickt. Dies ermöglichte die halogenidfreie Synthese von **30**, wie die Kontrolle durch Ionenchromatographie zeigte. Das Produkt **30** ist nur in wässriger Lösung stabil. Deshalb wurde das Produkt **30** nicht isoliert, stattdessen wurde von einem quantitativen Umsatz ausgegangen und die wässrige Lösung direkt weiterverarbeitet.

Fazit zur Synthese klassischer imidazoliumbasierter ionischer Flüssigkeiten

Die Synthesen der klassischen imidazoliumbasierten ionischen Flüssigkeiten **26a,b** zeichnen sich besonders durch ihre Atomökonomie aus. Zudem ist es vorteilhaft, dass Lösungsmittel, wenn überhaupt erst im Aufreinigungsprozess verwendet werden. Dies macht die Darstellung zu einem ressourcenschonenden Prozess. Auch die niedrigen Reaktionstemperaturen zwischen 50–80 °C tragen dazu bei, dass die Umsetzungen auch energieökonomisch einzustufen sind.

Setzt man 1-Methylimidazol **29** mit Alkylhalogeniden **28a,b** um erhält man ionische Flüssigkeiten **26a,b** mit Halogeniden, hier Bromide, als Gegenion. Für die spätere Anwendung in Verbindung mit biologisch aktiven Substanzen oder in enzymatischen Reaktionen ist dies jedoch nachteilig, da Halogenide die meisten Enzyme inhibieren. Es ist somit notwendig, dass die Zielverbindungen halogenidfrei sind. Halogenidfreie ionische Flüssigkeiten darzustellen ist durch Anionenmetathese möglich. Hierfür wurde 1-Ethyl-3-methylimidazoliumbromid **26a** mittels Anionentauscherharz (Hydroxid-Form) in 1-Ethyl-3-methylimidazoliumhydroxid **30** überführt. Die halogenidfreien ionischen Flüssigkeit **30** wurde für weitere geplante Umsetzungsschritte zur Synthese neuer chiraler, funktionalisierter ionischer Flüssigkeiten benötigt.

Wichtig für die Planung weiterer Umsetzungen ist vor allem, dass das dargestellte 1-Ethyl-3-methylimidazoliumhydroxid **30** in wässriger Lösung vorliegt und auch nur in dieser stabil ist. Eine Isolation ist nicht möglich, somit müssen auch alle weiteren Umsetzungen mit diesem Substrat zunächst in wässriger Lösung erfolgen. Zudem wurde der pH-Wert der Lösung kontrolliert. Gegebenenfalls wurde die Lösung verdünnt und so der pH-Wert eingestellt bevor sie weiter umgesetzt wurde, da es sonst zu ungewünschten basisch katalysierten Nebenreaktionen kommen kann, wie zum Beispiel Entschützungen.

5.4.2 Synthese chiraler, imidazoliumbasierter ionischer Flüssigkeiten

Für ionische Flüssigkeiten, die in Reaktionen mit biologisch aktiven Verbindungen zum Einsatz kommen, ist es notwendig, dass sie keine (Pseudo-)Halogenide enthalten. (Pseudo-)Halogenide sind in der Lage beteiligte Enzyme zu inhibieren bzw. destabilisieren. Es wurde deshalb jede ionische Flüssigkeit auf Halogenidfreiheit kontrolliert, sofern in der weiteren Verwendung biologisch aktive Verbindungen zum Einsatz kamen.

Synthese ionischer Flüssigkeiten mit 3-Butyl-1-methylimidazoliumkation und chiralem, aminosäurebasierten Anion

In ersten Experimenten wurden zunächst die Ergebnisse von Fukumoto und Ohno *et al.* reproduziert [12]. Hierfür wurden die chiralen Anionenvorstufen **20a-d** in Dichlormethan gelöst und unter Verwendung von Natriumhydrid in die entsprechenden Natriumsalze **Na-20a-d** überführt, welche mit 1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid **26b** umgesetzt wurden (siehe Abb. 5-41).

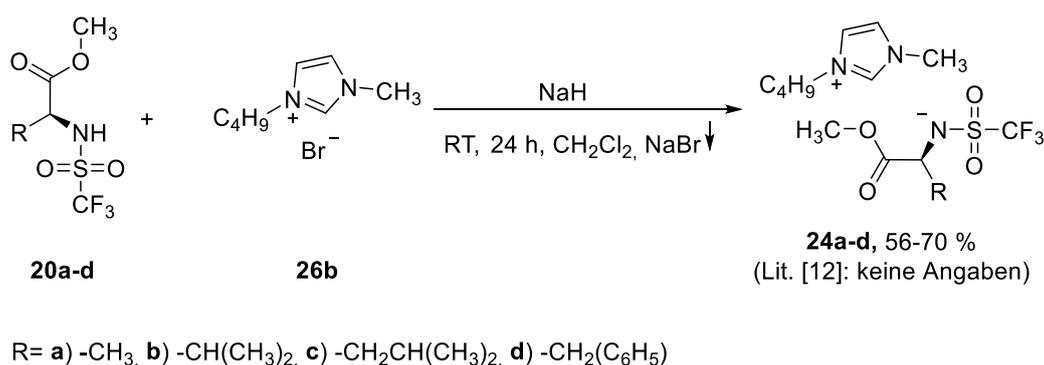
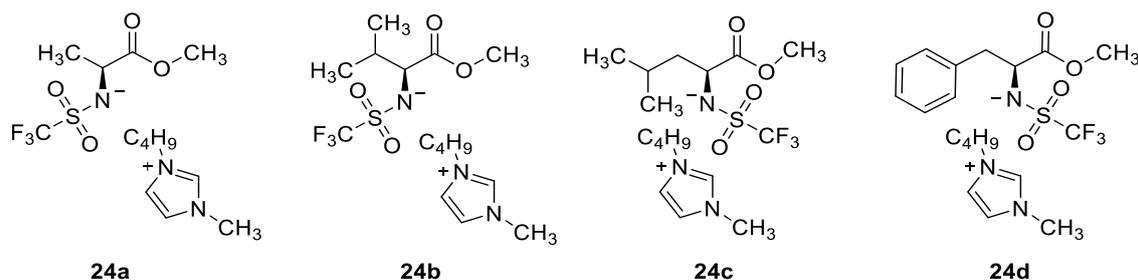


Abbildung 5-41: Allgemeine Synthesevorschrift für die Anionenmetathese zur Darstellung der 3-Butyl-1-methylimidazoliumbasierten ionischen Flüssigkeiten mit chiralen *N*-triflatgeschützten Aminosäuremethyl-esteranion **24a-d** [12].

Dichlormethan ermöglicht es das entstehende Natriumbromids durch Fällung einfach zu entfernen und anschließend mit Reinstwasser bis zur Halogenidfreiheit zu waschen. Die gewünschten Produkte **24a-d** wurden in guten Ausbeuten als blassgelbe Öle isoliert und mittels Silbernitratnachweis sowie Ionenchromatographie auf Halogenidfreiheit überprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5-13 und Abbildung 5-42 auf Seite 72 zusammengefasst.

Tabelle 5-13: Übersicht der ionischen Flüssigkeiten mit 3-Butyl-1-methylimidazoliumkation und aminosäurebasiertem Anion **24a-d**.

Produkt	verwendete (S)-Aminosäure	Ausbeute in %	halogenidfrei
24a	Alanin	70	ja
24b	Valin	56	ja
24c	Leucin	60	ja
24d	Phenylalanin	63	ja

**Abbildung 5-42:** Strukturformeln der ionischen Flüssigkeiten mit 3-Butyl-1-methylimidazoliumkation und aminosäurebasierten Anion **24a-d**.

Die gewünschten Produkte **24a-d** konnten erfolgreich und in guten Ausbeuten und Reinheiten dargestellt werden.

Fazit zu ionischen Flüssigkeiten mit 3-Butyl-1-methylimidazoliumkation und chiralem, aminosäurebasierten Anion

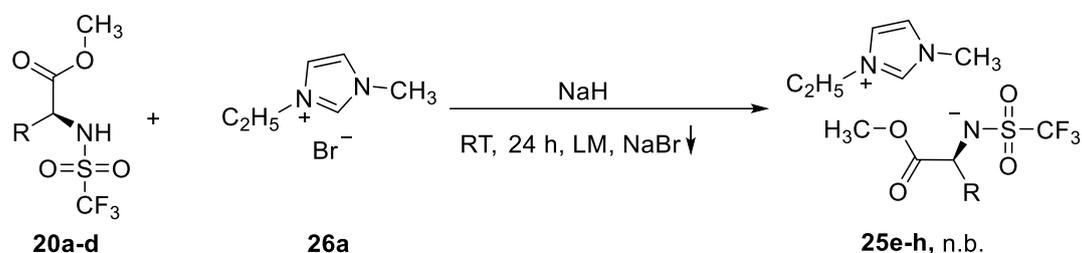
Für wasserunlösliche ionische Flüssigkeiten **24a-d**, hier mit Butylseitenkette, wurden sehr gute Ergebnisse durch direkte Umsetzungen in unpolaren aprotischen Lösungsmitteln erzielt. Hierbei werden die gewünschten ionischen Flüssigkeiten **24a-d** gebildet und gleichzeitig wird Natriumbromid ausgefällt, welches abfiltriert werden kann. Desweiteren konnte bei nicht vollständiger Fällung mit Wasser bis zur Halogenidfreiheit gewaschen werden, da die ionischen Flüssigkeiten **24a-d** alle hydrophob sind. Nachteilig ist aber gerade, dass diese ionischen Flüssigkeiten (**24a-d**) schwer bis nicht wasserlöslich sind. Sie können somit nicht alle ohne weiteres als Additiv in wässrigen Medien verwendet werden.

Synthese ionischer Flüssigkeiten mit 3-Ethyl-1-methylimidazoliumkation und chiralem, aminosäurebasierten Anion

Um eine vollständige Löslichkeit in wässrigen Reaktionmedien zu gewährleisten, wurden die modifizierten aminosäurebasierten Anionen **20a-d** ebenfalls mit 1-Ethyl-3-me-

thyl-imidazolium-Kationen (**26a**) kombiniert. Die kürzere Ethylseitenkette hat einen bedeutenden Einfluss auf die Wasserlöslichkeit des Kations und somit auch der daraus gebildeten ionischen Flüssigkeiten **25e-h**.

In ersten Umsetzungen wurde versucht, die zuvor genutzte Syntheseroute auf die Darstellung der neuen ionischen Flüssigkeiten **25e-h** zu übertragen (siehe Abb. 5-43).



R = **e**) -CH₃, **f**) -CH(CH₃)₂, **g**) -CH₂CH(CH₃)₂, **h**) -CH₂(C₆H₅)

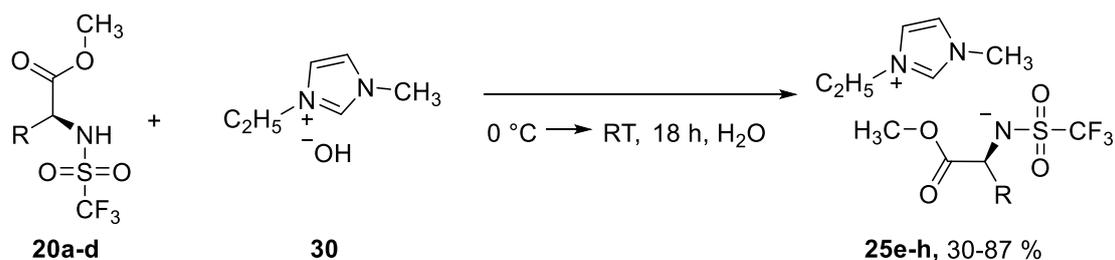
Abbildung 5-43: Allgemeine Synthesevorschrift für die Anionenmetathese zur Darstellung der 3-Ethyl-1-methylimidazoliumbasierten ionischen Flüssigkeiten mit chiralen *N*-triflatgeschützten Aminosäuremethylesteranion **25e-h** durch Fällungsreaktion.

Die etablierte Aufreinigungsmethode durch Waschen mit Reinstwasser konnte nicht genutzt werden, da die gewünschten Produkte **25e-h** sich vollständig in der wässrigen Phase lösten. Es wurde versucht Natriumbromid quantitativ zu fällen, hierfür wurden Dichlormethan und Aceton als unpolare, aprotische Lösungsmittel verwendet. In diesen Lösungsmitteln ist Natriumbromid schwer bis gar nicht löslich. Wie in Tabelle 5-14 aufgeführt, konnte jedoch in keinem der Ansätze eine vollständige Fällung erzielt werden.

Tabelle 5-14: Übersicht der Ergebnisse zur Darstellung ionischer Flüssigkeiten mit 3-Ethyl-1-methyl-imidazoliumkation und aminosäurebasiertem Anion **25e-h** über die Fällungsrouten.

Produkt	verwendete (S)-Aminosäure	halogenidfrei
25e	Alanin	nein
25f	Valin	nein
25g	Leucin	nein
25h	Phenylalanin	nein

Der literaturbekannte Syntheseweg wurde verworfen und in Folge dessen wurde ein neuer Synthesansatz entwickelt. Hierfür wurde 1-Ethyl-3-methylimidazoliumbromid **26a** zunächst, wie bereits in Kapitel 5.4.1 beschrieben, in das entsprechende Hydroxid **30** überführt. Die wässrige 1-Ethyl-3-methylimidazoliumhydroxid-Lösung **30** wurde dann mit einem Äquivalent des *N*-triflatgeschützten Aminosäureesters **20a-d** versetzt (siehe Abb. 5-44, Seite 74).



R= **e**) -CH₃, **f**) -CH(CH₃)₂, **g**) -CH₂CH(CH₃)₂, **h**) -CH₂(C₆H₅)

Abbildung 5-44: Neuer, allgemeiner Zugang zu ionischen Flüssigkeiten mit 3-Ethyl-1-methylimidazoliumkation und *N*-triflatgeschützten Aminosäuremethylesteranion **25e-h**.

Die Deprotonierung der *N*-triflatgeschützten Aminosäuren **20a-d** erfolgte durch das Hydroxid, welches das freiwerdende Proton neutralisierte. Dabei wurde das neue Ionenpaar und Wasser gebildet. Das Wasser konnte anschließend vollständig entfernt werden und die gewünschten Produkte als klare, fast farblose Flüssigkeiten in moderaten Ausbeuten halogenidfrei erhalten werden (siehe Tabelle 5-15 und Abbildung 5-45). Eine weitere Aufreinigung war nicht notwendig.

Tabelle 5-15: Übersicht der ionischen Flüssigkeiten mit 1-Ethyl-3-methyl-imidazoliumkation und aminosäurebasiertem Anion **25e-h**.

Produkt	verwendete (S)-Aminosäure	Ausbeute in %	halogenidfrei
25e	Alanin	72 – 77	ja
25f	Valin	80 – 87	ja
25g	Leucin	52 – 76	ja
25h	Phenylalanin	30 – 79	ja

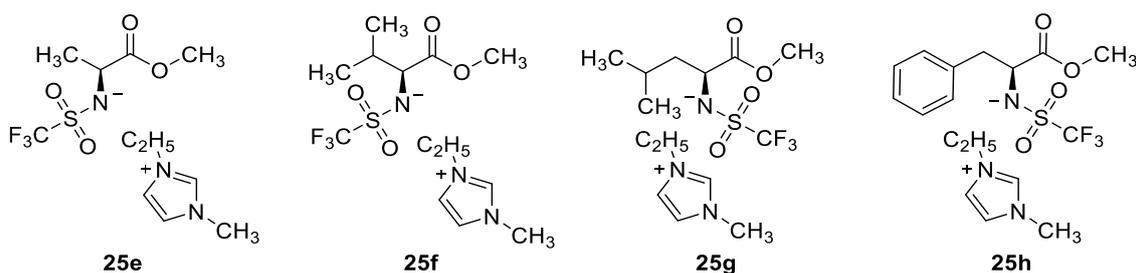


Abbildung 5-45: Strukturformeln der ionischen Flüssigkeiten mit 1-Butyl-3-methylimidazoliumkation und aminosäurebasiertem Anion **25e-h**.

Fazit zu ionischen Flüssigkeiten mit 1-Ethyl-3-methylimidazoliumkation und chiralem, aminosäurebasierten Anion

Wasserlösliche ionische Flüssigkeiten **25e-h** können durch Fällungsreaktionen nicht vollständig halogenidfrei hergestellt werden. Jedoch stellt die „Hydroxidroute“ eine unkomplizierte Alternative dar. Die ionischen Flüssigkeiten mit modifizierten, aminosäurebasierten Anionen **25e-h** konnten somit durch die Kombination mit einem sehr gut wasserlöslichen Kation, dem 1-Ethyl-3-methyl-imidazolium-Kation (**26a**), erhalten werden. Diese außerordentlich gut wasserlöslichen ionischen Flüssigkeiten **25e-g** wurden als Additive bei der oxidativen Proteinfaltung von Conotoxinen getestet (siehe Kapitel 5.5.1, Seite 80ff.).

Quaternisierung der chiralen, aminosäurebasierten Imidazolderivate

Die Alkylierung der aminosäurebasierten Imidazolderivate **19a-d** erfolgte zunächst klassisch unter Verwendung von Bromalkanen (**28a,b**). Die Aufarbeitung hydrophober ionischer Flüssigkeiten lässt sich in der Regel leichter bewerkstelligen als die der hydrophilen ionischen Flüssigkeiten. Deshalb wurde für die ersten Umsetzungen Brombutan **28b** in Acetonitril zur Quaternisierung verwendet (siehe Abb. 5-46).

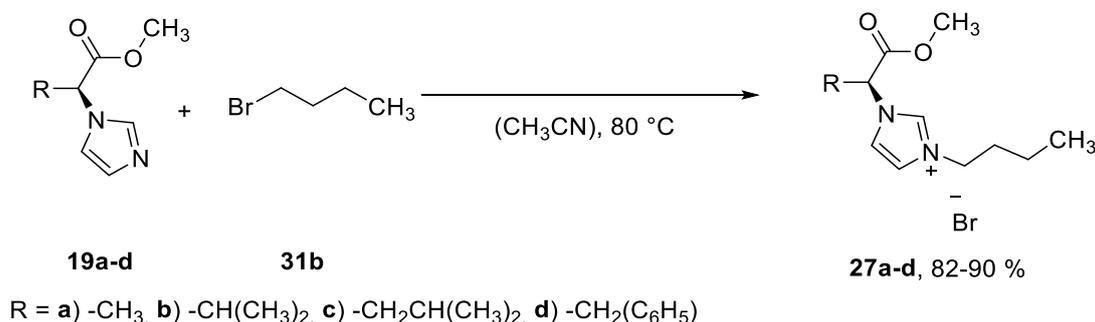
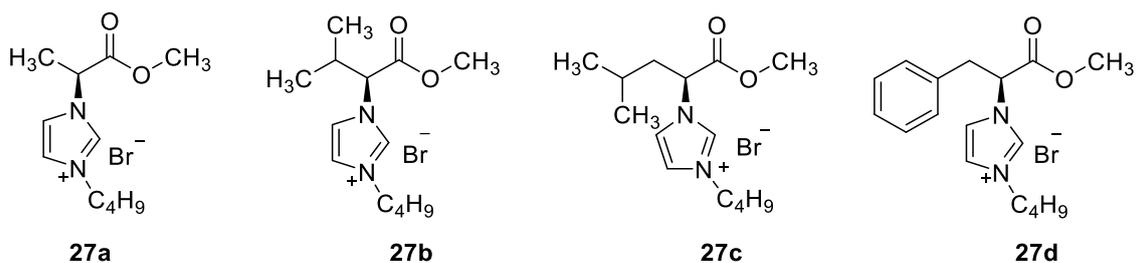


Abbildung 5-46: Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung der aminosäurebasierten 3-Butyl-imidazoliumderivatbromide **27a-d**.

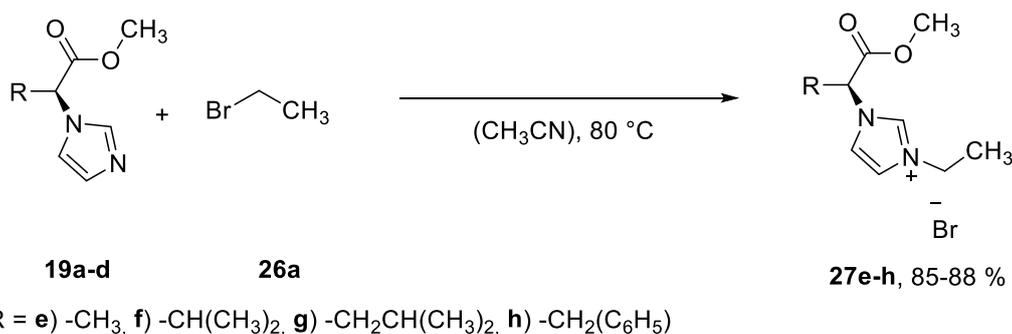
Die ersten neuen ionischen Flüssigkeiten **27a-d** konnten als hochviskose Flüssigkeiten in moderaten Ausbeuten dargestellt werden. Jedoch wurden in allen Produkten Lösungsmittelrückstände nachgewiesen. Diese ließen sich nicht vollständig entfernen. Daher wurde geprüft, ob die Reaktionen auch lösungsmittelfrei durchgeführt werden können. Es konnten über die lösungsmittelfreie Synthese die gewünschten ionischen Flüssigkeiten in guter Ausbeute erhalten werden (siehe Tab. 5-16 und Abb. 5-47, Seite 76). Die Rohprodukte zeigten noch Reste von Wasser auch wenn die verwendeten Substrate zuvor getrocknet wurden. Es war möglich, die Wasserreste im Hochvakuum zu entfernen.

Tabelle 5-16: Übersicht der synthetisierten aminosäurebasierten Butylimidazoliumderivate mit Bromidgegenion **27a-d**.

Präparat	verwendete (S)-Aminosäure	Ausbeute in %
34a	Alanin	82
34b	Valin	85
34c	Leucin	88
34d	Phenylalanin	90

**Abbildung 5-47:** Strukturformeln der aminosäurebasierten Butylimidazoliumderivate mit Bromidgegenion **27a-d**.

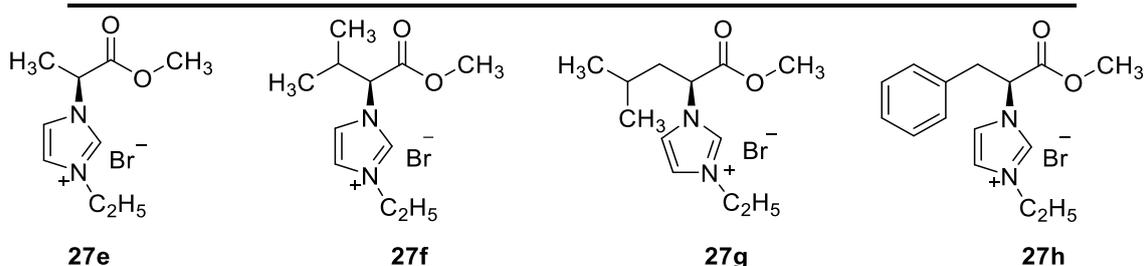
Diese ionischen Flüssigkeiten **27a-d** stellen ebenfalls potenzielle Additive für Reaktionen mit biologisch aktiven Verbindungen dar. Im Folgenden wurde deshalb eine Quaternisierung mit Bromethan **26a** durchgeführt um die Wasserlöslichkeit dieser ionischen Flüssigkeiten zu verbessern (siehe Abb. 5-48).

**Abbildung 5-48:** Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung der aminosäurebasierten 3-Ethyl-imidazoliumderivatbromide **27e-h**.

Diese Reaktionen wurden ebenfalls in An- und Abwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels getestet. Die lösemittelfreie Reaktionsführung war auch hierbei die bevorzugte Wahl. Die Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst (siehe Tabelle 5-17 und Abbildung 5-49, Seite 77).

Tabelle 5-17: Übersicht der aminosäurebasierten Ethylimidazoliumderivate mit Bromidgegenion **27e-h**.

Präparat	verwendete (S)-Aminosäure	Ausbeute in %
27e	Alanin	88
27f	Valin	87
27g	Leucin	89
27h	Phenylalanin	85

**Abbildung 5-49:** Strukturformeln der aminosäurebasierten Ethylimidazoliumderivate mit Bromidgegenion **27e-h**.

Fazit zur Quaternisierung chiraler, aminosäurebasierter Imidazolderivate

Die Darstellung der ionischen Flüssigkeiten mit chiraalem aminosäurebasierten Imidazolderivaten **27a-h** konnte durch Quaternisierung unter Verwendung von Bromalkanen (**26a, b**) erfolgreich realisiert werden. Hierbei ist die lösemittelfreie Syntheseführung und Atomökonomie der Reaktionen besonders hervorzuheben.

Synthese ionischer Flüssigkeiten mit chiraalem, aminosäurebasiertem Kation und Anion

Der Zugang zu den gewünschten chiralen aminosäurebasierten Kationen als auch Anionen ermöglichte im Folgenden eine Synthese vollständig chiraler ionischer Flüssigkeiten **31a, b**. Es wurde versucht, durch die bisher etablierten Ionenmetathesereaktionen eine effiziente Syntheseroute zu erarbeiten. Über einer Fällungsreaktion sollte eine Kombination der *N*-triflatgeschützten Aminosäuremethylester **20a, d** mit den bereits quaternisierten aminosäurebasierten Imidazolderivaten **27a-d**, welche als Bromide vorlagen, erfolgen (siehe Abb. 5-50, Seite 78).

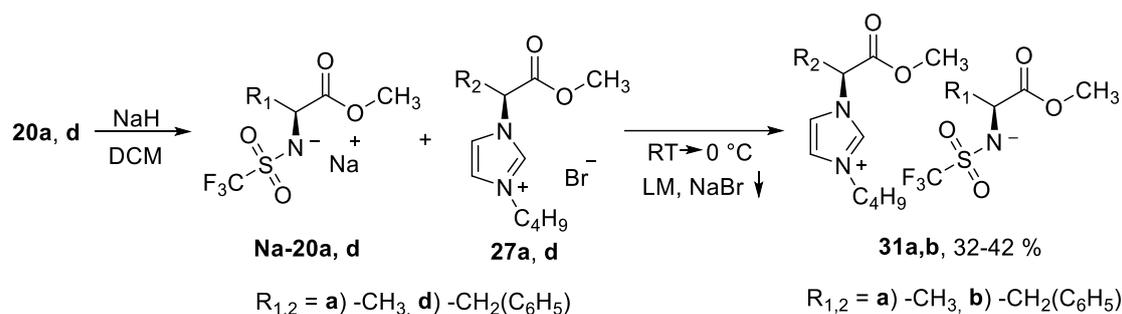


Abbildung 5-30: Synthese von ionischen Flüssigkeiten mit chiraalem Anion und Kation **31a, b** durch Fällungsreaktion.

Es wurde jeweils einer der *N*-triflatgeschützte Aminosäuremethylester **20a, d** in Dichlormethan vorgelegt und mit Natriumhydrid versetzt, sodass der Stickstoff deprotoniert wurde und die Natriumsalze **Na-20a, d** entstanden. Setzt man die Natriumsalze **Na-20a, d** mit den jeweiligen Imidazoliumbromiden **27a, d** in aprotischen, unpolaren Lösungsmitteln um, wird Natriumbromid ausgefällt. Für die ersten Umsetzungen wurden die Imidazolinderivate mit Butylseitenkette **27a, d** verwendet, da diese weniger wasserlöslich sind. Untersuchungen mittels Ionenchromatographie zeigten jedoch auch nach mehrmaliger Aufreinigung eine Verunreinigung mit Bromiden (siehe Tab. 5-18). Unter anderem wurde nach jedem Aufreinigungsvorgang ein deutlicher Ausbeuteverlust verzeichnet, dies lässt auf eine deutlich höhere Produktlöslichkeit in der wässrigen Phase schließen. Die wässrigen Phasen wurden daraufhin positiv auf Produktreste getestet, dies bestätigte die Vermutung.

Tabelle 5-18: Übersicht über die Rohausbeuten und Reinheiten der chiralen imidazoliumbasierten ionischen Flüssigkeiten mit aminosäurebasiertem Anion und Kation **31a** und **31b**.

Produkt	verwendete (S)-Aminosäure	Ausbeute in %	halogenidfrei
31a	Alanin	23–35	nein
31b	Phenylalanin	28–42	nein

Die „Fällungsrout“ stellt unter den getesteten Bedingungen keine sinnvolle Möglichkeit der Synthese dar. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde eine Syntheseroute über das Hydroxid getestet (siehe Abb. 5-51, Seite 79).

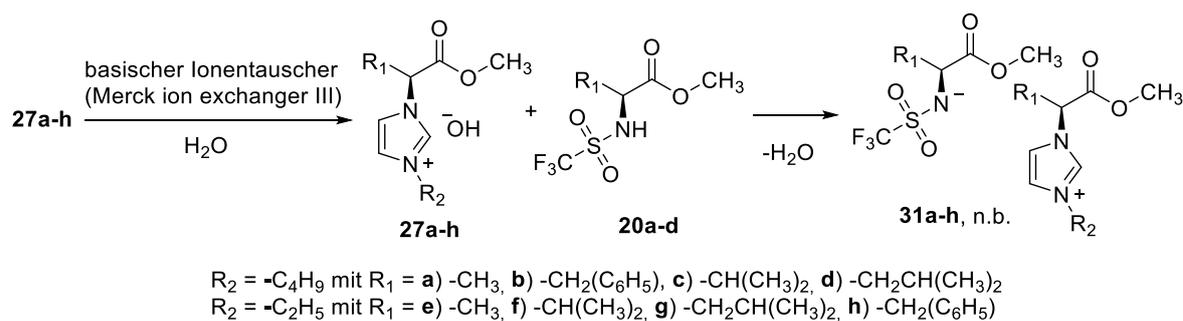


Abbildung 5-31: Synthese von ionischen Flüssigkeiten mit chiralem Anion und Kation **31a-h** über die „Hydroxidroute“.

Abhängig von ihrer Löslichkeit wurden die aminosäurebasierten Imidazoliumderivate **27a-h** mit Bromidgegenion in Reinstwasser bzw. Methanol gelöst. Die gelösten ionischen Flüssigkeiten **27a-h** wurden dann über den Ionentauscher (Merck ion exchanger III, OH⁻-Form) geleitet. Anschließend wurden sie mit den *N*-triflatgeschützten Aminosäuremethylestern **20a-d** umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5-19 zusammengefasst.

Tabelle 5-19: Übersicht über die Ergebnisse der Synthese vollständig chiraler ionischer Flüssigkeiten über die Hydroxidroute.

Produkt	verwendete (<i>S</i>)-Aminosäure	Ausbeute in %	halogenidfrei
31a, 31e	Alanin	n.b.*	ja
31c, 31f	Valin	n.b.*	ja
31d, 31g	Leucin	n.b.*	ja
31b, 31h	Phenylalanin	n.b.*	ja

*) Ausbeuten wurden nicht bestimmt, da kein einheitliches Produkt isoliert werden konnte.

Über diesen Syntheseweg war es möglich, halogenidfreie ionische Flüssigkeiten **31a-h** zu erhalten. Es wurde jedoch die methylgeschützte Säuregruppe am Kation teilweise entschützt, dies ist auf die stark basischen Bedingungen während der Anionenmetathese zurückzuführen. Außerdem kann eine autokatalytische Reaktion zwischen den Hydroxidgegenionen und den vorliegenden Kationen in der wässrigen Lösung nicht ausgeschlossen werden.

Fazit zur Quaternisierung chiraler, aminosäurebasierter Imidazolderivate

Die Darstellung vollständig chiraler, aminosäurebasierter ionischer Flüssigkeiten mit nur einer Kationenspezies konnte weder durch Fällungs- noch durch Neutralisationsre-

aktionen erfolgen. Für eine erfolgreiche Synthese muss eine alternative Reaktionsführung gefunden werden, bei der der pH-Wert konstant gehalten oder ein anderes Gegenion genutzt werden kann.

5.5 Anwendungen der chiralen Anionen und Kationen

Die ionischen Flüssigkeiten aus Kapitel 5.3 wurden in Kooperationen mit dem Arbeitskreis Imhof (Pharmazie der Universität Bonn) und dem Arbeitskreis Neundorf (Biochemie der Universität zu Köln) in verschiedenen Anwendungsgebieten auf ihre Eignung getestet.

