

**Entwicklung und Evaluierung einer Methode zur
Immobilisierung von Organokatalysatoren
auf der Basis einer
kupferkatalysierten [3+2]-Cycloaddition**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. rer. nat.

an der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg



vorgelegt von

Ina Mager

aus

Dresden

Regensburg 2010

Die Arbeit wurde angeleitet von: Dr. Kirsten Zeitler

Promotionsgesuch eingereicht am: 11.02.2010

Promotionskolloquium am: 19.03.2010

Prüfungsausschuss:	Vorsitz:	Prof. A. Wagenknecht
	1. Gutachter:	Prof. O. Reiser
	2. Gutachter:	Prof. B. König
	3. Prüfer:	Prof. A. Buschauer

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Dr. Kirsten Zeitler in der Zeit von Dezember 2005 bis Februar 2010 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität Regensburg angefertigt.

Dr. Kirsten Zeitler möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas, die anregenden Diskussionen und ihre stete Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit danken.

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

A	<u>Einleitung</u>	1
B	<u>Hauptteil</u>	24
1	<u>Trägerauswahl - Poly(ethylenglykol)-monomethylether</u>	24
2	<u>Linkerauswahl - Der Triazollinker</u>	25
3	<u>Organokatalysatoren und Immobilisierung</u>	28
4	<u>Heterazoliumsalze - Carben-Vorläufer</u>	28
4.1	Immobilisierung der Heterazoliumsalze - Bekannte Ergebnisse	39
4.2	Immobilisierung der Heterazoliumsalze - Eigene Ergebnisse	43
4.2.1	Synthese der immobilisierten Heterazoliumsalze	43
4.2.2	Katalysen mit den immobilisierten Heterazoliumsalzen	45
4.2.2.1	Thiazolium- und Triazoliumsalze in der intramolekularen Stetter-Reaktion	45
4.2.2.2	Thiazoliumsalze in der intermolekularen Stetter Reaktion	50
4.2.2.3	Imidazoliumsalze in der Redoxveresterung	51
4.2.3	Recycling der Heterazolium-Präkatalysatoren	54
5	<u>Sekundäre Amine</u>	58
5.1	Diarylprolinoether	59
5.1.1	Reaktionsvielfalt des Diphenylprolinolsilylethers	61
5.1.1.1	Einstufige Reaktionen	61
5.1.1.2	Tandem- und Dominoreaktionen	63
5.1.2	Immobilisierte Diphenylprolinoether - Bekannte Ergebnisse	67
5.1.3	Immobilisierte Diphenylprolinoether - Eigene Ergebnisse	73
5.1.3.1	Synthese des immobilisierten Diphenylprolinolsilylethers	73
5.1.3.2	Leistungsfähigkeit des immobilisierten Diphenylprolinoethers	80
5.2	Imidazolidinone als Organokatalysatoren	92
5.2.1	Immobilisierung des MacMillan-Katalysators - Bekannte Ergebnisse	97
5.2.2	Immobilisierung des MacMillan-Katalysators - Eigene Ergebnisse	102
5.2.2.1	Synthese des immobilisierten MacMillan-Katalysators	102
5.2.2.2	Leistungsfähigkeit des immobilisierten MacMillan-Katalysators	105
5.2.2.2.1	Michael-Addition-Acetalisierungs-Kaskade nach Rüping	105
5.2.2.2.2	Diels-Alder-Reaktion nach MacMillan	106

C	<u>Experimenteller Teil</u>	109
1	<u>Allgemeines</u>	109
2	<u>Immobilisierte Heterazoliumsalze</u>	111
2.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	111
2.2	Synthese der Katalysatoren	113
2.2.1	Propargyl-substituierte Heterazolium-Derivate	113
2.2.2	<i>N</i> -Benzyl-Triazol-Heterazolium-Katalysatoren	114
2.2.3	Immobilisierte MeOPEG-gebundene Heterazolium-Katalysatoren	115
2.3	Katalysen mit den Heterazoliumsalzen	118
2.3.1	Substrate für die Stetterreaktion	118
2.3.2	Stetter-Produkte	121
2.3.3	Produkte der organokatalytischen Redoxveresterung	125
3	<u>Sekundäre Amine</u>	129
3.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	129
3.2	Immobilisierung der Diphenylprolinolether	130
3.2.1	Synthese des Trimethylsilyl-geschützten Katalysators (M-Jø-TMS)	130
3.2.2	Synthese des Methyl-geschützten Katalysators (M-Jø-OMe)	144
3.2.3	Produkte der Michael-Addition	147
3.3	Immobilisierung des MacMillan-Katalysators	154
3.3.1	Synthese des immobilisierten Imidazolidinons	154
3.3.2	Katalysen mit dem gebundenen MacMillan-Katalysator	161
D	<u>Zusammenfassung</u>	163
E	<u>Literaturverzeichnis</u>	170

Abkürzungsverzeichnis

abs	absolut	HPLC	high pressure liquid chroma-
ar	aromatisch		tography
bmim	1-Butyl-3-methylimidazolium	HRMS	high resolution mass spectra
Bn	Benzyl	IMes	1,3-Dimesityl-imidazolium-
Bu	Butyl		chlorid
Cbz	Benzyloxycarbonyl	IR	Infrarotspektroskopie
CuAAC	Copper catalyzed azide amine	JJ	Janda Jel
	cycloaddtion	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
Cy	Cyclohexan	LUMO	lowest unoccupied molecule
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan		orbital
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-	MCF	mesocellular foam
	7-en	Me	Methyl
DC	Dünnschichtchromatographie	MeOPEG	Poly(ethylenglykol)-
DEAD	Diethyl-azodicarboxylat		monomethylether
DIPEA	Diisopropylethylamin	Mes	Mesityl
DMAP	Dimethylaminopyridin	MS	Massenspektroskopie
DMF	Dimethylformamid	NADH	reduziertes Nicotinamid-
DMSO	Dimethylsulfoxid		Adenine-Dinucleotide
DNBA	2,4-Dinitrobenzoesäure	NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben
dr	diastereomeric ratio	NMR	nuclear magnetic resonance
ee	enantiomeric excess	PE	Petrolether
EE	Ethylacetat	PEG	Polyethylenglykol
EI	electron impact	Ph	Phenyl
eq	equivalent	R	beliebiger Rest
ES	electrospray	PS	Polystyrol
Et	Ethyl	PtBS	Poly-(4- <i>tert</i> -Butylstyrol)
GC	Gaschromatographie	Py	Pyridinyl
HMPA	Hexamethylphosphoramid	quant.	quantitativ
HOMO	highest occupied molecule	Rac	Racemat
	orbital		

Abkürzungsverzeichnis

ROMP	ring-opening metathesis polymerization
RT	Raumtemperatur
SOMO	single occupied molecule orbital
TBTA	Tris((1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol- 4-yl)methyl)amin
TEA	Triethylamin
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperi- dinyloxy Radikal
<i>tert</i>	tertiär
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TON	turnover number
Ts	Tosylat
TSA	Toluolsulfonsäure

A Einleitung

Green Chemistry

Qualitätswein jetzt auch aus Norddeutschland? Erste Forschungsversuche im Potsdamer Land wurden vom angesehenen Weinkritiker Stuart Pigott mit gut bewertet. Dies ist wohl neben Polkappenschmelzen, Gletscherrückgängen, zunehmenden Wetterextremen, ersten Schäden an Ökosystemen etc., eine der wenigen guten Nachrichten, die der Klimawandel mit sich bringt. Dass der Erhalt der natürlichen Lebensgrundlagen des Menschen große Anstrengungen und ein großes Ausmaß an internationaler Zusammenarbeit erfordern würde, machte die erste Umweltkonferenz der Vereinten Nationen 1972 in Stockholm deutlich. 15 Jahre später veröffentlichte die Weltkommission für Umwelt und Entwicklung den so genannten Brundtland-Bericht^a, der für seine Definition „Nachhaltige Entwicklung“ bekannt ist. Der Begriff Nachhaltigkeit stammt im Ursprung aus der Forstwirtschaft, er definiert das Gleichgewicht zwischen Holzeinschlag einerseits und Wiederaufforstung andererseits und dem damit verbundenen Erhalt der Grundsatzsubstanz. Im Brundtland-Bericht wird Nachhaltigkeit folgendermaßen definiert: „Dauerhafte Entwicklung ist Entwicklung, die die Bedürfnisse der Gegenwart befriedigt, ohne zu riskieren, dass künftige Generationen ihre eigenen Bedürfnisse nicht befriedigen können.“^[1]

Die Probleme resultieren aus der stetig anwachsenden Weltbevölkerung, die sich in den letzten 60 Jahren fast um das Dreifache von 2.5 Mrd. Menschen 1950 auf 6.8 Mrd. 2009 erhöht hat. Diese zunehmende Bevölkerungsdichte ist verbunden mit einer steigenden Nachfrage nach Konsumgütern und daraus resultierend mit einer vermehrten Abfallproduktion, sowie über lange Sicht gesehen mit einer Erschöpfung der natürlichen Ressourcen. Im 1992 einberufenen Erdgipfel der Vereinten Nationen (UNCED) in Rio de Janeiro, an dem 178 Staaten teilnahmen, sollten nun, die im Brundtland-Bericht verfassten Klauseln in internationales Handeln umgesetzt werden. Die hieraus hervorgegangene Agenda 21 ist ein Maßnahmenpaket,^b welches sich in die Bereiche „Soziale und wirtschaftliche Dimensionen“, „Erhaltung und Bewirtschaftung der Ressourcen für die Entwicklung“, „Stärkung der Rolle wichtiger Gruppen“ und „Möglichkeiten der Umsetzung“ einteilt. Die Rio-Deklaration enthält 27 Grundsätze, in der das Leitbild „Sustainable Development“ als eine Art „Umweltkodex“^[1] im Mittelpunkt steht.^[2] Diese Konferenz in Rio gilt zwar als Meilenstein in der globalen Umwelt-

^a Namensgeberin war die damalige Ministerpräsidentin Norwegens Gro Harlem Brundtland.

^b http://www.un.org/Depts/german/conf/fs_konferenzen.html, <http://www.nachhaltigkeit.info>

A Einleitung

und Entwicklungspolitik, aber bei der Umsetzung der Maßnahmen und Projekte gab es große Defizite, hauptsächlich finanziell begründet, die zur Einberufung des Weltgipfels für nachhaltige Entwicklung 2002 in Johannesburg führten. Auf dieser Tagung sollten zum ersten Mal quantifizierbare Ziele vorgegeben werden, die zur erfolgreichen Umsetzung der Agenda 21 beitragen. Eines der sogenannten Millenniumsziele lautet: „ Bis zum Jahr 2020 soll eine Minimierung der gesundheits- und umweltschädlichen Auswirkungen bei der Produktion und dem Gebrauch von Chemikalien erreicht werden.“

In den Anfängen der chemischen Industrie etwa um 1850 ging es den Chemikern noch darum die Versorgung mit Grundchemikalien sicher zu stellen und erste Entwicklungen hinsichtlich Verbesserung der Lebensqualität z.B. synthetische Farben (1856 Mauvein), erste Arzneimittel (1874 Acetylsalicylsäure), synthetische Düngemittel (1857 Kalisalze) oder Polymere (1869 Celluloid) auf den Markt zu bringen. Dabei war das damalige Wissen über die Wirkung von Chemikalien unzureichend, um deren Einfluss auf Umwelt und Gesundheit einschätzen zu können. Chemische Verfahren waren ineffizient, Prozesse verliefen unter geringer Atomökonomie, wobei folglich große Mengen an Abfall produziert wurden. Dieser Abfall wurde oft ohne Behandlung entsorgt und so kam es z.B. zwischen 1950 und 1970 zu verheerenden Feuern auf dem Cuyahoga River in Ohio, die auch auf das Festland übergriffen und große Schäden anrichteten. Dieses und eine Anzahl weiterer Unglücke z.B. in Seveso 1976 und in Bophal 1984 verhalfen zu dem negativ behafteten Image in der Bevölkerung.^[3] Sie gilt als gefährlich, umweltverschmutzend und ungesund. Doch im Gegenteil, die Chemie ist aus unserem Leben nicht mehr wegzudenken, ohne Arzneimittel, Insektizide, Farbstoffe, Polymere, Kosmetika, Fasern etc. wäre ein Lebensstandard, den heute jeder als selbstverständlich erachtet, nicht denkbar. Im Sinne nachhaltiger Entwicklung ist es demzufolge nicht chemische Prozesse zu vermeiden, sondern das chemische Potential geschickt einzusetzen, um umweltfreundliche, „grüne“ Methoden und Produkte zu evaluieren. Ein Beispiel soll die daraus hervorgehende notwendige Veränderung in der Denkweise der Forscher verdeutlichen. Seit den Erfolgen mit Penicillin in den 40iger Jahren stieg einerseits die Zahl der unterschiedlichen, antibiotischen Wirkstoffe als auch andererseits deren eingesetzte Menge. Heute zählen Antibiotika zu den weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Sie fallen nicht unter das Chemikaliengesetz, sondern naturgemäß unter das Arzneimittelgesetz.^[4] Letzteres regelt erst seit 1998 eine Überprüfung der Auswirkungen auf die Umwelt. Da Antibiotika eingesetzt werden, um Mikroorganismen im Körper abzutöten, sind unerwünschte Effekte auf Boden- oder Wasserorganismen beim Eintrag in die Umwelt nicht auszuschließen.

A Einleitung

Während es früher nur wichtig war ein Antibiotikum mit entsprechender Wirkung zu finden, haben sich die Anforderungen für deren Entwicklung deutlich geändert. Die Wirkstoffe sollen möglichst schon im Körper, aber spätestens in der Kläranlage, zu unwirksamen Metaboliten abgebaut werden. Synthetisch gesehen müssen Strukturelemente eingebaut werden, die leicht von Enzymen oder den Mikroorganismen in der Kläranlage gespalten werden und damit der Stoff deaktiviert wird.

Mit besonderem Augenmerk auf umweltfreundliche Synthesen, die weitestgehend gefährliche Stoffe vermeiden, die Abfallproduktion minimieren und erneuerbare Ressourcen für Ausgangsmaterialien verwenden, forscht man besonders intensiv seit dem letzten Jahrzehnt unter der Bezeichnung „Green Chemistry“.^[5] Sie ist nicht zuletzt das Werkzeug, um im chemischen Sinne das übergeordnete Ziel „Nachhaltigkeit“ zu erreichen. Anastas und Warner fassen die Kriterien für „Green Chemistry“ in zwölf Prinzipien zusammen, anhand derer Methoden und Prozesse hinsichtlich ihrer Nachhaltigkeit bewertet werden können.

The Twelve Principles of Green Chemistry

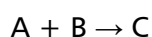
1. It's better to prevent waste than to treat or clean up waste after it is formed.
2. Synthetic methods should be designed to maximize the incorporation of all materials used in the process into the final product.
3. Wherever practicable, synthetic methodologies should be designed to use and generate substances that possess little or no toxicity to human health and the environment.
4. Chemical products should be designed to preserve efficacy of function while reducing toxicity.
5. The use of auxiliary substances should be made unnecessary whenever possible and innocuous when used.
6. Energy requirements should be recognized for their environmental and economic impacts and should be minimized. Synthetic methods should be conducted to ambient temperature and pressure.
7. A raw material or feedstock should be renewable rather than depleting whenever technically and economically practicable.
8. Unnecessary derivatization should be avoided whenever possible.
9. Catalytic reagents are superior to stoichiometric reagents.
10. Chemical products should be designed so that at the end of their function they do not persist in the environment, and break down into innocuous degradation products.
11. Analytical methodologies need to be further developed to allow for real-time, in process monitoring and control prior to the formation of hazardous substances.
12. Substances and the form of a substance used in a chemical process should be chosen so as to minimize the potential for chemical accidents, including releases, explosions and fires.

A Einleitung

Poliakoff formulierte eine geschickte, komprimierte Darstellung der Prinzipien mit Hilfe einer Gedächtnisstütze, in der jeder Anfangsbuchstabe des Wortes „Productively“ einem Grundsatz entspricht (siehe Kasten).^[6] Prozessverläufe und Reaktionen können mit Hilfe dieses Konzepts aber nur subjektiv miteinander verglichen werden, daraus resultierend wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl messbarer Kenngrößen definiert.^[7-10] Sie sollen Prozesse anhand von Zahlenwerten vergleichbar machen. Unter den verschiedenen Parametern wie mass intensity, mass productivity, reaction mass efficiency, carbon efficiency, stoichiometric factor etc. haben sich als Standardgrößen weitestgehend atom economy (Atomökonomie, Gl. 1)^[11] und Sheldon factor (Sheldon Faktor, Gl. 2)^[12, 13] durchgesetzt.

P	Prevent wastes
R	Renewable materials
O	Omit derivatization steps
D	Degradable chemical products
U	Use safe synthetic methods
C	Catalytic reagents
T	Temperature, pressure ambient
I	In-process monitoring
V	Very few auxiliary substances
E	E-factor, maximize feed in product
L	Low toxicity of chemical products
Y	Yes, it's safe

Um Reaktionen im Sinne der Umwelt zu entwickeln, ist es Aufgabe der Chemiker nicht nur nach höchsten Ausbeuten und Selektivitäten zu streben, sondern wichtiger ist es dabei auch die Konzepte von „Green Chemistry“ zu verinnerlichen und in den Denkweisen zu festigen. Auf dem Weg zu 100 % Ausbeute, sollte heute auch Atomökonomie eine wichtige Rolle spielen. Diese von Trost eingeführte Kenngröße gibt an wie viele Atome der Edukte tatsächlich im Produkt verwertet werden.^c



$$\text{Atomökonomie} = \frac{\text{MW (C)}}{\text{MW (A) + MW (B)}} \times 100 \% \quad \text{Gl. 1}$$

^c Zusätzliche Reagenzien und die Stöchiometrie einer Reaktion werden dabei nicht betrachtet.

A Einleitung

Eines der Hauptprobleme in der Feinchemikaliensynthese ist der, im Unterschied zur Herstellung von Grundchemikalien, noch stark verbreitete Einsatz von stöchiometrischen Verfahren und die damit verbundene deutlich größere Produktion von Abfall. Bereits das erste Prinzip von „Green Chemistry“ besagt, „es ist besser Abfall zu vermeiden, als aufwendig aufzubereiten und zu entsorgen“. Sheldon führte als messbare Größe zum Vergleich einzelner Prozesse hinsichtlich Abfallproduktion den E-Faktor (= environmental factor) ein. Er setzt die Gesamtmenge an anfallendem Abfall in kg mit der Menge des gewonnenen Produktes in kg ins Verhältnis.

$$\text{E Faktor} = \frac{\text{Abfall [kg]}}{\text{Produkt [kg]}} \quad \text{Gl. 2}$$

Während im Bereich der Grundchemikalien E-Faktoren von 1-5 erreicht werden, steigern sich die Werte für Feinchemikaliensynthesen auf 5-50 und im Besonderen bei der Pharmakaproduktion auf 20-100.^[13] Ein Wert von 100 entspricht also der Entstehung von 100 kg Abfall pro 1 kg gewünschtes Produkt.

Aufgabenstellung

Während heute nahezu alle großindustriellen Prozesse hocheffizient durchgeführt werden, finden katalytische Methoden, die durch den Einsatz aktiver und selektiver Katalysatoren einen enormen Beitrag zur Verbesserung der Ökoeffizienz leisten können, für die Darstellung von pharmazeutischen Produkten und Feinchemikalien aus den Bereichen der Aroma- und Duftstoffindustrie noch deutlich geringere Anwendung. Aber speziell für deren enantiomerenreine Synthese spielt die Umweltfreundlichkeit der angewandten Prozesse eine immer wichtigere Rolle. Enantioselektive, katalytische Methoden gewinnen im Vergleich zur noch häufig verwendeten Racemattrennung durch Kristallisation oder HPLC-Auftrennung zunehmend an Bedeutung. Im Unterschied zur großtechnisch etablierten heterogenen Katalyse spielen für die Synthese von Fein- und Spezialchemikalien homogenkatalysierte Prozesse, nicht zuletzt wegen der möglichen Anpassung der Katalysatoren an die jeweiligen elektronischen und/oder sterischen Erfordernisse, eine immer größere Rolle. Trotz dieser Anpassungsfähigkeit und zahlreicher weiterer Vorteile, wie des besseren Verständnisses der Mechanismen, der homogenen Prozessführung, milder Reaktionsbedingungen etc., schränken die Schwierigkeiten bei der Abtrennung und des Recyclings solcher Katalysatoren deren generelle Anwendbarkeit

stark ein. Eine Lösung für dieses Problem bietet die Immobilisierung homogener Katalysatoren, die Anbindung an einen festen Träger oder lösliche Polymere erlaubt die Abtrennung und Rückgewinnung der Katalysatoren durch einfache Filtration bzw. durch Ausfällen aus der Reaktionslösung oder deren Anwendung in kontinuierlichen Reaktoren. Dabei ist im Idealfall Selektivität und Aktivität denen löslicher Katalysatoren vergleichbar.

Im Rahmen der Doktorarbeit sollte eine Kombination aus metallfreier Organokatalyse und Immobilisierung untersucht werden. Zur Verminderung von Umweltbelastungen und um organokatalytische Reaktionen mit ihren schnell wachsenden Anwendungsmöglichkeiten auch für industrielle Anwendungen etablieren zu können, schien es viel versprechend auf Basis erster erfolgreicher Immobilisierungen eine generelle Methodik zur kovalenten Verankerung von Organokatalysatoren auf polymeren Trägern zu entwickeln. Es sollte daher ein einfacher und gleichzeitig vielseitiger Zugang zur Immobilisierung der unterschiedlichen Katalysatorklassen erarbeitet werden. Die Verwendung einer atomökonomischen, katalytischen Cycloaddition als Verknüpfungsreaktion gewährleistet einerseits eine hohe Stabilität der Verankerung ohne die Bildung zusätzlicher unerwünschter Nebenprodukte und erlaubt zugleich einen flexiblen synthetischen Zugang zur Verknüpfung von Träger und Katalysator nach einem einfachen Baukastenprinzip. Diese Methode sollte zur Untersuchung der Leistungsfähigkeit der immobilisierten- gegenüber den nicht-immobilisierten Katalysatoren und des Recyclings dienen, um aufbauend auf diese Arbeit Systeme entwickeln zu können, die die Anwendung der Organokatalysatoren in industriellem Maßstab ermöglicht.

Immobilisierte Organokatalysatoren

Die unterschiedlichen Strategien zur Immobilisierung von Organokatalysatoren können in drei Gruppen eingeteilt werden. Die größte Gruppe bilden die kovalent an den Träger gebundenen Katalysatoren, deren feste Bindung den Verlust des Katalysators beim Recycling und damit verbundenen Waschvorgängen verhindert. Nachteilig im Vergleich zu nicht-kovalent gebundenen Katalysatoren ist die aufwendigere Synthese, da die ursprünglichen Strukturen für die Anbindung an den Träger meist derivatisiert werden müssen. Wechselwirkungen (ionisch bei Sulfonsäuren und ionischen Flüssigkeiten, elektronisch bei Cyclodextrin), die zur nicht-kovalenten Verknüpfung dienen, müssen zur Vermeidung von Leaching-Problemen in der Aufarbeitung ausreichend stark sein. Zweiphasige Systeme entstehen beispielsweise, wenn der

A Einleitung

Organokatalysator an eine ionische Flüssigkeit gebunden ist, die ihrerseits mit organischen Lösemitteln nicht mischbar ist. Die Reaktion erfolgt dann an der Phasengrenze und die Produktlösung kann einfach abdekantiert werden.

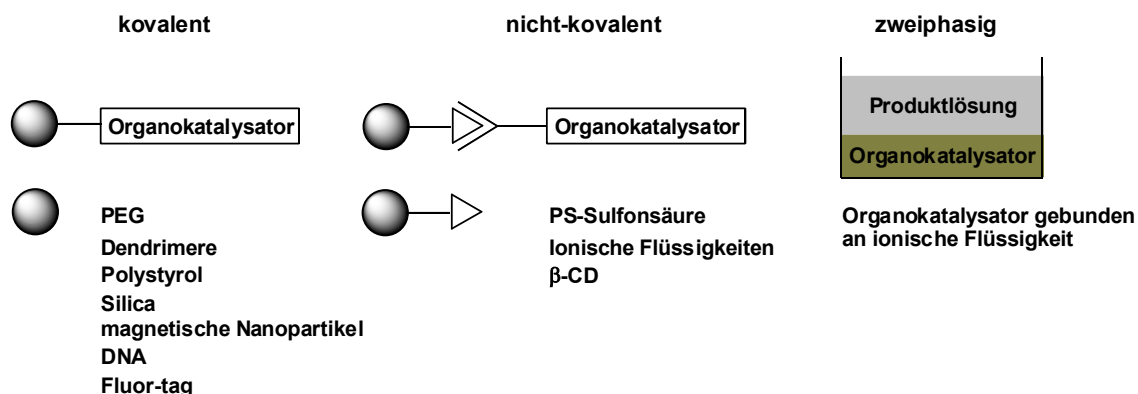


Abbildung 1. Möglichkeiten zur Immobilisierung von Organokatalysatoren.

Repräsentativ für die vielfältigen Möglichkeiten zur Immobilisierung von Organokatalysatoren werden im Anschluss einige interessante Beispiele für die einzelnen Klassen von Organokatalysatoren vorgestellt. Trotz der Vielzahl von Methoden ist der Anteil an immobilisierten Katalysatoren, die hinsichtlich Recycling überzeugen und damit für industrielle Anwendungen attraktiv sind, gering. Die Bereitstellung recycelfähiger Katalysatoren stellt daher eine spannende Herausforderung dar.

Brønsted Säuren und Basen

Zu den ersten immobilisierten Organokatalysatoren im weitesten Sinn gehören die Anionen-Austauscher Harze. Das größte Feld der gebundenen Säure-Katalysatoren bieten die Sulfonsäuren $R-SO_3H$. Sie sind wegen ihrer vielfältigen Einsetzbarkeit in chemischen Reaktionen, wie z.B. Hydrolysen, Dehydrierungen, Epoxidierungen, Veresterungen, Ethersynthese u.a., besonders für die industrielle Anwendung interessant. Die Sulfonsäuren werden gebunden an verschiedene Polystyrolharze (Dowex, Amberlyst)^[14, 15] oder an ein Polyfluorharz (Nafion) eingesetzt,^[16] einige industrielle Prozesse sind in Abbildung 2 gezeigt^[17, 18].

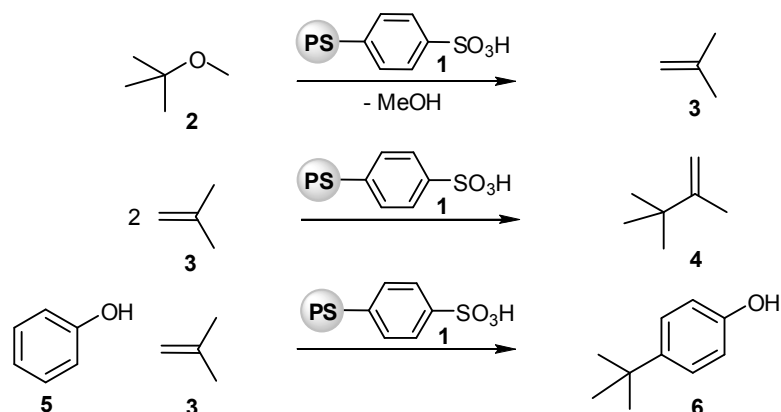


Abbildung 2. Verwendung immobilisierter Sulfonsäuren in industriellen Prozessen.

Bei der Entwicklung dieser gebundenen Sulfonsäuren lag das Hauptaugenmerk nicht unbedingt auf der Recyclfähigkeit der Katalysatoren. Einen höheren Stellenwert hatten die einfachere Aufarbeitung der Reaktionslösung, die bessere Lagerfähigkeit und besonders die Vermeidung der säurebedingten Korrosion von Reaktionsgefäßen.

Wesentlich weniger Anwendungen wurden für die entsprechenden Base-Katalysatoren entwickelt, am häufigsten werden hier quartäre Amine eingesetzt. Neben der Verwendung in Kondensationen oder Entschützungen, stellt die in Abbildung 3 gezeigte Synthese eines α,β -ungesättigten Ketons ein sehr geschicktes Anwendungsbeispiel dar.^[19] Das Gleichgewicht der Bildung des Keto-Aldehyds 9 liegt weit auf der Seite des Acetals, so dass bei einer einfachen Deacetalisierung geringe Ausbeuten resultieren. Ferner entsteht bei der Cyclisierung des Aldehyds 9 durch Aldolreaktion mit sich selbst hauptsächlich Polymer anstelle des gewünschten Produktes 11. Einen Ausweg bietet hier ein Ionenaustauscher-Harz 7, welcher säure- und basehaltige Styrolbeads enthält. Durch die Mischung können unterschiedliche Reaktionen in einer Reaktionslösung katalysiert werden (Säure \rightarrow Deacetalisierung, Base \rightarrow Cyclisierung), ohne dass sich Säure und Base gegenseitig neutralisieren.

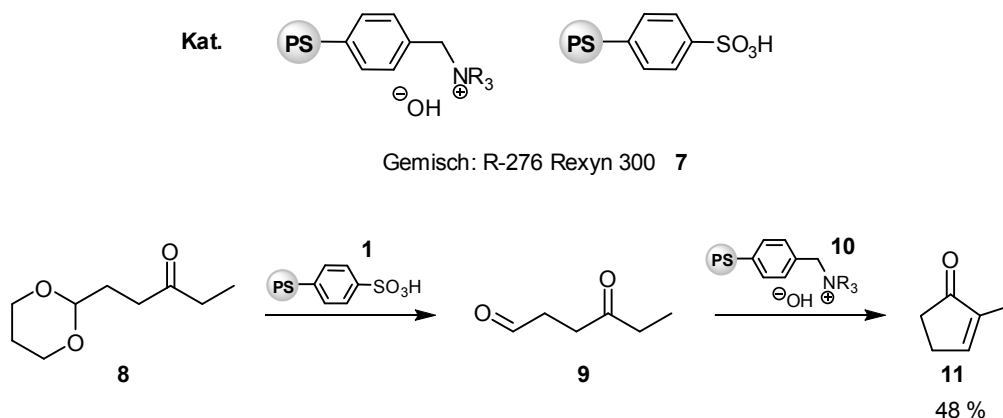


Abbildung 3. Simultane Verwendung von Säure und Base bei der Synthese der α,β -ungesättigten Ketone **11**.

Tertiäre Amine und Phosphine

Unter den organischen Basen sind Amine und Phosphine die wohl bekanntesten Vertreter. Ursprünglich wurden sie in immobilisierter Form als Liganden in Metallkatalysen oder als Scavenger-Reagenzien z.B. für Aldehyde eingesetzt. Klotz veröffentlichte das erste katalytisch eingesetzte, an ein Poly-(ethylenimin) gebundene, DMAP. Bei der Hydrolyse von *p*-Nitrophenylestern in wässriger Lösung erzielten sie sogar höhere Aktivitäten als DMAP selbst.^[20, 21] Nicht selten war es der Fall, dass die Bindung der DMAP-Derivate an Polymere^d einen Aktivitätsverlust verursachte. Die räumlich anspruchsvollen Moleküle können das katalytisch aktive Zentrum soweit abschirmen, dass ein Substratangriff deutlich erschwert wird. Fréchet verglich DMAP gebunden an Polystyrol über unterschiedlich lange Spacergruppen (CH_2 **12**, C_3H_7 **13**). Er konnte für das Derivat **13**, in der das Amin weiter vom Polymer entfernt und damit besser zugänglich ist, eine höhere Aktivität in der Acylierung des Alkohols **14** nachweisen.^[22]

^d Am häufigsten wurde Polystyrol verwendet.

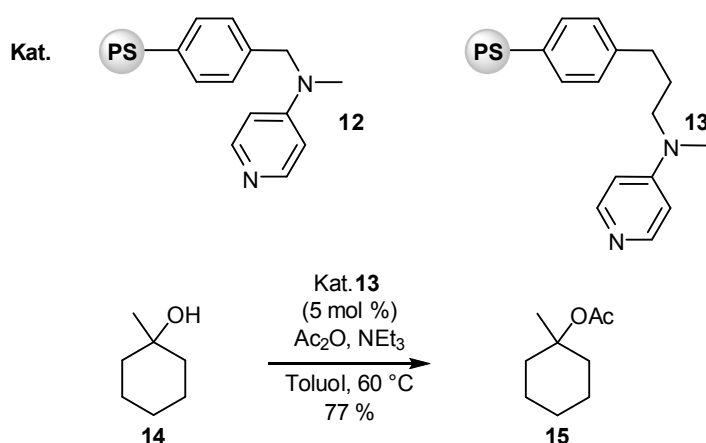


Abbildung 4. O-Acylierung mit Polystyren-gebundenem DMAP.

Der weit verbreitete Einsatz von DMAP in chemischen Reaktionen veranlasste verschiedenste Wissenschaftler gebundene Derivate zu entwickeln. Neben diversen Polystyrolträgern,^[23, 24] gibt es sehr vielversprechende Fortschritte hinsichtlich Recyclfähigkeit und Aktivität für Silica^[25] und magnetische Nanopartikel^[26, 27] als Trägermaterial.

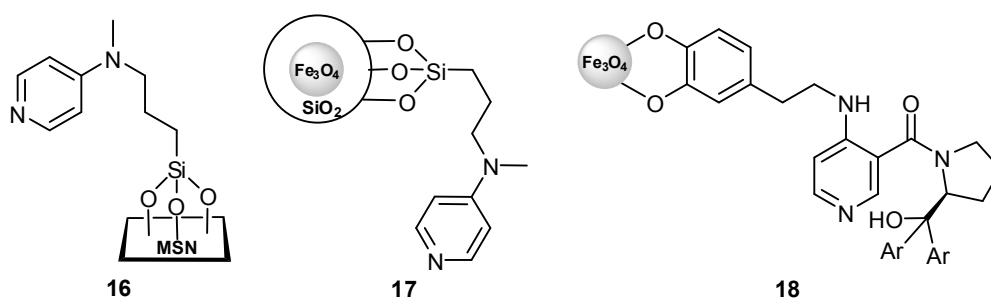


Abbildung 5. Nicht-polymergebundene DMAP-Derivate.

Lin synthetisierte und charakterisierte erfolgreich einen DMAP-Katalysator gebunden an mesoporöses Silica 16. Dieses zeigt gute Aktivitäten in Baylis Hillman Reaktionen, Acylierungen und Silylierungen. Nach Zentrifugieren und Dekantieren ist der Katalysator in weiteren zehn Cyclen ohne Ausbeuteverluste wieder verwendbar. Hinsichtlich Recyclfähigkeit unschlagbar, ist das an magnetische Nanopartikel gebundene Derivat 17 von Connon.^[25] Dieses katalysiert eine Reihe synthetisch wertvoller Reaktionen, wie Acylierung, Boc-Einführung oder Umlagerungen, und zeigt auch nach dreißig Reaktionscyclen keinen Aktivitätsverlust. Des weiteren gelang Connon die Immobilisierung eines chiralen DMAP-Derivates 18 auf magnetische Nanopartikel.^[27] Eingesetzt in der kinetischen Racematspaltung sekundärer Alkohole erreicht es gute bis sehr gute Enantioselektivitäten für den isolierten Alkohols 20. Das Recycling gelingt ebenfalls in über dreißig Cyclen sehr erfolgreich (Abbildung 6).

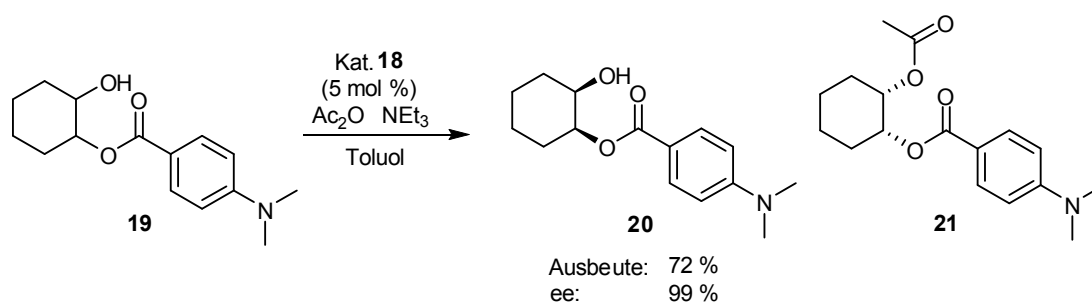


Abbildung 6. Asymmetrische Acylierung mit immobilisiertem, chiraalem DMAP.

Eine alternative Recyclingmethode für einen Palladium-Katalysator, der in Sonogashira- und Suzuki-Kupplungen Anwendung findet, entwickelte Plenio. Hierfür synthetisierte er ein, in unpolaren Medien lösliches, Polystyrol-Derivat PtBS (Poly-(4-*tert*-butylstyrol)) und führt die Reaktion in einem zweiphasigen System durch.^[28] Im Unterschied zu dieser thermisch instabilen Mischung der Phasen nutzt Bergbreiter, der diese Methode auf Organokatalysatoren übertragen hat, ein latentes zweiphasiges System.^[29] Dabei wird eine bei Raumtemperatur homogene Mischung aus Heptan (enthält polymer-gebundenes Dimethylaminopyridin **24** oder Triphenylphosphin) und Ethanol (enthält Edukte) hergestellt. Nach beendeter Reaktion wird die Phasentrennung durch Zugabe von wenig Wasser erzeugt, wodurch sich Katalysator und Produkt leicht voneinander abtrennen lassen. Bei der Polymerisierung des Styrols wurden Methylrot-tragende Einheiten zugesetzt, so dass *via* UV-Vis-Spektroskopie eine vollständige Abtrennung des Katalysators von der polaren Phase bestätigt werden kann. Beide Katalysatoren zeigten in den Testreaktionen nach wenigen initialen Cyclen vergleichbare Ausbeuten wie das ungebundene DMAP. Die Verwendung des Derivates **24** in der Boc-Schätzung des Phenolderivates **22**, lässt ein Recycling in zwanzig Cyclen ohne merklichen Verlust in der Ausbeute zu.