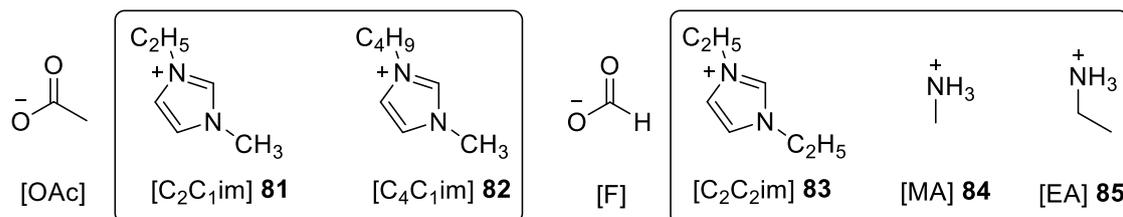
5.5.1 Verwendung der aminosäurebasierten ionischen Flüssigkeiten als Additive in der Proteinfaltung

Wie bereits in Kapitel 3.6 erläutert, zeigt die Verwendung ionischer Flüssigkeiten gute Ergebnisse bei der gezielten Synthese und Faltung von Peptiden. In den folgenden Untersuchungen, durchgeführt im Arbeitskreis Imhof, wurden ionische Flüssigkeiten für die oxidative Faltung cysteinreicher Peptide getestet [21].

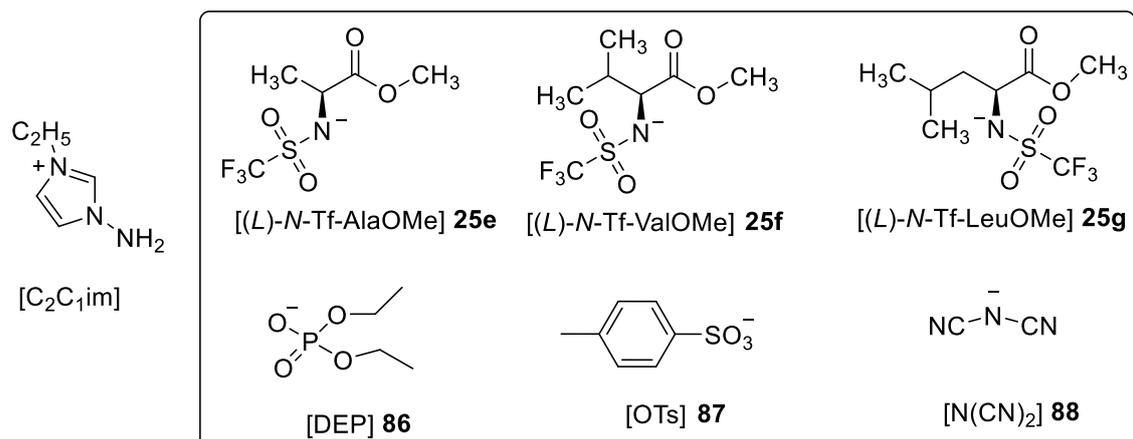
Die ionischen Flüssigkeiten wurden aufgrund vorheriger Ergebnisse zur oxidativen Faltung des Conotoxin μ -SIIIA ausgewählt. Bisherige Untersuchungen zeigten, dass im Fall von 1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat **81** die Bildung des natürlich gefalteten Peptids unterstützt wird [23]. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden ionische Flüssigkeiten sowohl mit Acetat- und Formiatanion und verschiedenen imidazolium- und ammoniumbasierten Kationen getestet, also auch ionische Flüssigkeiten mit 1-Ethyl-3-methylimidazoliumkation und variierenden Anionen, darunter auch die in Kapitel 5.4.2 dargestellten chiralen, aminosäurebasierten ionischen Flüssigkeiten. Außerdem wurde die Auswahl durch ionische Flüssigkeiten ergänzt, welche bereits in anderen Bereichen der Protein- und Peptidchemie erfolgreich eingesetzt wurden. Alle getesteten ionischen Flüssigkeiten sind in Abbildung 5-52 auf Seite 81 aufgeführt.

Neben dem Einfluss der ionischen Flüssigkeiten auf die oxidative Faltung des Conotoxins μ -SIIIA sollte zudem untersucht werden, ob auch die oxidative Faltung anderer cysteinreicher Peptide ebenso erfolgreich in ionischen Flüssigkeiten durchgeführt werden kann. Alle Modellpeptide sind natürlich vorkommende Conopeptide, welche sich in der Kettenlänge, dem Cysteingehalt- und -verknüpfungsmuster, der Nettoladung und den physikalischen und chemischen Eigenschaften unterscheiden (siehe Tab. 5-20, Seite 81).

getestete ionische Flüssigkeiten mit variierendem Kation:



getestete ionische Flüssigkeiten mit variierendem Anion:



weitere getestete ionische Flüssigkeiten:

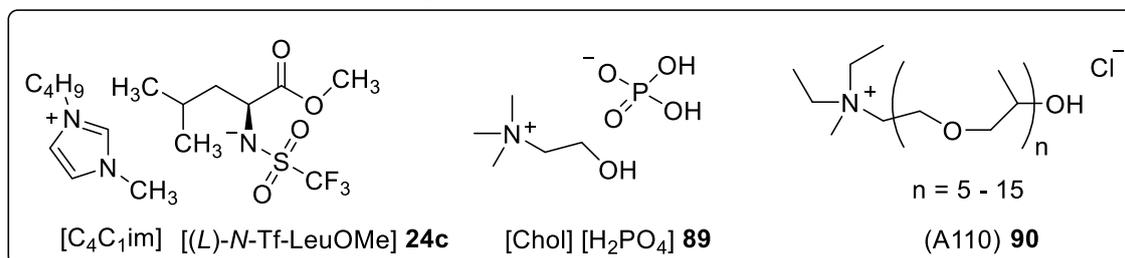


Abbildung 5-32: Übersicht aller getesteten ionischen Flüssigkeiten.

Tabelle 5-20: Übersicht ausgewählter Eigenschaften der Modellpeptide.

Peptid	α -GI	μ -SIIIA	μ -PIIIA	δ -EVIA
Sequenzlänge	13	20	22	32
Anzahl der S-S-Brücken	2	3	3	3
natürliche Disulfid-Konnektivitäten (C=Cys)	C2-C7, C3-C13	C3-C8, C4-C20, C8-C19	C4-C16, C5-C21, C11-C22	C3-C21, C10-C25, C20-C29
M _w red. Form [M+H ⁺]	1441.58	2215.90	2610.20	3296.80
M _w ox. Form [M+H ⁺]	1438.70	2209.10	2604.10	3291.2

In früheren Untersuchungen wurde die verbesserte Produktbildung auf den Einfluss des Acetatanions zurückgeführt. Durch seine geringe Größe und seinen basischen Charakter kann es sich zwischen den Polymerketten einlagern. Dadurch werden die vorhandenen Wasserstoffbrücken aufgebrochen und die oxidative Faltung kann stattfinden. Dies würde bedeuten, dass das Acetatanion maßgeblich für die Bildung der natürlich vorkommenden Disulfidbrücken verantwortlich wäre [23].

Mittels verschiedener Anionen und Kationen sollte unter anderem geklärt werden, ob wirklich nur das Anion, insbesondere das Acetat, den entscheidenden Einfluss auf das Peptid während der oxidativen Faltung ausübt. Außerdem sollten mehr Informationen über den Einfluss der Ionen während der Synthese von Conotoxin μ -SIIA gesammelt werden, um infolgedessen den Faltungsmechanismus aufzuklären. Die Modellsysteme wurden der oxidativen Faltung in den oben aufgeführten ionischen Flüssigkeiten unterzogen, dabei kam es zur Ausbildung der Disulfidbrücken. Die reduzierten Peptide wurden mittels HPLC auf die Anwesenheit der gewünschten nativen Faltungsprodukte untersucht, das heißt, ob die in Tabelle 5-20 auf Seite 81 angegebenen Cysteineinheiten miteinander verknüpft worden sind. Als Referenz wurden die Reaktionen auch immer im Standardpuffersystem durchgeführt. Die Ergebnisse aller Oxidationsreaktionen sind in Tabelle 5-21 auf Seite 83 zusammengefasst.

Im Vergleich zu allen anderen getesteten ionischen Flüssigkeiten zeigt 1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat **81** die besten Ergebnisse bei Ausbeute und Qualität der nativ gefalteten Peptide. Es konnte gezeigt werden, dass die Anionen der ionischen Flüssigkeiten einen bedeutenderen Effekt für die Faltung positiv geladener Peptide haben als die Kationen. Einen wichtigen Aspekt stellt die Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen dar. Das Acetat-Anion ist in der Lage als starker Wasserstoffbrückenakzeptor zu fungieren. Die im reduzierten Peptid vorhandenen intramolekularen Wasserstoffbrücken werden dadurch aufgebrochen und so die oxidative Faltung, bei der die Disulfidbrücken gebildet werden, erleichtert. Geeignete Anionen müssen starke Wasserstoffbrücken-Akzeptoren sein und sollten über eine geringe sterische Hinderung verfügen, um die Flexibilität des Peptids nicht einzuschränken. Diese Anforderungen erfüllt allein das Acetat-Ion. Die anderen ionischen Flüssigkeiten hingegen stabilisieren die reduzierte, lineare Form des Peptids. Sie wechselwirken stark mit der Oberfläche des Peptids und schränken dessen Flexibilität ein.

Tabelle 5-21: Ergebnisse der Oxidationsreaktionen der Modellpeptide in ionischen Flüssigkeiten und dem Referenzpuffersystem.

Reaktionsmedium	Ausbeute des oxidierten Produkts [%]			
	α -GI	μ -SIIIA	μ -PIIIA	δ -EVIA
Puffersystem ^[a]	≈ 80	≈ 50	16–18 ^[b]	< 10 ^[b]
[C ₂ C ₁ im][OAc] 81	≈ 50	≤ 70	≤ 60	25
[C ₄ C ₁ im][OAc] 82	< 5	n.b. ^[c]	38	< 5
[C ₂ C ₁ im][OTs] 87	k. P. ^[d]	k. P.	k. P.	k. P.
[C ₂ C ₁ im][DEP] 86	k. P.	k. P.	k. P.	k. P.
[C ₂ C ₂ im][N(CN) ₂] 88	k. P.	k. P.	k. P.	k. P.
[C ₂ C ₁ im][(<i>L</i>)- <i>N</i> -Tf-AlaOMe] 25a	--- ^[e]	k. P.	---	---
[C ₂ C ₁ im][(<i>L</i>)- <i>N</i> -Tf-ValOMe] 25b	---	k. P.	---	---
[C ₂ C ₁ im][(<i>L</i>)- <i>N</i> -Tf-LeuOMe] 25c	---	k. P.	---	---
[C ₄ C ₁ im][(<i>L</i>)- <i>N</i> -Tf-LeuOMe] 24c	---	k. P.	---	---
[C ₂ C ₁ im][F] 83	---	k. P.	---	---
[MA][F] 84	---	n.b.	---	---
[EA][F] 85	---	n.b.	---	---
[Chol][H ₂ PO ₄] 89	---	k. P.	---	---
(A110) 90	---	k. P.	---	---

^[a] Pufferlösung: 0.1 mM Tris-HCl (pH 8.7), 1mM EDTA, 2mM GSH, 1mM GSSG, und 30 % Isopropanol, ausgenommen δ -EVIA mit 40 % Isopropanol. ^[b] Zielkonzentrationen der Peptide in den Redox-Puffersystemen: 0.05 mM (α -GI, μ -SIIIA, μ -PIIIA) und 0.02 mM (δ -EVIA). ^[c] IL und oxidiertes Produkt zeigen dieselbe Retentionszeit, deshalb wurde keine Ausbeute bestimmt. ^[d] k.P.: keine Produktbildung. ^[e] ---: nicht getestet.

Ein weiterer zuvor nicht entdeckter Effekt konnte durch das Vergrößern der Ansatzgröße beobachtet werden. Die oxidierten Peptide, die aus 1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat **81** erhalten wurden, zeigten deutlich veränderte chemische und physikalische Eigenschaften schon während der chromatographischen Trennung. Trotz gleicher molekularer Masse wurde eine stark reduzierte biologische Aktivität beobachtet. Es scheint zu starken Wechselwirkung zwischen dem reduzierten und oxidierten Peptid μ -SIIIA und den Kationen und Anionen von 1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat **81** zu kommen. Als Folge dessen scheint die ionische Flüssigkeit, sowie jedes andere Lösungsmittel auch, einen Einfluss auf den biologischen Erkennungsprozess am Wirkungsort zu haben [97]. Die durchgeführten MD-Simulationen unterstützen diese Vermutung, denn sowohl das Peptidrückgrat als auch die Seitenkette wechselwirken stark, vor und nach der Oxidation des Peptids, mit der ionischen Flüssigkeit. Es wurde bereits gezeigt, dass be-

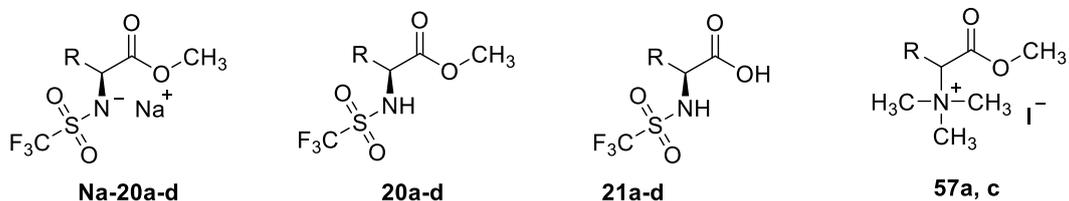
sonders die Seitenketten des μ -SIIIA-Peptids für die Wechselwirkungen mit den Ionenkanälen verantwortlich sind [97]. Diese werden jedoch durch die ionische Flüssigkeit blockiert, dies erklärt die reduzierte biologische Aktivität der in 1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat **81** synthetisierten Peptide.

Fazit zu ionischen Flüssigkeiten als Additive in der oxidativen Proteinfaltung

Die ionischen Flüssigkeiten mit aminosäurebasiertem Anionen **24c** und **25a-c** waren kein geeignetes Medium für die oxidative Faltung des μ -SIIIA-Peptids. Gründe dafür sind die große sterische Hinderung und die fehlende Fähigkeit Wasserstoffbrücken auszubilden, die von deren Anionen ausgehen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine verbesserte oxidative Faltung in 1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat **81** erreicht werden kann, jedoch die erhaltenen Peptide eine verminderte Aktivität aufweisen, welche auf die starken Wechselwirkungen zwischen dem Peptid und den Ionen der ionischen Flüssigkeit zurückgeführt werden kann.

5.5.2 Verwendung der chiralen Anionen zur Steigerung der Aktivität antimikrobieller Peptide

Im Rahmen ihrer Diplomarbeit und in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Neundorf untersuchte A. Szymura die Wirkung von chiralen Aminosäuresalzen auf die Aktivität antimikrobieller Peptide [22]. Die Ergebnisse ihrer Diplomarbeit, welche im Rahmen dieser Arbeit entstanden ist, sollen hier kurz zusammengefasst werden. Ziel der Arbeit war es, die Frage zu klären, ob die Kationen oder Anionen der Aminosäuresalze maßgeblich die antimikrobielle Wirksamkeit verstärken. Dafür wurden modifizierte Aminosäuren als neutrale, anionische als auch kationische Spezies genutzt, welche auch in der vorliegenden Arbeit dargestellt und getestet wurden (siehe Abb. 5-53).



R= **a**) -CH₃, **b**) -CH(CH₃)₂, **c**) -CH₂CH(CH₃)₂, **d**) -CH₂(C₆H₅)

Abbildung 5-53: Strukturformeln der getesteten Aminosäurederivate [22].

Zunächst wurde durch ein INT-Assay jedes der Aminosäuresalze **20a-d**, **Na-20a-d**, **21a-d** und **57a, c** auf seine antimikrobielle Wirkung gegenüber gram-positive und gram-negative Bakterienstämme (*B. subtilis* und *E. coli*) getestet. Es wurde beobachtet, dass allein die (*S*)-*N*-(Trifluormethansulfonyl)aminosäuremethylester-Anionen **Na-20a-d** in den höchsten getesteten Konzentrationen (4700 $\mu\text{mol/L}$) eine gute antimikrobielle Wirksamkeit zeigen. Die gut stabilisierte negative Ladung am Stickstoff und der hohe hydrophoben Anteil des Anions können als Gründe für dieses Verhalten genannt werden. Trotzdem waren die benötigten Konzentrationen sehr hoch, sodass das Anion an ein kationisches, antimikrobielles Peptid additiv gekuppelt wurde. Man erhoffte sich einen synergetischen Effekt, welcher die Wirksamkeit des antimikrobiellen Peptids weiter steigern sollte. Jedoch konnte die Toxizität durch die Kupplung an ein chirales Aminosäureanion nicht gesteigert werden.

Fazit zur Steigerung der Aktivität antimikrobieller Peptide durch chirale Anionen

Im Gegensatz zu imidazoliumbasierten Kationen zeigen die getesteten Aminosäuresalze keine Steigerung der biologischen Aktivität von antimikrobiellen Peptiden [22, 109]. Die kationische Ladung und die Hydrophobizität des Ions scheinen essentiell für den beobachteten, positiven synergetischen Effekt zu sein.

6 **Ausblick**

6.1 **Modifizierte BINBAM-Derivate**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Einführung von 3,3'-Aryl-Substituenten an das bereits bestehende Katalysatorsystem noch lange nicht seine Reifezeit erreicht hat. Trotzdem besteht weiterhin ein Interesse an 3,3'-Derivaten des BINBAM **45** als hochacide Brønsted-Säure für die enantioselektive Katalyse, da diese Katalysatorklasse bereits beachtliche Erfolge in der asymmetrischen Katalyse aufweisen konnte (siehe Kapitel 3.2.4, Seite 14ff.).

Es wäre sinnvoll im Anschluss an die bereits erfolgten Arbeiten einen neuen Synthesansatz zu verfolgen. Als erste Alternativen bieten sich verwandte Kreuzkupplungsreaktionen nach Stille oder Negishi an [123-126]. Hierbei wäre die Negishi-Kupplung aufgrund ihrer potenziell niedrigeren Toxizität und der Verwendung von Nickel als günstigeres Übergangsmetall zunächst der Stille-Kupplung vorzuziehen. Auch metallorganische Kreuzkupplungen mit Eisen, wie sie von der Arbeitsgruppe Jacobi von Wangelin publiziert worden sind, wären eine denkbare und umweltfreundliche Alternative [127, 128]. Desweiteren ist es erstrebenswert die 3,3'-Substituenten über metallfreie Kreuzkupplungsreaktionen oder Klick-Chemie einzuführen zu können, um bereits bei der Synthese auf Übergangsmetallkatalysatoren zu verzichten [129, 130].

Neben dem Ziel, den sterischen Anspruch zu erhöhen, wurde mit Arbeiten zur Synthese eines perfluorierten BINBAM **70** begonnen. Die verminderte Elektronendichte im Binaphthylrückgrat könnte die Katalysatoracidität signifikant steigern. Als Nebeneffekt könnte zudem der Schmelzpunkt des Katalysators und dessen Salzen reduziert werden, sodass eine Anwendung als chirales Anion einer ionischen Flüssigkeit denkbar wäre. Die Synthese eines solchen perfluorierten BINBAMs **70** muss ausgehend vom kommerziell erhältlichen Octafluornaphthalen **14** erfolgen. Die notwendige Monobromierung konnte bisher jedoch noch nicht zufriedenstellend reproduziert werden. Bis 2015 war die von Piers und Mitarbeitern beschriebene Synthese eines F₁₂-BINOL **53** die einzige bekannte Route zum Aufbau eines perfluorierten Binaphthylsystems (siehe Abb. 3-18, Seite 23) [8]. Nach Ende der praktischen Arbeiten wurde von Terada und Mitarbeitern eine weitere Möglichkeit der Synthese vorgestellt (siehe Abb. 6-1). Nach der Racematspaltung nutzten sie das perfluorierte BINOL **53** um chirale Mono-Phosphorsäure-Katalysatoren **94** herzustellen [131]. Zu Beginn des Jahres 2016 publizierten Terada und Mitar-

beiter erstmal eine katalytische Anwendung der chiralen, perfluorierter 3,3'-substituierter Mono-Phosphorsäure-Katalysatoren **94**. Sie nutzen die chiralen, hochaciden Brønsted-Säure-Katalysatoren in enantioselektiven [4 + 2]-Cycloadditionen und En-Reaktionen von Iminen mit Alkenen [132]. Der perfluorierte Phosphorsäurekatalysator **94** konnten gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erzielen [132]. Eine logische Fortsetzung der Arbeiten auf diesem Gebiet ist es nun, diese neue Syntheseroute zunächst zu reproduzieren, um dem Ziel eines perfluorierten BINBAM **70** näher zu kommen und auch diesen in der enantioselektiven Katalyse einzusetzen.

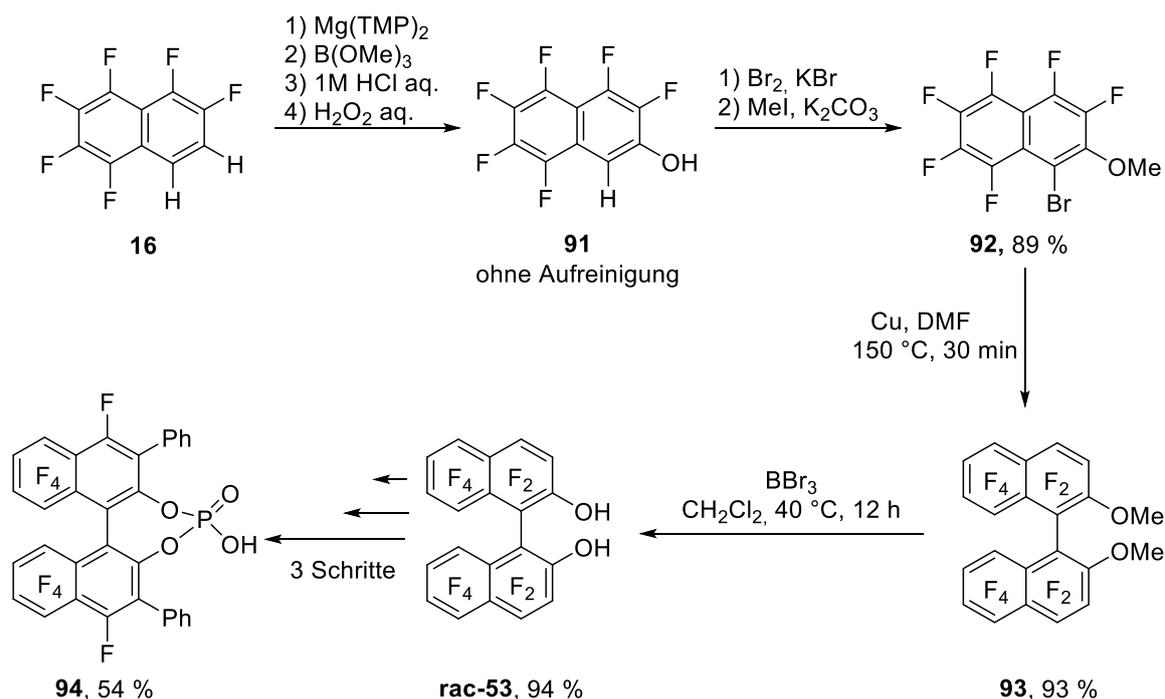


Abbildung 6-1: Synthese des F_{12} -BINOL *rac*-**53** zur Darstellung von chiralen Phosphorsäure-Katalysatoren **94** nach Terada und Mitarbeitern [131].

6.2 Aminosäurebasierte ionische Flüssigkeiten

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass natürliche Aminosäuren ein wichtiges Ausgangsmaterial für die Synthese diverser chiraler Anionen und Kationen für ionische Flüssigkeiten darstellen. Das Portfolio an Kationen und Anionen kann noch um 16 weitere natürliche Aminosäuren erweitert werden, welche durch ihre individuellen chemischen Eigenschaften stets neue chemische und physikalische Funktionalitäten aufweisen werden. Darüberhinaus wäre die Entschützung der Säurefunktion am aminosäurebasierten Imidazoliumkation **19** als auch modifiziertem Anion **20** ein sinnvoller nächster Schritt (siehe Abb. 6-2, Seite 89).

Daraus würden zwei neue Anwendungen resultieren. Zum einen könnten die neuen ionischen Flüssigkeiten, nach geeigneter Anionen- bzw. Kationenmetathese, ebenfalls in der oxidativen Faltung von Conotoxinen getestet werden. Dies würde es ermöglichen den Einfluss von aminosäurebasierten Kationen als auch aminosäurebasierten Anionen mit freier Säuregruppe und unterschiedlicher Größe auf den Faltungsprozess zu untersuchen. Durch die freie Säuregruppe würden die Anionen und Kationen als Wasserstoffbrücken-Akzeptoren fungieren können und so könnten besonders die Anionen besser mit den Ergebnissen des Acetatans verglichen werden. Zum anderen ermöglichen die freien Säurefunktionen die Kupplung an antimikrobielle Peptide durch eine Peptidbindung. In den bisherigen Experimenten konnte gezeigt werden, dass aminosäurebasierte Anionen keinen positiven synergetischen Effekt zeigen, aber sehr wohl imidazoliumbasierte Kationen. Der nächste Schritt wäre es somit, antimikrobielle Peptide mit aminosäurebasierten Kationen zu kombinieren und deren biologische Aktivität zu untersuchen.

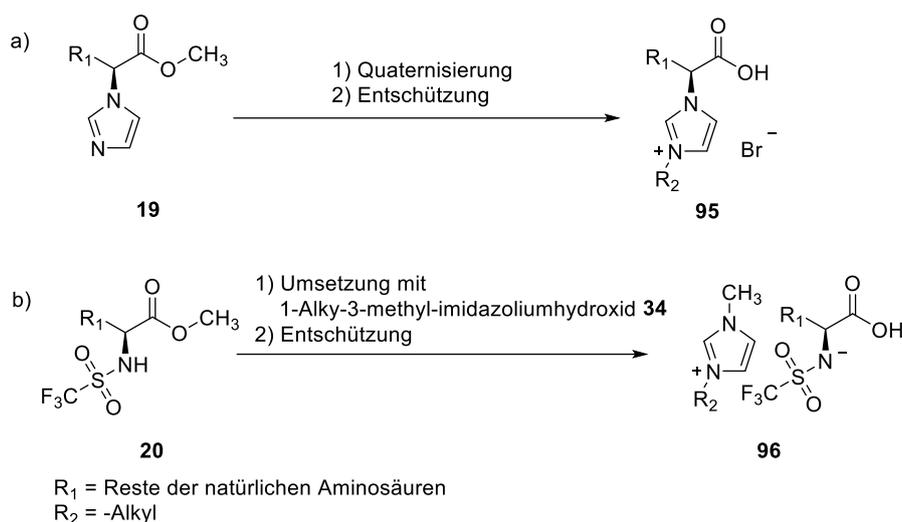


Abbildung 6-2: Ionische Flüssigkeiten mit aminosäurebasierten Kationen oder Anionen mit freier Säuregruppe **95** und **96**.

Aufbauend auf der Tatsache, dass Ionen einen bedeutenden Einfluss auf die Struktur und Stabilität von Proteinen ausüben, ist die Verwendung als Additiv in anderen biochemischen Bereichen sinnvoll.

Es wären aber auch Anwendungsbereiche denkbar wie Hybridmaterialien, Elektrochemie oder Separationstechnik. In dieser Arbeit wurde mit ersten Untersuchungen zur Synthese einer vollständig chiralen ionischen Flüssigkeit auf Aminosäurebasis begonnen. Auch wenn die aktuelle Forschung ionische Flüssigkeiten nicht mehr als die „grünen“ Lösungsmittel der Zukunft sieht, wäre eine nachhaltig produzierte, chirale ionische Flüssigkeit als Lösungsmittel für asymmetrische Katalysen durchaus interessant.

7 Experimentaltteil

7.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

7.1.1 Lösungsmittel und Reagenzien

Alle verwendeten Lösungsmittel, Reagenzien und kommerziell erhältliche Substanzen wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Absoluierte Lösungsmittel wurden über geeigneten Trockenmitteln im Rückfluss unter Inertgasatmosphäre erhitzt und anschließend destilliert.

7.1.2 Chromatographische Methoden

7.1.2.1 Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden Kieselgelfolien mit Fluoreszenzindikator der Firma *Macherey-Nagel* POLYGRAM® SIL G/UV 254 mit einer Schichtdicke von 250 µm verwendet. Sie waren mit Kieselgel und Fluoreszenzindikator beschichtet. Die Detektion erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) und mittels geeigneten Färbereagenzien (Kaliumpermanganat-, Ninhydrin, Vanillin, Phosphormolybdän-säure-Lösung). Die jeweiligen Laufmittelmische sind in Volumenanteilen in den individuellen Synthesvorschriften angeben.

7.1.2.2 Säulenchromatographie (SC)

Für säulenchromatographische Aufreinigung wurde Kieselgel mit der Spezifikation 60 Å (0.040–0.063 mm, 230–400 mesh) der Firma *Acros Organics* genutzt. Die Laufmittelmische sind in Volumenanteilen angegeben. Durch eine Handpumpe wurde ein Überdruck erzeugt um die Fließgeschwindigkeit zu erhöhen.

7.1.2.3 Ionenchromatographie (IC)

Ionenchromatographische Untersuchungen wurden mit einer Advanced Compact IC 861 von Metrohm durchgeführt. Dabei wurde eine Anionensäule des Typs Metrosep A Supp 5 verwendet. Als Lösungsmittel wurde ein Carbonat/Hydrogencarbonat-Puffer in vollentsalztem Wasser ($<0.5 \Omega \text{ cm}^{-1}$) mit einem Zusatz von 25 % Acetonitril (spektroskopie grade) verwendet. Die Detektion erfolgte mit einen Leitfähigkeitsmesser.

7.1.2.4 Gaschromatographie mit massensensitivem Detektor (GC-MS)

Die Analyse erfolgte mit einem Gaschromatographen der Firma Agilent Technologies Modell 7890A mit Injektor und Auto-Sampler sowie einem massensensitiven Detektor Modell 5975C Triple-Axis Detector (inert XL MSD). Die Trennung erfolgte über eine HP-5 MS Crosslinked Silicone Gum Säule (Länge: 30.0 m, Innendurchmesser: 250 μm , Filmstärke: 250 nm) unter Verwendung von Wasserstoff 5.0 (99.999 %) als Trägergas.

7.1.3 Analytische Methoden

7.1.3.1 Kernspinspektroskopie (NMR)

Die Aufnahme von Routine-NMR-Spektren erfolgte auf Spektrometern der Firma *Bruker Biospin GmbH*. Es wurden dabei Spektrometer des Typs *AV-300* (300.12 MHz Basisfrequenz, HC-Dual-Probenkopf), *DPX-300* (300.13 MHz Basisfrequenz, BBI Probenkopf), *AV-400* (400.13 MHz Basisfrequenz, TBI Probenkopf) und *AV-600* (600.13 MHz Basisfrequenz, TBI Probenkopf) verwendet. Die chemischen Verschiebungen δ in ppm für ^1H und ^{13}C sind relativ zum Tetramethylsilan-Zusatz angegeben. Die Referenzierung erfolgte dabei anhand des Lösungsmittelsignals. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Für die Angabe der Feinstruktur der Signale wurden folgende Bezeichnungen gewählt: Singulett = s, Duplett = d, Dublett von Dubletts = dd, Triplet = t, Quartett = q, Multiplett = m. Für nicht eindeutig zuzuordnende Signale sind Alternativen angegeben. Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden ^1H -breitbandenkoppelt aufgenommen. Die Interpretation aller Spektren erfolgte nach erster Ordnung.

7.1.3.2 Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Infrarotspektren wurden an einem *Shimadzu IRAffinity-1* ATR-Gerät aufgezeichnet. Es wurden die charakteristischen Banden in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] des Spektrums aufgelistet. Die Bezeichnung der Banden erfolgte dabei der gängigen Nomenklatur folgend nach ihrer Intensität: w (*weak*), m (*medium*), s (*strong*) mit der Qualifizierung v (*very*) sowie br (*broad*).