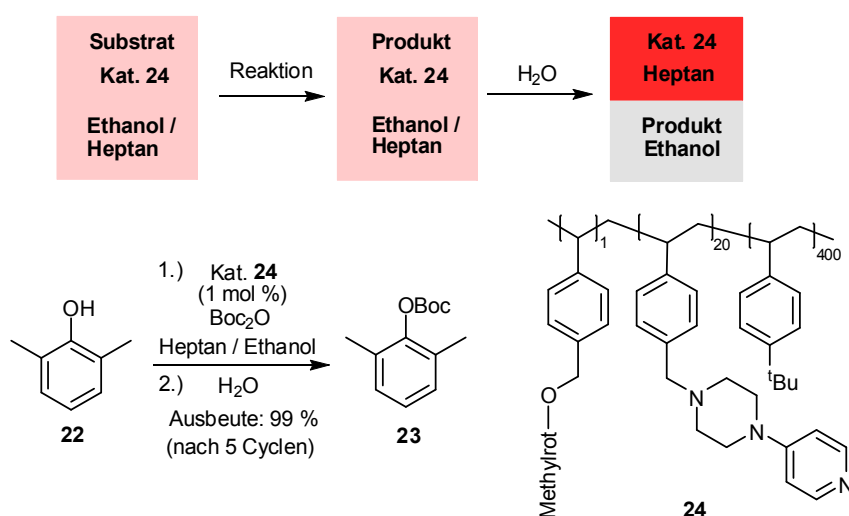


Abbildung 7. Recycling eines DMAP-Katalysators durch Verwendung eines latenten biphasigen Systems.

Einfaches polystyrol-gebundenes Triphenylphosphin ist kommerziell erhältlich und findet häufig Anwendung als Ligand für Metallkomplexe. In seiner Eigenschaft als milde Base kann es aber auch in organokatalytischen Reaktionen eingesetzt werden. Verschiedene Beispiele mit immobilisierten Triphenylphosphinen sind in der Literatur bekannt, unter ihnen sind eine γ -Addition nach Trost mit einfachem Polystyrol-gebundenem Triphenylphosphin **27** und eine aza-Baylis-Hillman-Reaktion mit dem Janda Jel als Trägermaterial **31**. Die Umsetzung des elektronenarmen Alkins **25** mit der Dicarbonylverbindung **26** erfolgt vollständig innerhalb von 20 h, wobei die Reaktionszeit durch Verwendung von Mikrowellen deutlich verkürzt wird (45 min statt 20 h).^[30] Die benötigte Katalysatormenge liegt bei 35 mol % und ist damit relativ hoch. Durch Funktionalisierung des einfachen Polymers mit *p*-Methoxystyrol (= Janda Jel) erhält man einen aktiveren Katalysator, der in der aza-Baylis-Hillman Reaktion mit 10 mol % Ausbeuten von 63-99 % innerhalb von 10-48 h erreicht.^[31] Allgemein wird bei den Triphenylphosphin-Katalysatoren das Recycling durch die Bildung des inaktiven Phosphanoxids begrenzt.

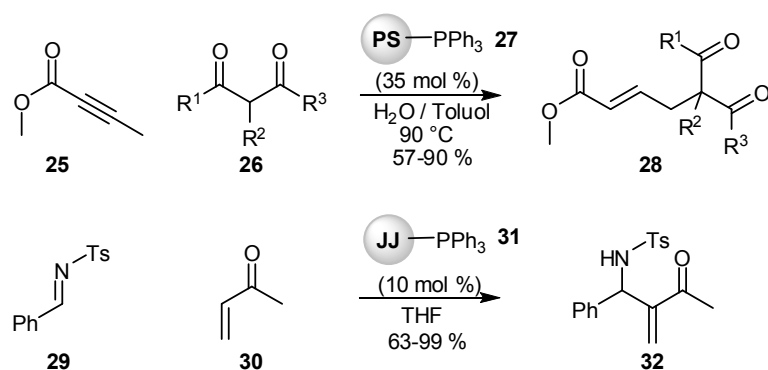


Abbildung 8. Beispiele für die Katalyse mit gebundenem Triphenylphosphin.

Alkylguanidin-, Piperazin-, Formamid- und Phosphoramidderivate wurden ebenfalls, gebunden an Polystyrol, untersucht (Abbildung 9).^[32] Das unlösliche HMPA-Derivat 35 wurde in der Aldolreaktion des Silylethers 37 mit dem Aldehyd 36 getestet. Bei Verwendung von 10 mol % Katalysator wurden mäßige bis gute Ausbeuten sowie Diastereoselektivitäten erreicht. Der hauptsächliche Vorteil dieser Methode ist, im Vergleich zur Handhabung mit löslichem HMPA, der sichere Umgang mit dem Reagenz.

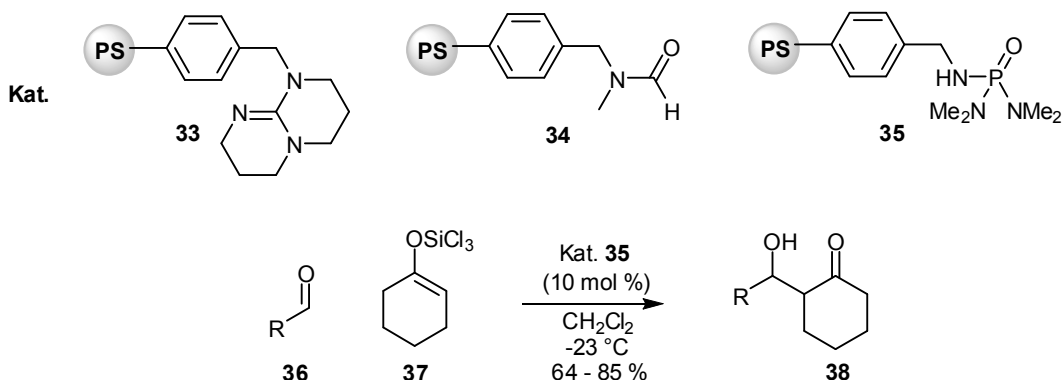


Abbildung 9. Alternative basische Katalysatoren.

Der zunehmende Anspruch an Syntheseverfahren für Feinchemikalien hinsichtlich Wirtschaftlichkeit und Umweltschutz führte zur Untersuchung immobilisierter, chiraler Reagenzien. Eine chinesische Arbeitsgruppe entwickelte 2008 einen nicht-kovalent gebundenen, heterogenen Amin-Katalysator.^[33] Die Bindung zwischen einer Polystyrol-sulfonsäure und einem chiralen Amin erfolgt nach Protonierung-Deprotonierung über ionische Wechselwirkungen (Abbildung 10). Unterschiedlich aufgebaute Polystyrole und diverse Pyrrolidin- sowie Cyclohexyldiamin-Derivate wurden getestet. Die besten Ergebnisse erreichte das Dimethyl-cyclohexan-diamin 39, welches Cyclohexanon mit *p*-Nitrobenzaldehyd zu 97 %

A Einleitung

umsetzt. Dabei wurde eine Diastereoselektivität von 91/9 und eine Enantioselektivität von 97 % ee erhalten. Der Katalysator wurde dreimal mit gleicher Aktivität und Selektivität wieder verwendet. In weiteren zwei Cyclen verlor er an Aktivität, nicht aber an Selektivität. Nach Reaktivierung des Katalysators mit HCl/Dioxan wurde die ursprüngliche Aktivität zurück gewonnen, allerdings ergab sich ein leichter Verlust in der Selektivität (97 % ee → 89 % ee).

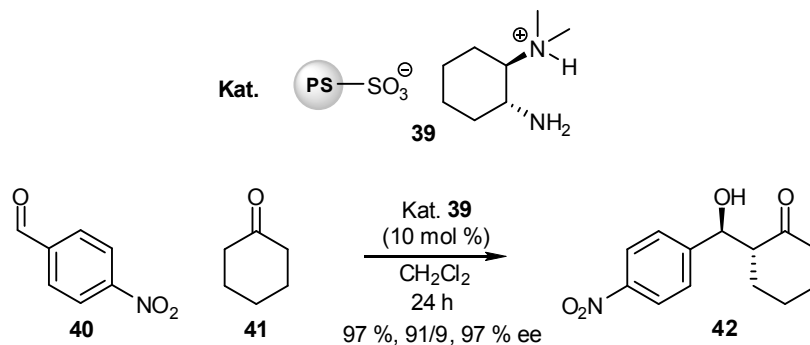


Abbildung 10. Aldolreaktion mit einem nicht-kovalent gebundenen, chiralen Amin.

Den größten Anteil der Untersuchungen zur Immobilisierung von chiralen Aminen nehmen die Cinchona-Alkaloide ein. Das beeindruckendste Ergebnis veröffentlichte Lectka, worin er die Synthese von chiralen β -Lactamen **48** über eine Reihe nacheinander geschaltete, gepackte Säulen beschreibt (Abbildung 11).

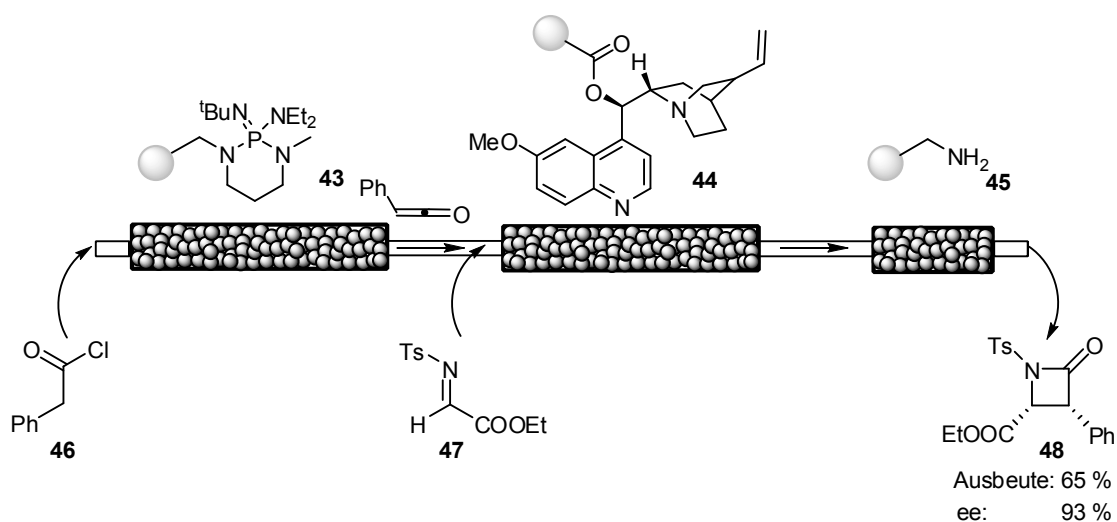


Abbildung 11. Lectka's sequentielle Synthese von β -Lactamen.

Die erste Säule enthält den gebundenen basischen Katalysator **43** zur Bildung des Ketens über Dehalogenierung des Säurechlorids. Das entstandene Keten wird anschließend über eine weitere Säule geleitet, die mit einem immobilisierten Chinin-Derivat **44** gepackt ist.

A Einleitung

Dieses dient der Cycloaddition des Ketens dem elektronenarmen Imin **47** zu chiralen Lactamen. Die Reaktionslösung wird nachfolgend durch eine dritte Säule geleitet, die zum Abfangen der Nebenprodukte gebundenes Benzylamin enthält. Die Reaktion wurde sechzig Mal erfolgreich ohne Austausch des Katalysators in der Säule durchgeführt (1.Cyclus: 65 % Ausbeute und 93 % ee, 60. Cyclus: 62 % Ausbeute und 90 % ee).^[34] Der Einsatz der immobilisierten Cinchona-Alkaloide als chirale Phasentransfer-Katalysatoren ist bisher noch wenig viel versprechend, sie zeigen meist geringe Aktivitäten und Selektivitäten.^[32]

Phasentransfer-Katalysatoren

Neben dem Vorteil der Vereinfachung von Aufarbeitung und Recycling durch Verwendung unlöslicher Träger kann sich die Bildung einer dritten Phase in Phasentransfer-Reaktionen nachteilig auswirken. In diesem Fall nehmen Diffusions- bzw. Massetransportvorgänge zwischen den drei Phasen zusätzlich Einfluss auf den Erfolg der Reaktion. Ein sehr effektives, lösliches Poly-(ethylenglykol)-gebundenes quartäres Ammoniumsalz **49** entwickelte Benaglia.^[35] 1 mol % des Katalysators setzten Pyrrol in 15 min. zu 99 % in das Benzyl-Derivat **53** um. Außerdem wird nach drei Katalysezyklen noch eine Ausbeute von 93 % erreicht. Das entsprechende tetrasubstituierte Analogon **50**^[36] zeigt eine höhere Aktivität in der Benzylierungsreaktion unter gleichen Bedingungen wird eine Ausbeute von 98 % in 5 min erreicht. Nicht nur die gesteigerte Aktivität, sondern auch die höhere Katalysatorbeladung ist ein Vorteil der tetrasubstituierten Spezies. Man benötigt nur noch ein Viertel der Menge des monosubstituierten Amins.

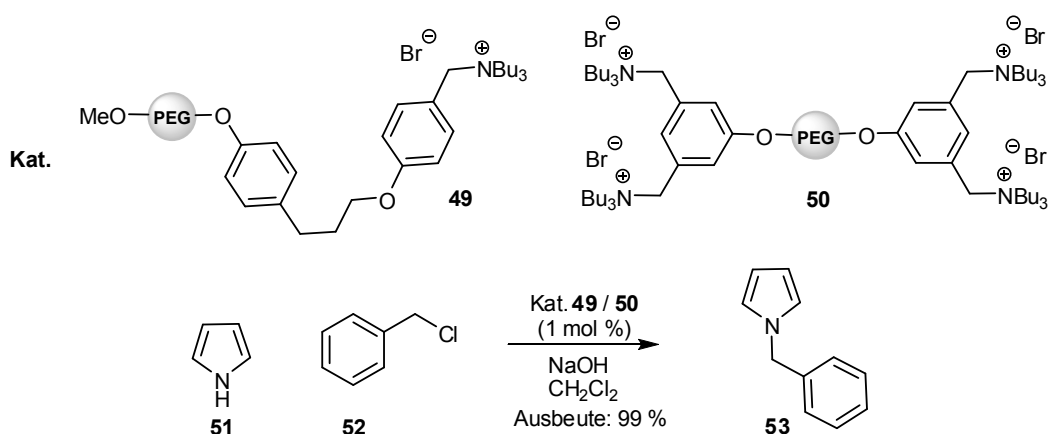


Abbildung 12. PEG-gebundene Phasentransfer-Katalyse.

Oxidations-Katalysatoren

Viele Oxidationsreaktionen weisen einige Minuspunkte auf, darunter sind meist schlechte Löslichkeit der Reagenzien, häufig Verwendung von toxischen Substanzen und Schwierigkeiten in der Abtrennung von Nebenprodukten. Diese Nachteile können durch Immobilisierung der Reagenzien und Entwicklung von metallfreien Methoden umgangen werden. Budarin entwickelte beispielsweise eine metallfreie, aerobe Oxidation mit TEMPO **54**, welches auf nanostrukturiertem Silica gebunden ist.^[37] Selektive Oxidationen von primären und sekundären Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen zählen zu den wichtigsten Transformationen in der Feinchemikaliensynthese. In der oben genannten Variante wird bei 50-60 °C eine Vielzahl verschiedener Alkohole meist nahezu quantitativ^e mit Luft als Cooxidant umgesetzt. In 14 Cyclen konnte kein Aktivitätsverlust des Katalysators und keine Veränderung am Silicamaterial festgestellt werden. Eine weitere sehr geschickte Methode ist die Verwendung von magnetischen Cobalt-Nanopartikeln als Trägermaterial.^[38] Wie schon von Connon für sein DMAP-Derivat **17** gezeigt, erleichtern magnetische Nanopartikel die Abtrennung von der Produktlösung und anschließendes Recycling deutlich. Mit Hilfe eines Magneten fixiert man den Katalysator im Gefäß und kann dann die Reaktionslösung einfach abdekantieren. In der Variante von Reiser werden verschiedene aliphatische und aromatische Alkohole mit Ausbeuten von 77 % bis 96 % gewonnen. Innerhalb von sechs Cyclen konnte eine konstante Aktivität des Katalysators nachgewiesen werden.

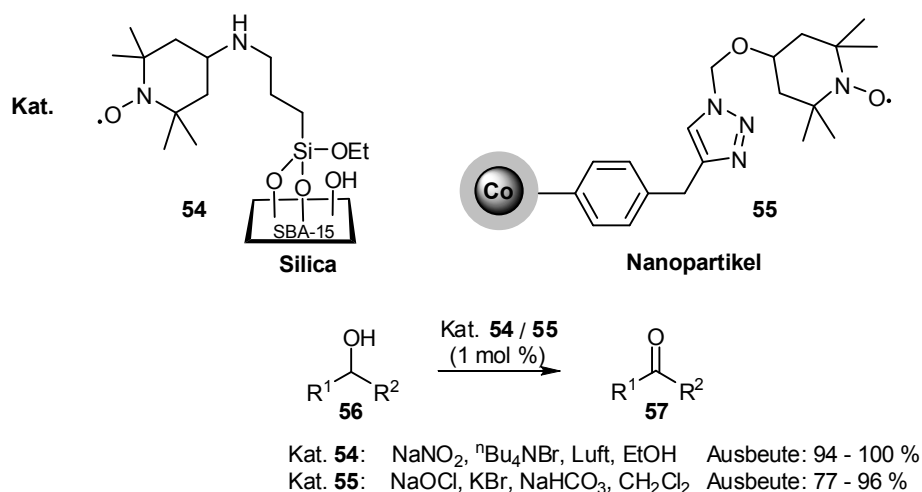


Abbildung 13. Oxidation von Alkoholen mit immobilisiertem TEMPO.

^e Angegeben werden nur GC-Umsätze, keine isolierten Ausbeuten.

A Einleitung

Ketone können mit *meta*-Chlorperbenzoesäure, *p*-Toluolsulfonsäure und Poly-(iodstyrol) **59** oxidativ in α -Stellung funktionalisiert werden (Abbildung 14). Dabei werden mäßige bis gute Ausbeuten (37 % bis 80 %) erreicht, wobei das Iodreagenz für die Umsetzung des Ethylphenylketon nach drei Katalysezyklen kaum an Aktivität verliert (80 % \rightarrow 76 %).