7.1.3.3 Elektrospray-Ionisationsmassenspektrometrie (ESI-MS)

Die niedrig aufgelösten Massenspektren wurden an einer LC-MS-Anlage des Typs *Agilent 1100 Series* mit einem massenselektiven Detektor unter Umgehung der Säule aufgenommen. Die Ionisierung erfolgte mittels *atmospheric pressure ionisation electrospray* (API-ES) mit einem Fluss von 500 $\mu\text{L}/\text{min}$ und einer Kapillarspannung von 3.6 kV. Es

wurden Fragmente im m/z -Bereich von 50–800 amu bei einer *fragmentor*-Einstellung von 50 (*gain* 1, *threshold* 150) und einer *stepsize* von 0.1 detektiert. Als Lösungsmittel wurde Methanol (HPLC-grade) mit 0.50 % Essigsäure (HPLC-grade) verwendet.

7.1.3.4 Wassergehaltsbestimmung

Die Bestimmung des Wassergehalts verwendeter Lösungsmittel erfolgte durch automatisierte Karl-Fischer-Titration an einem Metrohm 756 KF Coulometer, befüllt mit Hydranal AG (Riedel-de Häen). Es wurden 0.2–0.5 g Probensubstanz verwendet.

7.1.3.5 Elementaranalyse (EA)

Die CHN-Bestimmung erfolgte an einem *varioEL* und einem *varioMICRO CHN* der Firma *Elementar Analysysteme GmbH* durchgeführt. Die Proben wurden zuvor im Hochvakuum ($< 10^{-5}$ mbar) getrocknet.

7.1.3.6 Drehwertbestimmung

Die optischen Drehwerte von Substanzen wurden in einer Quarzglasküvette bei 25 °C mit 100mm optischer Weglänge nach Korrektur für den Blindwert des Lösungsmittel an einem Polarimeter des Typs *Perkin Elmer 343plus* ermittelt. Die Konzentrationen sind g/100mL angegeben.

7.1.3.7 Röntgenstrukturanalyse (X-Ray)

Die Röntgenstrukturaufnahmen wurden an einem *Nonius Kappa CCD* Vierkreisdiffraktometer mit *Nonius Collect*, *Denzo* Mess- und Auswertungssoftware und einer Mo-K- α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) aufgenommen. Die Strukturen wurden mit der Software *SHELXS-97* berechnet. Die Verfeinerung erfolgte über die *Full-matrix-least-squares-on-F2*-Methode. Für die graphische Aufarbeitung wurde die Software *Diamond* verwendet. Alle Strukturrohdaten sind bei *Dr. J. M. Neudörfl* archiviert (Department für Chemie, Universität zu Köln, Greinstraße 4, 50939 Köln).

7.1.4 Sonstige Vorrichtungen, Apparate und Erklärungen

7.1.4.1 Schutzgastechnik

Für Arbeiten unter Schutzgas wurde Argon BIP® (*Air Products*) der Reinheit 5.7 (99.9997 %) verwendet.

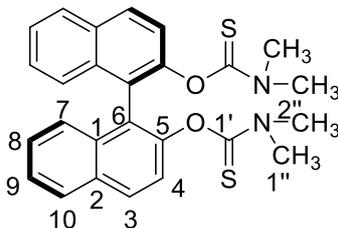
7.1.4.2 Rotationsverdampfer

Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Lösungsmittel an einem Rotationsverdampfer der Firma Heidolph bei 40 °C Badtemperatur abdestilliert.

7.1.4.3 Schmelzpunktbestimmung

Zur Ermittlung des Schmelzpunktes wurde ein Schmelzpunktbestimmungsgerät nach Dr. *Tottoli* der Firma *Büchi* verwendet. Alle Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren durchgeführt und nicht korrigiert.

FT-IR (charakt.) (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2935 (w), 1533 (m), 1393 (s), 1286 (s), 1212 (s), 1136 (s), 1117 (m), 813 (m), 750 (m).



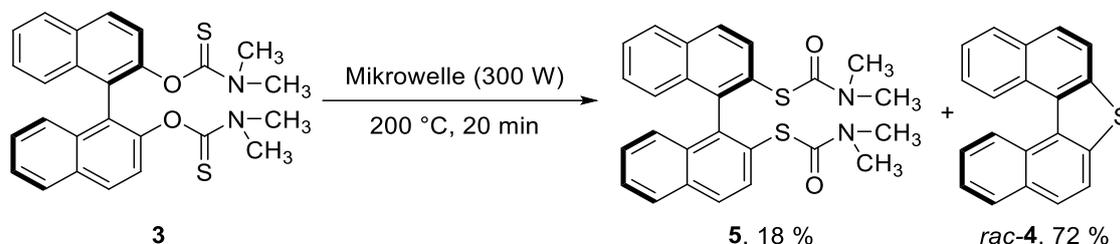
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-d¹): δ [ppm] = 7.97 (d, ³J_{H,H} = 8.75 Hz, 2H, H-4), 7.90 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 2H, H-3), 7.62 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 2H, H-10), 7.44 (m, 4H, H-7, H-8), 7.30 (m, 2H, H-9), 3.08 (s, 6H, H-1''), 2.51 (s, 6H, H-2'').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃-d¹): δ [ppm] = 186.2 (s, C-1'), 149.5 (s, C-5), 123.7-133.3 (s, C-1, C-2, C-3, C-4, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10), 42.7 (s, C-1''), 38.0 (s, C-2'').

Literatur M. Treskow, „Synthese und Anwendung von Sulfonylimiden“, Dissertation, Universität zu Köln, 2010.

7.2.1.2 (R)-2,2'-Bis-S-(N,N-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin

[AKU203]



In einem 10 mL Mikrowellenglasreaktorröhrchen wurden 1.80 g (3.91 mmol, 1.00 eq.) O-Carbamoyl **3** ohne Lösungsmittel eingewogen und mit einem Magnetrührstäbchen versehen. Der Reaktor wurde versiegelt und unter Mikrowellenbestrahlung bei 300W auf 200 °C gebracht. Die Einstrahlungsleistung wurde nach Erreichen der 200 °C automatisch angepasst, damit die Temperatur von 200 °C nicht überschritten wurde. Das Rohprodukt wurde mechanisch aus dem Reaktor entfernt und in siedendem Dichlormethan aufgelöst. Beim Abkühlen fielen glänzende Plättchen aus, welche als das Thiophen *rac-4* charakterisiert wurden. Die verbleibende Lösung wurde durch Säulenchromatographie (100 % Dichlormethan) aufgereinigt. Es wurde noch nicht ausgefälltes Thiophen *rac-4* isoliert ($R_f = 0.9$) und das gewünschte Produkt **5** ($R_f = 0.2$). Das Lösungsmittel

wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus siedendem Ethanol umkristallisiert. Das Produkt **5** wurde als gelblicher kristalliner Feststoff in 322 mg Ausbeute (0.70 mmol, 18 %) erhalten.

Ausbeute 322 mg (0.70 mmol, 18 %, Lit.: 98 %).

Habitus gelblicher kristalliner Feststoff.

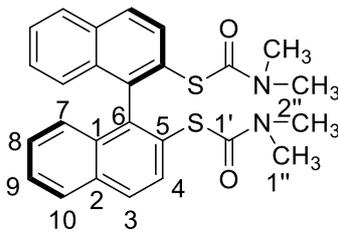
Summenformel C₂₆H₂₄N₂O₂S₂, M=460.61 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.) m/z /amu = 461.0 [M+H]⁺.

Schmelzpunkt 92 °C.

FT-IR (charakt.) (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2925 (w), 1658 (s), 1359 (m), 1253 (m), 1090 (s), 908 (w), 813 (m), 738 (m), 683 (m).



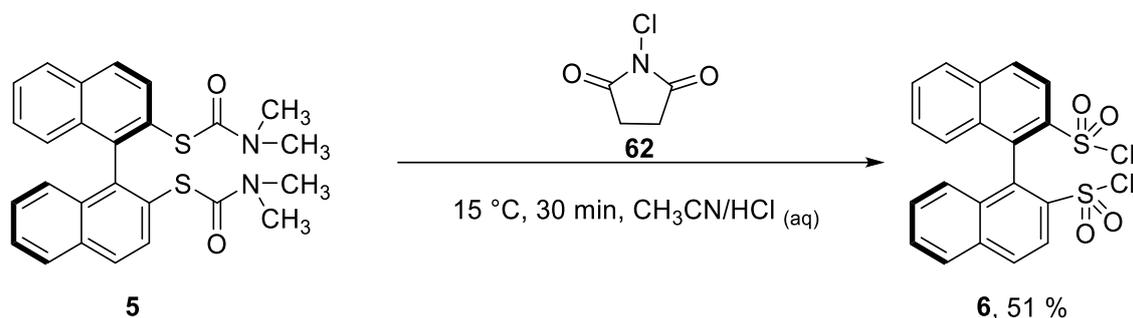
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-d₁): δ [ppm] = 7.95 (d, ³J_{H,H} = 8.45 Hz, 2H, H-4), 7.48 (m, 10H, H-3, H-7, H-8, H-9, H-10), 2.78 (bs, 12H, H-1'', H-2'').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃-d₁): δ [ppm] = 166.5 (s, C-1'), 140.7 (s, C-1), 133.3 (s, C-5), 126.7, 127.9, 128.0, 128.3, 133.0 (C-3, C-7-C-10), 126.7 (s, C-6), 126.2 (C-3, C-7-C-10), 36.5 (s, C-1'', C-2'').

Literatur M. Treskow, „Synthese und Anwendung von Sulfonylimiden“, Dissertation, Universität zu Köln, **2010**.

7.2.1.3 (R)-1,1'-binaphthalin-2,2'-disulfonylchlorid

[AKU087]



In 72.0 ml Lösungsmittelgemisch bestehend aus 2 M HCl (aq) und MeCN (1:5) wurden 1.92 g (4.16 mmol, 1.00 eq.) (*R*)-2,2'-Bis-*S*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin **5** in einem 250 ml Rundkolben bei Raumtemperatur teilweise gelöst. Es wurde auf 0 °C mit einem Eisbad runtergekühlt und 1.67 g (12.5 mmol, 3.00 eq.) *N*-Chlorsuccinimid **62** wurde in kleinen Portionen über einen Zeitraum von 90 min zugegeben. Vor Zugabe der letzten Portion *N*-Chlorsuccinimid **62** klarte die Lösung auf. Nach der Zugabe wurde die Lösung auf 10–20 °C erwärmt und die Temperatur für 30 min gehalten. Es fiel beim Erwärmen ein gelber Feststoff aus. Der Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Das Filtrat wurde mit einem Volumenäquivalent Wasser versetzt. Der neue ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Das verbleibende Filtrat wurde nochmal zweimal 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die farblosen Kristalle wurden in heißer, konzentrierter Essigsäure gelöst und heiß abfiltriert. Aus der Umkristallisation konnten 957 mg (2.12 mmol, 51 %) Produkt **6** als farblose Kristalle isoliert werden.

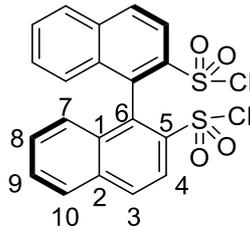
Ausbeute 957 mg (2.12 mmol, 51 %, Lit.: 87 %).

Habitus farblose Kristalle.

Summenformel C₂₀H₁₂Cl₂O₄S₂, M=451.34 g/mol.

Schmelzpunkt 247 °C.

FT-IR (charakt.) (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1553 (m), 1502 (m), 1376 (s), 1303 (w), 1261 (w), 1179 (s), 1020 (w), 968 (w), 869 (m), 812 (s), 746 (s), 692 (s), 676 (s), 656 (m).



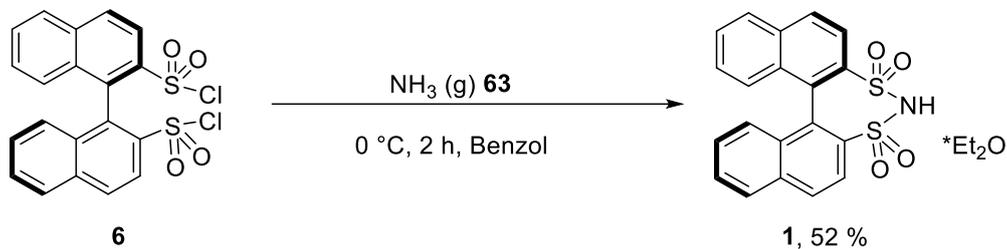
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-}d^1$): δ [ppm] = 8.28 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 2H, H-7, H-8, H-9, H-10), 8.06 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 2H, H-4), 7.69 (m, 2H, H-7, H-8, H-9, H-10), 7.42 (m, 2H, H-7, H-8, H-9, H-10), 7.14 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 2H, H-3, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-}d^1$): δ [ppm] = 141.0, 135.3, 133.9, 132.0, 131.1, 130.3, 128.8, 128.5, 128.1, 123.5 (s, C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10).

Literatur M. Treskow, „*Synthese und Anwendung von Sulfonylimiden*“, Dissertation, Universität zu Köln, 2010.

7.2.1.4 (R)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-sulfonyimid·Et₂O ((R)-BINBAM)

[AKU123]



In einem 500 ml Schlenkcolben wurden 885 mg (1.96 mmol, 1.00 eq.) (R)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonylchlorid **6** in 200 ml Benzol gelöst. Unter Rühren wurden bei 0 °C über einen Zeitraum von 2 Stunden vorsichtig Ammoniakgas **63** durch die Lösung geleitet. Es fiel ein weißer Feststoff aus. Überschüssiges Ammoniakgas **63** wurde durch eine mit konzentrierter Salzsäure gefüllte Gaswaschflasche geleitet und neutralisiert. Nach Ablauf der Zeit wurde die Ammoniakzufuhr gestoppt und die Lösung mit 1.30 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Es erfolgte eine säulenchromatische Aufreinigung an Kieselgel. Das Produktgemisch wurde in einem Gemisch aus MeCN und Dichlormethan (1:2) gelöst und auf die Säule gegeben. Zunächst werden die unerwünschten Nebenprodukte eluiert. Anschließend wurde das Laufmittel gewechselt auf salzsauren Diethylether und so das Produkt **1** von der Säule gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem

Druck entfernt. Das Produkt **1** konnte als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 479 mg (1.02 mmol, 52 %) isoliert werden.

Ausbeute 479 mg (1.02 mmol, 52 %, Lit.: 91 %).

Habitus farbloser kristalliner Feststoff.

Summenformel C₂₄H₂₃NO₅S₂, M=469.57 g/mol.

API-ES MS

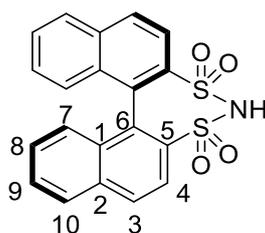
(neg., charakt.) m/z /amu = 393.9 [M⁻].

Elementaranalyse Gefunden C: 60.49 %, H: 4.39 %, N: 3.11%.

Berechnet C: 61.07 %, H: 4.97 %, N: 2.90%.

Schmelzpunkt 113 °C.

FT-IR (charakt.) (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2968(w), 1581 (w), 1337 (s), 1180 (s), 1138 (s), 1121 (s), 947 (w), 815 (s), 746 (m), 697 (w), 670 (m), 652 (m), 618 (m).



¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 10.75 (s, 1H, NH), 8.15 (d, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, H-3), 8.08 (d, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, H-10), 8.00 (d, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, H-4), 7.57 (t, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-9), 7.30 (t, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-8), 7.01 (d, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-7).

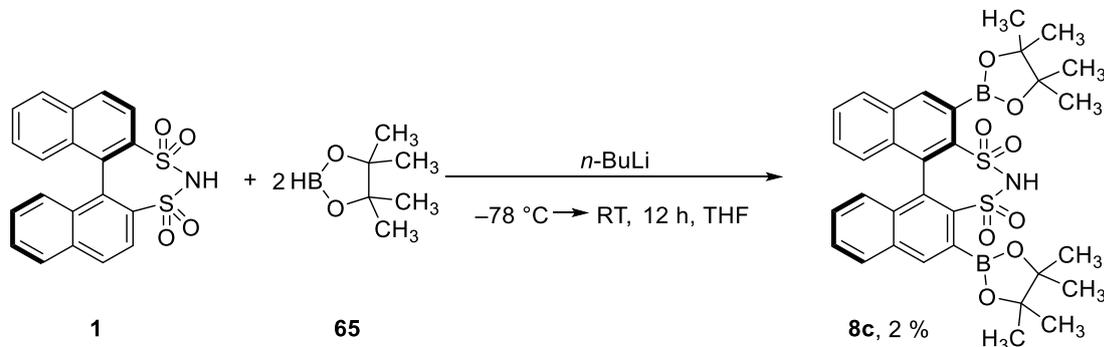
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 140.3 (s, C-5), 133.9 (s, C-1), 132.5 (s, C-2), 131.6 (s, C-6), 128.7 (s, C-3), 128.5 (s, C-10), 127.5 (s, C-7), 127.1 (s, C-9), 126.8 (s, C-8), 122.7 (s, C-4).

Literatur M. Treskow, „Synthese und Anwendung von Sulfonimiden“, Dissertation, Universität zu Köln, 2010.

7.2.2 Modifikation von BINBAM in 3,3'-Position

7.2.2.1 (R)-3,3'-Dipinacolboran-BINBAM

[AKU040]



Angelehnt an eine Vorschrift von Hatano *et al.* wurden unter Argonatmosphäre in einem Schlenkcolben mit Septum 100 mg (220 μmol , 1.00 eq.) (R)-BINBAM **1** in 20.0 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit einem *iso*-Propanol/Trockeneis-Bad auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ runtergekühlt. Es wurden 0.31 mL *n*-Butyllithium 2.6 M in Hexan (0.77 mmol, 3.50 eq.) langsam über eine Spritze zugetropft. Die dunkelgrüne Reaktionslösung wurde 4 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Unter Rühren wurden 0.15 mL (0.99 mmol, 4.50 eq.) Pinacolboran **79** langsam zugetropft. Die gelbliche Reaktionslösung wurde langsam von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Der Reaktionslösung wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ unter kräftigem Rühren 10 mL VE-Wasser zugegeben. Und die Lösung dreimal mit ca. 15 mL Ethylacetat extrahiert und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rohprodukt wurde an mit Triethylamin neutralisiertem Kieselgel (Hexan:EtOAc) aufgereinigt. Nach Trennung und Entfernung des Laufmittels konnte das nicht umgesetzte (R)-BINBAM **1** konnte reisoliert werden und das gewünschte Produkt **8c** mit einer Ausbeute von 3.33 mg (4.40 μmol , 2 %) als blassgelbe Kristalle erhalten werden, welche mittels ESI-MS und Röntgenstrukturanalyse charakterisiert wurden

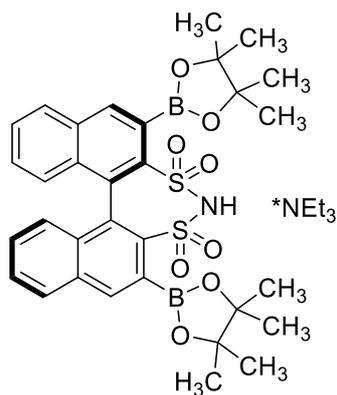
Ausbeute 3.33 mg (4.40 μmol , 2 %).

Habitus gelbliche Kristalle.

Summenformel $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$, $M=748.56\text{ g/mol}$.

API-ES MS

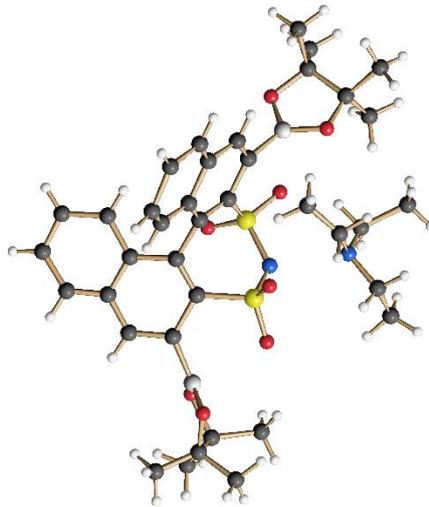
(neg., charakt.) $m/z / amu = 646.0 [M^-]$.



Röntgenstrukturanalyse

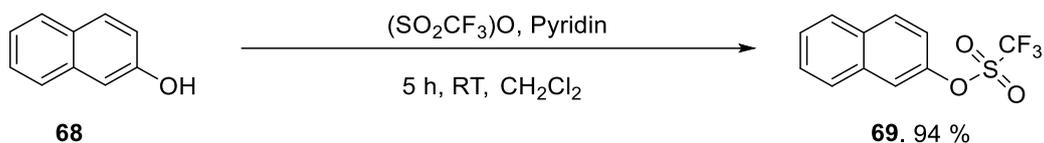
Summenformel	$C_{38}H_{50}B_2N_2O_8S_2$
Molmasse	748.56 g/mol.
Messtemperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallklasse	Monoklin, $P2_1$
Abmessungen der Elementarzelle	$a = 9.9089(19)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 30.717(9)$ Å, $\beta = 91.645(10)^\circ$ $c = 20.955(6)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Elementarzellenvolumen	$6375(3)$ Å ³
Z	2
Errechnete Dichte	1.177 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.175 mm ⁻¹
F(000)	2400
Kristallabmessungen	$0.100 \times 0.020 \times 0.020$ mm
Θ -Bereich der Datensammlung	0.972 bis 25.000°
Index-Bereich	$-11 \leq h \leq 9$, $-12 \leq k \leq 36$, $-24 \leq l \leq 24$
gesammelte Reflexe/unabhängige	16975 / 11180 [R(int) = 0.1882]
Vollständigkeit für $\Theta = 25.000^\circ$	85.6 %
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / restraints / Parameter	11180 / 0 / 1396

Goodness-of-fit für F_2	0.988
R-Indices [$I > 2_{-}(I)$]	R1 = 0.1125, wR2 = 0.2398
R-Indices	R1 = 0.3054, wR2 = 0.3297
Restelektronendichte	1.017 und $-0.518 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
Absoluter Strukturparameter	0.4(2)



7.2.2.2 2-(Trifluormethansulfonyl)oxy)naphthyl

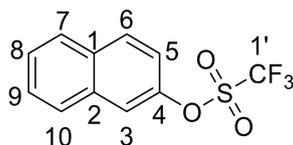
[AKU230]



5.05 g (35.0 mmol, 1.00 eq.) β -Naphthol **68** wurde in 120 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Es bildete sich eine kleine Menge Feststoff in der Lösung. Es wurden 5.80 ml (70.0 mmol, 2.00 eq.) Pyridin zugegeben. Es entstand eine gelbe klare Lösung. Unter Rühren wurden 7.00 ml (42.0 mmol, 1.20 eq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben. Die Farbe der Lösung änderte sich von gelb zu orange. Die orange Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und 5 Stunden weitergerührt. Die Lösung wurde wieder gelblich und ein farbloser Feststoff fiel aus. Die Suspension wurde mit 100 ml Diethylether versetzt. Anschließend wurden 50.0 ml 10%ige Salzsäure dazugegeben. Der entstandene Feststoff löste sich auf. Die wässrige und die organische Phase wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50.0 ml Diethylether

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, danach über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die orangefarbene Lösung wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/Pentan; 1:20). Das Produkt **69** ($R_f = 0.96$) wurde als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 94 % (9.09 g, 32.9 mmol) erhalten.

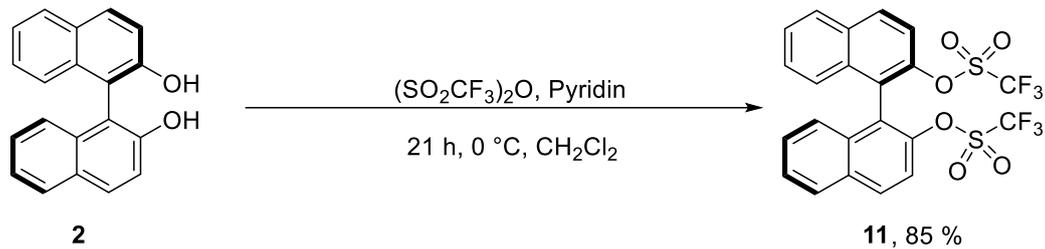
Ausbeute	9.09 g (32.9 mmol, 94 %, Lit.: 84 %).
Habitus	farbloser Feststoff.
Summenformel	$C_{11}H_7O_3F_3S$, $M=276.23$ g/mol.
Schmelzpunkt	32 °C.
FT-IR (charakt.)	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3070 (vw), 1643 (w), 1608 (w), 1562 (w), 1513 (m), 1461 (w), 1421 (s), 1351 (w), 1254 (w), 1250 (m), 1048 (s), 1103 (s), 951 (s), 920 (s), 873 (m), 855 (s), 826 (m), 802 (s), 777 (m), 750 (s), 708 (m), 652 (m), 624 (m), 610 (s).



¹H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> ¹): δ [ppm] = 7.82 (d, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, 1H, H-10), 7.79 (m, 2H, H-3, H-6), 7.65 (d, $^3J_{H,H} = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 7.48 (m, 2H, H-7, H-9), 7.28 (t, $^3J_{H,H} = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, H-8).
¹²C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> ¹): δ [ppm] = 147.0 (s, C-4), 133.2 (s, C-2), 132.3 (s, C-1), 130.6 (s, C-6), 128.0 (s, C-7), 127.9 (s, C-8), 127.5 (s, C-9), 127.2 (s, C-10), 119.6 (s, C-5), 117.7 (d, C-1'), 115.6 (s, C-3).
¹⁹F-NMR	(282 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> ¹): δ [ppm] = -72.82 (s, 3F, C-1').
Literatur	A. M. Dyke, D. M. Gill, J. N. Harvey, A. J. Hester, G. C. Lloyd-Jones, M. P. Muñoz, I. R. Shepperson, „Decoupling Deprotonation from Metalation: Thia-Fries Rearrangement“, <i>Angew. Chem.</i> 2008 , <i>120</i> , 5145–5148.

7.2.2.3 (R)-2,2'-Di(trifluormethansulfonyl)oxy)binaphthyl

[AKU236]



10.0 g (34.9 mmol, 1.00 eq.) (R)-BINOL **2** wurden mit 50 ml Dichlormethan und 8.54 ml (105 mmol, 3.00 eq.) Pyridin unter Argonatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 14.1 mL (23.6 g, 84.0 mmol, 2.40 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zur Lösung gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und weitere 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eine orangefarbene Suspension erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der braune Rückstand wurde mit 1000 ml Ethylacetat gelöst und mit 350 ml 10%iger Salzsäure, 350 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 350 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Der Feststoff löste sich nach der Zugabe der Salzsäure vollständig und die organische Phase wurde gelb. Die Zugabe der Natriumhydrogencarbonat-Lösung führte erneut zu einem Farbumschlag. Die blassorange organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 16.3 g (29.7 mmol, 85 %) Produkt **11** als farbloser Feststoff erhalten werden.

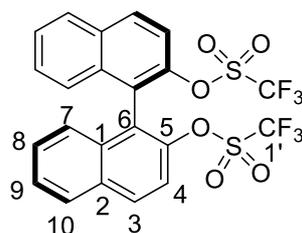
Ausbeute 16.3 g (29.7 mmol, 85 %, Lit.: 95 %).

Habitus farbloser Feststoff.

Summenformel $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{F}_6\text{S}_2$, $M=550.44$ g/mol

Schmelzpunkt 75 °C.

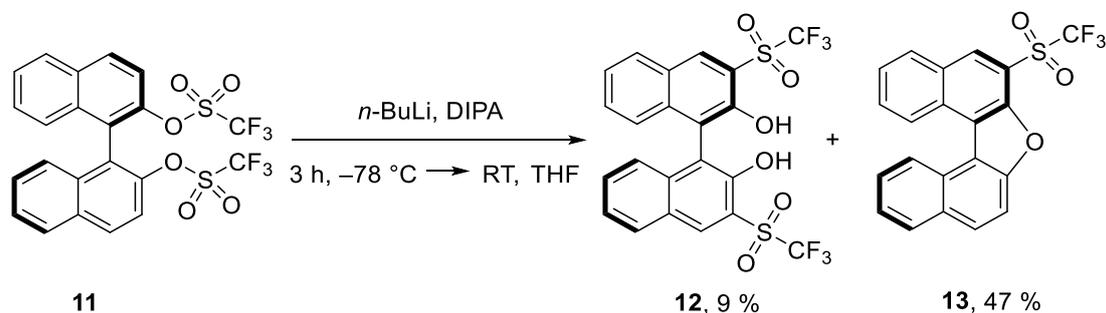
FT-IR (charakt.) (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (vw), 2865 (w, br), 1615 (w), 1575 (w), 1562 (w), 1501 (m), 1471 (w), 1458 (w), 1398 (s), 1350 (w), 1321 (w), 1250 (m), 1203 (s), 1167 (m), 1150 (m), 1184 (s), 1053 (m), 1007 (m), 978 (s), 853 (m), 793 (w), 723 (s), 705 (s), 761 (s), 749 (s), 698 (m), 675 (s), 627 (s), 613 (s).



¹H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ -d ¹): δ [ppm] = 8.17 (d, ³ J _{H,H} = 9.1 Hz, 2H, H-7), 8.04 (d, ³ J _{H,H} = 8.3 Hz, 2H, H-10), 7.62 (m, 4H, H-4, H-9), 7.41 (ddd, ³ J _{H,H} = 8.1, 5.8, 2.4 Hz, 2H, H-8), 7.29 (d, ³ J _{H,H} = 8.5 Hz, 2H, H-3).
¹²C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ -d ¹): δ [ppm] = : δ = 145.4 (s, C-5), 133.1 (s, C-1), 132.3 (s, C-2), 131.9 (s, C-10), 128.3 (s, C-3), 127.9 (s, C-7), 127.3 (s, C-9), 126.7 (s, C-4), 123.5 (s, C-6), 119.3 (s, C-8), 116.5 (s, C-1').
¹⁹F-NMR	(282 MHz, CDCl ₃ -d ¹): δ [ppm] = -74.58 (6F, s, CF ₃).
Literatur	A. M. Dyke, D. M. Gill, J. N. Harvey, A. J. Hester, G. C. Lloyd-Jones, M. P. Muñoz, I. R. Shepperson, „Decoupling Deprotonation from Metalation: Thia-Fries Rearrangement“, <i>Angew. Chem.</i> 2008 , <i>120</i> , 5145–5148.

7.2.2.4 (R)-3,3'-bis(trifluoromethanesulfonyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalen

[AKU237]



Es wurden in zwei Schlenkkolben unter Argonatmosphäre je 10.0 mL trockenes Tetrahydrofuran, 0.37 mL (0.27 g, 2.67 mmol, 0.95 eq.) DIPA und 1.56 ml *n*-BuLi (2.6 M in Hexan, 2.67 mmol, 0.95 eq.) bei -78 °C gegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Einer der Kolben wurde wieder auf -78°C gekühlt und 1.37 g (2.82 mmol, 1.00 eq.) (R)-2,2'-Di(trifluormethansulfonyl)oxy)binaphthyl **11** gelöst in 10.0 ml Tetrahydrofuran gegeben (Reaktionslösung) und beide Lösungen eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde gelb. Die Reaktionslösung wurde wieder auf -78 °C gekühlt und die Lösung aus dem anderen Kolben tropfenweise aber zügig zur gekühlten Reaktionslösung gegeben. Diese Lösung wurde während der Zugabe tieforange. Nach einer weiteren Stunde bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit 10%iger Salzsäure-Lösung abgebrochen. Die erhaltene orangefarbene, zweiphasige Lösung wurden dreimal

mit je 50.0 ml Dichlormethan extrahiert und mit 50.0 ml 10%iger Salzsäure-Lösung und 50.0 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat über Nacht getrocknet. Nach Filtration wurde eine orangefarbene, klare Flüssigkeit erhalten. Die DC-Kontrolle (100 % Dichlormethan) zeigte ein Produktgemisch aus 10 Komponenten. Das Produktgemisch wurde eingengt und mittels Säulenchromatographie (100 % Dichlormethan) aufgetrennt. Die erhaltenen Komponenten wurden, sofern ausreichend, mit Toluol umkristallisiert. Es wurden 0.53 g (1.32 mmol, 47 %) gelbe Kristalle ($R_f(17) \approx 0.83$) erhalten, welche als das Nebenprodukt **13** charakterisiert werden konnten. Die anderen Komponenten konnten nicht zugeordnet werden. Das gewünschte Produkt **12** ($R_f(16) \approx 0.72$) wurde mit einer Ausbeute von 0.14 g (0.25 mmol, 9 %) erhalten.

Ausbeute 0.14 g (0.25 mmol, 9 %, Lit.: 95 %).

Habitus blassgelber kristalliner Feststoff.

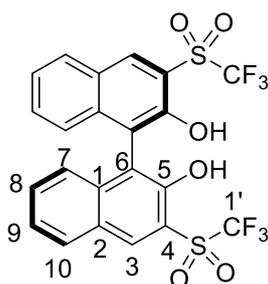
Summenformel $C_{22}H_{12}O_6F_6S_2$, $M=550.44$ g/mol.

API-ES MS

(neg., charakt.): $m/z / amu = 549.3$ [M^-].

Schmelzpunkt 193 °C.

FT-IR (charakt.) (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3431 (m, br), 3002 (w, br), 1621 (m), 1603 (s), 1501 (w), 1453 (w), 1350 (s), 1295 (m), 1199 (s), 1113 (s), 1087 (m), 1041 (m), 983 (m), 875 (w), 821 (m), 778 (m), 750 (s), 697 (m), 648 (s).



¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3-d^1$): δ [ppm] = 8.71 (s, 2H, H-7), 8.07 (m, 2H, H-3), 7.54 (m, 4H, C-8, H-10), 7.11 (m, 2H, H-9).

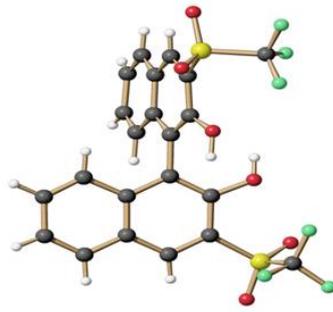
¹³C-NMR (300 MHz, $CDCl_3-d^1$): δ [ppm] = 138.5 (s, C-5), 136.7 (s, C-2), 136.5 (s, C-1), 132.2 (s, C-4), 131.9 (s, C-1), 130.4 (s, C-8), 127.5 (s, C-10), 126.0 (s, C-9), 125.8 (s,

C-7), 124.7 (s, C-3), 120.6 (s, C-6), 116.5 (q, $^1J_{C,F} = 310$ Hz, C-1').

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-}d^1$): δ [ppm] = -78.59 (s, 6F, CF_3).

Röntgenstrukturanalyse

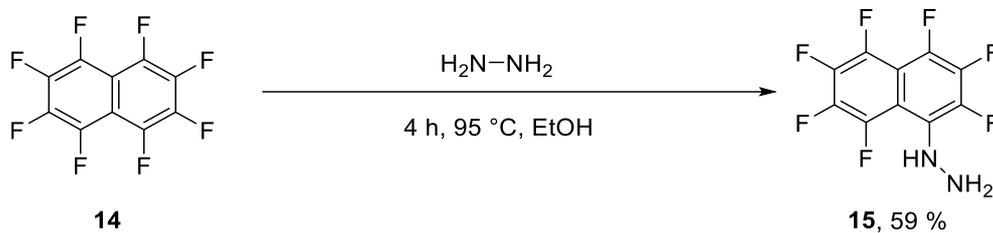
Summenformel	$\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{F}_6\text{S}_2$
Molmasse	550.44 g/mol
Messtemperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallklasse	Monoklin, C_2
Abmessungen der Elementarzelle	$a = 23.141(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 5.4325(3)$ Å, $\beta = 117.920(3)^\circ$ $c = 19.549(2)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Elementarzellenvolumen	2171.5(4) Å ³
Z	4
Errechnete Dichte	1.684 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.337 mm ⁻¹
F(000)	1112
Kristallabmessungen	0.2 x 0.07 x 0.03 mm
Θ -Bereich der Datensammlung	1.99 bis 27.00 °
Index-Bereich	$-23 \leq h \leq 29$, $-5 \leq k \leq 6$, $-24 \leq l \leq 24$
gesammelte Reflexe/unabhängige	5702 / 4192 [R(int) = 0.0365]
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	2638
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / restraints / Parameter	4192 / 1 / 373
Goodness-of-fit für F^2	0.914
R-Indices [$I > 2_\sigma(I)$]	R1 = 0.0490, wR2 = 0.0887
R-Indices	R1 = 0.1004, wR2 = 0.1046
Restelektronendichte	0.364 und -0.295 e Å ⁻³


Literatur

A. M. Dyke, D. M. Gill, J. N. Harvey, A. J. Hester, G. C. Lloyd-Jones, M. P. Muñoz, I. R. Shepperson, „Decoupling Deprotonation from Metalation: Thia-Fries Rearrangement“, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5145–5148.

7.2.3 Synthese von perfluorierten BINBAM-Vorstufen
7.2.3.1 1,3,4,5,6,7,8-Heptafluor-2-naphthylhydrazin

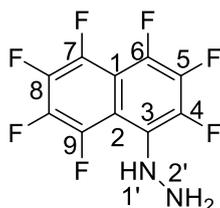
[AKU304]



20.0 g (73.2 mmol, 1.00 eq.) Octafluornaphthalin **14** wurden in 105 ml Ethanol gelöst. Unter Rühren wurden 4.08 g (3.95 ml, 81.6 mmol, 1.10 eq.) Hydrazinmonohydrat bei Raumtemperatur zugegeben. Die orangefarbene Lösung wurde bei 95 °C für 4 Stunden refluxiert und danach abgekühlt auf Raumtemperatur. Anschließend wurden 200 ml Wasser zugegeben und die Lösung wurde dreimal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene orangefarbene Feststoff wurde in 400 mL Pentan suspendiert und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert. Aus dem Filtrat kann säulenchromatographisch (100 % Hexan) das nicht umgesetzte Edukt **14** zurückgewonnen werden. Das Produkt **15** wurde als blassoranger Feststoff mit einer Ausbeute von 12.27 g (43.2 mmol, 59 %) erhalten.

Ausbeute 12.27 g (43.2 mmol, 59 % Lit.: 61 %).

Habitus	blasseranger Feststoff.
Summenformel	$C_{10}H_3F_7N_2$, $M=284.14$ g/mol.
Schmelzpunkt	118 °C.
GC-MS	(HP-5 (MS), 30.0 m, 35 °C, (5 min), 20 °C/min, 280 °C (10 min); H ₂ 1.00 mL/min). T _R (min): 10.3: 284 [M] ⁺ , 269 [M-NH ₂] ⁺ , 241 [M-H] ⁺ .



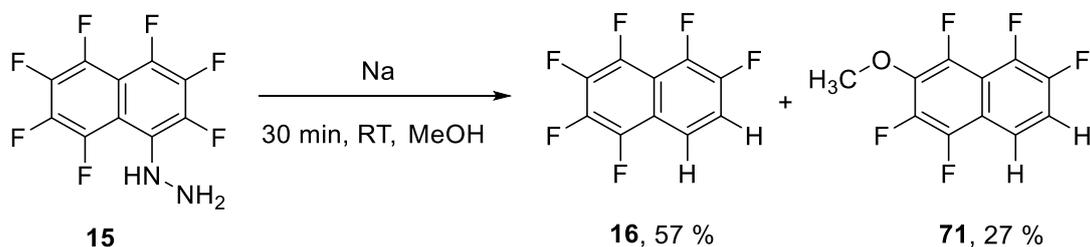
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d₁): δ [ppm] = 5.50 (s, 1H, H-1'), 4.09 (s, 2H, H-2').

¹⁹F-NMR: (282 MHz, CDCl₃-d₁): δ [ppm] = -142.5 (dm, 1F), -146.58 (dtm, 1F), -147.23 (dtm, 1F), -148.53 (dtm, 1F), -149.25 (m, 1F), -155.54 (m, 1F), -157.91 (tm, 1F).

Literatur D. J. Morrison, S. D. Riegel, W. E. Piers, M. Parveza, R. McDonald, „2,2'-Disubstituted F₁₂binaphthyl derivatives: stannanes, boranes, and (R)-F₁₂BINOL“, Chem. Commun. **2006**, 2875-2877.

7.2.3.2 1,2,3,4,5,6-Hexafluornaphthalen

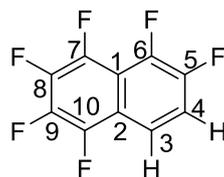
[AKU335]



In einem Rundkolben mit 300 ml Methanol wurden 3.53 g (15.3 mmol, 4.00 eq) Natrium zugegeben und solange gerührt bis sich das Natrium vollständig gelöst hatte. Zur erhaltenen Natriummethanolat-Lösung wurden 10.86 g (38.25 mmol, 1.00 eq) 1,3,4,5,6,7,8-Heptafluor-2-naphthylhydrazin **15** zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war (30 min.). Die schwarzrote Lösung wurde

zu 250 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Während der Extraktion waren beide Phasen dunkelviolett. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und säulenchromatographisch aufgearbeitet (100 % Hexan). Es konnten 5.15 g (21.8 mmol, 59 %) des farblosen öligen Produkts **16** und 2.56 g (10.3 mmol, 27 %) des methanolisierten Nebenprodukts **71** isoliert werden.

Ausbeute	5.15 g (21.8 mmol, 57 %, Lit.: 91 %).
Habitus	farbloses Öl.
Summenformel	$C_{10}H_2F_6$, $M=236.12$ g/mol.
GC-MS	(HP-5 (MS), 30.0 m, 35 °C, (5 min), 20 °C/min, 280 °C (10 min); H ₂ 1.00 mL/min). T _R (min): 8.8: 236 [M] ⁺ , 205, 186, 167.



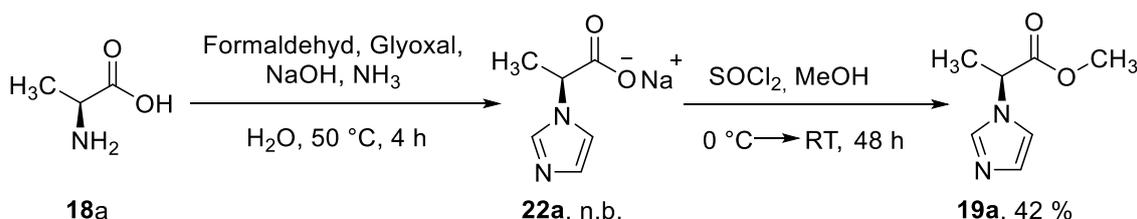
¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃ -d ¹): δ [ppm] = 7.82 (dm, 1H, H-4), 7.46 (dt, 1H, H-3).
¹⁹F-NMR:	(282 MHz, CDCl ₃ -d ¹): δ [ppm] = -137.29 (m, 1F), -144.75 (dm, 1F), -146.68 (dtd, 1F), -147.95 (dt, 1F), -155.58 (tm, 1F), -157.00 (tm, 1F).
Literatur	D. J. Morrison, S. D. Riegel, W. E. Piers, M. Parveza, R. McDonald, „2,2'-Disubstituted F ₁₂ binaphthyl derivatives: stannanes, boranes, and (R)-F ₁₂ BINOL“, Chem. Commun. 2006 , 2875-2877.

7.3 Synthese chiraler Kationenvorstufen

7.3.1 Synthese chiraler aminosäurebasierter Imidazolderivate

7.3.1.1 (S)-2-(1-Imidazolyl)-propionsäuremethylester

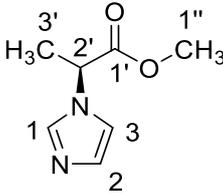
[AKU420]



In einem Dreihalskolben wurden unter Rühren 6.30 mL (57.1 mmol, 1.00 eq.) Glyoxal (40 % in Wasser) und 4.30 mL (57.1 mmol, 1.00 eq.) Formaldehyd (37 % in Wasser) auf 50 °C erhitzt. In einem Erlemeyerkolben wurden 2.20 g (57.1 mmol, 1.00 eq.) Natriumhydroxid in 50.0 mL dest. Wasser gelöst. Die erhaltene Natronlauge wurde mit 4.20 mL (57.1 mmol, 1.00 eq.) konz. Ammoniak-Lösung (25 % in Wasser) versetzt und 5.08 g (57.1 mmol, 1.00 eq.) (S)-Alanin **18a** darin gelöst. Die erhaltene Lösung wurde langsam zu der vorgelegten Glyoxal/Formaldehyd-Lösung getropft. Die Reaktionslösung wurde 4 Stunden bei 50 °C gerührt. Danach wurde die Lösung unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Der erhaltene Feststoff **22a** wurde in 45.0 mL Methanol gelöst und mit Hilfe eines Eisbads auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren und weiterer Eisbadkühlung wurden 8.15 mL (114 mmol, 2.00 eq.) Thionylchlorid tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde 2 Tage bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingengt. Die verbliebene Flüssigkeit wurde mit wenig eiskaltem Wasser versetzt und mit 1 M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH-Wert 8 bis 9 eingestellt. Anschließend wurde viermal mit je 50.0 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/n-Pentan, 4:1, R_f = 0.05). Das Produkt **19a** wurde in einer Ausbeute von 42 % (24.0 mmol, 3.68 g) als oranges Öl erhalten.

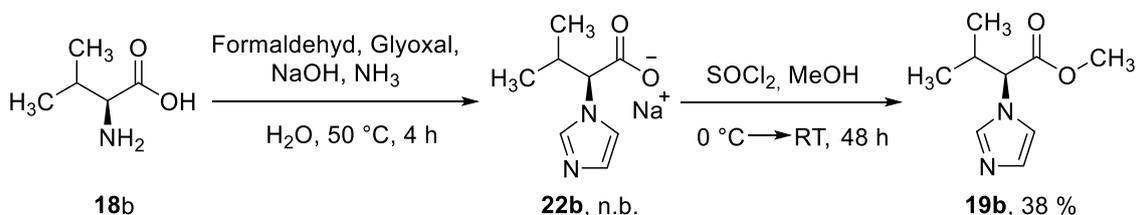
Ausbeute 3.68 g (24.0 mmol, 42 %, Lit.: 52%).

Habitus oranges Öl.

Summenformel	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂ , M=154.07 g/mol.
API-ES MS	
(pos., charakt.):	m/z /amu = 155.1 [M+H] ⁺ .
Schmelzpunkt	34 °C.
Opt. Rotation:	(λ=589 nm, 1 g/100 mL) α ₅₈₉ ²⁵ / ° cm ² g ⁻¹ = -6.94 (Methanol).
FT-IR (charakt.)	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 2953 (w), 1742 (s), 1499 (m), 1456 (m), 1437 (m), 1229 (s), 1206 (s), 1088 (s), 1074 (s), 1034 (m), 976 (w), 906 (w), 855 (w), 825 (w), 745 (m).
	
¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃ -d ₁): δ [ppm] = 7.58 (s, 1H, H-1), 7.05 (d, ³ J _{H,H} = 14.0, 1.3 Hz, 2H, H-2, H-3), 4.90 (q, ³ J _{H,H} = 7.3 Hz, 1H, H-2'), 3.75 (s, 3H, H-1''), 1.74 (d, ³ J _{H,H} = 7.4 Hz, 3H, H-3').
¹³C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃ -d ₁): δ [ppm] = 170.5 (s, C-1'), 136.4 (s, C-1), 129.3 (s, C-3), 117.8 (s, C-2), 54.8 (s, C-2'), 52.8 (s, C-1''), 18.4 (s, C-3').
Literatur	A. Meyer, M. A. Taige, T. Strassner, „Chiral bisimidazolium salts derived from amino acids and their palladium(II)- and platinum(II)-biscarbene complexes“, <i>J. Organomet. Chem.</i> 2009 , 694, 1861-1868.

7.3.1.2 (S)-2-(1-Imidazolyl)-3-methylbutansäuremethylester

[AKU402]



In einem Dreihalskolben wurden unter Rühren 3.90 mL (34.0 mmol, 1.00 eq.) Glyoxal (40 % in Wasser) und 2.53 mL (34.0 mmol, 1.00 eq.) Formaldehyd (37 % in Wasser) auf

50 °C erhitzt. In einem Erlemeyerkolben wurden 1.36 g (34.0 mmol, 1.00 eq.) Natriumhydroxid in 50.0 mL dest. Wasser gelöst. Die erhaltene Natronlauge wurde mit 3.20 mL (34.0 mmol, 1.00 eq.) konz. Ammoniak-Lösung (25 % in Wasser) versetzt und 3.98 g (34.0 mmol, 1.00 eq.) (S)-Valin **18b** darin gelöst. Die erhaltene Lösung wurde langsam zu der vorgelegten Glyoxal/Formaldehyd-Lösung getropft. Die Reaktionslösung wurde 4 Stunden bei 50 °C gerührt. Danach wurde die Lösung unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Der erhaltene Feststoff **22b** wurde in 45.0 mL Methanol gelöst und mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren und weiterer Eisbadkühlung wurden 5.00 mL (69.0 mmol, 2.03 eq.) Thionylchlorid tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde 2 Tage bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingengt. Die verbliebene Flüssigkeit wurde mit wenig eiskaltem Wasser versetzt und mit 1 M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH-Wert 8 bis 9 eingestellt. Anschließend wurde viermal mit je 50.0 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/n-Pentan, 4:1, $R_f = 0.15$). Das Produkt **19b** wurde in einer Ausbeute von 38 % (13.0 mmol, 2.36 g) als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute 2.36 g (13.0 mmol, 38 %, Lit.: 62 %)

Habitus gelbes Öl.

Summenformel $C_9H_{14}N_2O_2$, $M = 182.11$ g/mol.

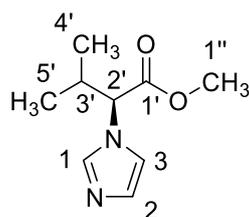
API-ES MS

(pos., charakt.): m/z / $amu = 183.1$ $[M+H]^+$.

Schmelzpunkt ≤ 20 °C.

Opt. Rotation: ($\lambda = 589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_{589}^{25} / ^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1} = -6.79$ (Methanol).

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2966 (w), 1741 (vs), 1492 (m), 1469 (m), 1436 (m), 1226 (s), 1197 (s), 1178 (s), 1074 (s).



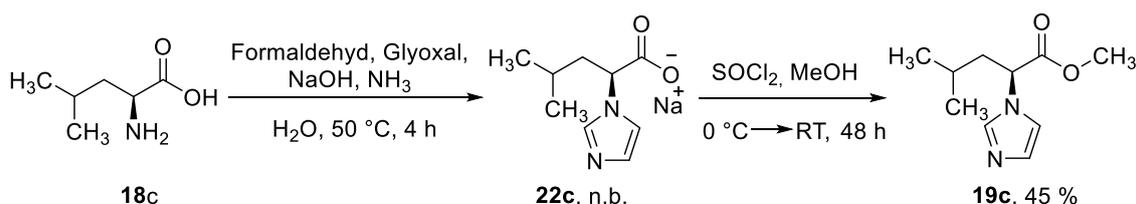
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d¹): δ [ppm] = 7.71 (s, 1H, H-1), 7.23 (s, 1H, H-2), 6.92 (s, 1H, H-3), 4.78 (d, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, 1H, H-2'), 3.70 (s, 3H, H-1''), 2.41 (m, 1H, H-3'), 0.90 (d, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3H, H-4'), 0.71 (d, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3H, H-5').

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-d⁶): δ [ppm] = 170.0 (s, C-1'), 137 (s, C-1), 128.2 (s, C-3), 118.7 (s, C-2), 64.5 (s, C-2'), 52.2 (s, C-1''), 31.1 (s, C-3'), 18.8 (s, C-4'), 18.0 (s, C-5').

Literatur A. Meyer, M. A. Taige, T. Strassner, „Chiral bisimidazolium salts derived from amino acids and their palladium(II)- and platinum(II)-biscarbene complexes“ , *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1861-1868.

7.3.1.3 (S)-2-(1-Imidazolyl)- 4-methylpentansäuremethylester

[AKU452]



In einem Dreihalskolben wurden unter Rühren 3.40 mL (30.0 mmol, 1.00 eq.) Glyoxal (40 % in Wasser) und 2.30 mL (30.0 mmol, 1.00 eq.) Formaldehyd (37 % in Wasser) auf 50 °C erhitzt. In einem Erlemeyerkolben wurden 1.20 g (30.0 mmol, 1.00 eq.) Natriumhydroxid in 50.0 mL dest. Wasser gelöst. Die erhaltene Natronlauge wurde mit 2.3 mL (30.0 mmol, 1.00 eq.) konz. Ammoniak-Lösung (25 % in Wasser) versetzt und 4.00 g (30.0 mmol, 1.00 eq.) (S)-Leucin **18c** darin gelöst. Die erhaltene Lösung wurde langsam zu der vorgelegten Glyoxal/Formaldehyd-Lösung getropft. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei 50 °C gerührt. Danach wurde die Lösung unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Der erhaltene Feststoff **22c** wurde in 45.0 mL Methanol gelöst und mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren und weiterer Eisbadkühlung wurden 4.45 mL (60.0 mmol, 2.00 eq.) Thionylchlorid tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde 2 Tage bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingengt. Die verbliebene Flüssigkeit wurde mit wenig eiskaltem Wasser versetzt und mit 1 M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH-Wert 8 bis 9 ein-

gestellt. Anschließend wurde viermal mit je 50.0 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/n-Pentan, 4:1, $R_f = 0.63$). Das Produkt **19c** wurde in einer Ausbeute von 41 % (12.4 mmol, 2.42 g) als oranges Öl erhalten.

Ausbeute 2.42 g (12.4 mmol, 41 %, Lit.: 71 %)

Habitus oranges Öl.

Summenformel $C_{10}H_{16}N_2O_2$, $M = 196.12$ g/mol.

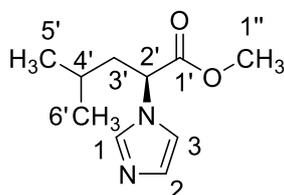
API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 197.1 [M+H]⁺.

Schmelzpunkt ≤ 20 °C

Opt. Rotation: ($\lambda = 589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_{589}^{25} / ^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1} = -1.55$ (Methanol).

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3111 (w), 2957 (m), 2872 (w), 1741 (vs), 1495 (m), 1273 (s), 1229 (s), 1200 (s), 1175 (s), 1078 (m), 733 (m), 662 (s).



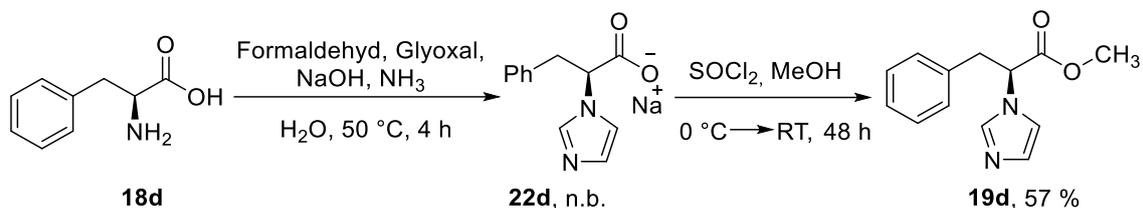
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl_3-d^1): δ [ppm] = 7.57 (s, 1H, H-1), 7.08 (s, 1H, H-3), 7.04 (s, 1H, H-2), 4.79 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7, 7.1$ Hz, 1H, H-2'), 3.75 (s, 3H, H-1''), 1.96 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0, 6.7$ Hz, 2H, H-3'), 1.40 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 13.5, 6.8$ Hz, 1H, H-4'), 0.93 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 6H, H-5', H-6').

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl_3-d^1): δ [ppm] = 170.5 (s, C-1'), 136.8 (s, C-1), 129.4 (s, C-2), 118.0 (s, C-3), 58.0 (s, C-2'), 52.7 (s, C-1''), 41.4 (s, C-3'), 24.4 (s, C-4'), 22.6 (s, C-5'), 21.3 (s, C-6').

Literatur: A. Meyer, M. A. Taige, T. Strassner, „Chiral bisimidazolium salts derived from amino acids and their palladium(II)- and platinum(II)-biscarbene complexes“, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1861-1868.

7.3.1.4 (S)-2-(1-Imidazolyl)- 3-phenylpropansäuremethylester

[AKU501]



In einem Dreihalskolben wurden unter Rühren 1.30 mL (11.0 mmol, 1.00 eq.) Glyoxal und 0.86 mL (11.0 mmol, 1.00 eq.) Formaldehyd auf 50 °C erhitzt. In einem Erlemeyerkolben wurden 0.45 g (11.0 mmol, 1.00 eq.) Natriumhydroxid in 10 mL dest. Wasser gelöst. Die erhaltene Natronlauge wurde mit 0.80 mL (11.0 mmol, 1.00 eq.) konz. Ammoniak-Lösung versetzt und 1.82 g (11.0 mmol, 1.00 eq.) (S)-Phenylalanin **18d** darin gelöst. Die erhaltene Lösung wurde langsam zu der vorgelegten Glyoxal/Formaldehyd-Lösung getropft. Die Reaktionslösung wurde 5 h bei 50 °C gerührt. Danach wurde die Lösung unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Der erhaltene Feststoff **22d** wurde in 45.0 mL Methanol gelöst und mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren und weiterer Eisbadkühlung wurden 1.70 mL (22.0 mmol, 2.00 eq.) Thionylchlorid tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde 2 Tage bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Die verbliebene Flüssigkeit wurde mit wenig eiskaltem Wasser versetzt und mit 1 M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH-Wert 8 bis 9 eingestellt. Anschließend wurde viermal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/n-Pentan, 4:1, R_f= 0.22). Das Produkt **19d** wurde in einer Ausbeute von 57 % (6.27 mmol, 1.45 g) als rotbraunes Öl erhalten.

Ausbeute 1.45 g (6.27 mmol, 57 %, Lit.: 36 %).

Habitus rotbraunes Öl.

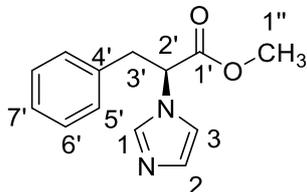
Summenformel C₁₃H₁₄N₂O₂, M=230.27 g/mol

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 231.0 [M+H]⁺.

Schmelzpunkt ≤ 20 °C.

- Opt. Rotation:** ($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_{589}^{25} / ^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1} = -52.74$ (Methanol).
- FT-IR (charakt.):** (ATR): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2956$ (w), 1743 (s), 1496 (m), 1438 (m), 1371 (w), 1272 (m), 1229 (s), 1199 (s), 1176 (s), 1108 (w), 1081 (s), 1030 (w), 986 (w), 904 (w), 819 (m), 750 (s), 700 (s).



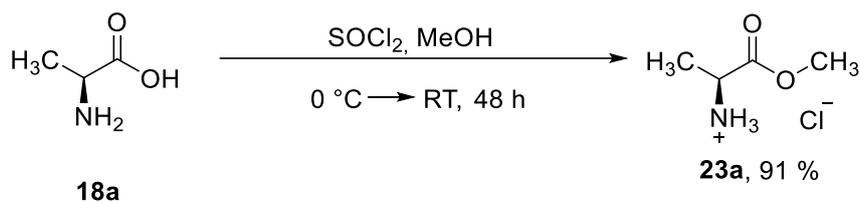
- $^1\text{H-NMR}$:** (300 MHz, CDCl_3-d^1): δ [ppm] = 7.38 (s, 1H, H-1), 7.22 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1, 2.0$, 3H, H-6', H-7'), 7.03 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 1.4$, 2H, H-2, H-3), 7.03 – 6.92 (m, 2H, H-5'), 4.88 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4, 5.8$, 1H, H-2'), 3.73 (s, 3H, H-11), 3.42 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 13.9, 5.8$, 1H, H-3), 3.20 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 13.9, 9.4$, 1H, H-3).
- $^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3-d^1): δ [ppm] = 169.6 (s, C-1'), 136.9 (s, C-1), 135.3 (s, C-4'), 129.5 (s, C-2), 128.7 (s, C-5'), 128.7 (s, C-7'), 127.4 (s, C-6'), 118.0 (s, C-3), 61.4 (s, C-2'), 52.8 (s, C-1''), 39.6 (s, C-3').
- Literatur** A. Meyer, M. A. Taige, T. Strassner, „Chiral bisimidazolium salts derived from amino acids and their palladium(II)- and platinum(II)-biscarbene complexes“, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1861-1868.

7.4 Synthese chiraler Anionenvorstufen

7.4.1 Synthese modifizierter chiraler Aminosäuren

7.4.1.1 (S)- Alaninmethylesterhydrochlorid

[AKU177]



In einem Rundkolben wurden 20.0 mL trockenes Methanol und 3.74 g (42.0 mmol, 1.00 eq.) (S)-Alanin **18a** vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren

wurden 3.80 mL (52.0 mmol, 1.24 eq.) Thionylchlorid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Umsatz wurde währenddessen mittels DC kontrolliert. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und über Nacht am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt **23a** wurde in einer Ausbeute von 91 % (38.0 mmol, 5.31 g) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute 5.31 g (38.0 mmol, 91 %, Lit.: 64–99 %).

Habitus farbloser Feststoff.

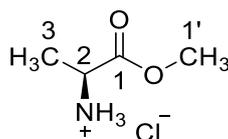
Summenformel C₄H₁₀ClNO₂, M=139.58 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 141.0, 104.1 [M+H]⁺.

Schmelzpunkt 109 °C.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3082 (m), 2956 (s), 1741 (vs), 1217 (vs).



¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d¹): δ [ppm] = 8.68 (s, 3H, -NH₃⁺), 4.29 (m, 1H, H-2), 3.79 (s, 3H, H-1'), 1.71 (d, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 3H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃-d¹): δ [ppm] = 170.7 (s, C-1), 53.3 (s, C-1'), 49.5 (s, C-2), 16.2 (s, C-3).

Literatur

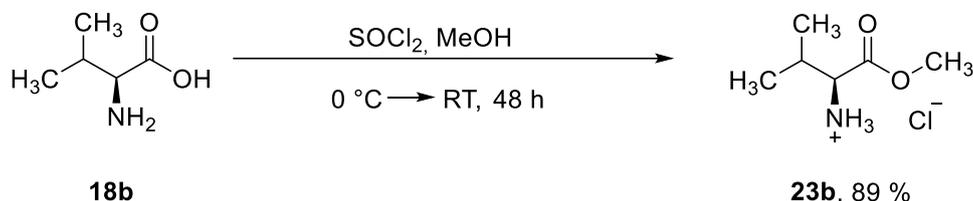
Y. Zhou, M. Zhao, Y. Wu, C. Li, J. Wu, M. Zheng, L. Peng, S. Peng, „A class of novel Schiff's bases: Synthesis, therapeutic action for chronic pain, anti-inflammation and 3D QSAR analysis“, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 2165-2172.

J. Li, Y. Sha, „A convenient synthesis of amino acid methyl esters“, *Molecules* **2008**, *13*, 1111–1119.

J. Tauchman, I. Císařová, P. Štěpnička, „Chiral Phosphanylferrocenecarboxamides with Amino Acid Pendant Groups as Ligands for Cu-Mediated Asymmetric Conjugate Additions of Diethylzinc to Chalcones – Structural Characterisation of Precursors to the Cu Catalyst“, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *22*, 4276–4287.

7.4.1.2 (S)- Valinmethylesterhydrochlorid

[AKU145]



In einem Rundkolben wurden 20.0 mL trockenes Methanol und 4.92 g (42.0 mmol, 1.00 eq.) (S)-Valin **18b** vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 3.80 mL (52.0 mmol, 1.24 eq.) Thionylchlorid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach etwa 1 h hatte sich eine weiße dickflüssige Suspension gebildet. Es wurden weitere 8 mL trockenes Methanol zugegeben um problemloses Rühren zu ermöglichen. Die Reaktionslösung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Umsatz wurde währenddessen mittels DC kontrolliert. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und über Nacht am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt **23b** wurde in einer Ausbeute von 89 % (37.4 mmol, 6.27 g) als blass gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute 6.27 g (37.4 mmol, 89 % Lit.: 60–99 %).