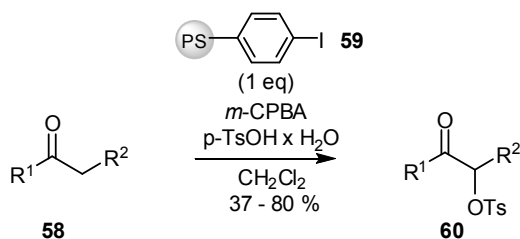


Abbildung 14. Synthese von α -Tosylketonen mit Poly-(iodstyrol).

Des Weiteren wurden verschiedene immobilisierte Ketone für diverse Oxidationen mit Oxon synthetisiert. Darunter sind die Umsetzung von Anilinen zu den entsprechenden Nitroverbindungen, die Bildung von *N*-Oxiden und Epoxiden nach Shi. Die relativ hohen eingesetzten Katalysatormengen (Keton), die durch Degradierung des Ketons über eine Baeyer-Villiger-Reaktion notwendig sind, können durch das Recycling der aktiven Ketone kompensiert werden.^[39] Arsen- und Phenylselensäure, gebunden an Polystyrol, wurden erfolgreich in Epoxidierungen und der Baeyer-Villiger-Oxidation eingesetzt.^[40, 41]

Eine Möglichkeit zur asymmetrischen Oxidation von α , β -ungesättigten Ketonen bietet die Methode von Juliá und Colonna. Hierbei wird die Doppelbindung in Gegenwart von Wasserstoffperoxid und wässriger Natriumhydroxidlösung in das entsprechende Epoxid **63** umgewandelt. Das Epoxychalcon wird mit dem Polystyrol-gebundenen Leucinderivat in einer Ausbeute von 92 % und in 99 % ee gebildet.^[42] Die Ergebnisse für das Recycling sind sehr gut, nach zwölf Cyclen wird das Epoxid **63** in einer Ausbeute von 95 % mit 92 % ee gebildet. Roberts optimierte die Reaktion und erhielt für die gleiche Umsetzung kürzere Reaktionszeiten unter wasserfreien Bedingungen. Letzteres erhöht die Anzahl der einsetzbaren Ketone, wodurch diese Methode auch Anwendung in der Synthese von pharmazeutischen Zwischenstufen findet.^[43] Das Polyleucin ist in dieser Variante nicht an einen Träger gebunden, da es selbst unlöslich ist und somit durch einfache Filtration abgetrennt werden kann. Innerhalb von sechs Cyclen konnte weder ein Aktivitäts- noch ein Selektivitätsverlust festgestellt werden.^[41]

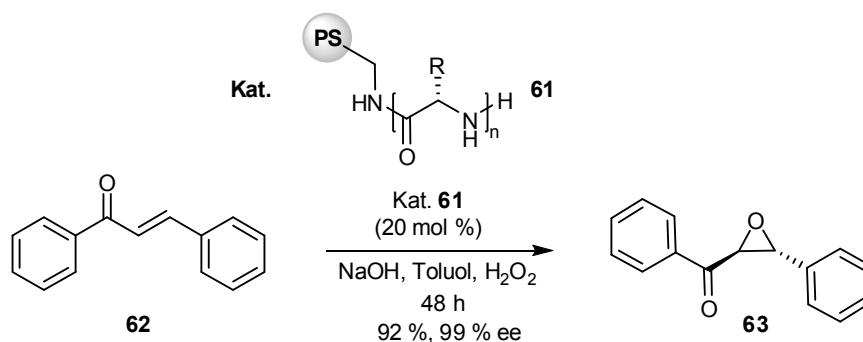


Abbildung 15. Juliá-Colonna-Epoxidierung mit Polyleucin.

Aminosäuren und sekundäre Amine

Neben der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Oxidation mit Polyleucin als Aktivator fanden einige andere Aminosäuren bzw. deren Derivate Interesse für den Einsatz in organokatalytischen Reaktionen. Der hierbei wichtigste Vertreter ist das Prolin. Als einzige natürliche sekundäre Aminosäure, hat sie, verglichen mit ihren primären Analoga, die höchste Nucleophilie und somit die beste Fähigkeit Carbonylverbindungen durch Bildung von Iminiumzwischenstufen bzw. Enaminen zu aktivieren. Nachdem List 2000 eine asymmetrische Aldolreaktion veröffentlichte, wurde Prolin in einer Vielfalt weiterer katalytischer Reaktionen erfolgreich eingesetzt. Hierzu gehören Mannich Reaktion, Michael Reaktion, Baylis Hillman Reaktion, Robinson Anellierung u.v.m.^[44] Das über eine atomökonomische Click-Strategie an Polystyrol immobilisierte Prolin **64** wurde in der Aldol-Reaktion von Cyclohexanon und Benzaldehyd getestet. Die Selektivitäten (ee, dr) waren in Wasser sehr gut, dagegen in DMSO oder DMF deutlich niedriger. Auf der anderen Seite war die Ausbeute in Wasser niedriger als in DMSO und DMF. Zugabe von DiMePEG und längere Reaktionszeiten sollten die Ausbeuten verbessern. Unter optimierten Bedingungen wurden für verschiedene Ketone und Aldehyde Ausbeuten von 18-97 %, Diastereoselektivitäten von 58:42–98:2 und Enantioselektivitäten von 45–97 % erhalten. Der Katalysator konnte in drei Cyclen erfolgreich wieder eingesetzt werden.^[45]

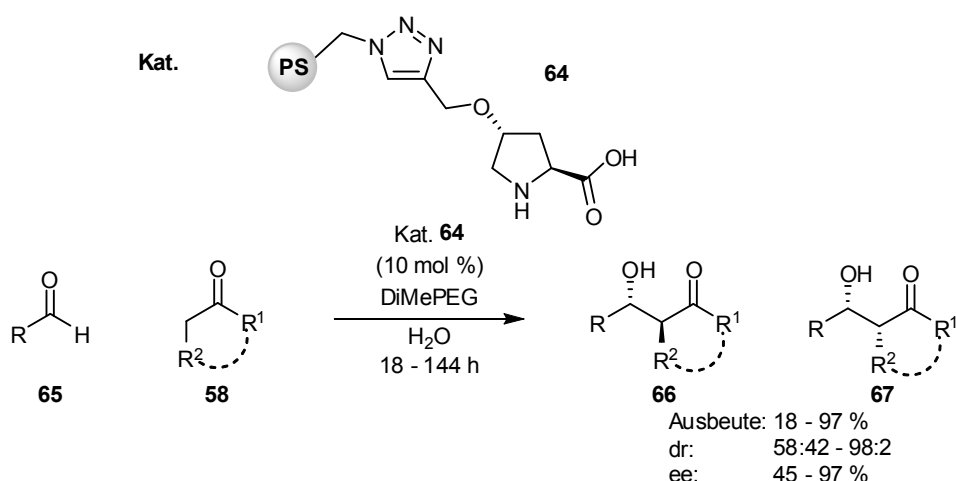


Abbildung 16. Aldol-Reaktion mit Polystyrol-gebundenem Prolin.

Da Prolin Mittelpunkt sehr vieler Untersuchungen zur Immobilisierung von Organokatalysatoren und daraus folgend der Entwicklung allgemein anwendbarer Prinzipien ist, sollen die hier gewählten Beispiele noch einmal die Vielfalt der möglichen Träger verdeutlichen. Gegenstand vieler Versuche zu nachhaltigen Synthesemethode ist der Austausch gesundheitsgefährdender oder giftiger Lösungsmittel durch Wasser oder ionische Flüssigkeiten. Letztere eignen sich gleichzeitig als Träger für Organokatalysatoren, besonders vorteilhaft ist die einfache Rückgewinnung des Katalysators nach der Reaktion durch Extraktion des Produkts mit organischen Lösemitteln. Das Derivat **68** wurde in der asymmetrischen Aldolreaktion getestet und erreichte vergleichbare oder teilweise schlechter Ausbeuten als das ungebundene Prolin. Der Katalysator wird einfach durch Extraktion des Produktes mit Diethylether zurückgewonnen und in weiteren fünf Cyclen ohne Aktivitäts- oder Selektivitätsverlust eingesetzt.^[46]

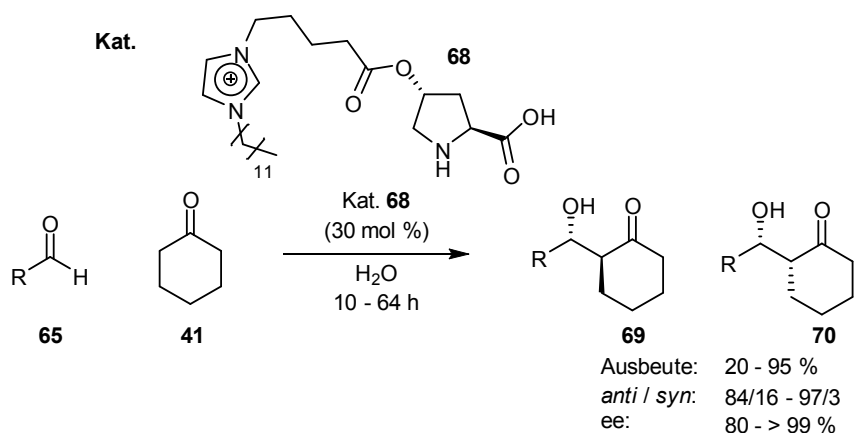


Abbildung 17. Eine ionische Flüssigkeit als Trägermaterial für Prolin.

A Einleitung

Cyclodextrine stellen eine weitere interessante Klasse für Trägermaterialien dar. Diese cyclischen Oligosaccharide bilden räumlich betrachtet einen Hohlraum. Allen Cyclodextrinen eigen sind die hydrophobe Kavität im Innern und die polare Außenseite der Tasche. Vorteile dieser Moleküle als Trägermaterial bieten die chirale Struktur einerseits und die einfache Möglichkeit zur Bindung von organischen Molekülen im Hohlraum durch Ausbildung von Host-Guest-Komplexen andererseits. Zhang testete ein Hydroxyprolinderivat gebunden an β -Cyclodextrin in der Aldolreaktion von Aceton mit substituierten Benzaldehyden.^[47] Mit 10 mol % des Katalysators **71** wurden Ausbeuten von 77–90 % und Enantioselektivitäten von 71–83 % erreicht. Das Recycling war nach einfacher Abtrennung des Katalysators durch Filtration in vier Cyclen bei gleichbleibender Selektivität und leicht abfallender Aktivität (90 % \rightarrow 80 %) erfolgreich.

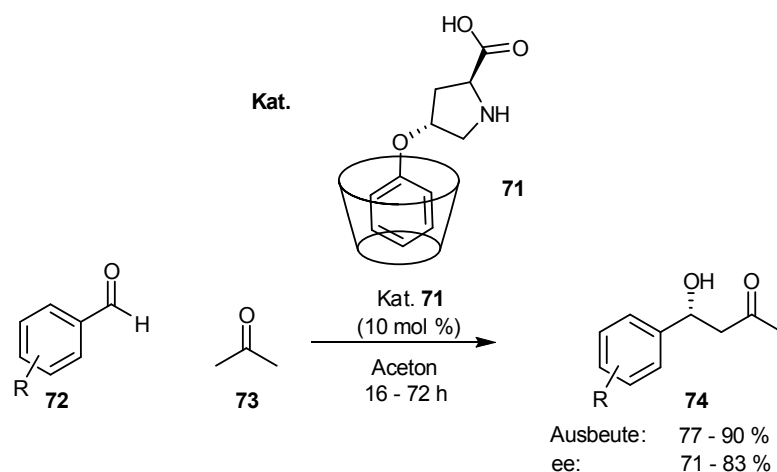


Abbildung 18. β -Cyclodextrin als Trägermaterial für Prolin.

Das letzte Beispiel zur Immobilisierung von Prolin zeigt, dass sich auch DNA-Moleküle als interessante Trägermaterialien in der Organokatalyse erwiesen haben. In der von Marx veröffentlichten Variante ist ein Prolinamid-Derivat **75** an das 5'-Ende eines DNA-Stranges gebunden. Der umzusetzende Aldehyd **76** wiederum hängt am 3'-Ende eines komplementären Stranges. Die Ausbildung der Helix wird zum einen zusätzlich den chiralen Verlauf der Reaktion beeinflussen und zum anderen werden die Reaktionspartner zueinander geführt, so dass sich die effektive Molarität erhöht. Bei Verwendung stöchiometrischer Mengen „Katalysator“ wird für das Produkt **77** eine Ausbeute von 92 % innerhalb von 4 h erreicht. Durch Optimierung der Bedingungen und Einführung von Temperaturcyclen kann mit katalytischen Mengen von 10 mol % eine Ausbeute von 71 % erhalten werden.^[48]

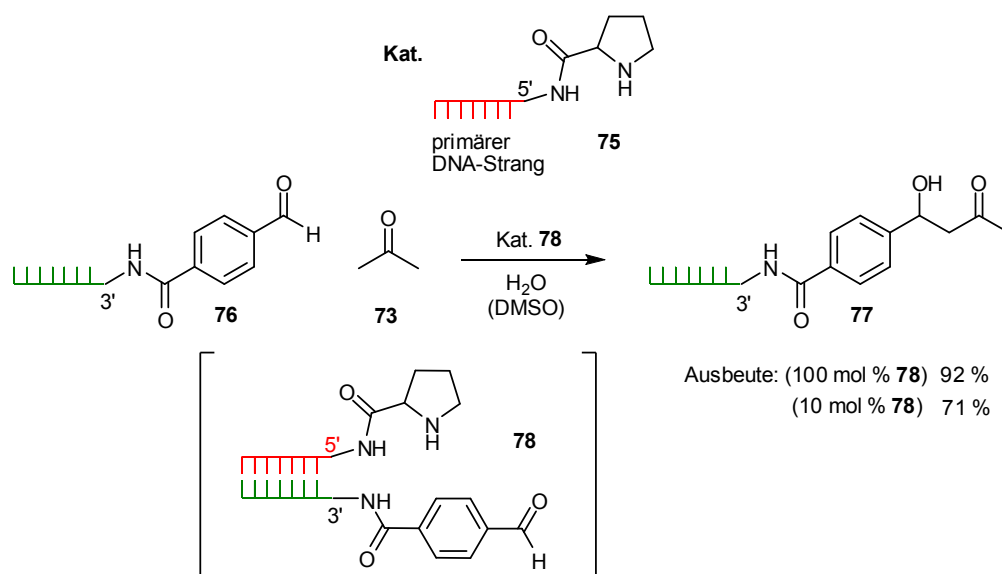


Abbildung 19. Asymmetrische Aldolreaktion mit DNA-gebundenem Prolinamid.

Eine zusätzliche Verstärkung der katalysatorinduzierten Enantioselektivität durch Ausbildung der Sekundärstruktur von Biomolekülen wird auch bei dem Tripeptid von Wennemers ausgenutzt. Eine auf Tentagel immobilisierte H-L-Pro-L-Pro-L-Asp-NH₂ Sequenz erreicht bei Verwendung von 1 mol % in der Aldolreaktion nach 2 h Ausbeuten von 93 % mit Enantioselektivitäten von 80 %. Das Recycling ist für drei Cyclen ohne Aktivitäts- und Selektivitätsverlust möglich.^[49]

Jørgensen-Typ

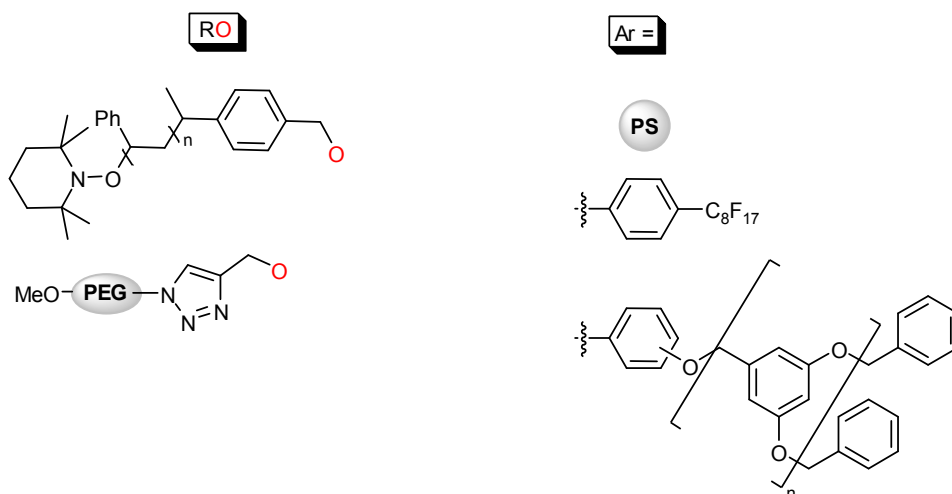
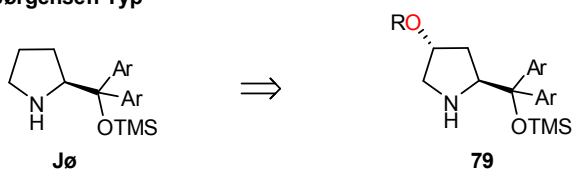


Abbildung 20. Immobilisierungsstrategien für den Jørgensen-Katalysator.

Die funktionellen Gruppen der Aminosäuren ermöglichen ein einfaches Modifizieren der Struktur und somit eine Optimierung der Leistungsfähigkeit der Katalysatoren. Aminosäuren eignen sich sehr gut als Ausgangsstoffe, da sie als natürliche Stoffe preisgünstig verfügbar sind und bereits Chiralität aufweisen. Aus Prolin bzw. Phenylalanin aufgebaute, sehr bekannte Strukturen sind der MacMillan- **Mac** und der Jørgensen-Katalysator **Jø**. Die Immobilisierung dieser Katalysatoren war Bestandteil dieser Doktorarbeit, eine detaillierte Diskussion der bereits veröffentlichten Ergebnisse anderer Gruppen erfolgt, verbunden mit den eigenen Ergebnissen, im Kapitel 5.1.2 (S. 97). Mögliche Immobilisierungsstrategien und verwendete Trägermaterialien sind in Abbildung 20 und Abbildung 21 dargestellt.