Habitus blass gelber Feststoff.

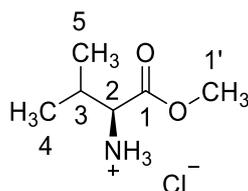
Summenformel C₆H₁₄ClNO₂, M=167.12 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 167.1, 132.1 [M+H]⁺.

Schmelzpunkt 169 °C.

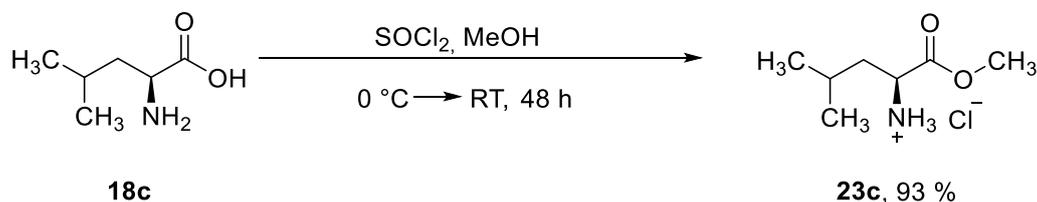
FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970 (s), 2835 (s), 1735 (vs), 1593 (s), 1570 (s), 1504 (vs), 1236 (vs), 1039 (s).



¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃ -d ¹): δ [ppm] = 8.76 (s, 3H, -NH ₃ ⁺), 3.96 (s, 1H, H-2), 3.80 (s, 3H, H-1'), 2.44 (s, 1H, H-3), 1.11 (d, ³ J _{H,H} = 6.7 Hz, 6H, H-4, H-5).
¹³C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ -d ¹): δ [ppm] = 169.0 (s, C-1), 58.7 (s, C-2), 53.0 (s, C-1'), 29.9 (s, C-3), 18.5 (s, C-4), 18.3 (s, C-5).
Literatur	Y. Zhou, M. Zhao, Y. Wu, C. Li, J. Wu, M. Zheng, L. Peng, S. Peng, „A class of novel Schiff's bases: Synthesis, therapeutic action for chronic pain, anti-inflammation and 3D QSAR analysis“, <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> 2010 , <i>18</i> , 2165-2172. N. Ananthi, U. Balakrishnan, S. Velmathi, „Salicylaldimine based copper(II)complex-potential catalyst for asymmetric Henry reaction“, <i>ARKIVOC</i> 2010 , (xi), 370–379.

7.4.1.3 (S)- Leucinmethylesterhydrochlorid

[AKU160]

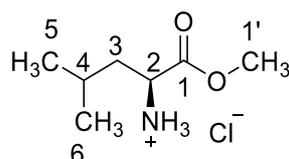


In einem Rundkolben wurden 25.0 mL trockenes Methanol und 5.56 g (42.0 mmol, 1.00 eq.) (S)-Leucin **18c** vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 3.80 mL (52.0 mmol, 1.24 eq.) Thionylchlorid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach etwa 1 h hatte sich eine weiße dickflüssige Suspension gebildet. Es wurden weitere 15 mL trockenes Methanol zugegeben um problemloses Rühren zu ermöglichen. Die Reaktionslösung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Umsatz wurde dessen mittels DC kontrolliert. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und über Nacht am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt **23c** wurde in einer Ausbeute von 93 % (39.0 mmol, 7.09 g) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute 7.09 g (39.0 mmol, 93 %, Lit.: 76–99 %).

Habitus farbloser Feststoff.

Summenformel	C ₇ H ₁₆ ClNO ₂ , M=181.66 g/mol.
API-ES MS	m/z /amu = 182.9, 146.1 [M+H] ⁺ .
(pos., charakt.):	
Schmelzpunkt	148 °C.
FT-IR (charakt.):	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 2970 (s), 2835 (s), 1735 (vs), 1593 (s), 1570 (s), 1504 (vs), 1236 (vs), 1039 (s).



¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d¹): δ [ppm] = 8.82 (s, 3H, -NH₃⁺), 4.10 (s, 1H, H-2), 3.80 (s, 3H, H-1'), 1.97 (s, 2H, H-3), 1.84 (d, , ³J_{H,H} = 38.2 Hz, 1H, H-4), 0.98 (d, , ³J_{H,H} = 4.7 Hz, 6H, H-5, H-6).

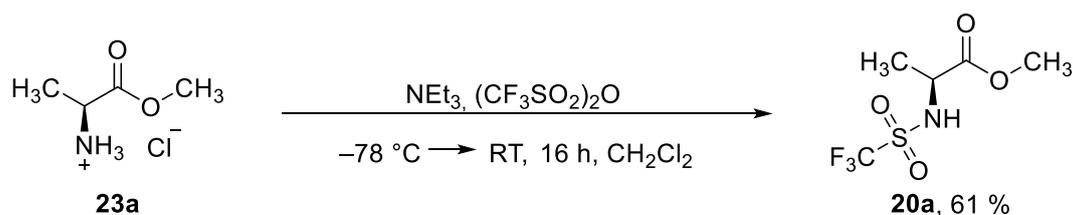
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃-d¹): δ [ppm] = 170.2 (s, C-1), 53.2 (s, C-1'), 52.0 (s, C-2), 39.6 (s, C-4), 24.6 (s, C-3), 22.4 (s, C-6), 22.1 (s, C-5).

Literatur Y. Zhou, M. Zhao, Y. Wu, C. Li, J. Wu, M. Zheng, L. Peng, S. Peng, „A class of novel Schiff's bases: Synthesis, therapeutic action for chronic pain, anti-inflammation and 3D QSAR analysis“, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 2165-2172.

R. Aav, E. Shmatova, I. Reile, M. Borissova, F. Topić, K. Rissanen, „New Chiral Cyclohexylhemicucurbit[6]uril“, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3786–3789.

7.4.1.4 (N)-Trifluormethansulfonyl-(S)-alaninmethylester

[AKU090]



Es wurden 4.90 mL (35.8 mmol, 2.00 eq.) trockenes Triethylamin in 50.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Es wurden 2.50 g (17.9 mmol, 1.00 eq.) (S)-Alaninmethylesterhy-

drochlorid **23a** zugegeben und die Lösung auf einem Kältebad (Trockeneis/Isopropanol) auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden 5.89 mL (35.8 mmol, 2.00 eq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 10 mL Dichlormethan über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 50 mL 9 %iger Salzsäure-Lösung und mit 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen worden. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt ($2 \cdot 10^{-2}$ mbar, $120\text{ }^{\circ}\text{C}$). Das Produkt **20a** wurde in einer Ausbeute von 61 % (10.9 mmol, 2.57 g) als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute 2.57 g (10.9 mmol, 61 %, Lit.: 63 %).

Habitus weißer Feststoff.

Summenformel $\text{C}_5\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$, $M=235.18\text{ g/mol}$.

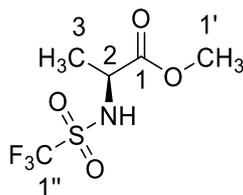
API-ES MS

(neg., charakt.): $m/z / amu = 234.0 [M]^-$.

Schmelzpunkt $63\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Opt. Rotation: ($\lambda=589\text{ nm}$, 1 g/100 mL) $\alpha_{589}^{25} / ^{\circ}\text{ cm}^2\text{ g}^{-1} = -23.55$ (Methanol).

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3211$ (m), 1734 (s), 1450 (m), 1374 (s), 1345 (m), 1290 (m), 1229 (s), 1191 (vs), 1185 (vs), 1143 (vs), 1097 (s), 1057 (m), 996 (s), 891 (s), 857 (m), 764 (m), 758 (m).



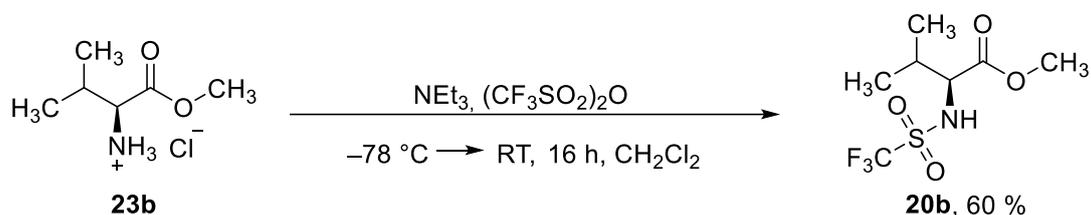
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.21 (s, 1H, -NH), 4.22 (m, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, H-1'), 1.38 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3\text{ Hz}$, 3H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 172.0 (s, C-1), 119.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 321.3\text{ Hz}$, C-1''), 52.6 (s, C-2), 53.0 (s, C-1'), 18.9 (s, C-3).

Literatur K. Fukumoto, H. Ohno, „Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids“, *Chem. Commun.* **2006**, 3081–3083.

7.4.1.5 (N)-Trifluormethansulfonyl-(S)-valinmethylester

[AKU102]



Es wurde eine Lösung aus 4.20 mL (29.8 mmol, 2.00 eq.) Triethylamin und 50 mL Dichlormethan hergestellt. Es wurden 2.50 g (14.9 mmol, 1.00 eq.) (S)-Valinmethylesterhydrochlorid **23b** zu dieser Lösung gegeben. Die Lösung wurde mittels Kältebad (Trockeneis/Isopropanol) auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wurden 2.51 mL (14.9 mmol, 1.00 eq.) Trifluorsulfonsäureanhydrid zugetropft. Die Reaktionslösung wurde ohne Entfernen des Kältebads langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Lösung wurde mit 40 mL 9%-iger wässriger Salzsäure-Lösung versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit 50.0 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt ($2 \cdot 10^{-2}$ mbar, $120\text{ }^\circ\text{C}$). Das Produkt **20b** wurde in einer Ausbeute von 60 % (9.00 mmol, 2.37 g) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute 2.37 g (9.00 mmol, 60 %, Lit.: 53 %).

Habitus farbloser Feststoff.

Summenformel $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$, $M=263.23\text{ g/mol}$.

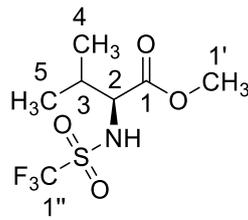
API-ES MS

(neg., charakt.): $m/z / amu = 263.0 [M]^-$.

Schmelzpunkt $45\text{ }^\circ\text{C}$.

Opt. Rotation: ($\lambda=589\text{ nm}$, $1\text{ g}/100\text{ mL}$) $\alpha_{589}^{25} / ^\circ\text{ cm}^2\text{ g}^{-1} = -7.29$ (Methanol).

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3163$ (m), 2981 (w), 2956 (w), 1718 (s), 1463 (s), 1373 (s), 1296 (s), 1226 (s), 1199 (s), 1176 (s), 1149 (s), 1136 (s), 1049 (s), 1014 (s).



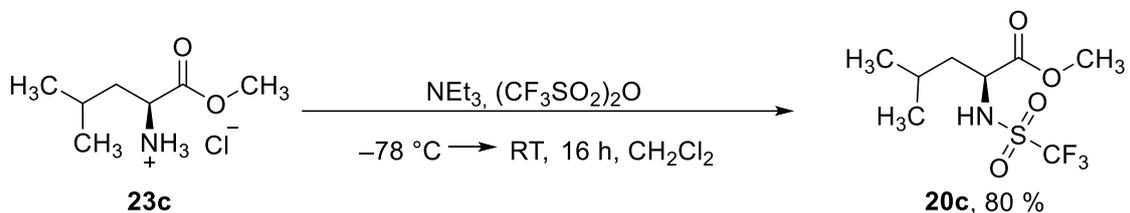
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d^1): δ [ppm] = 5.43 (s, 1H, -NH), 4.07 (s, 1H, H-2), 3.81 (s, 3H, H-1'), 2.21 (m, 1H, H-3), 1.04 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3H, H-4), 0.93 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 171.1 (s, C-1), 121.9 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 321.81$ Hz, C-1''), 62.9 (s, C-2), 53.7 (s, C-1'), 30.7 (s, C-3), 19.1 (s, C-4), 18.1 (s, C-5).

Literatur K. Fukumoto, H. Ohno, „*Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids*“, *Chem. Commun.* **2006**, 3081–3083.

7.4.1.1 (N)-Trifluormethansulfonyl-(S)-leucinmethylester

[AKU103]



Es wurde eine Lösung aus 3.83 mL (27.6 mmol, 2.00 eq.) Triethylamin und 50 mL Dichlormethan hergestellt. Es wurden 2.50 g (13.8 mmol, 1.00 eq.) (S)-Leucinmethylesterhydrochlorid **23c** zu dieser Lösung gegeben. Die Lösung wurde mittels Kältebad (Trockeneis/Isopropanol) auf -78 °C gekühlt. Es wurden 2.32 mL (13.8 mmol, 1.00 eq.) Trifluorsulfonsäureanhydrid zugetropft. Die Reaktionslösung wurde ohne Entfernen des Kältebads langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Lösung wurde mit 40 mL 9%-iger wässriger Salzsäure-Lösung versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit 50.0 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt ($2 \cdot 10^{-2}$ mbar, 120 °C). Das Produkt **20c** wurde in einer Ausbeute von 80 % (11.3 mmol, 3.13 g) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute 3.13 g (11.3 mmol, 80 %, Lit.: 66 %).

Habitus	farbloser Feststoff.
Summenformel	$C_8H_{14}F_3NO_4S$, $M=277.26$ g/mol.

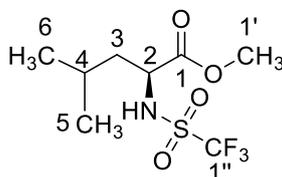
API-ES MS

(neg., charakt.): m/z /amu = 276.0 [M]⁻.

Schmelzpunkt 48 °C.

Opt. Rotation: ($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_{589}^{25} / ^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1} = -25.61$ (Methanol).

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3267 (w), 2963 (w), 1749 (m), 1732 (m), 1435 (m), 1379 (s), 1231 (s), 1188 (vs), 1144 (vs), 1084 (m), 610 (vs).



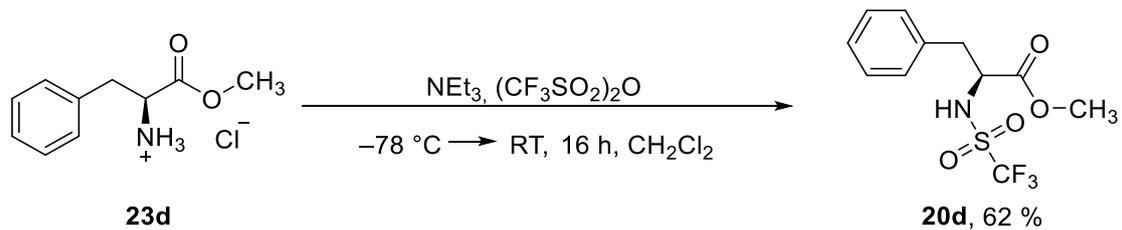
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 10.13 (br, s, 1H, -NH), 3.99 (m, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, H-1'), 1.56 (m, 3H, H-3, H-4), 0.89 (t, ³ $J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 6H, H-5, H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 171.5 (s, C-1), 119.3 (q, ¹ $J_{C,F}$ = 321.5 Hz, C-1''), 55.1 (s, C-2), 52.4 (s, C-1'), 40.3 (s, C-3), 23.9 (s, C-4), 22.5 (s, C-5), 20.6 (s, C-6).

Literatur K. Fukumoto, H. Ohno, „Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids“, *Chem. Commun.* **2006**, 3081–3083.

7.4.1.2 (N)-Trifluormethansulfonyl-(S)-phenylalaninmethylester

[AKU110]



Es wurde eine Lösung aus 6.20 mL (44.8 mmol, 2.00 eq.) Triethylamin und 60 mL Dichlormethan hergestellt. Es wurden 4.10 g (22.4 mmol, 1.00 eq.) (S)-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid **23d** zu dieser Lösung gegeben. Die Lösung wurde mittels Kältebad (Trockeneis/Isopropanol) auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wurden 3.80 mL (22.4 mmol, 1.00 eq.) Trifluorsulfonsäureanhydrid zugetropft. Die Reaktionslösung wurde ohne Entfernen des Kältebads langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Lösung wurde mit 100 mL 9%-iger wässriger Salzsäure-Lösung versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt ($2 \cdot 10^{-2}$ mbar, $120\text{ }^\circ\text{C}$). Das Produkt **20d** wurde in einer Ausbeute von 62 % (13.9 mmol, 4.32 g) als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute 4.32 g (13.9 mmol, 62 %, Lit.: 19 %).

Habitus weißer Feststoff.

Summenformel $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$, $M=311.28\text{ g/mol}$.

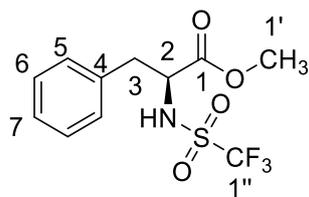
API-ES MS

(neg., charakt.): $m/z /amu = 310.0 [\text{M}]^-$.

Schmelzpunkt $43\text{ }^\circ\text{C}$.

Opt. Rotation: ($\lambda=589\text{ nm}$, $1\text{ g}/100\text{ mL}$) $\alpha_{589}^{25} / ^\circ\text{ cm}^2\text{ g}^{-1} = -11.21$ (Methanol).

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3511$ (w), 2961 (w), 2921 (w), 1716 (m), 1650 (w), 1635 (m), 1557 (w), 1499 (w), 1455 (w), 1378 (w), 1275 (m), 1260 (m), 1223 (s), 1201 (vs), 1098 (s), 1058 (w), 1029 (w), 1005 (w), 938 (w), 840 (w), 751 (m), 697 (m), 614 (m).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d^1): δ [ppm] = 7.22 (m, 5H, H-5, H-6, H-7), 4.50 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$ Hz, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H, H-1'), 3.16 (m, 2H, H-3).

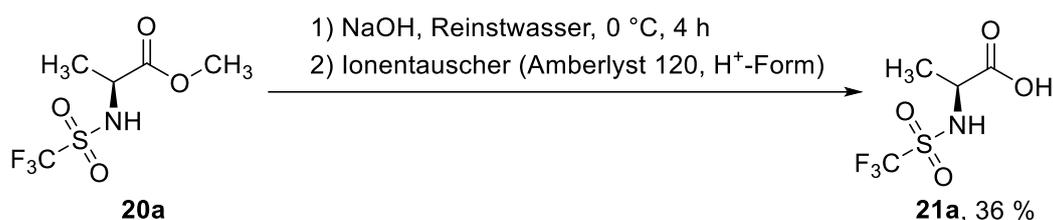
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3-d^1): δ [ppm] = 171.0 (s, C-1), 134.7 (s, C-4), 129.3 (s, C-5), 129.0 (s, C-6), 128.2 (s, C-7), 115.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 320$ Hz, C-1''), 58.7 (s, C-2), 53.2 (s, C-1'), 39.9 (s, C-3).

Literatur K. Fukumoto, H. Ohno, „*Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids*“, *Chem. Commun.* **2006**, 3081–3083.

A. K. Croft, C. J. Easton, K. Kociuba, L. Radom, „*Strategic use of amino acid N-substituents to limit α -carbon-centered radical formation and consequent loss of stereochemical integrity*“, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2919–2926.

7.4.1.3 (N)-Trifluormethansulfonyl-(S)-alanin

[AKU380]



In einem 50 mL Kolben wurden 1.05 g (4.50 mmol, 1.00 eq.) *N*-(Trifluormethylsulfonyl)-alaninmethylester **20a** in 25 mL kalter 1M Natronlauge gelöst und bei 0 °C für 5 h gerührt. Das Natriumsalz wurde über ein Ionentauscher-Harz (Amberlite IR 120, H^+ -Form, Sigma-Aldrich) in die freie Säure überführt. Anschließend wurde die wässrige Lösung viermal mit je 25 mL *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **21a** konnte in 358 mg (1.62 mmol, 36 %) Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute 358 mg (1.62 mmol, 36 %, Lit.: 50–60 %).

Habitus farbloser Feststoff.

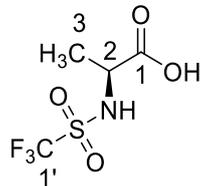
Summenformel C₄H₆F₃NO₄S, M=221.00 g/mol.

API-ES MS

(neg., charakt.): m/z /amu = 220.1 [M]⁻.

Schmelzpunkt 66 °C.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3307 (w), 2532 (w), 1705 (m), 1470 (w), 1423 (m), 1375 (s), 1232 (m), 1138 (s), 1190 (vs), 1087 (m), 1057 (s), 984 (m), 879 (w), 850 (w), 763 (w), 667 (m).



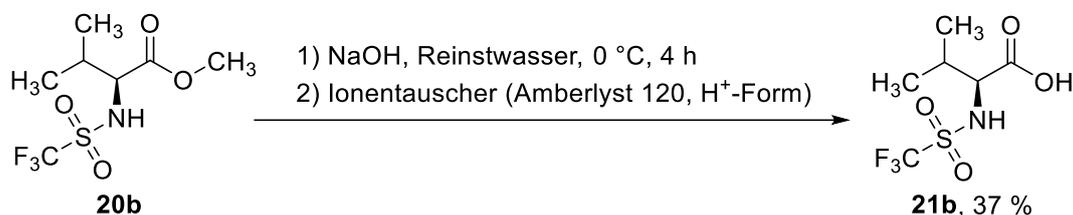
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 4.21 (q, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 1.43 (d, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 176.0 (s, C-1), 119.3 (q, ¹J_{C,F} = 328 Hz; C-1'), 52.5 (s, C-2), 19.8 (s, C-3).

Literatur K. Fukumoto, H. Ohno, „LCST-Type Phase Changes of a Mixture of Water and Ionic Liquids Derived from Amino Acids“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1852–1855.

7.4.1.4 (N)-Trifluormethansulfonyl-(S)-valin

[AKU382]



In einem 50 mL Kolben wurden 1.18 g (4.50 mmol, 1.00 eq.) *N*-(Trifluormethylsulfonyl)-valinmethylester **20b** in 25 mL kalter 1M Natronlauge gelöst und bei 0 °C für 5 h gerührt. Das Natriumsalz wurde über ein Ionentauscher-Harz (Amberlite IR 120, H⁺-Form, Sigma-Aldrich) in die freie Säure überführt. Anschließend wurde die wässrige Lösung viermal mit je 25 mL *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **21b** konnte in 413 mg (1.66 mmol, 37 %) Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute 413 mg (1.66 mmol, 60 %, Lit.: 50–60 %).

Habitus farbloser Feststoff.

Summenformel C₆H₁₀F₃NO₄S, M=249.20 g/mol.

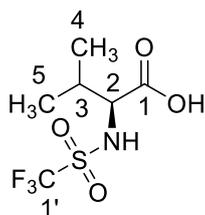
API-ES MS

(neg., charakt.): m/z / amu = 248.0 [M]⁻.

Schmelzpunkt 142 °C.

Opt. Rotation: (λ =589 nm, 1 g/100 mL) α_{589}^{25} / ° cm² g⁻¹ = -18.60 (Methanol).

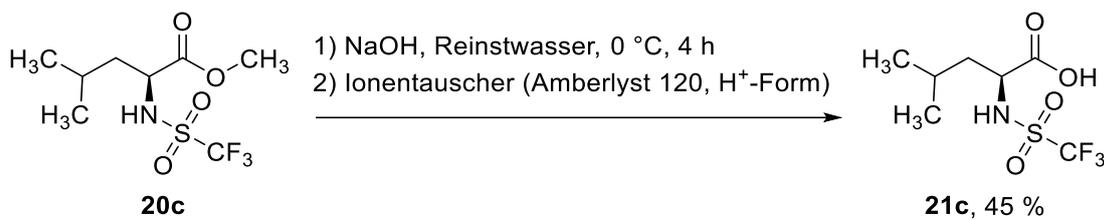
FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3189 (m, br), 1713 (s), 1675 (w), 1483 (w), 1430 (m), 1373 (m), 1296 (w), 1254 (w), 1225 (s), 1180 (vs), 1144 (vs), 1111 (m), 1057 (s), 979 (w), 944 (w), 917 (m), 857 (w), 778 (m), 715 (m), 651 (m), 611 (vs).



¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃ -d ₁): δ [ppm] = 5.49 (d, ³ J _{H,H} = 9.5 Hz, 1H, -NH), 4.13 (dd, ³ J _{H,H} = 3.8, 9.8 Hz, 1H, H-2), 2.31 (m, 1H, H-3), 1.09 (d, ³ J _{H,H} = 6.7 Hz, 3H, H-4), 0.96 (d, ³ J _{H,H} = 6.7 Hz, 3H, H-5).
¹³C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ -d ₁): δ [ppm] = 173.5 (s, C-1), 119.7 (d, ¹ J _{C,F} = 321 Hz; C-1'), 62.2 (s, C-2), 31.5 (s, C-3), 19.0 (s, C-4), 17.1 (s, C-5).
Literatur	K. Fukumoto, H. Ohno, „LCST-Type Phase Changes of a Mixture of Water and Ionic Liquids Derived from Amino Acids“, <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2007 , 46, 1852–1855.

7.4.1.5 (N)-Trifluormethansulfonyl-(S)-leucin

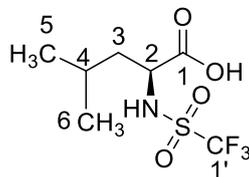
[AKU383]



In einem 50 mL Kolben wurden 1.25 g (4.50 mmol, 1.00 eq.) N-(Trifluormethylsulfonyl)-leucinmethylester **20c** in 25 mL kalter 1M Natronlauge gelöst und bei 0 °C für 5 h gerührt. Das Natriumsalz wurde über ein Ionentauscher-Harz (Amberlite IR 120, H⁺-Form, Sigma-Aldrich) in die freie Säure überführt. Anschließend wurde die wässrige Lösung viermal mit je 25 mL *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **21c** konnte in 534 mg (2.03 mmol, 45 %) Ausbeute als blass beigefarbener Feststoff erhalten werden.

Ausbeute	534 mg (2.03 mmol, 45 %, Lit.: 50-60 %).
Habitus	blass beigefarbener Feststoff.
Summenformel	C ₇ H ₁₂ F ₃ NO ₄ S, M=263.23 g/mol.
API-ES MS	
(neg., charakt.):	m/z /amu = 262.3 [M].
Schmelzpunkt	Zersetzung ab 190 °C.
Opt. Rotation:	(λ=589 nm, 1 g/100 mL) α ₅₈₉ ²⁵ / ° cm ² g ⁻¹ = -21.31 (Methanol).

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3247 (w, br), 2935 (w, br), 2530 (w), 1733 (w), 1688 (s), 1463 (m), 1434 (m), 1382 (s), 1274 (m), 1231 (s), 1207 (m), 1187 (s), 1143 (s), 1085 (m), 1003 (w), 946 (s), 855 (w), 821 (w), 722 (w), 692 (m), 612 (vs).



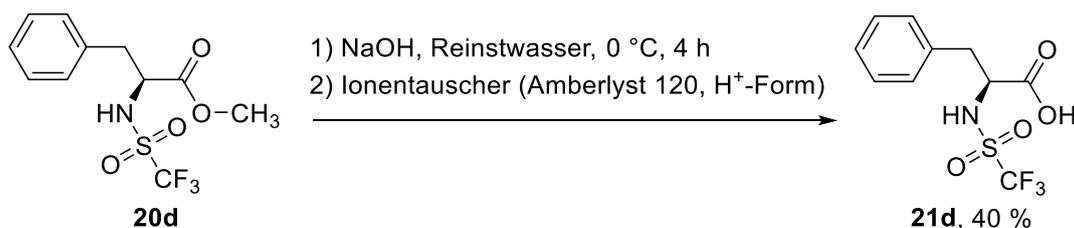
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d¹): δ [ppm] = 5.70 (d, ³J_{H,H} = 9.8 Hz, 1H, -NH), 4.27 (td, ³J_{H,H} = 9.6, 4.9 Hz, 1H, H-2), 1.80 (m, 1H, C-4), 1.65 (m, 2H, C-3), 0.99 (m, 6H, H-5, H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃-d¹): δ [ppm] = 176.1 (s, C-1), 119.4 (d, ¹J_{C,F} = 312.0 Hz, C-1'), 55.3 (s, C-2), 42.3 (s, C-4), 24.4 (s, C-3), 22.7 (s, C-5), 21.2 (s, C-6).

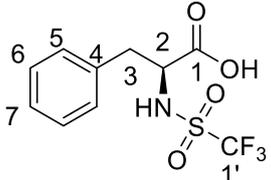
Literatur K. Fukumoto, H. Ohno, „LCST-Type Phase Changes of a Mixture of Water and Ionic Liquids Derived from Amino Acids“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1852–1855.

7.4.1.6 (N)-Trifluormethansulfonyl-(S)-phenylalanin

[AKU384]



In einem 50 mL Kolben wurden 1.25 g (4.0 mmol, 1 eq.) *N*-(Trifluormethylsulfonyl)phenylalaninmethylester **20d** in 25 mL kalter 1M Natronlauge gelöst und bei 0 °C für 5 h gerührt. Das Natriumsalz wurde über ein Ionentauscher-Harz (Amberlite IR 120, H⁺-Form, Sigma-Aldrich) in die freie Säure überführt. Anschließend wurde die wässrige Lösung viermal mit je 30 mL *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **21d** konnte in 475 mg (1.60 mmol, 40 %) Ausbeute als blass gelblicher Feststoff erhalten werden.

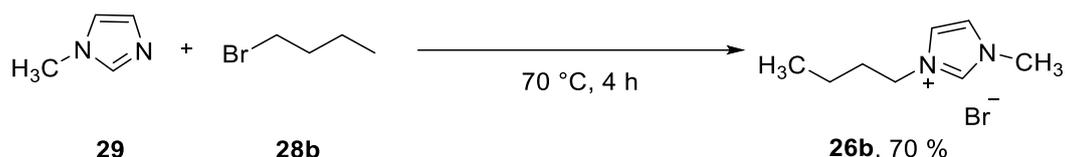
Ausbeute	475 mg (1.60 mmol, 40 %, Lit.: 50–60 %).
Habitus	blass gelbfarbener Feststoff.
Summenformel	C ₁₀ H ₁₀ F ₃ NO ₄ S, M=297.25 g/mol.
API-ES MS	
(neg., charakt.):	m/z /amu = 296.2 [M] ⁻ .
Schmelzpunkt	120 °C.
Opt. Rotation:	(λ=589 nm, 1 g/100 mL) α ₅₈₉ ²⁵ / ° cm ² g ⁻¹ = -13.27 (Methanol).
FT-IR (charakt.):	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3325 (w), 3146 (w, br), 1744 (m), 1711 (m), 1391 (m), 1369 (m), 1231 (m), 1198 (s), 1174 (s), 1146 (vs), 1098 (vs), 1080 (m), 967 (m), 948 (w), 841 (m), 827 (m), 756 (m), 730 (m), 701 (m), 664 (m), 648 (m).
	
¹H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃ -d ¹): δ [ppm] = 7.31 (m; 5H, H-5, H-6, H-7), 5.49 (d, ³ J _{H,H} = 4.2 Hz, 1H, -NH), 4.61 (m, 1H, H-2), 3.22 (d, ³ J _{H,H} = 2.4, 5.5 Hz, 2H, H-3).
¹³C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ -d ¹): δ [ppm] = 174.8 (s, C-1), 133.3 (s, C-4), 129.7 (s, C-5), 129.3 (s, C-6), 128.1 (s, C-7), 119.3 (q, ¹ J _{C,F} = 319.7 Hz, C-1'), 57.8 (s, C-2), 39.3 (s, C-3).
Literatur	K. Fukumoto, H. Ohno, „LCST-Type Phase Changes of a Mixture of Water and Ionic Liquids Derived from Amino Acids“, <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2007 , <i>46</i> , 1852–1855.

7.5 Synthese ionischer Flüssigkeiten

7.5.1 Synthese klassischer ionischer Flüssigkeiten

7.5.1.1 1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid

[AKU003]



In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftichter wurden 32.5 mL (301 mmol, 1.10 eq.) 1-Brombutan **28b** auf 70 °C erwärmt und anschließend 20.0 mL (251 mmol, 1.00 eq.) *N*-Methylimidazol **29** über einen Zeitraum von 2 h zugetropft. Danach wurde die Reaktionslösung weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt wurde als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten. Durch Umkristallisation aus eiskaltem Ethylacetat wurde weißer Feststoff erhalten. Der verkleinerte Feststoff wurde zusätzlich mit eiskaltem Ethylacetat gewaschen und am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt **26b** wurde in einer Ausbeute von 70 % (175 mmol, 38.3 g) als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute 38.3 g (175 mmol, 70 %, Lit.: 63 %).