MacMillan-Typ

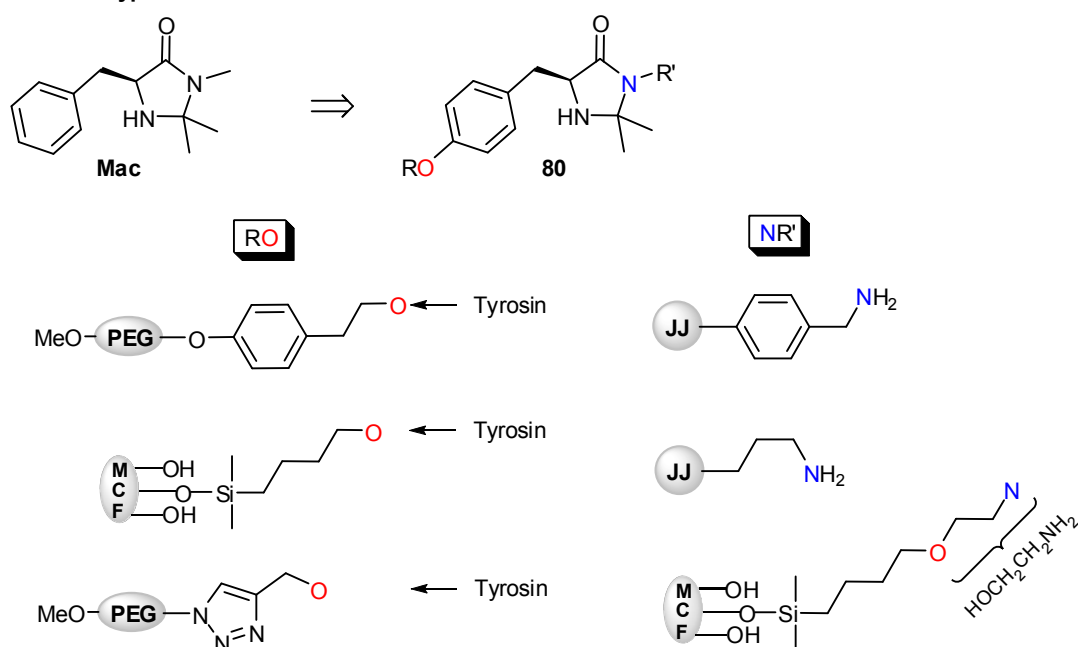


Abbildung 21. Immobilisierungsstrategien für den MacMillan-Katalysator.

Heterazoliumsalze

Der überwiegende Teil der immobilisierten Heterazoliumsalze findet Anwendung als ionische Flüssigkeit. Jedoch unter geeigneten Bedingungen, d.h. Zusatz spezieller Basen, werden bestimmte Heterazolium-Precursor zu Carbenen deprotoniert und können Reaktionen als nucleophile Organokatalysatoren eingehen.^[50] Eine tiefergehende Diskussion der Ergebnisse dieser gebundenen Carbenvorläufer **81-83** wird auch hier erst im Zusammenhang mit den eigenen Ergebnissen in Kapitel 4.1 (S. 39) geführt.

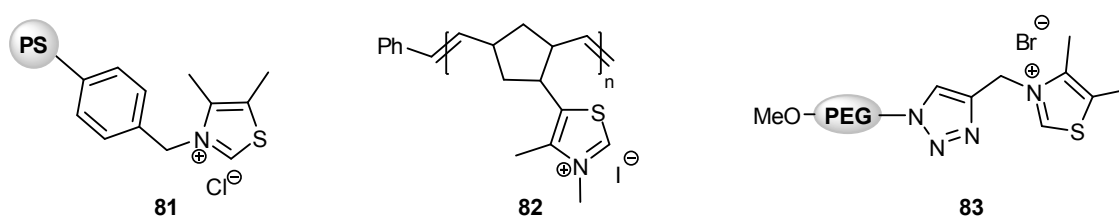


Abbildung 22. Immobilisierte Heterazoliumsalze.

B Hauptteil

1 Trägerauswahl – Poly(ethylenglykol)-monomethylether

Seit der Entwicklung der Peptid-Festphasensynthese von Merrifield Anfang der 60er Jahre^[51] spielen Polymere eine immer größer werdende Rolle in organischen Synthesetechniken. Sie finden nicht nur als „Schutzgruppen“ zum Aufbau von Biomolekülen (Peptiden, Oligonucleotiden, Oligosacchariden) Anwendung, sondern auch als Träger für Reagenzien, Katalysatoren und sogenannte Scavenger zur Vereinfachung von Reinigungsschritten.^[32, 52, 53] Für den Einsatz als Reagenzien in der Synthese weisen die unlöslichen Polymere einige Nachteile auf. Durch die Heterogenität der Reaktion wird die Reaktionsgeschwindigkeit von Diffusionsprozessen zur festen Matrix bestimmt. Häufig verlängern sich dadurch die Reaktionszeiten deutlich und die Reagenzien werden im Überschuss benötigt. Diese Überlegungen spielen auch eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung immobilisierter Katalysatoren. Die Wahl für den Träger zur Immobilisierung der Organokatalysatoren fiel deswegen auf ein lösliches Polymer, welches zudem sehr preisgünstig erhältlich ist. Poly(ethylenglykol) ist in einer Vielzahl organischer Lösemittel, sowie Wasser löslich. Diethylether, *tert*-Butyl-Methylether, *iso*-Propanol und Hexan andererseits eignen sich zum Ausfällen des Polymers und ermöglichen somit eine sehr einfache Abtrennung des gebundenen Katalysators von der Produktlösung. Ein weiterer Vorteil der durch die Löslichkeit in gängigen Lösemitteln entsteht, ist die einfache Untersuchbarkeit der Struktur der MeOPEG-gebundenen Derivate mittels NMR. Herkömmliches Poly(ethylenglykol), hergestellt durch anionische Polymerisation von Ethylenoxid, ist entweder mit zwei endständigen Hydroxygruppen oder mit je einer Methoxy- und einer Hydroxygruppe (= MeOPEG) erhältlich. Die Methoxygruppe dient bei der Bestimmung der Katalysatorbeladung am Polymer als Referenzsignal. Aus dem Verhältnis der Integrale dieses Singulets bei etwa 3.36 ppm und den Katalysatorsignalen erhält man direkt die entsprechende Beladung. Die freie Hydroxygruppe am anderen Kettenende lässt sich einfach durch Mesylierung und anschließende Substitution zum gewünschten MeOPEG-Azid **85** umwandeln.^[54] Aufgrund ihrer Kristallinität und Beladungskapazitäten von 0.5 bis 0.05 mmol/g werden Poly(ethylenglykole) mit molaren Massen zwischen 2000 und 20000 Da als Trägermaterialien eingesetzt.^[55]

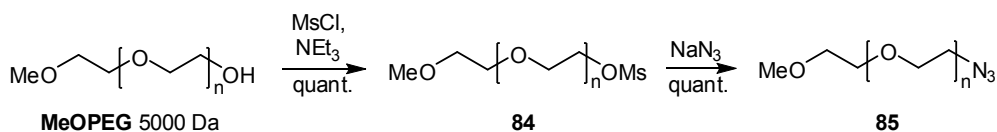


Abbildung 23. Azid-Funktionalisierung des MeOPEG.

2 Linkerauswahl - Der Triazollinker

Das von Sharpless eingeführte Konzept „Click Chemistry“ (2001)^[56] hat in den letzten Jahren gerade im Hinblick auf nachhaltige Syntheseentwicklung stark an Bedeutung gewonnen. Solche Reaktionen dienen der C-C- bzw. C-Heteroatom-Verknüpfung und erfüllen im Sinne der zwölf Prinzipien von Green Chemistry folgende Kriterien: a) Sie besitzen eine hohe thermodynamische Triebkraft (> 20 kcal/mol), so dass sie schnell und möglichst mit vollständigem Umsatz ablaufen. b) Im besten Fall entstehen keine Nebenprodukte (atomökonomisch) und falls doch, müssen diese für Gesundheit und Umwelt unbedenklich sein. c) Die Reaktionen laufen stereo- bzw. regiospezifisch ab. d) Die Edukte und Reagenzien sind einfach und preisgünstig erhältlich. e) Lösemittel werden vermieden oder sind umweltfreundlich. f) Die Reinigung ist einfach, am günstigsten sind Kristallisation und Destillation (keine Chromatographie). g) Die Reaktionen sind vielfältig einsetzbar.

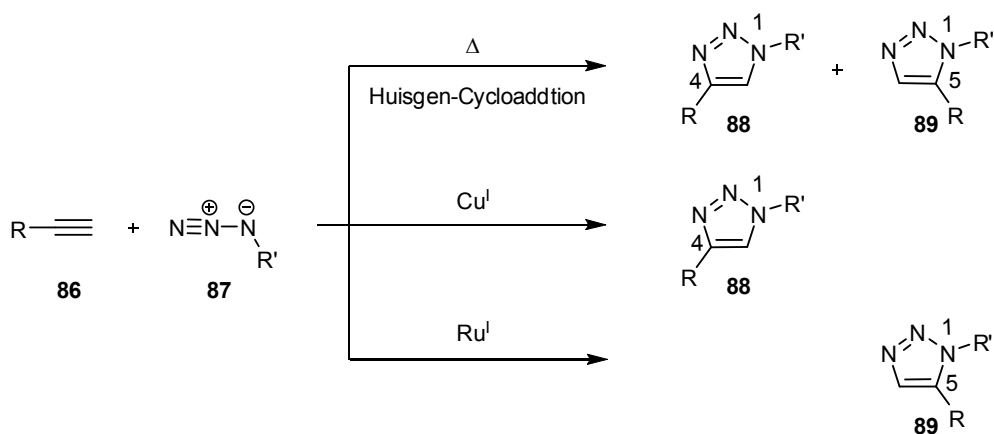


Abbildung 24. 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden und Alkinen.

Eine der bekanntesten Click Reaktionen ist die 1,3-dipolare, kupferkatalysierte Cycloaddition von Aziden und Alkinen (CuAAC). Ursprünglich lief die nach Huisgen benannte Reaktion^[57] aufgrund der hohen Aktivierungsenergie von ca. 26 kcal/mol nur bei sehr hohen Temperaturen

unter Bildung von Regioisomeren **88**, **89** ab.^{f, [58]} Sharpless und Meldal entwickelten unabhängig voneinander 2002 eine kupferkatalysierte Variante dieser Addition.^[59, 60] Die Umsetzung läuft nun bei Raumtemperatur mit vollständiger Regioselektivität für das 1,4-Triazol ab. Eine Vielzahl von Kupfersalzen und -komplexen findet Anwendung. Angefangen von Cu(I)-spezies wie CuI, CuBr, $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \times \text{C}_6\text{H}_6$, $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$, $[(\text{SIMes})\text{CuBr}]$, $[(\text{ICy})_2\text{Cu}]\text{PF}_6$ ^[61] geht es über Kupfer in Aktivkohle^[62] oder Zeolithen^[63] bis hin zu Cu(II)-salzen ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$),^[59, 64] die in situ mit Ascorbinsäurederivaten reduziert werden. Eine Vielzahl von herkömmlichen Lösemitteln ist einsetzbar, darunter sind auch wässrige, alkoholische Systeme. Die Anwendung dieser Click-Reaktion hat sich mittlerweile von der organischen Synthese über biochemische und pharmazeutische^[65-67] bis hin zu materialwissenschaftlichen Fragestellungen ausgedehnt.^[58, 68, 69]

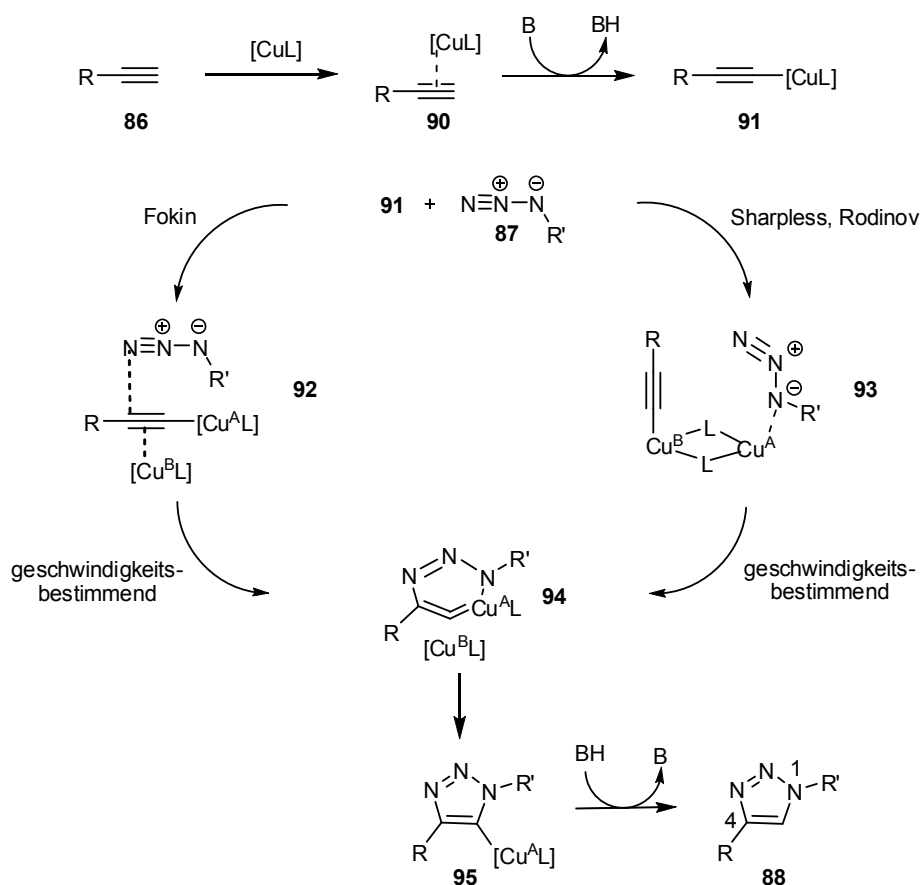


Abbildung 25. Vorgeschlagene Mechanismen zur CuAAC unter Beachtung der Geschwindigkeitsabhängigkeit bezüglich des Kupfers in zweiter Ordnung.

^f Aufgrund der hohen potentiellen Energie der Reaktionspartner läuft der Prozess nach Überwindung der kinetischen Barriere von ca. 26 kcal/mol thermodynamisch freiwillig ab (ΔH° ca. -50 kcal/mol).

Seit der Veröffentlichung der kupferkatalysierten Variante wurden zahlreiche Untersuchungen zum Mechanismus dieser Reaktion durchgeführt.^[59, 70-73] Kupfer koordiniert zunächst mit dem Acetylen und erniedrigt dadurch den pK_a -Wert des Protons an der Dreifachbindung. Durch die zugegebene Base, üblich sind *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA), Triethylamin (TEA) und 2,6-Lutidin, wird das Kupferacetylid **91** gebildet. Detaillierte kinetische Messungen zeigten eine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von Kupfer in zweiter Ordnung.^[73] Folglich sind zwei Kupferatome am Übergangszustand beteiligt. Die einfachste Vorstellung für Rodinov ist eine Aktivierung des Azids durch ein weiteres Kupfer unter Bildung des dimeren Komplexes **93**.^[73] Fokin dagegen berechnet eine Aktivierung des Übergangszustandes durch eine weitere Koordination eines Kupferatoms B am Acetylen **92**.^[59, 71] Der erzielte Unterschied in der Aktivierungsenergie für die Addition des Azid am Acetylen nach Fokin liegt bei 4 kcal/mol im Vergleich zur mononuclearen Kupfer-Acetylen-Spezies **93** nach Rodinov. In beiden Fällen resultiert aber im folgenden geschwindigkeitsbestimmenden, nucleophilen Angriff des Azid am Acetylen die Bildung des Metallcyclus **94**. Dieser Komplex **94** geht sehr schnell in das fünfgliedrige Kupfer-Triazolid **95** über, welches nach Protonierung das gewünschte Triazol **88** freisetzt. Eine deutliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit wird bei Zugabe von mehrzähligen Liganden wie z.B. TBTA beobachtet.⁹

Die besonders gute chemische (Hydrolyse, Oxidation, Reduktion) und thermische Stabilität gepaart mit der vielfältigen Einsetzbarkeit und vor allem die nebenproduktfreie also atomökonomische Synthese überzeugen Triazole als Immobilisierungslinker zu verwenden.

⁹ Detailliertere Betrachtungen dazu folgen im Kapitel 5.1.3 (S. 73).

3 Organokatalysatoren und Immobilisierung

In der asymmetrischen Synthese hat sich besonders im letzten Jahrzehnt neben der Metall- und Enzymkatalyse auch die Organokatalyse als wichtiges und spannendes Werkzeug etabliert. Gerade für die bedeutungsvollen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen stellen sie als leicht synthetisierbare, einfach handhabbare und umweltfreundliche Vertreter eine überzeugende Alternative zu den leistungsfähigen Metall-Ligand-Komplexen dar.^[50, 74-76] Gegenüber den Biomolekülen gehören die höhere Stabilität unter verschiedenen Reaktionsbedingungen und die größere Anwendungsbreite zu den Vorteilen der Organokatalysatoren. Entgegen der zunehmenden Vielzahl neuer Reaktionen finden organokatalytische Methoden in der Feinchemikaliensynthese bisher nur wenig Anwendung. Verantwortlich dafür ist die homogene Reaktionsführung und die damit verbundene schwierige Abtrennung der Katalysatoren vom Produkt. Einen Ausweg hierfür bietet die Immobilisierung dieser Moleküle an feste Träger, die die Abtrennung des gebundenen Katalysators von der Produktlösung durch einfache Filtration erlaubt.^[24] Gleichzeitig kann der Katalysator, im besten Fall ohne Aktivitätsverlust, wieder eingesetzt werden und die im Vergleich zur Metallkatalyse relativ hohen eingesetzten Mengen des Organokatalysators können so kompensiert werden.

4 Heterazoliumsalze – Carben-Vorläufer

Sehr effektive und selektive Bio-Katalysatoren wurden über Jahrmillionen im Zuge der Evolution entwickelt. Ohne diese Katalysatoren, den Enzymen, wäre das Leben nicht möglich. Im Laufe der vergangenen Jahre, ermöglichte es die Forschung Strukturen und Reaktionsmechanismen dieser Enzyme mit Hilfe moderner Analysenmethoden zu charakterisieren und aufzuklären. Anfang der 90'er Jahre gelang Schneider die Strukturaufklärung der in Bäcker Hefe vorkommenden Transketolase.^[77] Die Kristallstruktur zeigt das Coenzym (= Thiamin) im Zentrum des kanalförmigen Enzyms, wodurch die hohe Selektivität dieser Transketolase-katalysierten Reaktionen leicht verständlich wird. Die Struktur des Thiamin **96** selbst setzt sich aus einem Thiazolium- und einem Pyrimidin-Baustein zusammen. Breslow stützte sein Modell für die Wirkungsweise des Enzyms auf Arbeiten zur Cyanidionen-katalysierten Benzoin-kondensation und formulierte die Bildung eines Acylanion-Equivalents **101** durch nucleophilen Angriff eines Thiazolyliiden-Moleküls (Abbildung 26).^[78, 79]

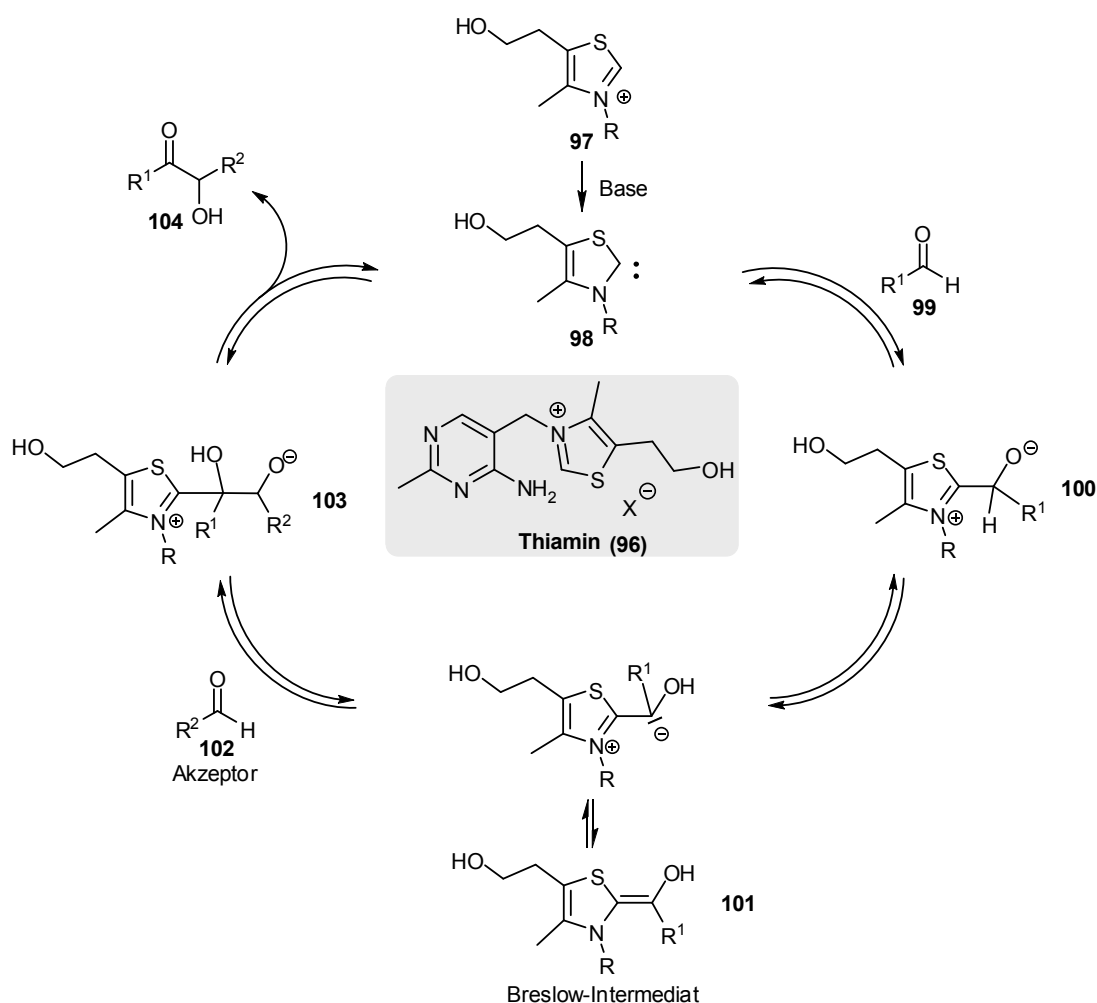


Abbildung 26. Mechanismus des Thiamin in der Benzoin-Kondensation nach Breslow.

N-Heterazoliumsalze werden aufgrund ihrer positiven Ladung am Stickstoff und der resultierenden Mesomeriestabilisierung des korrespondierenden Anions leicht in Gegenwart von Basen deprotoniert (pK_a 13-18).^[80] Das gebildete Carben besitzt zwar genau wie die klassischen Carbene ein Elektronensextett, ist aber wegen des +M Effektes des Stickstoffs eine nucleophile Spezies (klassische Carbene = elektrophil). Daraus folgt der Angriff an einen Aldehyd **99** unter Bildung des tetraedrischen Intermediats **100**. Durch anschließende Deprotonierung entsteht das oben beschriebene Acylanion-Equivalent **101**. Der ursprünglich elektrophile Aldehyd wird auf diese Weise zum Nucleophil umgepolt (Breslow-Intermediat bzw. Enaminol), der nun in der Lage ist mit elektrophilen Spezies zu reagieren. Mit diesem hocheffektiven Enzym als Vorbild wurde eine Vielzahl kleinere, wesentlich einfacher zugänglichere Heterazoliumstrukturen synthetisiert. Die Untersuchung solcher Carben-

katalysierten Transformationen führte in den letzten Jahren zur Entwicklung zahlreicher interessanter C-C-Verknüpfungsreaktionen. Im dargestellten Schema zur Thiamin-Katalyse (Abbildung 26) ist die elektrophile Spezies ein weiterer Aldehyd **102**. Nach Addition und Protonentransfer wird durch Rückbildung der Carbonyl-Doppelbindung der Katalysator, also das Thiazolylden **98**, abgelöst und das Produkt **104** (= Benzoin) freigesetzt. Das beschriebene nucleophile Breslow-Intermediat kann weiterhin mit Elektrophilen wie Protonen, weiteren Carbonylgruppen aus Aldehyden oder Ketonen und akzeptorsubstituierten, sowie nicht-aktivierten Doppelbindungen umgesetzt werden.

Anhand der folgenden Reaktionsbeispiele wird das große Interesse der Forscher an der Entwicklung Carben-katalysierter Reaktionen, sicherlich hauptsächlich durch die Fähigkeit der Reaktivitätsumpolung hervorgerufen, deutlich erkennbar.^[50]

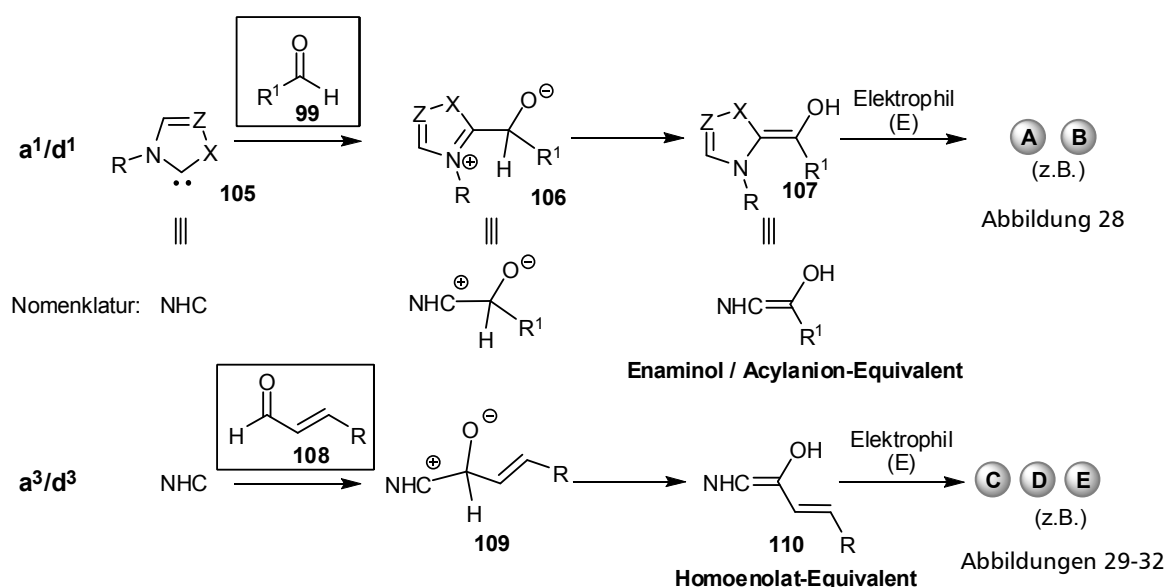


Abbildung 27. Aktivierung von Aldehyden durch NHCs - Einfache und erweiterte Umpolung.

Der Austausch des in der Benzoin-Kondensation (Abbildung 28, A) eingesetzten einfachen Aldehyds **102** gegen eine akzeptorsubstituierte Doppelbindung **109** führt zur Bildung von 1,4-Dicarbonylverbindungen **111** (=Stetter-Reaktion, Abbildung 28, B).^[81-83] Charakteristischerweise gehen aus Reaktionen, die auf Umpolung von Reaktivitäten beruhen, Produkte mit geraden Funktionsgruppenabständen (1,2; 1,4; 1,6) hervor.

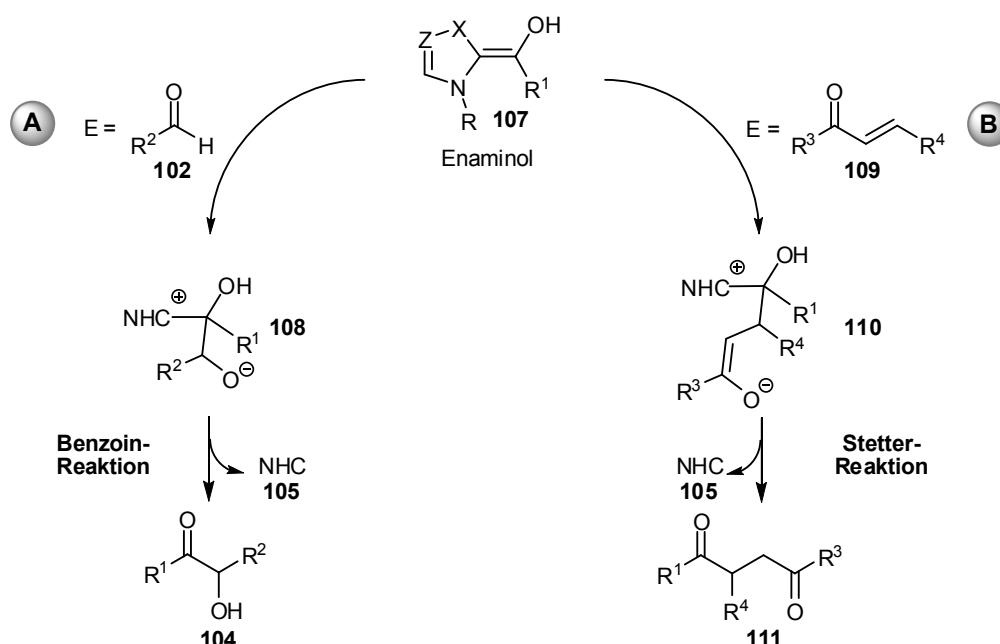


Abbildung 28. Aktivierung einfacher Aldehyde - Einfache Umpolung (a^1/d^1).

In einer Redoxreaktion eines α -halogenierten Aldehyds bildet sich zunächst aus dem Enaminol **112** das Enol **113**, welches anschließend zum Aktivester **114** tautomerisiert. Den gebildeten Aktivester nutzt Rovis im Folgenden zur Amidierung des ursprünglichen Aldehyds.^[84] Das beschriebene Enol **113** setzt Bode außerdem mit dem Ketoester **117** in einer Diels Alder Reaktion zum ungesättigten δ -Lacton **118** um.^[85]

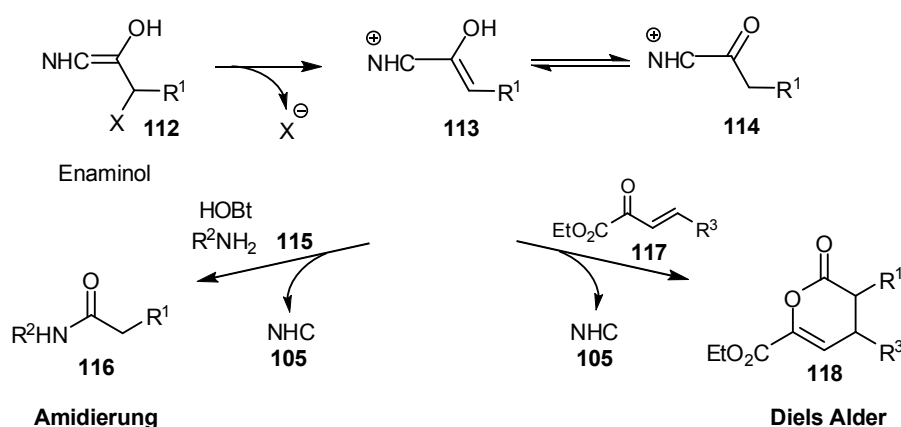


Abbildung 29. Amidierung und Diels Alder Reaktion über Aktivierung durch erweiterte Umpolung.

Neben der Induktion der Reaktion durch einfache Umpolung (a^1/d^1) sind nucleophile Carbene außerdem in der Lage α,β -ungesättigte Aldehyde in vinyloger Position umzupolen (a^3/d^3 = erweiterte Umpolung, Abbildung 27). Das Homo-enol **110** resultiert aus der Reaktion eines α,β -ungesättigten Aldehyds mit einem Heterazoliumsalz in Gegenwart von Base. Durch Abfangen

des entstandenen Nucleophils mit einem Proton erhält man Aktivester der Struktur **120**. Folgender intermolekularen Angriff eines Alkoholats generiert den entsprechende Ester **121** und der Katalysator (Carben) **105** wieder freigesetzt.^[50, 86] Bode beschreibt einen intramolekularen Protonentransfer unter Bildung des Enolates **119a**, dessen Doppelbindung mit α,β -ungesättigten Iminen **122** in einer Diels-Alder-Reaktion zu cyclischen Lactamen **123** reagiert.^[87] Setzt man das Enolat **119a** hingegen mit einem Keton **124** um, erhält man auf diese Weise β -Lactone **126**.

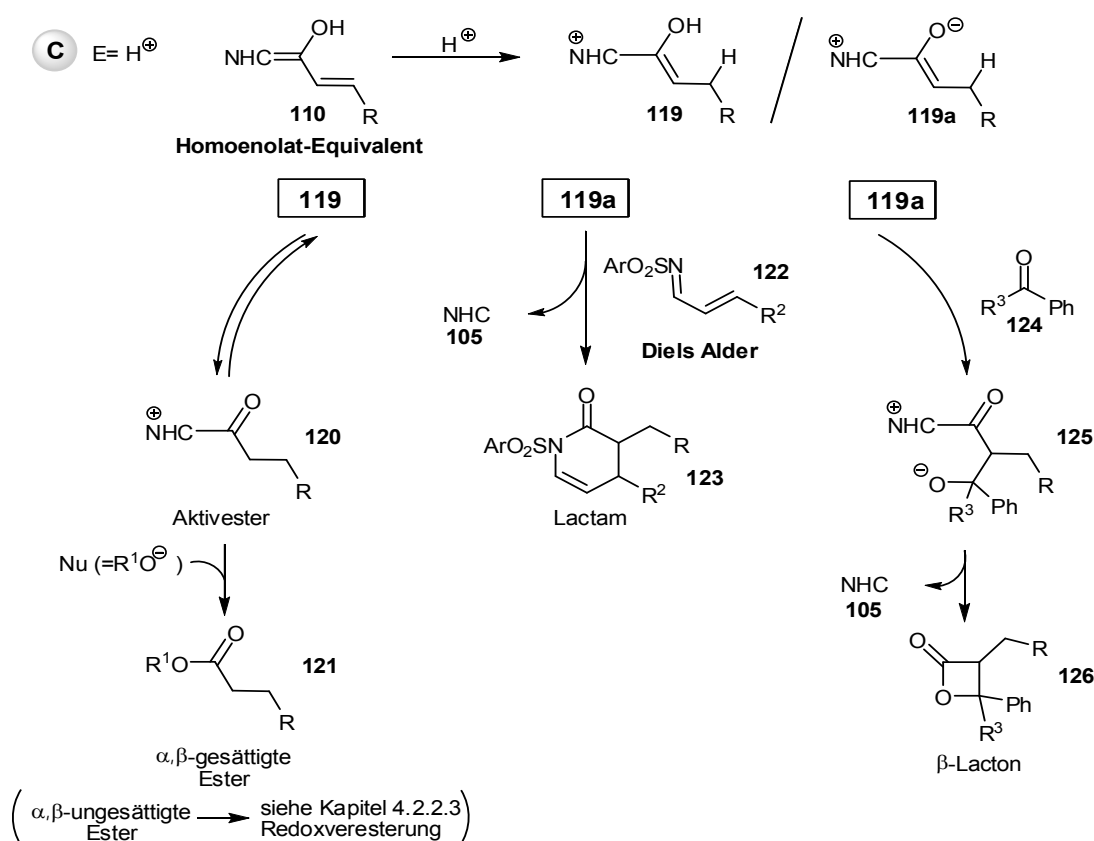


Abbildung 30. Erweiterte Umpolung (a^3/d^3) – Abfangen des Homoenolat-Equivalents durch Protonen.

Glorius entwickelte die Synthese von γ -Butyrolactonen **131**, wobei das Homoenol **110** mit einfachen Aldehyden als Elektrophil anstelle von Protonen umgesetzt wird (Abbildung 31).^[88] Lactame hingegen werden bei Verwendung von *N*-Sulfonyl-Ketiminen generiert.^[89] Ying gelingt durch Ersatz des Aldehyds **127** gegen isostere aromatische Nitrosoverbindungen die Synthese von Isoxazolidinonen **132**, die in Gegenwart von Säure und Methanol unter Bildung der korrespondierenden β -Aminosäuren geöffnet werden können.

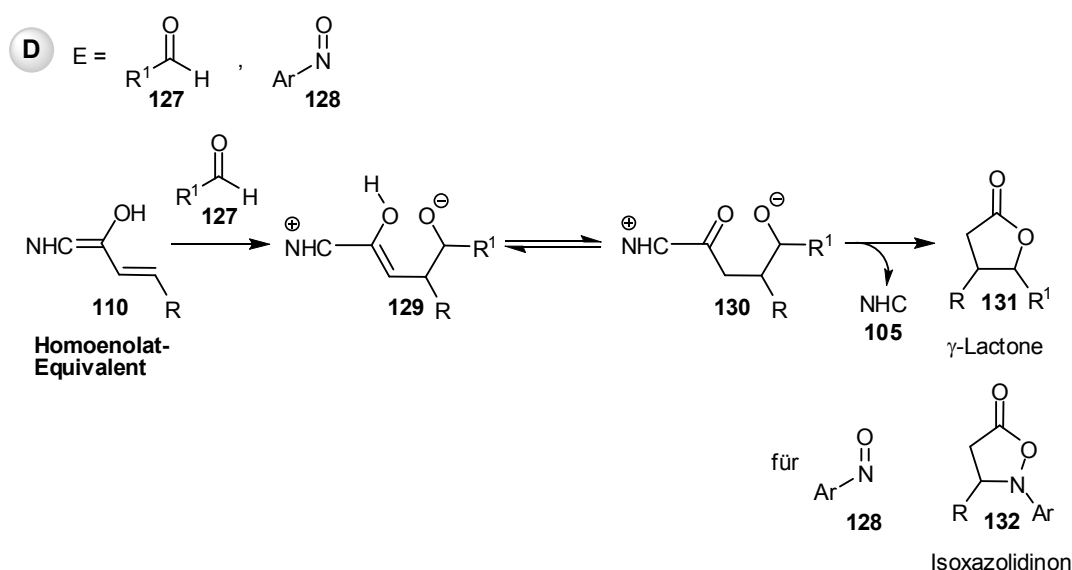


Abbildung 31. Erweiterte Umpolung (a^3/d^3) – Abfangen des Homoenols **110** durch einfache Aldehyde bzw. isostere Nitrosoverbindungen.