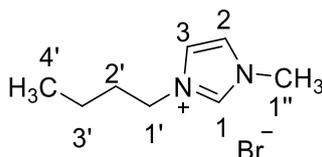
Habitus weißer kristalliner Feststoff.

Summenformel $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Br}$, $M=219.12\text{ g/mol}$.

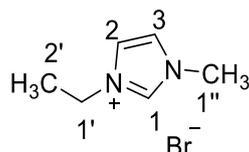
API-ES MS

(pos., charakt.): $m/z / amu = 140.0\text{ [M+H]}^+$.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2962\text{ (m)}, 1566\text{ (m)}, 1559\text{ (m)}, 1457\text{ (w)}, 1163\text{ (s)}, 892\text{ (w)}, 810\text{ (m)}, 658\text{ (m)}, 630\text{ (m)}$.



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 9.42 (s, 1 H, H-1), 7.89 (s, 1H, H-3), 7.78 (s, 1 H, H-2), 4.17 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2\text{ Hz}$, 2H, H-1'), 3.86 (s,



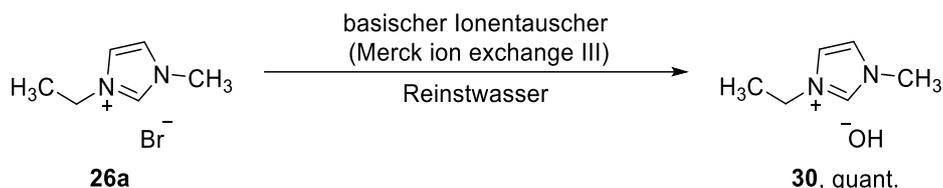
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 9.74 (s, 1H, H-1), 7.13 (m, 2H, H-2, H-3), 3.89 (q, ³J_{H,H} = 7.44 Hz, 2H, H-1'), 3.58 (s, 3H, H-1''), 1.06 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, H-2').

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 136.2 (s, C-1), 123.4 (s, C-2), 121.9 (s, C-3), 44.0 (s, C-1'), 36.2 (s, C-1''), 15.2 (s, C-2').

Literatur D. Bankmann, „Untersuchungen zur Reaktivität imidazoliumbasierter ionischer Flüssigkeiten“, Dissertation, Universität zu Köln, 2007.

7.5.1.3 1-Ethyl-3-methylimidazoliumhydroxid

[AKU096]



Es wurden 1.62 g (8.50 mmol, 1.00 eq.) 1-Ethyl-3-methylimidazoliumbromid **26a** in 20.0 mL Reinstwasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde über eine Anionentauschersäule (MERCK ion exchanger III) geschickt. Es wurde mit Reinstwasser nachgespült bis wieder pH 7 erreicht wurde. Die erhaltene wässrige Lösung wurde mittels Ionenchromatographie auf ihren Restbromidgehalt untersucht. Bei vollständiger Halogenidfreiheit wurde die wässrige Lösung ohne weitere Aufarbeitung unter der Annahme einer quantitativen Umsetzung weiter umgesetzt, da das Produkt **30** nur in wässriger Lösung stabil ist.

Ausbeute 1.11 g (8.50 mmol, quantitativ).

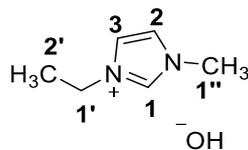
Habitus farblose wässrige Lösung.

Summenformel C₆H₁₂N₂O, M=128.18 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): *m/z* /amu = 112.0 [M+H]⁺.

IC (Anionen): halogenidfrei.

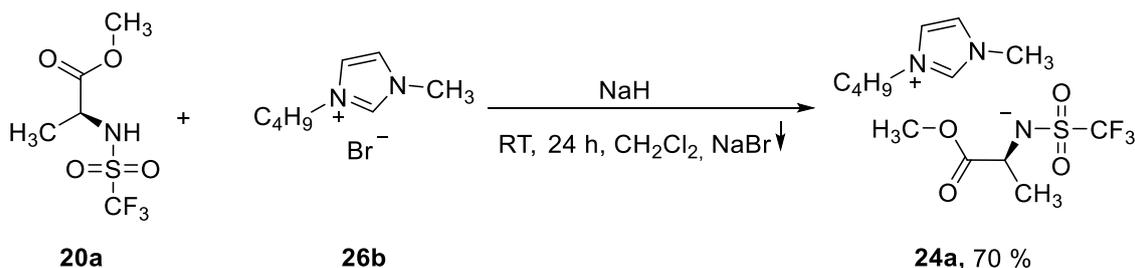


Literatur K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno, „Room Temperature Ionic Liquids from 20 Natural Amino Acids“, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2398–2399.

7.5.2 Synthese funktionalisierter ionischer Flüssigkeiten

7.5.2.1 3-Butyl-1-methylimidazolium-(S)-(1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-((trifluormethyl)sulfonyl)amid

[AKU082]



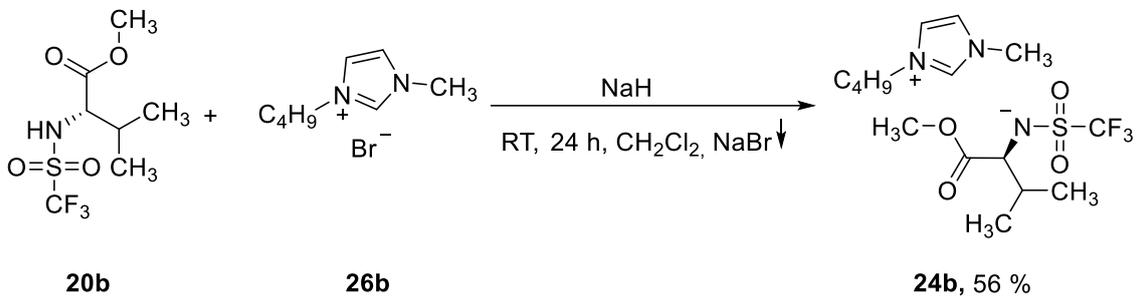
Unter Argonatmosphäre wurden 1.41 g (6.00 mmol, 1.00 eq.) *N*-Trifluormethansulfonyl-(*S*)-alaninmethylester **20a** in 40.0 mL Dichlormethan gelöst. Es wurden 240 mg (1.70 eq., effektiv: 6.00 mmol, 1.00 eq.) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) zur vorgelegten Lösung gegeben und solange weitergerührt bis die Gasentwicklung aufhörte. Danach wurde unter weiterem Rühren eine Lösung aus 1.31 g 1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid **26b** (6.00 mmol, 1.00 eq) in Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es bildete sich ein weiß-gelblicher Feststoff, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde solange mit Reinstwasser gewaschen bis der Test auf Halogenide mittels Sibernitrat negativ ausfiel. Desweiteren wurde mittels Ionenchromatographie zusätzlich die Halogenidfreiheit überprüft. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Produkt am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 70 % (4.20 mmol, 1.57g) als klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute 1.57 g (4.20 mmol, 70 %).

Habitus	klare Flüssigkeit.
Summenformel	C ₁₃ H ₂₂ N ₃ O ₄ SF ₃ , M=373.39 g/mol.
API-ES MS (pos., charakt.):	m/z /amu = 140.1 [M+H] ⁺ .
API-ES MS (neg., charakt.):	m/z /amu = 233.9 [M+H] ⁺ .
IC (Anionen):	halogenidfrei.
FT-IR (charakt.):	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3143 (w), 3102 (w), 2951 (w), 2905 (w), 2875 (w), 1725 (s), 1559 (m), 1435 (m), 1437 (w), 1351 (w), 1256 (s), 1226 (m), 1150 (s), 1125 (s), 1160 (m), 1007 (m), 850 (m), 876 (m), 892 (w), 810 (m), 758 (1), 620 (s).
¹H-NMR:	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶): δ [ppm] = 9.42 (s, 1H, H-1), 7.87 (s, 1H, H-3), 7.79 (s, 1H, H-2), 4.20 (t, ³ J _{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-1'), 3.88 (s, 3H, H-1''), 3.85 (m, 1H, H-6), 3.54 (s, 3H, H-8), 1.76 (m, 2H, H-2'), 1.26 (m, 2H, H-3'), 1.15 (d, ³ J _{H,H} = 7.3 Hz, 3H, H-7), 0.87 (t, ³ J _{H,H} = 7.4 Hz, 3H, H-4').
¹³C-NMR	(75 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶): δ [ppm] = 176.0 (s, C-5), 137.3 (s, C-1), 122.6 (q, ¹ J _{C,F} = 330 Hz, C-9, C-2), 124.2 (s, C-3), 54.3 (s, C-6), 51.5 (s, C-8), 49.1 (s, C-1'), 36.2 (s, C-1''), 31.9 (s, C-2'), 22.1 (s, C-7), 19.3 (s, C-3'), 13.8 (s, C-4').
Literatur	K. Fukumoto, H. Ohno, „Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids“, <i>Chem. Commun.</i> 2006 , 3081–3083.

7.5.2.2 3-Butyl-1-methylimidazolium-(S)-(1-methoxy-3-methyl-1-oxo-butan-2-yl)-((trifluormethyl)sulfonyl)amid

[AKU085]



Unter Argonatmosphäre wurden 753 mg (2.86 mmol, 1.00 eq.) *N*-Trifluoromethylsulfonyl-(*S*)-valinmethylester **20b** in 40.0 mL Dichlormethan gelöst. Es wurden 117 mg (1.70 eq., effektiv: 2.86 mmol, 1.00 eq.) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) zur vorgelegten Lösung gegeben und solange weitergerührt bis die Gasentwicklung aufhörte. Danach wurde unter weiterem Rühren eine Lösung aus 627 mg 1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid **26b** (2.86 mmol, 1.00 eq.) in Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es bildete sich ein weiß-gelblicher Feststoff, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde solange mit Reinstwasser gewaschen bis der Test auf Halogenide mittels Silbernitrat negativ ausfiel. Desweiteren wurde mittels Ionenchromatographie zusätzlich die Halogenidfreiheit überprüft. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Produkt über Nacht am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 56 % (1.60 mmol, 643 mg) als klare, blassgelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute 643 mg (1.60 mmol, 56 %).

Habitus klare, blassgelbe Flüssigkeit.

Summenformel C₁₅H₂₆N₃O₄SF₃, M=401.45 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 140.1 [M+H]⁺.

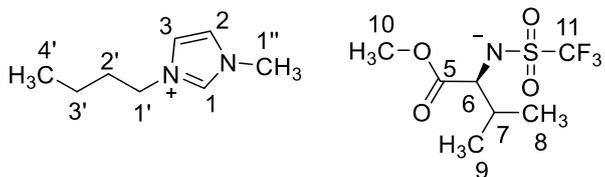
API-ES MS

(neg., charakt.): m/z /amu = 262.9 [M+H]⁺.

IC (Anionen): halogenidfrei.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3144 (w, br), 2985 (w), 2959 (m), 2950 (w), 1745 (s), 1566 (m), 1539 (m), 1467 (s), 1449 (w), 1375 (s), 1292 (s), 1220

(s), 1203 (s), 1159 (s), 1172 (s), 1157 (s), 1134 (s), 1043 (s), 1012 (s), 891 (w), 815 (m), 655 (m), 629 (m).



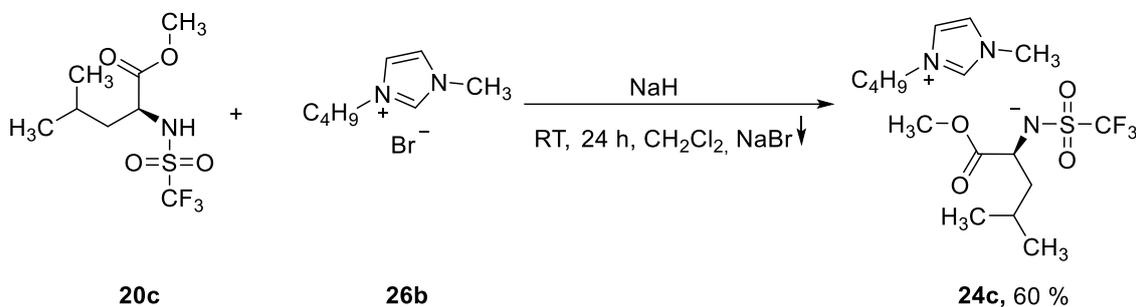
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 9.19 (s, 1H, H-1), 7.78 (t, ³*J*_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3), 7.71 (d, ³*J*_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-2), 4.17 (t, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 2H, H-1'), 3.86 (s, 3H, H-1''), 3.72 (d, ³*J*_{H,H} = 6.8 Hz, 1H, H-6), 3.64 (s, 3H, H-10), 1.97 (m, 1H, H-7), 1.75 (m, 2H, H-2'), 1.25 (m, 2H, H-3'), 0.91 (m, 6H, H-8, H-9), 0.87 (t, ³*J*_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, H-4').

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 172.6 (s, C-5), 137.0 (s, C-1), 123.0 (s, C-2), 124.1 (s, C-3), 118.7 (q, ¹*J*_{C,F} = 320 Hz, C-11), 63.7 (s, C-6) 52.1 (s, C-10), 48.9 (s, C-1'), 36.1 (s, C-1''), 31.8 (s, C-2'), 31.5 (s, C-7), 19.3 (s, C-3'), 19.2 (s, C-8), 18.4 (s, C-9), 13.6 (s, C-4').

Literatur K. Fukumoto, H. Ohno, „*Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids*“, *Chem. Commun.* **2006**, 3081–3083.

7.5.2.3 3-Butyl-1-methylimidazolium-(S)-(1-methoxy-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)-((trifluormethyl)sulfonyl)amid

[AKU086]



Unter Argonatmosphäre wurden 850 mg (3.06 mmol, 1.00 eq.) *N*-Trifluormethansulfonyl-(*S*)-leucinmethylester **20c** in 40.0 mL Dichlormethan gelöst. Es wurden 125 mg (1.70 eq., effektiv: 3.06 mmol, 1.00 eq.) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) zur vorgelegten Lösung gegeben und solange weitergerührt bis die Gasentwicklung aufhörte. Da-

nach wurde unter weiterem Rühren eine Lösung aus 670 mg 1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid **26b** (3.06 mmol, 1.00 eq.) in Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es bildete sich ein weiß-gelblicher Feststoff, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde solange mit Reinstwasser gewaschen bis der Test auf Halogenide mittels Silbernitrat negativ ausfiel. Desweiteren wurde mittels Ionenchromatographie zusätzlich die Halogenidfreiheit überprüft. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Produkt über Nacht am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 60 % (1.84 mmol, 764 mg) als klare, blassgelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute 764 mg (1.84 mmol, 60 %).

Habitus klare, blassgelbe Flüssigkeit.

Summenformel C₁₆H₂₈N₃O₄SF₃, M=415.47 g/mol.

API-ES MS

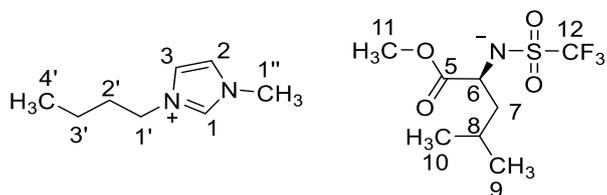
(pos., charakt.): m/z /amu = 140.1 [M+H]⁺.

API-ES MS

(neg., charakt.): m/z /amu = 275.9 [M+H]⁺.

IC (Anionen): halogenidfrei.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3235 (w, br), 2960 (w), 2930 (w, br), 2533 (w), 1735 (w), 1695 (s), 1563 (m), 1557 (m), 1460 (m), 1455 (w), 1432 (m), 1392 (s), 1274 (m), 1231 (s), 1210 (m), 1187 (s), 1160 (s), 1147 (s), 1084 (m), 1003 (w), 946 (s), 892 (w), 857 (w), 821 (w), 813 (m), 722 (w), 692 (m), 655 (m), 621 (m), 612 (vs).



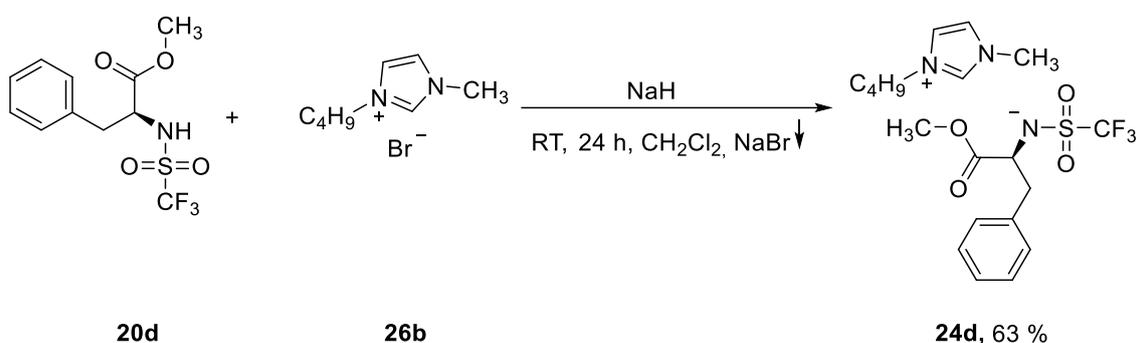
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d₁): δ [ppm] = 10.25 (s, 1H, C-1), 7.32 (t, ³J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, C-3), 7.26 (t, ³J_{H,H} = 2.3 Hz, 1H, C-2), 4.28 (m, 2H, C-1'), 4.11 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 1H, C-6), 4.02 (s, 3H, C-1''), 3.60 (s, 3H, C-11), 1.69 (m, 3H, H-7, H-8), 1.52 (m, 2H, C-2'), 1.36 (m, 2H, C-3'), 0.96 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, C-4'), 0.92 (dd, ³J_{H,H} = 3.0, 6.5 Hz, 6H, H-9, H-10).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 170.3 (s, C-1), 137.1 (s, C-1), 122.8 (s, C-2), 123.7 (s, C-3), 118.9 (q, ¹J_{C,F} = 319 Hz, C-12), 55.5 (s, C-6), 52.1 (s, C-11), 48.9 (s, C-1'), 39.8 (s, C-7), 36.2 (s, C-1''), 30.7 (s, C-2'), 22.9 (s, C-8), 22.4 (s, C-9), 19.9 (s, C-10), 18.9 (s, C-3'), 13.5 (s, C-4')

Literatur K. Fukumoto, H. Ohno, „*Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids*“, *Chem. Commun.* **2006**, 3081–3083.

7.5.2.4 3-Butyl-1-methylimidazolium-(S)-(1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-((trifluormethyl)sulfonyl)amid

[AKU088]



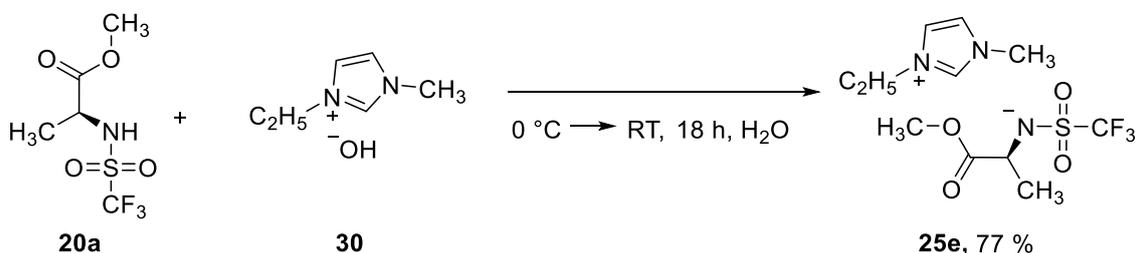
Unter Argonatmosphäre wurden 1.05 g (3.37 mmol, 1.00 eq.) *N*-Trifluormethansulfonyl-(*S*)-phenylalaninmethylester **20d** in 40.0 mL Dichlormethan gelöst. Es wurden 137 mg (1.70 eq., effektiv: 3.37 mmol, 1.00 eq.) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) zur vorgelegten Lösung gegeben und solange weitergerührt bis die Gasentwicklung aufhörte. Danach wurde unter weiterem Rühren eine Lösung aus 738 mg 1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid **26b** (3.37 mmol, 1.00 eq) in Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es bildete sich ein weiß-gelblicher Feststoff, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde solange mit Reinstwasser gewaschen bis der Test auf Halogenide mittels Silbernitrat negativ ausfiel. Desweiteren wurde mittels Ionenchromatographie zusätzlich die Halogenidfreiheit überprüft. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Produkt am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 63 % (2.12 mmol, 954 mg) als klare, gelbfarbene Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute 954 mg (2.12 mmol, 63 %).

Habitus	klare, gelbfarbene Flüssigkeit.
Summenformel	$C_{19}H_{26}N_3O_4SF_3$, $M=449.49$ g/mol.
API-ES MS (pos., charakt.):	$m/z / amu = 140.1 [M+H]^+$.
API-ES MS (neg., charakt.):	$m/z / amu = 309.9 [M+H]^+$.
IC (Anionen):	halogenidfrei.
FT-IR (charakt.):	(ATR): $\tilde{\nu} [cm^{-1}] = 3514$ (w), 2962 (m), 2920 (w), 1716 (m), 1650 (w), 1638 (m), 1560 (m), 1503 (w), 1459 (m), 1378 (w), 1275 (m), 1260 (m), 1224 (s), 1205 (vs), 1163 (s), 1112 (s), 1062 (w), 1029 (w), 1002 (w), 938 (w), 895 (w), 840 (w), 813 (m), 751 (m), 697 (m), 658 (m), 630 (m), 614 (m).
1H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3-d^1$): δ [ppm] = 10.3 (s, 1H, H-1), 7.37 (t, $^3J_{H,H} = 1.8$ Hz, 1H, H-3), 7.52 (m; 5H, H-9, H-10, H-11), 7.27 (t, $^3J_{H,H} = 2.3$ Hz, 1H, H-2), 4.73 (t, $^3J_{H,H} = 5.7$ Hz, 1H, H-6), 4.28 (m, 2H, C-1'), 3.97 (s, 3H, H-12), 4.02 (s, 3H, C-1''), 3.31 (m, 2H, H-7), 1.52 (m, 2H, H-2'), 1.36 (m, 2H, H-3'), 0.96 (t, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, 3H, H-4').
^{13}C-NMR	(75 MHz, $DMSO-d^6$): δ [ppm] = 170.7 (s, C-5), 137.1 (s, C-1), 134.5 (s, C-8), 129.1 (s, C-9), 128.7 (s, C-10), 128.1 (s, C-11), 124.1 (s, C-3), 122.8 (s, C-2), 115.6 (q, $^1J_{C,F} = 322$ Hz), 58.4 (s, C-6), 53.1 (s, C-12), 48.9 (s, C-1'), 39.7 (s, C-7), 36.1 (s, C-1''), 31.7 (s, C-2'), 19.1 (s, C-3'), 13.4 (s, C-4').
Literatur	K. Fukumoto, H. Ohno, „Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids“, <i>Chem. Commun.</i> 2006 , 3081–3083.

7.5.2.5 3-Ethyl-1-methylimidazolium-(S)-(1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-((trifluormethyl)sulfonyl)amid

[AKU115]



In einem Rundkolben wurden 1.4 g (6.00 mmol, 1.00 eq.) *N*-Trifluormethansulfonyl-(*S*)-alaninmethylester **20a** in 40.0 mL Reinstwasser gelöst und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von 2 h wurden 769 mg (6.00 mmol, 1.00 eq.) 3-Ethyl-1-methylimidazoliumhydroxid **30**, verdünnt mit 250 mL Reinstwasser, über einen Tropftrichter zur vorgelegten Lösung getropft. Nach Ende der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Lösung weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt über Nacht am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt **25e** wurde in einer Ausbeute von 77 % (4.62 mmol, 1.59 g) als klare, fast farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute 1.59 g (4.62 mmol, 77 %).

Habitus klare, fast farblose Flüssigkeit.

Summenformel C₁₁H₁₈F₃N₃O₄S, M=345.34 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 111.0 [M+H]⁺.

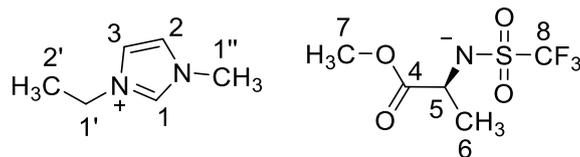
API-ES MS

(neg., charakt.): m/z /amu = 233.9 [M]⁻.

Schmelzpunkt < 0 °C.

IC (Anionen): halogenidfrei.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3228 (m, br), 2963 (m), 1737 (s), 1570 (m), 1558 (m), 1453 (m), 1374 (s), 1345 (m), 1298 (m), 1229 (s), 1192 (vs), 1185 (vs), 1172 (s), 1143 (vs), 1097 (s), 1054 (m), 991 (s), 893 (w), 891 (s), 857 (m), 810 (m), 764 (m), 758 (m), 656 (m), 627 (m).

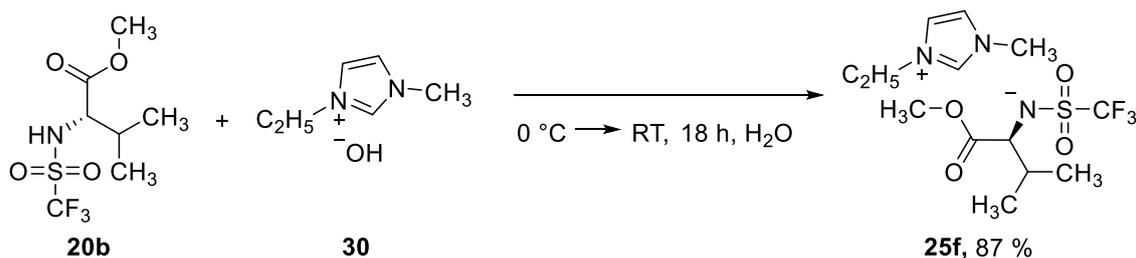


¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 9.31 (s, 1H, H-1), 7.80 (s, 1H, H-3), 7.71 (s, 1H, H-2), 4.20 (q, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-1'), 3.86 (s, 3H, H-1''), 3.82 (m, 1H, H-5), 3.51 (s, 3H, H-7), 1.40 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, H-2'), 1.11 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 175.5 (s, C-4), 136.5 (s, C-1), 123.2 (s, C-2), 121.8 (s, C-3), 122.7 (s, C-8), 55.1 (s, C-5), 54.8 (s, C-7), 44.3 (s, C-1'), 36.1 (s, C-1''), 19.9 (s, C-6), 15.2 (s, C-2').

7.5.2.6 3-Ethyl-1-methylimidazolium-(S)-(1-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-((trifluormethyl)sulfonyl)amid

[AKU130]



Es wurden in einem Rundkolben 487 mg (3.80 mmol, 1.00 eq.) 1-Ethyl-3-methylimidazoliumhydroxid **30**, verdünnt mit 250 mL Reinstwasser, vorgelegt. Die Lösung wurde mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es wurde 1.00 g (3.80 mmol, 1.00 eq.) *N*-Trifluormethansulfonyl-(*S*)-valinmethylester **20b** zugegeben und das Eisbad entfernt. Die Reaktionslösung wurde weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt über Nacht am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt **25f** wurde in einer Ausbeute von 87 % (3.31 mmol, 1.23 g) als klare, blassgelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute 1.23 g (3.31 mmol, 87 %).

Habitus klare, blassgelbe Flüssigkeit.

Summenformel C₁₃H₂₂F₃N₃O₄S, M=373.39 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.):

$$m/z /amu = 111.1 [M+H]^+$$

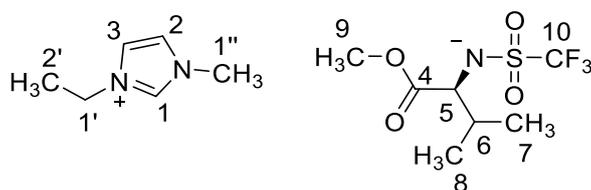
API-ES MS

(neg., charakt.): $m/z /amu = 262.9 [M]^-$.

Schmelzpunkt < 0 °C.

IC (Anionen): halogenidfrei.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu} [cm^{-1}] = 3157 (m), 2979 (w), 2964 (w), 2963 (m), 1718 (s), 1568 (m), 1558 (m), 1469 (s), 1456 (w), 1379 (s), 1296 (s), 1229 (s), 1187 (s), 1176 (s), 1163 (s), 1152 (s), 1136 (s), 1049 (s), 1026 (s), 893 (w), 815 (m), 663 (m), 628 (m)$.

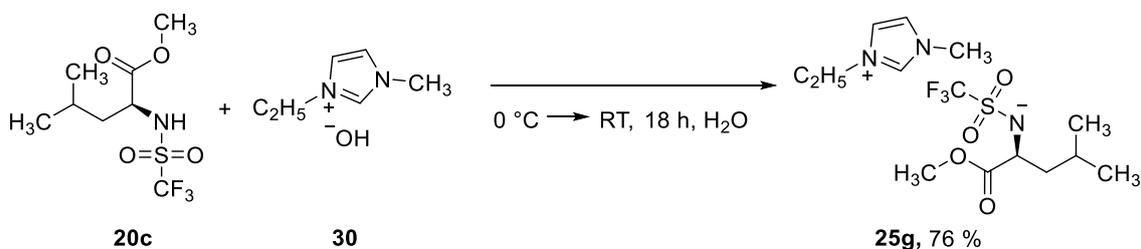


¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 9.22 (s, 1H, H-1), 7.78 (s, 1H, H-3), 7.70 (s, 1H, H-2), 4.19 (q, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, 2H, H-1'), 3.84 (s, 3H, H-1''), 3.50 (s, 3H, H-9), 3.46 (d, $^3J_{H,H} = 6.6$ Hz, 1H, H-5), 1.72 (m, 1H, H-6), 1.40 (t, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, 3H, H-2''), 0.78 (t, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, 6H, H-7, H-8).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 136.5 (s, C-1), 123.2 (s, C-2), 121.8 (s, C-3, C-10), 65.9 (s, C-9), 54.9 (s, C-5), 44.3 (s, C-1'), 36.1 (s, C-1''), 32.4 (s, C-6), 19.1 (s, C-7), 22.9 (s, C-8), 15.2 (s, C-2').

7.5.2.7 3-Ethyl-1-methylimidazolium-(S)-(1-methoxy-4-methyl-1-oxo-pentan-2-yl)-((trifluormethyl)sulfonyl)amid

[AKU117]



Bei Raumtemperatur wurden in einem Rundkolben 527 mg (4.11 mmol, 1.00 eq.) 1-Ethyl-3-methylimidazoliumhydroxid **30**, gelöst in 250 mL Reinstwasser, vorgelegt. Es

wurde 1.14 g (4.11 mmol, 1.00 eq.) *N*-Trifluormethansulfonyl-(*S*)-leucinmethylester **20c** zugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt über Nacht am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt **25g** wurde in einer Ausbeute von 76 % (3.12 mmol, 1.20 g) als klare, blassgelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute 1.20 g (3.12 mmol, 76%).

Habitus klare, blassgelbe Flüssigkeit.

Summenformel C₁₄H₂₄F₃N₃O₄S, M=387.42 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 111.1 [M+H]⁺.

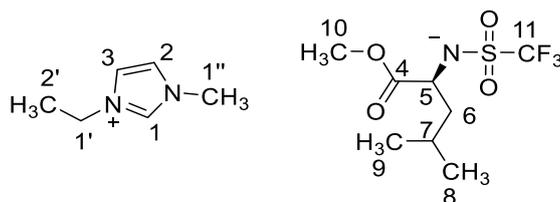
API-ES MS

(neg., charakt.): m/z /amu = 275.9 [M]⁻.

Schmelzpunkt < 0 °C.

IC (Anionen): halogenidfrei.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3283 (w), 2974 (m), 1752 (m), 1731 (m), 1568 (m), 1555 (m), 1457 (w), 1435 (m), 1382 (s), 1234 (s), 1192 (vs), 1163 (s), 1146 (vs), 1084 (m), 894 (w), 810 (m), 655 (m), 635 (m), 614 (vs).

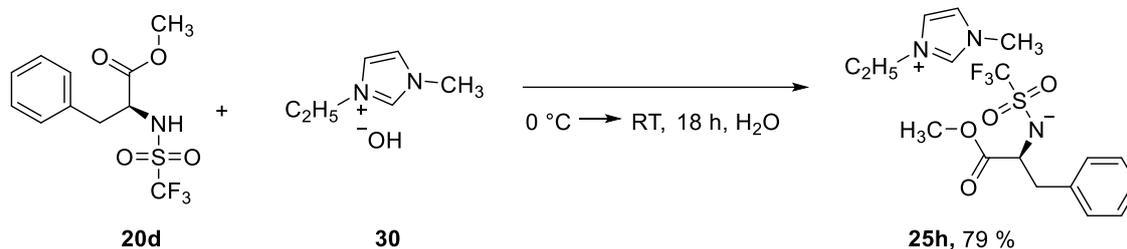


¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 9.36 (s, 1H, H-1), 7.78 (s, 1H, H-3), 7.69 (s, 1H, H-2), 4.20 (q, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-1'), 3.85 (s, 3H, H-1''), 3.77 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 1H, H-5), 3.49 (s, 3H, H-10), 1.61 (m, 1H, H-7), 1.40 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, H-2'), 1.29 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, H-6), 0.81 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 6H, H-8, H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 174.9 (s, C-5), 136.4 (s, C-1), 122.3 (s, C-2), 121.7 (s, C-3, C-11), 57.2 (s, C-5), 55.1 (s, C-10), 44.2 (s, C-1'), 42.3 (s, C-6), 36.1 (s, C-1''), 26.8 (s, C-7), 24.9 (s, C-8), 23.1 (s, C-9), 15.0 (s, C-2').

7.5.2.8 3-Ethyl-1-methylimidazolium-(S)-(1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-((trifluormethyl)sulfonyl)amid

[AKU119]



In einem Rundkolben wurden 2.00 g (6.42 mmol, 1.00 eq.) *N*-Trifluormethansulfonyl-(*S*)-phenylalaninmethylester **20d** in 40.0 mL Reinstwasser gelöst und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von 2 h wurden 823 mg (6.42 mmol, 1.00 eq.) 1-Ethyl-3-methylimidazoliumhydroxid, gelöst in 250 mL Reinstwasser, über einen Tropftrichter zur vorgelegten Lösung getropft. Nach Ende der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Lösung weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt über Nacht am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 79 % (5.07 mmol, 2.14 g) als klare, hellorange Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute 2.14 g (5.07 mmol, 79 %).

Habitus klare, hellorange Flüssigkeit.

Summenformel C₁₇H₂₂F₃N₃O₄S, M=421.44 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 111.1 [M+H]⁺.

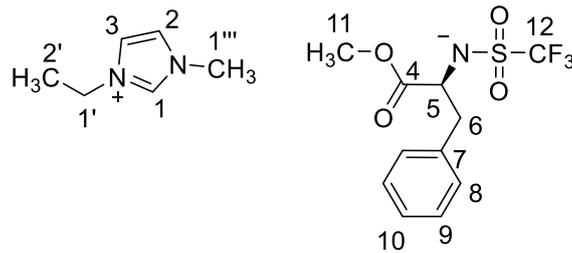
API-ES MS

(neg., charakt.): m/z /amu = 309.9 [M]⁻.

Schmelzpunkt < 0 °C.

IC (Anionen): halogenidfrei.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3015 (m, br), 1746 (m), 1587 (w), 1558 (w), 1500 (w), 1452 (m), 1375 (m), 1262 (m), 1228 (s), 1180 (vs), 1152 (s), 1032 (m), 849 (w), 749 (m), 713 (m), 612 (s).

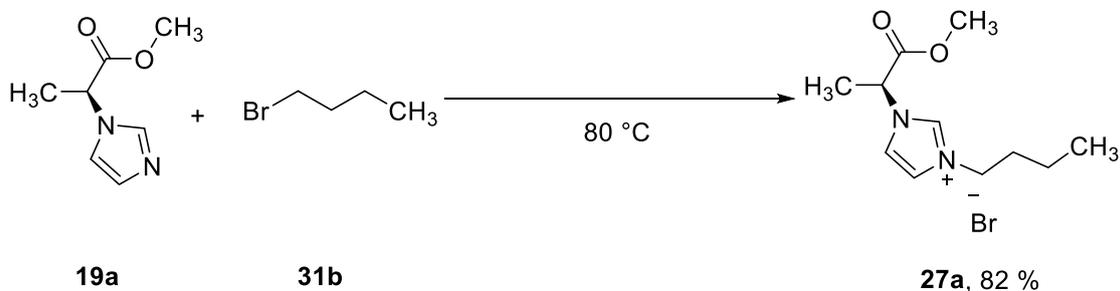


$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.21 (s, 1H, H-1), 7.29 (m, 5H, H-5, H-6, H-7), 7.35 (s, 1H, H-3), 7.29 (s, H-2), 4.51 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$ Hz, 1H, H-4), 4.25 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 2H, H-1'), 4.07 (s, 3H, H-1''), 3.78 (s, 3H), 3.16 (m, 2H, H-6), 1.45 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 3H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 175.1 (s, C-4), 136.3 (s, C-1), 136.7 (s, C-7), 131.1 (s, C-8), 129.8 (s, C-9), 129.0 (s, C-10), 123.2 (s, C-2), 121.8 (s, C-3), 117.6 (s, C-12), 60.7 (s, C-5), 55.6 (s, C-11), 44.3 (s, C-1'), 41.5 (s, C-6), 36.1 (s, C-1''), 15.2 (s, C-2').

7.5.2.9 (S)-3-Butyl-1-(1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-1H-imidazolium-bromid

[AKU473]



In einem Rundkolben wurden 1.48 g (10.8 mmol, 1.10 eq.) Brombutan **31b** vorgelegt und unter Rühren bei 80 °C refluxiert. Anschließend wurden 1.53 g (10.0 mmol, 1.00 eq.) (S)-2-(1-Imidazolyl)-propionsäuremethylester **19a** hinzugegeben und für 4 h refluxiert. Das erhaltene Produkt **27a** wurde am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 82 % (8.85 mmol, 2.57 g) als klare, braune, hochviskose Flüssigkeit erhalten werden.

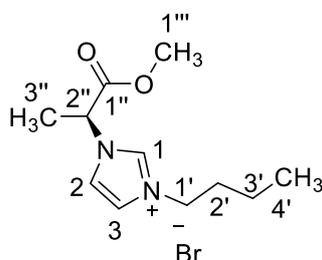
Ausbeute 2.39 g (8.20 mmol, 82 %).

Habitus klare, braune, hochviskose Flüssigkeit.

Summenformel $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$, $M=291.19$ g/mol.

API-ES MS

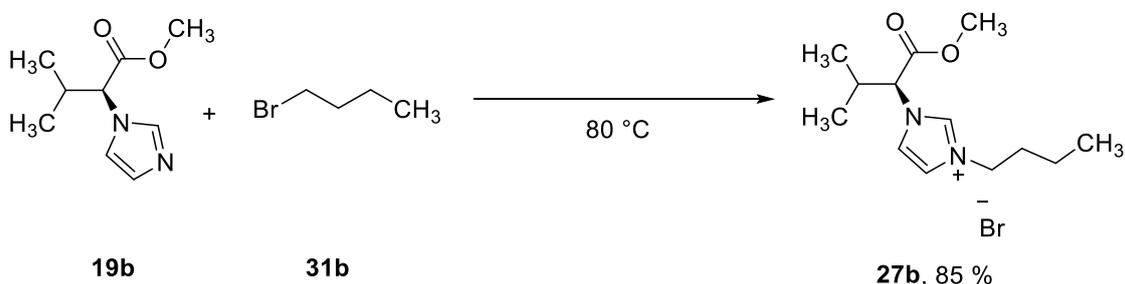
(pos., charakt.):	m/z /amu = 211.0 [M+H] ⁺ .
Schmelzpunkt	< 25 °C.
FT-IR (charakt.):	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3424 (w, br), 3150 (w), 3098 (w), 2995 (m), 2889 (m), 1750 (s), 1615 (m), 1463 (m), 1448 (m), 1373 (w), 1312 (m), 1228 (s), 1160 (s), 1131 (w), 1098 (m), 995 (w), 867 (m), 753 (m), 663 (m), 648 (m).



¹H-NMR:	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶): δ [ppm] = 9.43 (t, ³ J _{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-1), 7.91 (dt, ³ J _{H,H} = 8.5, 1.8 Hz, 2H, H-2, H-3), 5.59 (q, ³ J _{H,H} = 7.4 Hz, 1H, H-2''), 4.23 (t, ³ J _{H,H} = 7.1 Hz, 2H, H-1'), 3.73 (s, 3H, H-1'''), 1.78 (m, 5H, H-2', H-3'), 1.27 (h, ³ J _{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-3'), 0.92 (t, ³ J _{H,H} = 7.4 Hz, 3H, H-4').
¹³C-NMR:	(75 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶): δ [ppm] = 169.2 (s, C-1''), 136.4 (s, C-1), 122.3 (s, C-2, C-3), 56.7 (s, C-2''), 53.2 (s, C-1'''), 48.7 (s, C-1'), 31.2 (s, C-2'), 18.7 (s, C-3'), 17.00 (s, C-4'), 13.2 (s, C-3').

7.5.2.10 (S)-3-Butyl-1-(1-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1H-imidazoliumbromid

[AKU474]



In einem Rundkolben wurden 827 mg (6.04 mmol, 1.10 eq.) Brombutan **31b** vorgelegt und unter Rühren bei 80 °C refluxiert. Anschließend wurden 1.21 g (6.64 mmol, 1.00 eq.) (S)-2-(1-Imidazolyl)-3-methylbutansäuremethylester **19b** hinzugegeben und für 4 h re-

fluxiert. Das erhaltene Produkt **27b** wurde am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 85 % (5.64 mmol, 1.80 g) als klare, gelb-farbene, hochviskose Flüssigkeit erhalten werden.

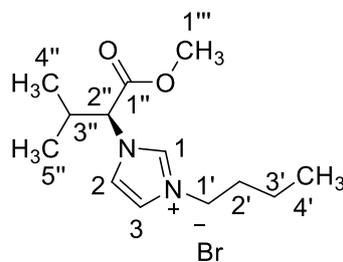
Ausbeute	1.80 g (5.64 mmol, 85 %).
Habitus	hellgelbe, hochviskose Flüssigkeit.
Summenformel	C ₁₃ H ₂₃ N ₂ O ₂ Br, M=319.24 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 239.1 [M+H]⁺.

Schmelzpunkt < 25 °C.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3447 (m), 3072 (m), 2962 (s), 2875 (m), 1748 (s), 1554 (m), 1509 (m), 1468 (m), 1340 (m), 1282 (s), 1212 (m), 1170 (s), 880 (m), 832 (m), 752 (m).

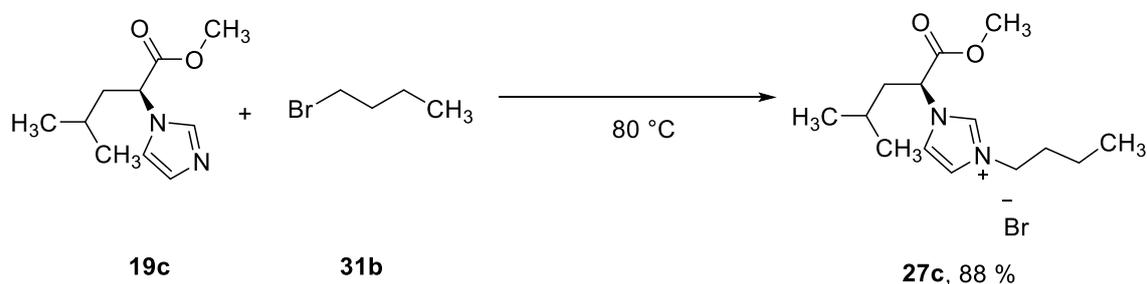


¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9.47 (s, 1H, H-1), 7.93 (m, 2H, H-2, H-3), 5.28 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 1H, H-2''), 4.26 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2H, H-1'), 3.78 (s, 3H, H-1'''), 2.44 (m, 1H, 3''), 1.81 (p, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-2'), 1.25 (h, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-3'), 0.89 (m, 9H, H-4', H-4', H-5).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 145.9 (s, C-1''), 122.1 (s, C-3), 115.3 (s, C-2), 66.3 (s, C-2''), 53.0 (s, C-1'''), 48.8 (s, C-1'), 31.1 (s, C-2'), 31.0 (s, C-3''), 18.7 (s, C-3'), 18.5 (s, C-5''), 18.0 (s, C-4''), 13.2 (s, C-4').

7.5.2.11 (S)-3-Butyl-1-(1-methoxy-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)-1H-imidazoliumbromid

[AKU475]



In einem Rundkolben wurden 893 mg (6.60 mmol, 1.10 eq.) Brombutan **31b** vorgelegt und unter Rühren bei 80 °C refluxiert. Anschließend wurden 1.16 g (6.00 mmol, 1.00 eq.) (S)-2-(1-Imidazolyl)-4-methylpentansäuremethylester **19c** hinzugegeben und für 4 h refluxiert. Das erhaltene Produkt **27c** wurde am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 88 % (5.28 mmol, 1.76 g) als klare, orangefarbene, hochviskose Flüssigkeit erhalten werden.

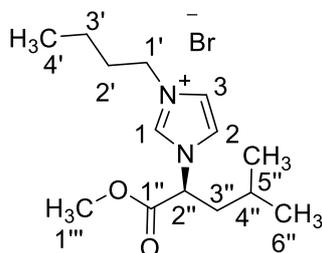
Ausbeute	1.76 g (5.28 mmol, 88 %).
Habitus	klare, orangefarbene, hochviskose Flüssigkeit.
Summenformel	$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$, $M=333.27$ g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 253.1 [M+H]⁺.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3420 (s), 2962 (s), 2873 (s), 1748 (s), 1627 (m), 1556 (s), 1469 (s), 1371 (m), 1315 (m), 1279 (s), 1215 (s), 1171 (s), 988 (m), 757 (m).

Schmelzpunkt < 25 °C.



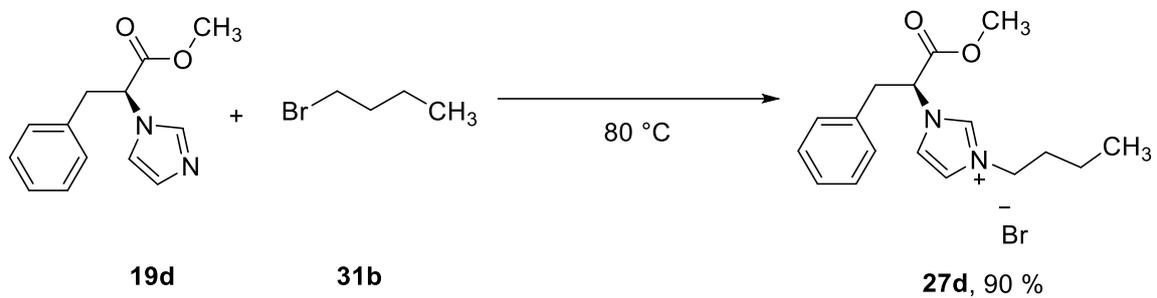
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9.55 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-1), 7.99 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 7.93 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-3), 5.53 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 11.1, 4.7$ Hz, 1H, H-2'), 4.25 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, H-1'), 3.74 (s, 3H, H-1'''), 2.18 (m, 1H, H-4''), 1.95 (m, 1H,

H-3'), 1.81 (m, 3H, H-2'), 1.29 (m, 1H, H-3''), 1.22 (m, 2H, H-3'), 0.87 (m, 9H, H-4', H-5'', H-6'').

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 169.63 (s, C-1''), 137.14 (s, C-1), 122.95 (s, C-3), 122.92 (s, C-2), 59.99 (s, C-2''), 53.71 (s, C-1'''), 49.34 (s, C-1'), 31.60 (s, C-3''), 24.73 (s, C-2'), 23.00 (s, C-4''), 22.82 (s, C-6''), 21.34 (s, C-5''), 19.14 (s, C-3'), 13.69 (s, C-4').

7.5.2.12 (S)-3-Butyl-1-(1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-1H-imidazoliumbromid

[AKU476]



In einem Rundkolben wurden 1.23 g (9.00 mmol, 1.30 eq.) Brombutan **31b** vorgelegt und unter Rühren bei 80 °C refluxiert. Anschließend wurden 1.50 g (6.60 mmol, 1.00 eq.) (S)-2-(1-Imidazolyl)-3-phenylpropanoic acid methylester **19d** hinzugegeben und für 4 h refluxiert. Das erhaltene Produkt **27d** wurde am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 90 % (5.94 mmol, 2.18 g) als klares, braunfarbendes, Harz erhalten werden.

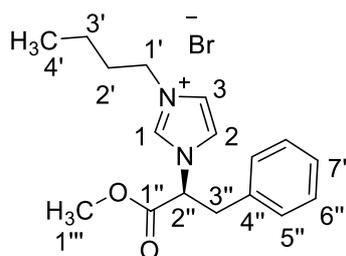
Ausbeute 2.18 g (5.94 mmol, 90 %).
Habitus klares, braunfarbendes, Harz.
Summenformel C₁₇H₂₃N₂O₂Br, M=367.29 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 287.1 [M+H]⁺.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3382 (w, br), 3088 (w), 3021 (w), 2975 (m), 2881 (w), 1748 (s), 1678 (w), 1551 (m), 1492 (m), 1451 (m), 1262 (m), 1225 (s), 1162 (s), 1075 (w), 1025 (w), 975 (w), 853 (w, br), 750 (s), 702 (s), 651 (m), 635 (m).

Schmelzpunkt 35 °C.

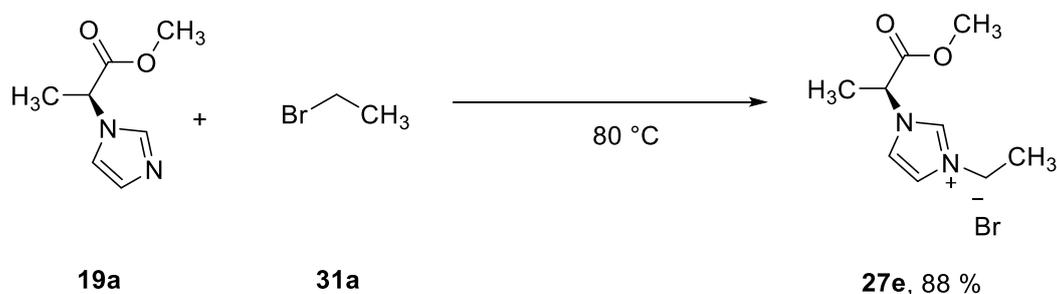


$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 9.33 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-1), 7.92 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 7.80 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-3), 7.22 (m, 5H, H-5'', H-6'', H-7''), 5.87 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 11.2, 5.1$ Hz, 1H, H-2''), 4.15 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, H-1'), 3.79 (s, 3H, H-1'''), 3.60 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 14.5, 5.1$ Hz, 1H, H-3''), 3.47 (m, 1H, H-3''), 1.63 (h, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0, 7.5$ Hz, 2H, H-2'), 0.97 (tq, $^3J_{\text{H,H}} = 11.9, 6.0, 5.3$ Hz, 2H, H-3'), 0.82 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, 3H, H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 136.5 (s, C-1''), 145.0 (s, C-4''), 128.7 (s, C-5''), 128.5 (s, C-6''), 127.2 (s, C-7''), 122.5 (s, C-3), 122.3 (s, C-2), 62.0 (s, C-2''), 53.3 (s, C-1'''), 48.6 (s, C-1'), 38.6 (s, C-3'), 31.1 (s, C-2'), 18.3 (s, C-3'), 13.1 (s, C-4').

7.5.2.13 (S)-3-Ethyl-1-(1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-1H-imidazolium-bromid

[AKU480]

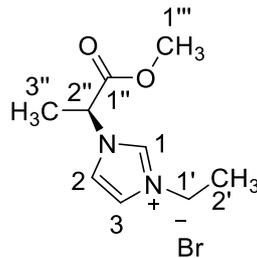


In einem Rundkolben wurden 569 mg (5.2 mmol, 1.10 eq.) Brombutan **31a** vorgelegt und unter Rühren bei 80 °C refluxiert. Anschließend wurden 737 mg (4.8 mmol, 1.00 eq.) (S)-2-(1-Imidazolyl)-propionsäuremethylester **19a** hinzugegeben und für 4 h refluxiert. Das erhaltene Produkt **27a** wurde am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 88 % (4.22 mmol, 1.03 g) als klare, orangefarbene, hochviskose Flüssigkeit erhalten werden.

Ausbeute 1.11 g (4.22 mmol, 88 %).

Habitus klare, orangefarbene, hochviskose Flüssigkeit.

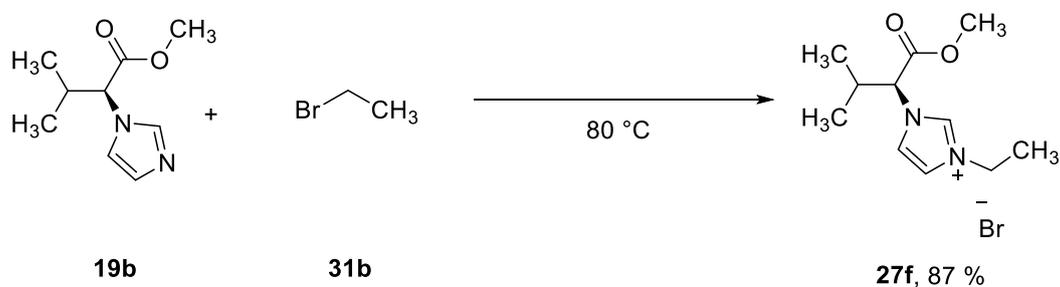
Summenformel	C ₉ H ₁₅ N ₂ O ₂ Br, M=263.14 g/mol.
API-ES MS	
(pos., charakt.):	m/z /amu = 183.1 [M+H] ⁺ .
Schmelzpunkt	< 25 °C.
FT-IR (charakt.):	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3394 (w, br), 3154 (w), 3055(w), 3002 (m), 2873 (w), 1747 (s), 1615 (m), 1463 (m), 1448 (m), 1373 (w), 1312 (m), 1260 (s), 1210 (s), 1059 (m), 1028 (m), 975 (m), 844 (m), 751 (m), 663 (m), 650 (s).



¹H-NMR:	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶): δ [ppm] = 9.42 (d, ³ J _{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-1), 7.24 (t, ³ J _{H,H} = 1.3 Hz, 1H, H-2), 6.90 (t, ³ J _{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 5.58 (q, ³ J _{H,H} = 7.3 Hz, 1H, H-2''), 4.26 (q, ³ J _{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-1'), 3.66 (s, 3H, H-1'''), 1.76 (d, ³ J _{H,H} = 7.4 Hz, 3H, H-3''), 1.44 (t, ³ J _{H,H} = 7.3 Hz, 3H, H-2').
¹³C-NMR:	(75 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶): δ [ppm] = 169.4 (s, C-1'''), 136.8 (s, C-1), 122.19 (s, C-3), 121.93 (s, C-2), 53.15 (s, C-1'''), 52.50 (s, C-2''), 44.42 (s, C-1'), 17.06 (s, C-3''), 14.98 (s, C-2').

7.5.2.14 (S)-3-Ethyl-1-(1-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1H-imidazoliumbromid

[AKU485]



In einem Rundkolben wurden 790 mg (7.20 mmol, 1.10 eq.) Brombutan **31a** vorgelegt und unter Rühren bei 80 °C refluxiert. Anschließend wurden 1.21 g (6.60 mmol, 1.00 eq.)

(S)-2-(1-Imidazolyl)-3-methylbutansäuremethylester **19b** hinzugegeben und für 4 h refluxiert. Das erhaltene Produkt **27f** wurde am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 87 % (5.74 mmol, 1.67 g) als klare, hellgelbe, hochviskose Flüssigkeit erhalten werden.

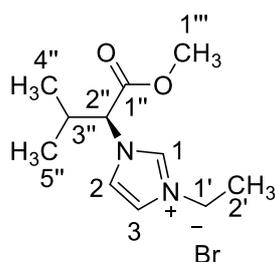
Ausbeute	1.67 g (5.74 mmol, 87 %).
Habitus	klare, hellgelbe, hochviskose Flüssigkeit.
Summenformel	C ₁₁ H ₁₉ N ₂ O ₂ Br, M=291.19 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 239.1 [M+H]⁺.

Schmelzpunkt < 25 °C.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3423 (w, br), 2957 (w), 1747 (s), 1558 (w), 1456 (w), 1314 (w), 1274 (m), 1214 (m), 1170 (s), 986 (w), 892 (w), 759 (w).

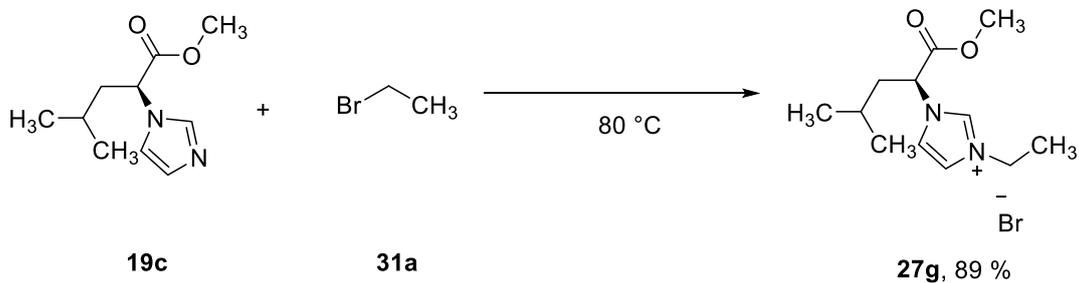


¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 9.45 (d, ³J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-1), 7.92 (dt, ³J_{H,H} = 6.4, 1.9 Hz, 2H, H-2, H-3), 5.26 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 1H, H-2''), 4.27 (q, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-1'), 3.77 (s, 3H, H-1'''), 2.48 (m, 1H, H-3''), 1.44 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, H-2'), 0.92 (dd, ³J_{H,H} = 16.2, 6.7 Hz, 3H, H-4''), 0.82 (d, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3H, H-5'').

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 168.4 (s, C-1''), 136.3 (s, C-1), 122.8 (s, C-3), 121.9 (s, C-2), 66.4 (s, C-2''), 53.1 (s, C-1'''), 44.6 (s, C-1'), 31.1 (s, C-3''), 18.6 (s, C-5''), 18.1 (s, C-4''), 15.0 (s, C-2').

7.5.2.15 (S)-3-Ethyl-1-(1-methoxy-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)-1H-imidazoliumbromid

[AKU491]



In einem Rundkolben wurden 464 mg (4.30 mmol, 1.10 eq.) Brombutan **31a** vorgelegt und unter Rühren bei 80 °C refluxiert. Anschließend wurden 764 mg (3.90 mmol, 1.00 eq.) (S)-2-(1-Imidazolyl)-4-methylpentansäuremethylester **19c** hinzugegeben und für 4 h refluxiert. Das erhaltene Produkt **27g** wurde am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 89 % (3.50 mmol, 1.06 g) als klare, orangefarbene, hochviskose Flüssigkeit erhalten werden.

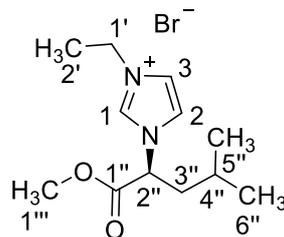
Ausbeute	1.06 g (3.50 mmol, 89 %).
Habitus	klare, orangefarbene, hochviskose Flüssigkeit.
Summenformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$, $M=305.22$ g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 225.0 [M+H]⁺.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957 (w), 1747 (s), 1558 (w), 1456 (w), 1314 (w), 1274 (m), 1214 (m), 1170 (s), 986 (w), 892 (w), 759 (w).

Schmelzpunkt < 25 °C.



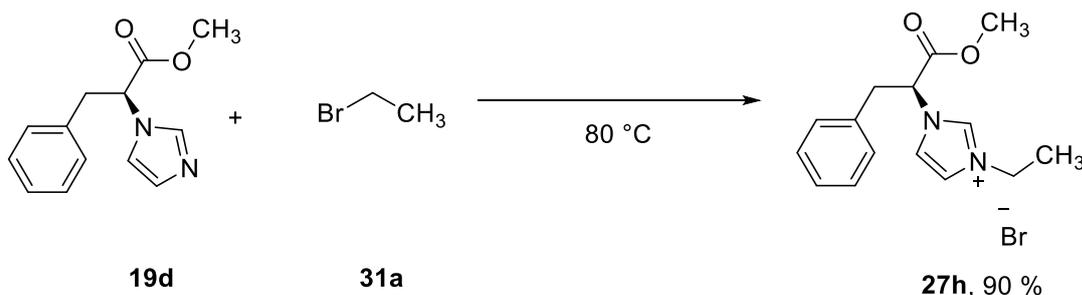
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 9.51 (s, 1H, H-1), 7.96 (dt, ³J_{H,H} = 14.8, 1.8 Hz, 2H, H-2, H-3), 5.52 (dd, ³J_{H,H} = 11.0, 4.8 Hz, 1H, H-2''), 4.27 (q, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-1'), 3.74 (s, 3H, H-1'''), 2.17 (m, 1H, H-3''), 1.95 (m, 1H, H-3''), 1.45 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, H-2'), 1.30 (m, 1H, H-4''), 0.89 (m, 6H, H-5'', H-6'').

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*⁶): δ [ppm] = 169.6 (s, C-1'), 136.8 (s, C-1), 122.7 (s, C-3), 122.7 (s, C-2), 59.9 (s, C-2''), 53.7 (s, C-1'''), 45.0

(s, C-3''), 24.6 (s, C-1'), 22.8 (s, C-4''), 21.4 (s, C-5'', C-6''), 15.4 (s, C-2').

7.5.2.16 (S)-3-Ethyl-1-(1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-1H-imidazoliumbromid

[AKU502]



In einem Rundkolben wurden 1.23 g (9.00 mmol, 1.30 eq.) Brombutan **31a** vorgelegt und unter Rühren bei 80 °C refluxiert. Anschließend wurden 1.50 g (6.60 mmol, 1.00 eq.) (S)-2-(1-Imidazolyl)-3-phenylpropansäuremethylester **19d** hinzugegeben und für 4 h refluxiert. Das erhaltene Produkt **27h** wurde am Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 90 % (5.94 mmol, 2.18 g) als klares, braunfarbene, hochviskose Flüssigkeit erhalten werden.

Ausbeute 2.18 g (5.94 mmol, 90 %).

Habitus klares, braunfarbene, hochviskose Flüssigkeit.

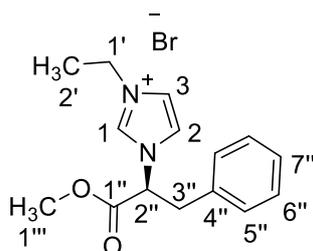
Summenformel C₁₅H₁₉N₂O₂Br, M=339.23 g/mol.

API-ES MS

(pos., charakt.): m/z /amu = 259.1 [M+H]⁺.

FT-IR (charakt.): (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3350 (w, br), 3000 (w, br), 1750 (s), 1612 (w), 1549 (w), 1502 (w), 1451 (w), 1354 (w), 1271 (w), 1206 (w), 1158 (s), 1075 (w), 1023 (w), 811 (w), 750 (s), 697 (s), 649 (m).

Schmelzpunkt < 25 °C.



¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9.34 (d, ³J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-1), 7.90 (t, ³J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, H-2), 7.83 (d, ³J_{H,H} = 1.8 Hz, 1H, H-3), 7.20

(m, 5H, H-5'', H-6'', H-7''), 5.84 (dd, $^3J_{H,H} = 10.7, 5.4$ Hz, 1H, H-2''), 4.18 (q, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, 2H, H-1'), 3.77 (s, 3H, H-1'''), 3.58 (m, 2H, 3''), 1.32 (t, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, 3H, H-2').