Der Einsatz von α,β -ungesättigten Aldehyden als elektrophile Reaktionspartner für das Homoenol **110** in der erweiterten Umpolung eröffnet unterschiedliche Reaktionswege abhängig von den Reaktionsbedingungen. Das mittels eines Imidazolium-Präkatalysators erzeugte Homoenol **110** greift aus der nucleophilen, vinylogenen Position die Doppelbindung des Aldehyds **133** unter Bildung des Enolats **134** an. Das im Anschluss intramolekular gebildete Aldolprodukt **136** wird durch nachfolgende β -Lactonisierung und Decarboxylierung zum Cyclopenten **138** umgesetzt.^[90] Erfolgt diese Reaktion in Gegenwart von Methanol wird die intramolekulare β -Lacton-Bildung zurückgedrängt und das Abfangen des Acyl-azoliumions mit Methanol liefert substituierte Cyclopentane **139**.^[91] Im folgenden Beispiel werden besonders die unterschiedlichen Reaktivitäten der Heterazole und die damit verbundenen Reaktionsmuster deutlich. Häufig wird beobachtet, dass Triazolium- und Thiazolium-Präkatalysatoren die gleichen Reaktionstypen katalysieren, wobei Triazolylidene meist eine größere Reaktivität besitzen. Imidazolium-Präkatalysatoren hingegen zeigen oft keine oder deutlich geringere Aktivitäten in diesen Reaktionen. Sie katalysieren andere Reaktionen bevorzugt. Erst kürzlich stellt Bode einen Vergleich eines strukturell analogen, tricyclischen, chiralen Triazolium- und Imidazoliumsalses in typischen NHC-katalysierten Reaktionen an.^[92] Beispielsweise zeigt das Imidazoliumsals in der intramolekularen Stetter-Reaktion keinen Umsatz, jedoch erreichte das analoge Triazoliumsals 94 % Ausbeute. Ein entgegengesetztes Ergebnis erhält er in der γ -Butyrolacton-Synthese (Imidazoliumsals 55 % Ausbeute,

Triazoliumsalz 14 % Ausbeute). Entsprechend unterschiedlich ist der Reaktionsverlauf, den Bode für die Synthese von Cyclopenten **142** analog Nair beschreibt.^[93] Das Homoenol **110** greift in diesem Fall aus der C-1 Position im Sinne einer Benzoin-Kondensation an die Carbonyl-Doppelbindung des α,β -ungesättigten Aldehyds **133** an (1,2 Addition). Der entstandene Benzoin-Vorläufer **135** cyclisiert in einer Cope-Umlagerung zum fünfgliedrigen Cyclopentan-Alkohol **141**, welches nach β -Lactonisierung und Decarboxylierung zum Cyclopenten **142** umgesetzt wird. Bestätigt wird der unterschiedliche Reaktionsverlauf durch die entgegengesetzte Stereoselektivität der Produkte. Bode erhält bezogen auf R und R² in **142** *cis*-Produkte, Nair hingegen isoliert die entsprechenden *trans*-Produkte **138**.

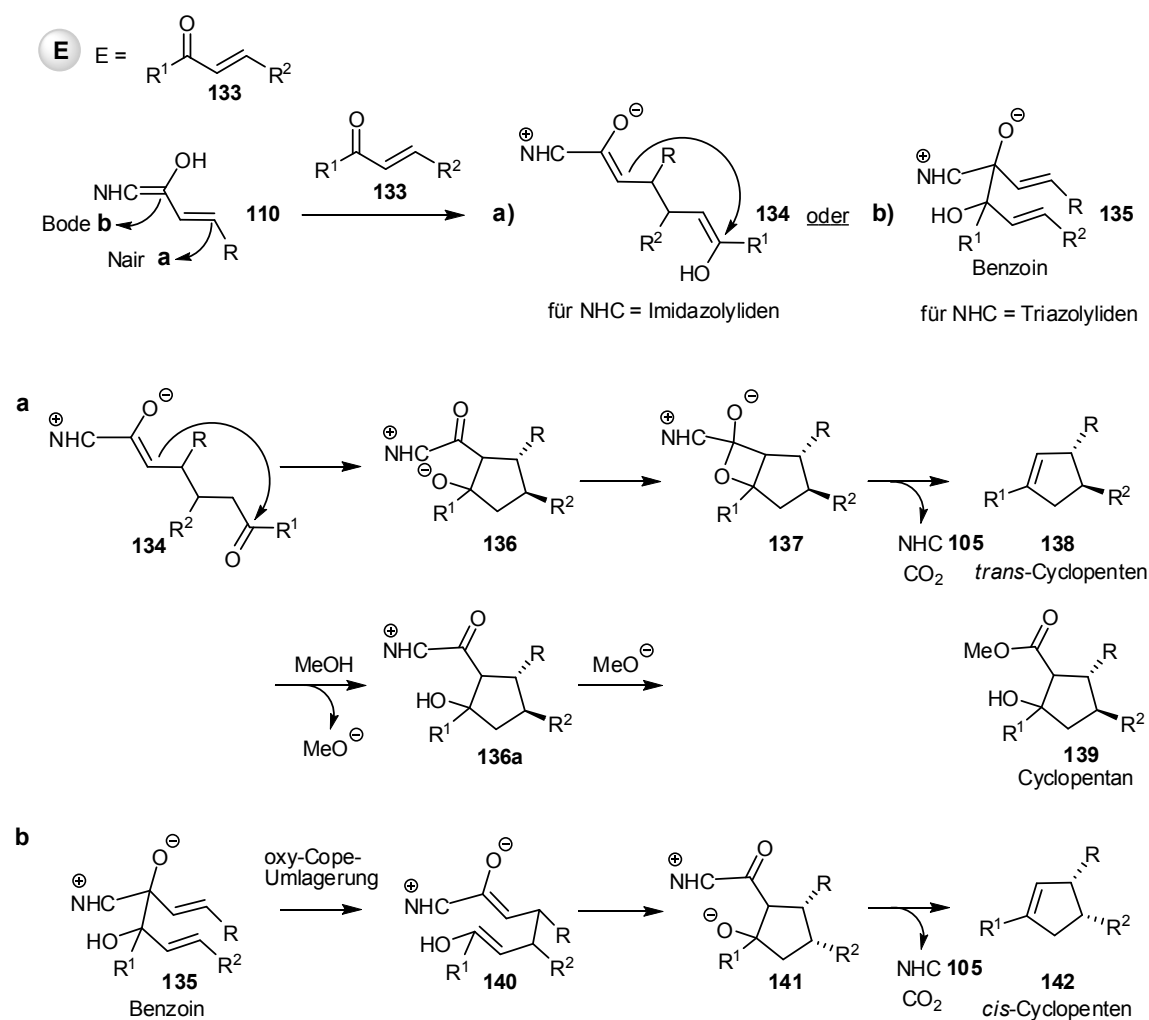


Abbildung 32. Erweiterte Umpolung (a^3/d^3) – Abfangen des Homoenols **110** durch α,β -ungesättigte Aldehyde.

Scheidt und Studer veröffentlichten Protokolle zur direkten Oxidation der Additionsprodukte **144**, **150** aus *N*-heterocyclischen Carben und Aldehyd **143**, **149**.^[94-96] Durch Verwendung diverser Oxidationsmittel wie Braunstein, TEMPO oder Diazobenzol werden die Alkoholate **144**, **150** zu den Aktivestern **145**, **151** umgesetzt. Die anschließende Substitution des Katalysators durch Alkohole führt je nach ursprünglichem Aldehyd zur Synthese gesättigter oder α,β -ungesättigter Ester **146**, **152**. In Studers Methode wird zunächst mit dem in der Oxidation erzeugten TEMPO-Anion der entsprechende TEMPO-Ester aus dem Aktivester **145** generiert. Dieser kann im Anschluss in Gegenwart von Säure hydrolysiert werden, wobei das in stöchiometrischen Mengen eingesetzte TEMPO mittels Sauerstoff regeneriert wird. Scheidt entwickelte außerdem eine Variante bei der aus dem Additionsprodukt NHC-Aldehyd **144** das Hydrid in einer Art Tishchenko-Reaktion auf einen α -Ketoester übertragen wird.^[97] Dabei entsteht wiederum der Aktivester **145**, der mit Alkoholen zum entsprechenden Ester **146** umgesetzt wird.

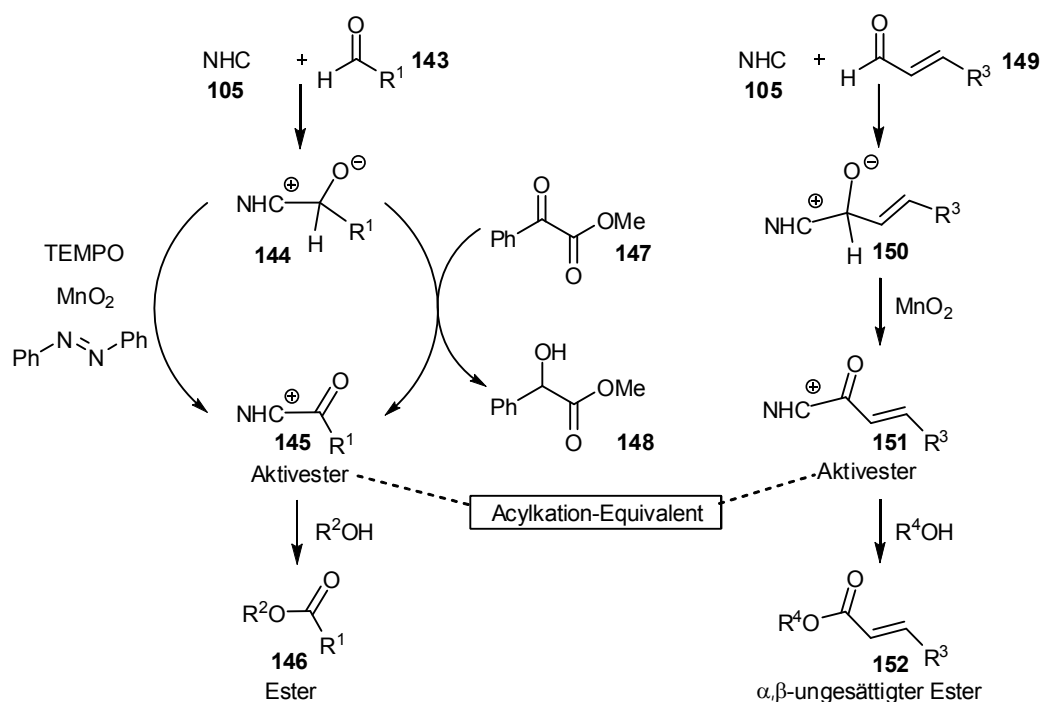
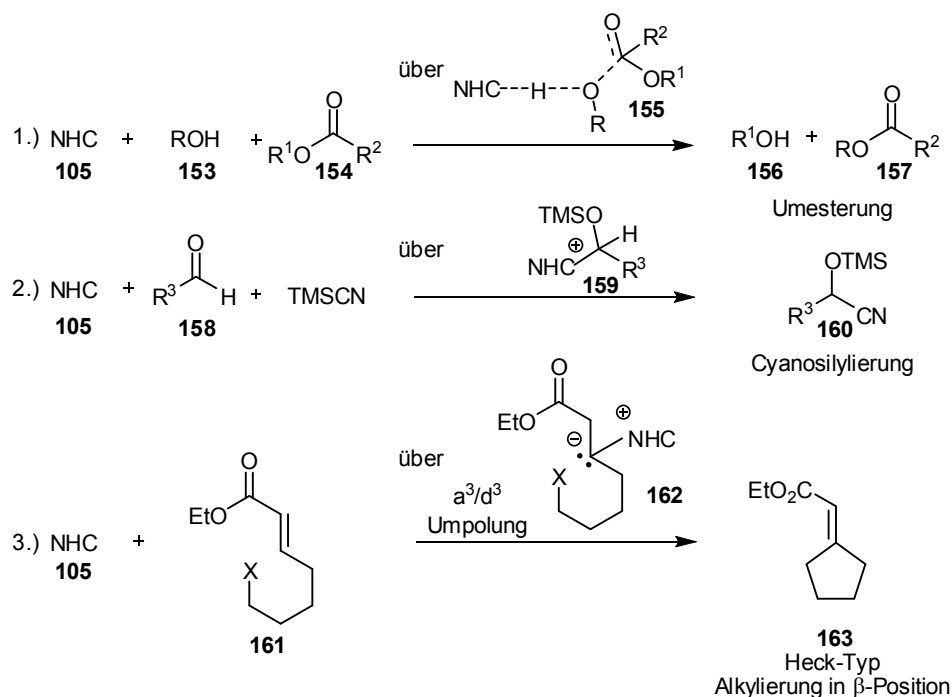


Abbildung 33. Bildung von Aktivestern durch Oxidation.

Einige interessante, alternative Katalysevarianten der *N*-heterocyclischen Carbene sind in Abbildung 34 dargestellt. In der gezeigten Umesterung mit dem Imidazolylden wird der Alkohol **153** durch Wasserstoffbrücken-Bildung **155** aktiviert und letztendlich deprotoniert. Die Abspaltung des Alkohols R^1OH aus dem tetraedrischen Derivat **155** wird dann durch Protonierung aktiviert, um im Anschluss den neuen Ester **157** zu generieren.^[98] Durch

Abfangen des durch Addition eines *N*-heterocyclischen Carbens an einen Aldehyd erzeugten Alkoholates als Silylether **159** und anschließende Substitution des Heterazolylden **105** durch Cyanidionen gelingt die Cyanosilylierung von Aldehyden.^[99] Der nucleophile Angriff an eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung eines α,β -ungesättigten Esters und nachfolgende Alkylierung (mit intramolekularen Halogeniden oder Tosylaten) eröffnet den Zugang zu Cyclopentylidenen **163**. Diese Methode stellt eine metallfreie Variante zur Heck-Kupplung von Olefinen dar, in der die β -Position des ungesättigten Esters umgepolt wird.^[100]



weitere Beispiele: Addition an Ketene
Ringöffnungs-Polymerisation
CO₂-Fixierung

Abbildung 34. Sonstige NHC-katalysierte Reaktionen.

Die Stereoselektivität wurde zunächst bei der Darstellung der Reaktionsvielfalt außer Acht gelassen. Beginnend bei Enders 1996 gelang es verschiedenen Forschern selektive, chirale Heterazolium-Präkatalysatoren herzustellen (Abbildung 35).^[50, 82] Die Stereozentren werden dabei meist in bi- und tricyclischen Ringsystemen eingebunden. Am häufigsten wurden diese chiralen Strukturen für die Optimierung asymmetrischer Benzoin- bzw. Stetter-Reaktionen entwickelt.^[81] Bode zeigt die sehr gute Enantioselektivität des Katalysators **168** in unterschiedlichen Reaktionstypen. In Diels Alder-, Aza-Benzoin-Oxy-Cope- und Stetter-Reaktionen erhält er Selektivitäten von $\geq 98\%$ ee.^[92]

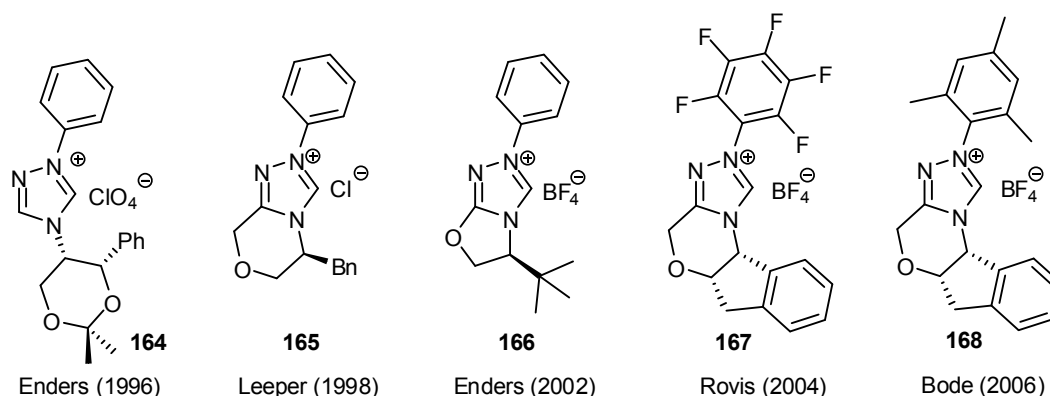


Abbildung 35. Entwicklung chiraler Triazolium-Katalysatoren.

Córdova und Rovis integrieren einen Thiazolium- bzw. Triazolium-Katalysator erfolgreich in eine Reaktionskaskade kombiniert mit dem Jørgensen/Hayashi-Katalysator **Jø-TMS**. Córdova gelang die Synthese von β -funktionalisierten Estern **171** ausgehend von α,β -ungesättigten Aldehyden **169**.^[101] Zunächst wird über eine Iminium-Katalyse die Doppelbindung des Aldehyds epoxidiert. Durch Umpolung mit einem Thiazolylden öffnet sich das Epoxid und der ursprüngliche Aldehyd wird zum Ester **171** umgesetzt. Für verschiedene Aldehyde und Ethanol werden Ausbeuten von 59-82 % und Selektivitäten von 91-95 % ee erhalten. Rovis synthetisiert in seiner Kaskade trisubstituierte Cyclopentanone **175** aus Dimethylmalonat und α,β -ungesättigten Aldehyden.^[102] Der erste Schritt ist ebenfalls eine Iminium-katalysierte Michael-Addition des Dimethylmalonates an den Aldehyd. Im Folgenden wird in einer carben-katalysierten Benzoin-Reaktion das gewünschte Cyclopentanon in Ausbeuten bis zu 93 % gebildet. Die erreichten Selektivitäten liegen bei 85:15:<1:<1 dr und 80-95 % ee für das Hauptprodukt. Besonders hervorzuheben ist hier die Induktion der Aktivität während der Kaskade. Rovis testete die einzelnen Reaktionen unabhängig voneinander und erhielt Ausbeuten von 70 % für die Michael-Addition (1. Stufe) und 65 % für die anschließende Benzoin-Kondensation (2. Stufe), d.h. eine Gesamtausbeute von 46 % über zwei Stufen. Die Werte für die Kaskade sind also annähernd doppelt so hoch.