 $^{13}\text{C-NMR}$:

(75 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 168.1 (s, C-1''), 136.2 (s, C-1), 134.9 (s, C-4''), 128.7 (s, C-5''), 128.5 (s, C-6''), 127.2 (s, C-7''), 122.4 (s, C-3), 122.1 (s, C-2), 62.0 (s, C-2''), 53.2 (s, C-1'''), 44.4 (s, C-1'), 36.8 (s, C-3''), 15.1 (s, C-2'').

8 Anhang

8.1 Literaturverzeichnis

- [1] M. Treskow, J. Neudörfl, R. Giernoth, „BINBAM: A New Motif for Strong and Chiral Brønsted Acids“, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693–3697.
- [2] P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, „A Powerful Chiral Counteranion Motif for Asymmetric Catalysis“, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4427–4430.
- [3] M. Treskow, „Synthese und Anwendung von Sulfonimiden“, Dissertation, Universität zu Köln, **2010**.
- [4] H. He, L.-Y. Chen, W.-Y. Wong, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, „Practical Synthetic Approach to Chiral Sulfonimides (CSIs): Chiral Brønsted Acids for Organocatalysis“, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4181–4184.
- [5] A. Kuchenbuch, „Untersuchungen zur Synthese von 3,3′-substituierten BINBAM-Derivaten“, Diplomarbeit, Universität zu Köln, **2012**.
- [6] M. Hatano, Y. Sugiura, K. Ishihara, „Synthesis of chiral 3,3′-disubstituted-1,1′-binaphthyl-2,2′-disulfonic acids“, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1311–1314.
- [7] A. M. Dyke, D. M. Gill, J. N. Harvey, A. J. Hester, G. C. Lloyd-Jones, M. P. Muñoz, I. R. Shepperson, „Decoupling Deprotonation from Metalation: Thia-Fries Rearrangement“, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5145–5148.
- [8] D. J. Morrison, S. D. Riegel, W. E. Piers, M. Parveza, R. McDonald, „2,2′-Disubstituted F_{12} binaphthyl derivatives: stannanes, boranes, and (R)- F_{12} BINOL“, *Chem. Commun.* **2006**, 2875–2877.
- [9] A. Meyer, M. A. Taige, T. Strassner, „Chiral bisimidazolium salts derived from amino acids and their palladium(II)- and platinum(II)-biscarbene complexes“, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1861–1868.
- [10] J. Li, Y. Sha, „A convenient synthesis of amino acid methyl esters“, *Molecules* **2008**, 13, 1111–1119.
- [11] Y. Zhou, M. Zhao, Y. Wu, C. Li, J. Wu, M. Zheng, L. Peng, S. Peng, „A class of novel Schiff's bases: Synthesis, therapeutic action for chronic pain, anti-inflammation and 3D QSAR analysis“, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 18, 2165–2172.
- [12] K. Fukumoto, H. Ohno, „Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids“, *Chem. Commun.* **2006**, 3081–3083.

- [13] K. Fukumoto, H. Ohno, „LCST-Type Phase Changes of a Mixture of Water and Ionic Liquids Derived from Amino Acids“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1852–1855.
- [14] E. Taschner, A. Chimiak, B. Bator, T. Sokołowska, „Neue Veresterungsmethoden in der Peptidchemie, VIII. Darstellung von tert.-Butylestern freier Aminosäuren“, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 646, 134–136.
- [15] H. Chen, Y. Feng, Z. Xu, T. Ye, „The total synthesis and reassignment of stereochemistry of dragonamide“, *Tetrahedron* **2005**, 61, 11132–11140.
- [16] M. da Graça Nascimento, S. P. Zanotto, M. Scremin, M. C. Rezende, „Carboxylic Acids Supported on Silica: A Smooth Acylating Agent for Alcohols“, *Synthetic Communications* **1996**, 26, 2715–2721.
- [17] B. Neises, W. Steglich, „Einfaches Verfahren zur Veresterung von Carbonsäuren“, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556–557.
- [18] J. Kaulen, „Inversion of the Configuration of Secondary Alcohols via Isourea Ethers Prepared in situ“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 773–774.
- [19] S. Arenz, „Oniumsalze als Lösungsmittel, Reagenz und Ligand in der organischen Synthesechemie“, Dissertation, Universität zu Köln, **2010**.
- [20] D. Bankmann, „Untersuchungen zur Reaktivität imidazoliumbasierter ionischer Flüssigkeiten“, Dissertation, Universität zu Köln, **2007**.
- [21] P. Heimer, A. A. Tietze, M. Böhm, R. Giernoth, A. Kuchenbuch, A. Stark, E. Leipold, S. H. Heinemann, C. Kandt, D. Imhof, „Application of Room-Temperature Aprotic and Protic Ionic Liquids for Oxidative Folding of Cysteine-Rich Peptides“, *ChemBioChem* **2014**, 15, 2754–2765.
- [22] A. Szymura, „Modifikation antimikrobieller Peptide auf der Basis von Aminosäuresalzen“, Diplomarbeit, Universität zu Köln, **2015**.
- [23] A. A. Miloslavina, E. Leipold, M. Kijas, A. Stark, S. H. Heinemann, D. Imhof, „A room temperature ionic liquid as convenient solvent for the oxidative folding of conopeptides“, *J. Pept. Sci.* **2009**, 15, 72–77.
- [24] T. Kaneda, K. Bietsch, *Soziale und demographische Daten weltweit: Datenreport der Stiftung Weltbevölkerung 2015*, Deutsche Stiftung Weltbevölkerung, Hannover, **2015**.
- [25] VCI, *Rohstoffbasis der chemischen Industrie: Daten und Fakten*, Verband der Chemischen Industrie e.V., Berlin, **2015**.
- [26] Umweltbundesamt, *Nachhaltige Chemie: Positionen und Kriterien des Umweltbundesamtes*, UBA, Dessau-Roßlau, **2009**.
- [27] R. A. Sheldon, „The E Factor: fifteen years on“, *Green Chem.* **2007**, 9, 1273–1283.

- [28] M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, „*Green Chemistry: Science and Politics of Change*“, *Science* **2002**, 297, 807–810.
- [29] T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe „*Recent Progress in Chiral Brønsted Acid Catalysis*“, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 9, 999–1010; T. Akiyama, „*Stronger Brønsted Acids*“, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758.
- [30] A. Kuchenbuch, R. Giernoth, „*Ionic Liquids Beyond Simple Solvents: Glimpses at the State of the Art in Organic Chemistry*“, *OpenChemistry* **2015**, 4, 677–681.
- [31] N. V. Plechkovaa, K. R. Seddon, „*Applications of ionic liquids in the chemical industry*“, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 123–150.
- [32] T. J. Collins, *Green Chemistry, Macmillian Encyclopedia of Chemistry*, Simon and SchusterMacmillan, New York, **1997**, Vol. 2, 691–697.
- [33] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
- [34] I. Horvath, P. T. Anastas, „*Innovation and Green Chemistry*“, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2167.
- [35] P. T. Anastas, T. C. Williamson, *Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*, American Chemical Series Books, Washington DC, **1996**, 1–20.
- [36] P. T. Anastas, N. Eghbali, „*Green Chemistry: Principles and Practice*“, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301–312.
- [37] Department of Chemical & Biomolecular Engineering, NC State University, Abbildung, <http://www.che.ncsu.edu/images/concentrations/green-chem-engr-2.jpg>, 10.12.2015.
- [38] F. Schüth, „*Schlüsseltechnologie der chemischen Industrie: Heterogene Katalyse*“, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, 40, 92–103.
- [39] G. Ertl, „*Design von Katalysatoren*“, *Spektrum der Wissenschaft* **1997**, 82–85.
- [40] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, T. C. Williams, „*Catalysis as a foundational pillar of green chemistry*“, *Appl. Catal., A* **2001**, 221, 3–13.
- [41] D. Steinborn, *Grundlagen der metallorganischen Komplexkatalyse*, 2. Auflage, Vieweg+Teubner Studium, Wiesbaden, **2010**.
- [42] W. Reschetilowski, *Einführung in die Heterogene Katalyse*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, **2015**.
- [43] M. C. Holland, R. Gilmour, „*Dekonstruktion kovalenter Organokatalyse*“, *Angew. Chem.* **2015**, 127, 3934–3943.
- [44] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley–VCH, Weinheim, **2005**.
- [45] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Stryer Biochemie*, 7. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, **2013**.

- [46] M. Freund, *Synthese und Anwendung von neuen bifunktionellen Organo-katalysatoren in asymmetrischen C–C–Verknüpfungsreaktionen: Henry-, Michael-, und Aldol-Reaktionen*, Dissertation, Friedrich–Alexander–Universität Erlangen–Nürnberg, **2011**.
- [47] M. Oestreich, „Trendbericht 2003 – Organische Chemie: Metallfreie Synthesemethoden“, *Nachr. Chem.* **2003**, *51*, 298–300.
- [48] C. B. Grondal, *Asymmetrische organokatalytische de novo Synthese von Kohlenhydraten, Phytosphingosinen und 1-epi-(+)MK7607*, Dissertation, RWTH Aachen, **2006**.
- [49] F. Giacalone, G. Giacalone, M. Agrigento, P. Agrigento, R. Noto, „Low loading asymmetric organocatalysis“, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406–2447.
- [50] J.–F. Brière, S. Oudeyer, V. Dalla, V. Levacher, „Recent advances in cooperative ion pairing in asymmetric organocatalysis“, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696–1707.
- [51] J. C. X. Liebich, *Anwendungen von asymmetrischen Brønsted-Säure-katalysierten reduktiven Aminierungen in der Racematspaltung und der Synthese von Tetrahydroisochinolininen*, Dissertation, RWTH Aachen, **2010**.
- [52] D. Kampen, *Brønsted-Säure-katalysierte Hosomi-Sakurai-Reaktionen und Prolin-katalysierte Mannich-Reaktion von Acetaldehyd*, Dissertation, Universität zu Köln, **2009**.
- [53] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, Palgrave Macmillan, California, **2006**.
- [54] S. J. Connon, „Chirale Phosphorsäuren: wirksame Organokatalysatoren für asymmetrische Additionen an Imine“, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4013–4016.
- [55] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, „Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid“, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594.
- [56] D. Uraguchi, M. Terada, „Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation“, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.
- [57] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Jeawsuwan, I. Atodiresei, „Modulation der Acidität hochacide Brønsted-Säuren in der asymmetrischen Katalyse“, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6838–6853.
- [58] I. A. Koppel, J. Koppel, I. Leito, I. Koppel, M. Mishima, L. M. Yagupolskii, „The enormous acidifying effect of the supersubstituent =NSO₂CF₃ on the acidity of derivatives of benzenesulfonamide and toluene-p-sulfonamide in the gasphase and in dimethylsulfoxide“, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 229–232.
- [59] L. M. Yagupolskii, V. N. Petrik, N. V. Kondratenko, L. Sooväli, I. Kaljurand, I. Leito, I. A. Koppel, „The immense acidifying effect of the supersubstituent

- =NSO₂CF₃ on the acidity of amides and amidines of benzoic acids in acetonitrile", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 1950–1955.
- [60] B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, „Chiral Proton Catalysis: A Catalytic Enantioselective Direct Aza–Henry Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418–3419.
- [61] G. Adair, S. Mukherjee, B. List, „TRIP: A Powerful Brønsted Acid Catalyst for Asymmetric Synthesis", *Aldrichim. Acta* **2008**, 41, 31–39.
- [62] P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, „pKa Values of Chiral Brønsted Acid Catalysts: Phosphoric Acids/Amides, Sulfonyl/Sulfonyl Imides, and Perfluorinated TADDOLs (TEFDDOLs)", *Chem. Eu. J.* **2011**, 17, 8524–8528.
- [63] L.-Y. Chen, H. He, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, „Chiral Sulfonylimide as a Brønsted Acid Organocatalyst for Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Imines", *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7141–7147.
- [64] L. E. Zimmer, C. Sparr, R. Glimour, „Konformative Fluoreffekte in der Organokatalyse: eine neuartige Strategie zum molekularen Design", *Angew. Chem.* **2011**, 123, 12062–12074.
- [65] P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*, 2., completely revised and enlarged edition, Wiley–VCH, Weinheim, **2008**.
- [66] W. L. Hough, M. Smiglak, H. Rodríguez, R. P. Swatloski, S. K. Spear, D. T. Daly, J. Pernak, J. E. Grisel, R. D. Carliss, M. D. Soutullo, J. H. Davis, R. D. Rogers „The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients", *New J. Chem.* **2007**, 31, 1429–1436.
- [67] J. S. Wilkes, „A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents", *Green Chem.* **2002**, 4, 73–80.
- [68] P. Wasserscheid, W. Keim, „Ionische Flüssigkeiten—neue Lösungen für die Übergangsmetallkatalyse", *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3926–3945.
- [69] F. Endres, „Ionic Liquids: Solvents for the Electrodeposition of Metals and Semiconductors", *ChemPhysChem* **2002**, 3, 144–154.
- [70] M. Palacio, B. Bhushan, „A Review of Ionic Liquids for Green Molecular Lubrication in Nanotechnology", *Tribology Letters* **2010**, 40, 247–268.
- [71] J. L. Anderson, D. W. Armstrong, G.-T. Wie, „Ionic Liquids in Analytical Chemistry", *Anal. Chem.* **2006**, 2893–2902.
- [72] S. Zahn, F. Uhlig, J. Thar, C. Spickermann, B. Kirchner, „Zwischenmolekulare Kräfte einer ionischen Flüssigkeit ([Mmim][Cl]) im Vergleich mit denen eines typischen Salzes (NaCl)", *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3695–3697.

- [73] H. Weingärtner, "Zum Verständnis ionischer Flüssigkeiten auf molekularer Ebene: Fakten, Probleme und Kontroversen", *Angew. Chem.* **2008**, 120, 664–682.
- [74] M. T. Clough, C. R. Crick, J. Grasvik, P. A. Hunt, H. Niedermeyer, T. Welton, O. P. Whitakerb „A physicochemical investigation of ionic liquid mixtures“, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1101–1114.
- [75] F. Postleb, D. Stefanik, H. Seifert, R. Giernoth, "BIOnc Liquids: Imidazolium-based Ionic Liquids with Antimicrobial Activity", *Z. Naturforsch.* **2013**, 68b, 1123–1128.
- [76] A. A. Tietze, F. Bordusa, R. Giernoth, D. Imhof, T. Lenzer, A. Maaß, C. Mres-tani-Klaus, I. Neundorf, K. Oum, D. Reith, A. Stark, „On the Nature of Interac-tions between Ionic Liquids and Small Amino–Acid–Based Biomolecules“, *ChemPhy-sChem* **2013**, 14, 4044–4064.
- [77] A. P.M. Tavares, O. Rodríguez, E. A. Macedo, *New Generations of Ionic Liquids Applied to Enzymatic Biocatalysis*, (Ed.: J.-I. Kadokawa), InTech, Rijeka, **2013**, chap. 20.
- [78] A. A. Tietze, P. Heimer, A. Stark, D. Imhof, „Ionic Liquid Applications in Peptide Chemistry: Synthesis, Purification and Analytical Characterization Processes“, *Molecules* **2012**, 17, 4158–4185.
- [79] S. Stolte, J. Arning, J. Thöming, "Biologische Abbaubarkeit von ionischen Flüssig-keiten-Testverfahren und strukturelles Design", *Chemie Ingenieur Technik* **2011**, 83, 1454–1467.
- [80] D. Coleman, N. Gathergood, „Biodegradation studies of ionic liquids“, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 600–637.
- [81] W. Gouveia, T. F. Jorge, S. Martins, M. Meireles, M. Carolino, C. Cruz, T. V. Almeida, M. E. M. Araújo, „Toxicity of ionic liquids prepared from biomaterials“, *Chemosphere* **2014**, 104, 51–56.
- [82] K. S. Egorova, M. M. Seitkalieva, A. V. Posvyatenko, V. P. Ananikov, „An unex-pected increase of toxicity of amino acid-containing ionic liquids“, *Toxicol. Res.* **2015**, 4, 152–159.
- [83] M. Mahlau, B. List, „Asymmetric Counteranion–Directed Catalysis: Concept, Defi-nition, and Applications“, *Angew. Chem.* **2012**, 52, 518–533.
- [84] G. Imperato, B. König, C. Chiappe, „Ionic Green Solvents from Renewable Re-sources“, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1049–1058.
- [85] S. T. Handy, „Greener Solvents: Room Temperature Ionic Liquids from Biorenewable Sources“, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2938–2944.
- [86] K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno, „Room Temperature Ionic Liquids from 20 Natural Amino Acids“, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2398–2399.

- [87] G. Tao, L. He, W. Liu, L. Xu, W. Xiong, T. Wang, Y. Kou, „Preparation, characterization and application of amino acid-based green ionic liquids“, *Green Chem.* **2006**, *8*, 639–646.
- [88] F. C. M. Chen, N. L. Benoiton, „A new method of quaternizing amines and its use in amino acid and peptid chemistry“, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3310 – 3311.
- [89] W. Bao, Z. Wang, Y. Li, „Synthesis of Chiral Ionic Liquids from Natural Amino Acids“, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 591–593.
- [90] A. M. Klibanov, „Improving enzymes by using them in organic solvents“, *Nature* **2001**, *409*, 241–246.
- [91] A. M. Klibanov, „Why are enzymes less active in organic solvents than in water?“ *Trends Biotechnol.* **1997**, *15*, 97–101.
- [92] N. Jain, A. Kumar, S. Chauhan, S. M. S. Chauhan „Chemical and biochemical transformations in ionic liquids“, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015–1060.
- [93] F. Hofmeister, „Zur Lehre von der Wirkung der Salze“, *Arch. Exp. Pathol–Pharmakol.* **1888**, *24*, 247–260.
- [94] S. Nihonyanagi, S. Yamaguchi, T. Tahara, „Counterion Effect on Interfacial Water at Charged Interfaces and Its Relevance to the Hofmeister Series“, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6155–6158.
- [95] D. Constantinescu, H. Weingärtner, C. Herrmann, „Denaturierung von Proteinen durch ionische Flüssigkeiten und Hofmeister–Reihe: eine Fallstudie wässriger Lösungen von Ribonuclease A“, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9044–9046.
- [96] A. A. Miloslavina, C. Ebert, D. Tietze, O. Ohlenschläger, C. Englert, M. Görlach, D. Imhof, „An unusual peptide from *Conus villepini*: Synthesis, solution structure, and cardioactivity“, *Peptides* **2010**, *31*, 1292–1300.
- [97] A. A. Tietze, D. Tietze, O. Ohlenschläger, E. Leipold, F. Ullrich, T. Kühl, A. Mischo, G. Buntkowsky, M. Görlach, S. H. Heinemann, D. Imhof, „Structurally Diverse μ -Conotoxin PIIIA Isomers Block Sodium Channel NaV1.4“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4058–4061.
- [98] E. Leipold, R. Markgraf, A. Miloslavina, M. Kijas, J. Schirmeyer, D. Imhof, S. H. Heinemann, „Molecular determinants for the subtype specificity of μ -conotoxin SIIIA targeting neuronal voltage-gated sodium channels“, *Neuropharmacology* **2011**, *61*, 105–111.
- [99] E. Wozniak, A. Morzymas, A. Czarny, B. Kocieba, B. Rozycka–Roszak, Z. Dega–Szafran, E. Dulewicz, M. Petryna, „Antimicrobial activity of N-alkoxycarbonylmethyl-N-alkylpiperidiniumchlorides“, *Z. Naturforsch.* **2004**, *59c*, 782–786.

- [100] T. Thorsteinsson, M. Masson, K. G. Kristinsson, M. A. Hjalmarsdottir, H. Hilmarsson, T. Loftsson, „Soft Antimicrobial Agents: Synthesis and Activity of Labile Environmentally Friendly Long Chain Quaternary Ammonium Compounds“, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4173–4181.
- [101] S. Stolte, M. Matzke, J. Arning, A. Bösch, W.-R. Pitner, U. Welz-Biermann, B. Jastorff, J. Ranke, „Effects of different head groups and functionalised side chains on the aquatic toxicity of ionic liquids“, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1170–1179.
- [102] T. P. T. Pham, C.-W. Cho, Y.-S. Yun, „Environmental fate and toxicity of ionic liquids: a review“, *Water Research* **2010**, *44*, 352–372.
- [103] J. Pernak, K. Sobaszekiewicz, I. Mirska, „Anti-microbial activities of ionic liquids“, *Green Chem.* **2003**, *5*, 52–56.
- [104] L. Carson, P. K. W. Chau, M. J. Earle, M. A. Gilea, B. F. Gilmore, S.P. Gorman, M.T. McCann, K. R. Seddon, „Antibiofilm activities of 1-Alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids“, *Green Chem.* **2009**, *11*, 492–497.
- [105] J. Luszak, C. Jungnickel, I. Lacka, S. Stolte, J. Hupka, „Antimicrobial and surface activity of 1-alkyl-3-methylimidazolium derivatives“, *Green Chem.* **2010**, *12*, 593–601.
- [106] D. Demberehnyamba, K.-S. Kim, S. Choi, H. Lee, C.-J. Kim, I.-D. Yoo, „Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidinium salts“, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 853–857.
- [107] D. J. Couling, R. J. Bernot, K. M. Docherty, J. K. Dixon, E. J. Maginn, „Assessing the factors responsible for ionic liquid toxicity to aquatic organisms via quantitative structure-property relationship modelling“, *Green Chem.* **2006**, *8*, 82–90.
- [108] M. R. Cole, M. Li, B. El-Zahab, M. E. Janes, D. Hayes, I. M. Warner, „Design, Synthesis, and Biological Evaluation of β -Lactam Antibiotic-based Imidazolium- and Pyridinium-Type Ionic Liquids“, *Chem. Biol. Drug. Des.* **2011**, *78*, 33–41.
- [109] A. Reinhardt, M. Horn, J. Pieper gen. Schmauck, A. Bröhl, R. Giernoth, C. Oelkrug, A. Schubert, I. Neundorf, „Novel Imidazolium Salt-Peptide Conjugates and Their Antimicrobial Activity“, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 2166–2174.
- [110] R. Bals, „Antimikrobielle Peptide und Peptidantibiotika“, *Med. Klin.* **2000**, *95*, 496–502.
- [111] E. Martin, T. Ganz, R. I. Lehrer, „Defensins and other endogenous peptide antibiotics of vertebrates“, *J. Leukoc. Biol.* **1995**, *58*, 128–136.
- [112] R. E. W. Hancock, „Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials“, *Lancet Infectious Diseases* **2001**, *1*, 156–164.
- [113] K. A. Brogden, „Antimicrobial Peptides: Pore Formers of Metabolic Inhibitors in Bacteria?“, *Nature Reviews Microbiology* **2005**, *3*, 239–250.

- [114] A. Zemella, L. Thoring, C. Hoffmeister, S. Kubick, „Cell-Free Protein Synthesis: Pros and Cons of Prokaryotic and Eukaryotic Systems“, *ChemBioChem* **2015**, 16, 2420–2431.
- [115] F. Katzen, G. Chang, W. Kudlicki, „The past, present and future of cell-free protein synthesis“, *Trends Biotechnol.* **2005**, 23, 150–6.
- [116] F. U. Hartl, A. Bracher, M. Hayer-Hartl, „Molecular chaperones in protein folding and proteostasis“, *Nature* **2011**, 475, 324–332.
- [117] U. Bandarage, J. Simpson, R. Smith, R. Weavers, „Conformational polymorphism and thermorearrangement of 2,2'-bis-(N,N-dimethylthiocarbamate)-1,1'-binaphthalene – A facile synthesis of 1,1'-binaphthalene-2,2'-dithiol“, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3463–3472.
- [118] D. Fabbri, G. Delogu, O. De Lucchi, „Preparation of enantiomerically pure 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol and 1,1'-binaphthalene-2,2'-dithiol“, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1748–1750.
- [119] A. Nishiguchi, K. Maeda, S. Miki, „Sulfonyl chloride formation from thiol derivatives by N-chlorosuccinimide mediated oxidation“, *Synthesis* **2006**, 24, 4131–4134.
- [120] B. Radziszewski, „Ueber die Constitution des Lophins und verwandter Verbindungen“, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1493–1496.
- [121] B. Radziszewski, „Ueber Glyoxalin und seine Homologe“, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 2706–2708.
- [122] S. Bräse, J. Bülle, A. Hüttermann, *Organische und bioorganische Chemie: Das Basiswissen für Master- und Diplomprüfungen*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [123] M. Kosugi, K. Fugami, „A historical note of the Stille reaction“, *J. Org. Chem.* **2002**, 653, 50–53.
- [124] S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, „Stille Coupling Made Easier - The Synergic Effect of Copper(I) Salts and the Fluoride Ion“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132–1136.
- [125] E. Negishi, „A genealogy of Pd-catalyzed cross-coupling“, *J. Orgmet. Chem.* **2002**, 653, 34–40.
- [126] V. B. Phapale, D. J. Cárdenas, „Nickel-catalysed Negishi cross-coupling reactions: scope and mechanisms“, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1598–1607.
- [127] M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, „Domino-Eisen-Katalyse: direkte Aryl-Alkyl-Kreuzkupplung“, *Angew. Chem* **2009**, 121, 616–620.
- [128] M. Czaplik, M. Mayer, S. Grupe, A. Jacobi von Wangelin, „On direct iron-catalyzed cross-coupling reactions“, *Pure Appl. Chem.* **2010**, 82, 1545–1553.

- [129] M. E. Mowery, P. DeShong, „Cross–Coupling Reactions of Hypervalent Siloxane Derivatives: An Alternative to Stille and Suzuki Couplings“, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1684–1688.
- [130] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, „Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1521–3773.
- [131] N. Momiyama, H. Okamoto, M. Shimizu, M. Terada, „Synthetic Method for 2,2'-Disubstituted Fluorinated Binaphthyl Derivatives and Application as Chiral Source in Design of Chiral Mono–Phosphoric Acid Catalyst“, *Chirality* **2015**, *27*, 464–475.
- [132] N. Momiyama, H. Okamoto, J. Kikuchi, T. Korenaga, M. Terada, „Perfluorinated Aryls in the Design of Chiral Brønsted Acid Catalysts: Catalysis of Enantioselective [4+ 2] Cycloadditions and Ene Reactions of Imines with Alkenes by Chiral Mono–Phosphoric Acids with Perfluoroaryls“, *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 1198–1204.

8.2 Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
AMP	Antimikrobielles Peptid
BINBAM	BINOL-Bis(sulfonyl)imid
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
BP	BINOL-Phosphate
<i>B. subtilis</i>	Bacillus subtilis
Bu	Butyl
Cys	Cystein
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIPA	Diisopropylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>engl.</i> : deoxyribonucleic acid)
<i>E. coli</i>	Escherichia coli
EDTA	Ethylendiamintetraethansäure
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (<i>engl.</i> : enantiomeric excess)
<i>engl.</i>	englisch
ent	Enantiomer
eq.	Äquivalente (<i>engl.</i> : equivalents)
Et	Ethyl
GSH	Glutathion (γ -L-Glutamyl-L-cysteinylglycin)
GSSG	Glutathiondisulfid
h	Stunde
HB(Pin)	Pinakolboran
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>engl.</i> : high performance liquid chromatography)
IL	Ionische Flüssigkeit (<i>engl.</i> : ionic liquid)
INT-Assay	Iodnitrotetrazoliumpurple-Assay
<i>i</i> Prop	iso-Propyl
k. P.	keine Produktbildung
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel

LTMP	Lithiumtetramethylpiperidid
MD	Molekulardynamik (<i>engl.</i> : Molecular dynamics)
Me	Methyl
min	Minute
MRSA	methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie
M _w	Molekülmasse
n. b.	nicht bestimmt
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
OAc	Acetat
Ph	Phenyl
ppm	<i>engl.</i> : parts per million
rac	Racemat, racemisch
R _f	Retentionsfaktor
RNA	Ribonukleinsäure (<i>engl.</i> : ribonucleic acid)
RT	Raumtemperatur
t	Tonne
^t Bu	<i>tert.</i> -Butyl
TEB	Triethylboran
Temp.	Temperatur
THF	Tetrahydrofuran
TIPB	Triisoproylborat
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin
TMP	Tetramethylpiperidid
TRIP	(<i>R</i>)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat
δ	chemische Verschiebung (in ppm)
λ	Wellenlänge (in nm)
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl (in cm ⁻¹)
t _R	Retentionszeit (in min)

8.3 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Professor Dr. Ralf Giernoth betreut worden.

Köln, 22.02.2016

Andrea Kuchenbuch

Bereits erfolgte Teilpublikationen dieser Arbeit

P. Heimer, A. A. Tietze, M. Böhm, R. Giernoth, A. Kuchenbuch, A. Stark, E. Leipold, S. H. Heinemann, C. Kandt, D. Imhof, „*Application of Room-Temperature Aprotic and Protic Ionic Liquids for Oxidative Folding of Cysteine-Rich Peptides*“, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 2754–2765.

8.4 Zusammenfassung im Sinne der Promotionsordnung

Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Beiträge zur Derivatisierung des Katalysators (*R*)-BINBAM und der Synthese und Anwendung aminosäurebasierter ionischer Flüssigkeiten geleistet. Der Fokus lag auf möglichst nachhaltigen Synthesewegen, sodass die Herstellung der Katalysatorderivate und ionischen Flüssigkeiten in Zukunft auch für die industrielle Nutzung sinnvoll wird. Es wurde versucht, verschiedene Substituenten in 3,3'-Position des BINBAM-Katalysatorgerüst einzuführen, um den sterischen Anspruch und die Acidität des Katalysators zu beeinflussen. Desweiteren wurden chirale ionische Flüssigkeiten ausgehend von natürlich vorkommenden (*S*)-Aminosäuren in guten Ausbeuten und Reinheiten synthetisiert. Eine Auswahl dieser ionischen Flüssigkeiten wurde im Rahmen dieser Arbeit bereits in der oxidativen Faltung von nativen Conopeptiden getestet. Conopeptide sind aufgrund ihrer sehr spezifischen Bioaktivität für die Arzneimittelforschung interessant, deshalb besteht ein hohes Interesse an einer unkomplizierten Laborsynthese.

Abstract

This work makes a contribution to the derivatisation of the catalyst (*R*)-BINBAM and the synthesis and application of amino acid based ionic liquids. The focus is on sustainable synthetic routes in such a way that the catalyst derivatives and the ionic liquids are value-creating for the future in chemical industry. The introduction of different 3,3'-substituents to the BINBAM-catalyst has been attempted. The aim was to increase the steric demand and acidity of the catalyst. Furthermore, chiral ionic liquids have been synthesised in good yields and purities. The synthesis of chiral ionic liquids starts for natural (*S*)-amino acids. Several of the reported chiral ionic liquids have already been tested in the oxidative folding of native conopeptides. Conopeptides are interesting pharmaceutical targets because of their very specific bioactivity, so there is a high interest in a straightforward laboratory synthesis.

8.5 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Andrea Kuchenbuch
Anschrift	Kunstfeldstraße 4 51377 Leverkusen
Geburtsdatum, -ort	13.10.1986, Siegburg
Nationalität	deutsch
Staatsangehörigkeit	ledig

Schulbildung

08/1997–06/2006	Gymnasium zum Altenforst, Troisdorf
26/06/2006	Allgemeine Hochschulreife

Akademische Laufbahn

06/2006–04/2007	Lehramtsstudium (Biologie und Chemie), Universität zu Köln
04/2007–01/2012	Diplomstudium Chemie, Universität zu Köln
05/2009	Diplomchemikervorprüfung
05/2011	Diplomchemikerhauptprüfung
06/2011–01/2012	Diplomarbeit: „Untersuchungen zur Synthese von 3,3'-substituierten BINBAM-Derivaten“ im Arbeitskreis von Prof. Dr. Ralf Giernoth. Studienabschluss: Diplom-Chemikerin

Promotion

05/2012–05/2015	Promotionsstudium im Arbeitskreis Prof. Dr. Ralf Giernoth und Mitglied der Graduiertenschule „SusChemSys“, Universität zu Köln Dissertation: „Beiträge zur nachhaltigen Synthese und Anwendung von BINBAM-Derivaten und aminosäurebasierten ionischen Flüssigkeiten“
14.04.2016	Disputation