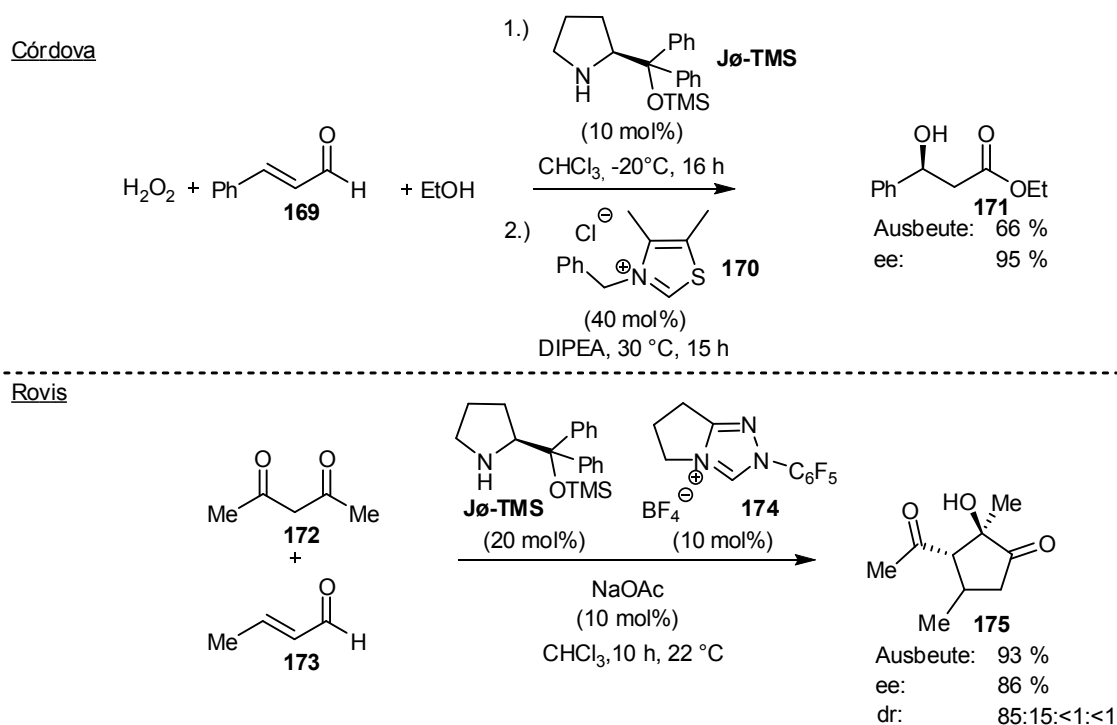


Abbildung 36. Organokatalytische Kaskaden–Iminium-Katalyse gefolgt von Umpolung.

Heterazoliumsalze stellen demzufolge eine sehr vielfältige Klasse von Organokatalysatoren dar, die unterschiedlichste Reaktionswege ermöglichen und deren Attraktivität für die organische Synthese in den letzten Jahren stark zugenommen hat. Besonderheit ist die Fähigkeit der Umpolung der Reaktivität und der damit verbundene Zugang zu Strukturen mit geraden Funktionsgruppenabständen. Immobilisierung führt hier einerseits zur Durchführung umweltfreundlicher Reaktionen, aber auch andererseits zur Veränderung der physikalischen Eigenschaften der Salze. Erfolgt die Anbindung der in organischen Lösemitteln schlecht löslichen Heterazoliumsalze an lösliche Polymere, kann der Ablauf der Reaktion in homogener Phase eine erhebliche Steigerung der Aktivität bewirken. Trotz der großen Anwendungsbreite war bisher die Zahl der erfolgsversprechenden Ergebnisse zur Immobilisierung und anschließendes Recycling von Heterazolium-Präkatalysatoren sehr gering.

4.1 Immobilisierung der Heterazoliumsalze – Bekannte Ergebnisse

Die ersten Immobilisierungsversuche für Thiazoliumsalze wurden bereits in den 80'er Jahren durchgeführt. Dabei wurde jedoch noch relativ wenig Wert auf entsprechende Recyclingstudien gelegt. Ein polystyrol-gebundenes Derivat verlor je nach Reaktionsbedingungen bereits im zweiten Cyclus je nach Polymerstruktur 11-32 % seiner ursprünglichen Aktivität.^[103] Yadav publizierte eine Stetter-Reaktion katalysiert mit einem in Aluminiumoxid dispergierten Thiazoliumsalz (Abbildung 37).^[104] Bei dieser Variante wird auf Lösemittel verzichtet und durch Verwendung von Mikrowellen werden die üblichen Reaktionszeiten von 6-10 h auf 3-5 min. verkürzt. Gleichzeitig werden die Ausbeuten von 65-81 % auf 80-90 % gesteigert. Das Recycling des Katalysators wurde in dieser Variante nicht untersucht.

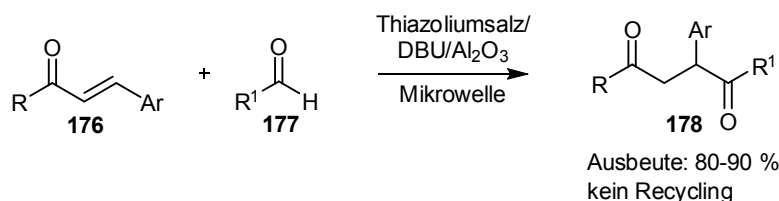


Abbildung 37. Stetter-Reaktion mit einem in Aluminiumoxid dispergierten Thiazoliumsalz nach Yadav.

Barrett nutzt die ROMP-Polymerisierung ausgehend vom Norbornen-Monomer **179** zur Immobilisierung eines Thiazoliumsalzes.^[105] Der auf diese Weise erhaltene Katalysator **82** wurde erfolgreich in der Stetter-Reaktion getestet und erzielte Ausbeuten von 68-99 % (angegebene Reinheit: 66-> 95 %). Nach Filtration des Katalysators ist dieser in vier Cyclen ohne deutlichen Aktivitätsverlust wiederverwendbar.

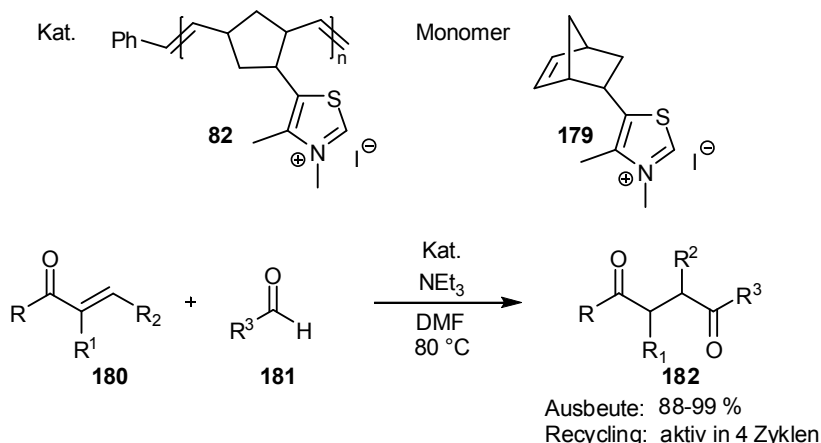
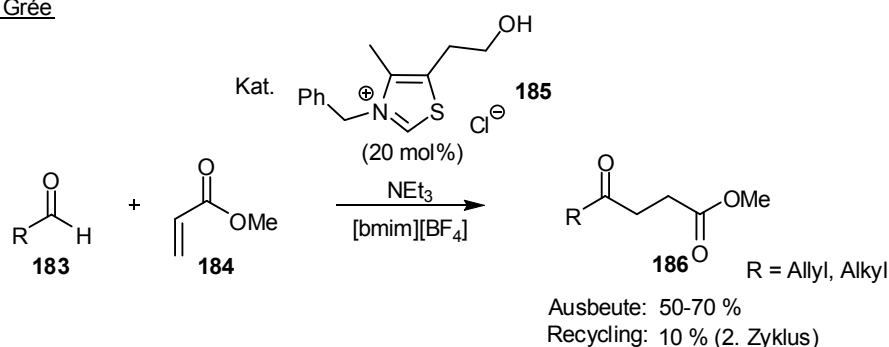


Abbildung 38. Stetter-Reaktion mit einem immobilisierten Thiazoliumiodid nach Barrett.

Im Hinblick auf umweltfreundliche Synthesen gewannen ionische Flüssigkeiten in den letzten Jahren besondere Aufmerksamkeit. Eine Vielzahl von Entwicklungen gibt es daher auch auf dem Gebiet der Immobilisierung. Hier unterscheidet man einerseits die kovalente Bindung des Katalysators an die ionische Flüssigkeit und andererseits die Fixierung des Katalysators in Form seines Salzes durch Lösen in der ionischen Flüssigkeit. Letztere Variante nutzten Grée und Yang zur Durchführung von Stetter-Reaktionen mit dem Ziel die Katalysatoren **185**, **187** gelöst in der ionischen Flüssigkeit nach einfacher Extraktion der Produkte **186**, **189** mit Diethylether wiederverwenden zu können. In der intermolekularen Stetter-Reaktion erhält Grée nur mäßige Ausbeuten (max. 70 %).^[106] Das erhoffte einfache Recycling gelang nicht erfolgreich. Der Katalysator setzte den Aldehyd **183** im zweiten Cyclis nur noch zu 10 % um. Yang dagegen erreicht mit einem ähnlichen Thiazoliumsals **188** unter Mikrowellen-Bedingungen in der intramolekularen Variante der Stetter-Reaktion deutlich bessere Ausbeuten von 75-94 %.^[107] Überraschenderweise verliert der Katalysator im Gegensatz zur vorhergehenden Methode kaum an Aktivität in drei Cyclen (Δ maximal 6 %).

nach Grée



nach Yang

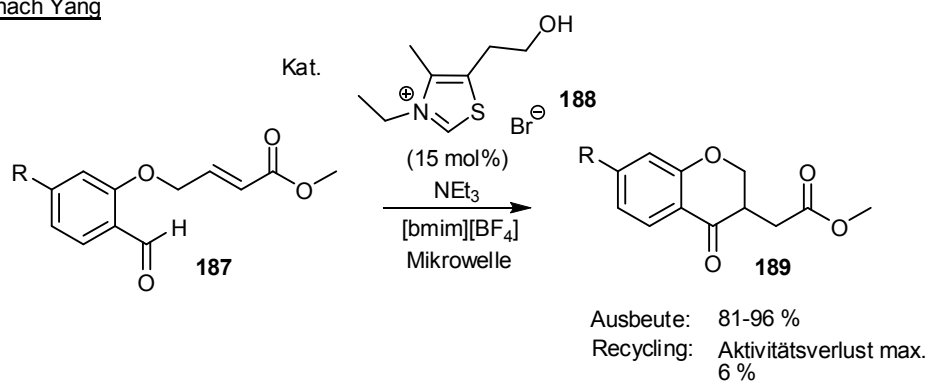


Abbildung 39. Immobilisierung eines Thiazoliumsalses in einer ionischen Flüssigkeit nach Grée und Yang.

Ein silicagebundenes Imidazoliumsalz **190** wurde von Mizuno als Lewis-Base-Katalysator in einer Cyanosilylierung eingesetzt.^[108] Der Katalysator hat eine sehr hohe Aktivität, fast ausschließlich werden Ausbeuten von > 90 % erreicht. Die Recyclefähigkeit wird nur für einen weiteren Cyclis angegeben. Nach Wiedergewinnung des Katalysators **190** durch Filtration fällt die Ausbeute im zweiten Cyclis von 99 % auf 90 % leicht ab.

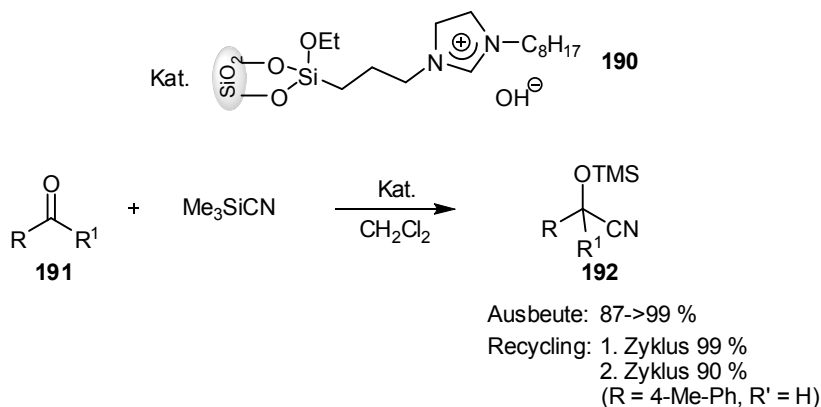


Abbildung 40. Cyanosilylierung mit einem silica-gebundenen Imidazoliumsalz nach Mizuno.

Erst kürzlich wurde über ein weiteres silica-gebundenes Thiazoliumsalz **193** berichtet.^[109] Ein mit $\text{Si}(\text{OMe})_3$ funktionalisiertes Thiazoliumsalz wird durch sogenanntes Grafting auf MCM-41 (mesoporöses Silicamaterial) immobilisiert. Auch hier lässt sich der Katalysator leicht durch Filtration von der Reaktionslösung abtrennen. Die Ausbeuten in der Aza-Benzoin-Reaktion und der Kupplung von Aldehyden **196** mit Iminen (**197** = Iminvorstufe)^[110] sind mäßig bis sehr gut. Beim Recycling hingegen verliert der Katalysator deutlich an Aktivität. Um annähernd identische Ausbeuten wie im ersten Cyclis zu erreichen, steigt die Reaktionszeit von 2 h auf 24 h im zweiten Cyclis an.

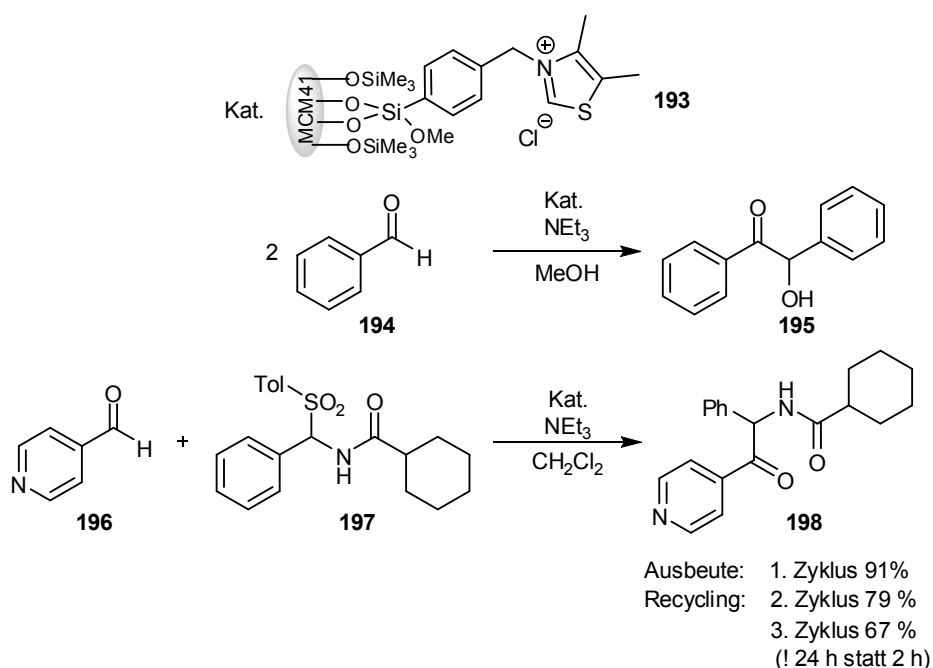


Abbildung 41. Immobilisierung eines Thiazoliumsalzes an MCM-41 nach Thiel.

In den vorgestellten Methoden werden die angestrebten Vorteile einer Immobilisierung nur teilweise erfüllt. Allen Varianten ist gemein, dass sie die Aufarbeitung nicht vereinfachen. Trotz einfacher Abtrennung des Katalysators ist eine säulenchromatographische Reinigung der Produkte erforderlich. Das gewünschte Recycling funktioniert nur in zwei Fällen (Barrett, Mizuno) vielversprechend.

4.2 Immobilisierung der Heterazoliumsalze – Eigene Ergebnisse

4.2.1 Synthese der immobilisierten Heterazoliumsalze

Bereits bei der Diskussion der bekannten Ergebnisse wurden zwei Möglichkeiten für eine kovalente Immobilisierung der Heterazoliumstrukturen vorgestellt. Barrett nutzt die Doppelbindung eines 5-Vinyl-Thiazol zur ROMP-Polymerisierung über ein in einer Diels-Alder-Reaktion gebildetes Norbornen-Derivat **179**. Alternativ kann die gewünschte Funktionalisierung durch Alkylierung des Stickstoffs des Heterazols, wie in den Beispielen von Mizuno oder Thiel, eingeführt werden. Diese Variante wurde auch zur Einführung der für die kupferkatalysierte [3+2]-Cycloaddition benötigten Dreifachbindung gewählt. Die kommerziell erhältlichen Thiazole und Imidazole sowie die synthetisierten Triazole wurden dafür mit Propargylbromid in Acetonitril bei 80 °C quantitativ zu den alkylierten Heterazoliumbromiden umgesetzt.

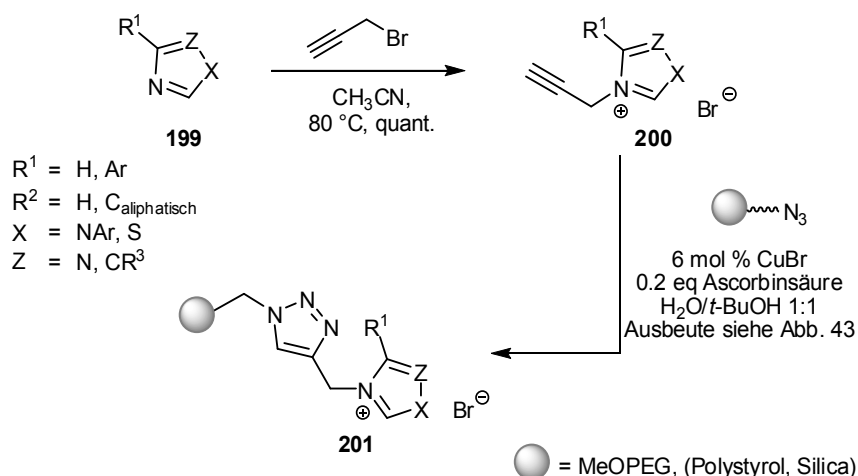


Abbildung 42. Synthese der immobilisierten Heterazoliumsalze.

Zunächst wurden die Bedingungen für die Click-Reaktion optimiert. Um die Salze erfolgreich mit sehr guten Beladungen am MeOPEG binden zu können, ist ein protisches Lösemittel notwendig (Wasser/*tert*-Butanol 1/1). In Dichlormethan, Toluol und Tetrahydrofuran wurden die erhofften Beladungen nicht erreicht. Die Bildung des Kupfer-Acetylen **91** (Abbildung 25, S. 26) ist in wässriger Lösung Berechnungen nach exotherm. Diese Aussage wird zusätzlich durch die Beobachtung der Geschwindigkeitssteigerung der Click-Reaktion in Wasser bestätigt. Außerdem wird die Acidität des Acetylen-Proton soweit herabgesetzt, dass in wässriger Lösung

auf Zugabe einer zusätzlichen Base verzichtet werden kann.^[72, 111] Sogar in saurer, wässriger Lösung wurden Kupfer-Acetylene nachgewiesen, die für die Synthese der immobilisierten Heterazoliumsalze genutzt werden konnten. Durch die Gegenwart von Ascorbinsäure in der kupferkatalysierten Cycloaddition wird eine Deprotonierung der Strukturen zu den entsprechenden Carbenen vermieden. Um ein Gemisch verschiedener Anionen im Katalysator zu vermeiden, wurde Kupferbromid als Katalysator verwendet.

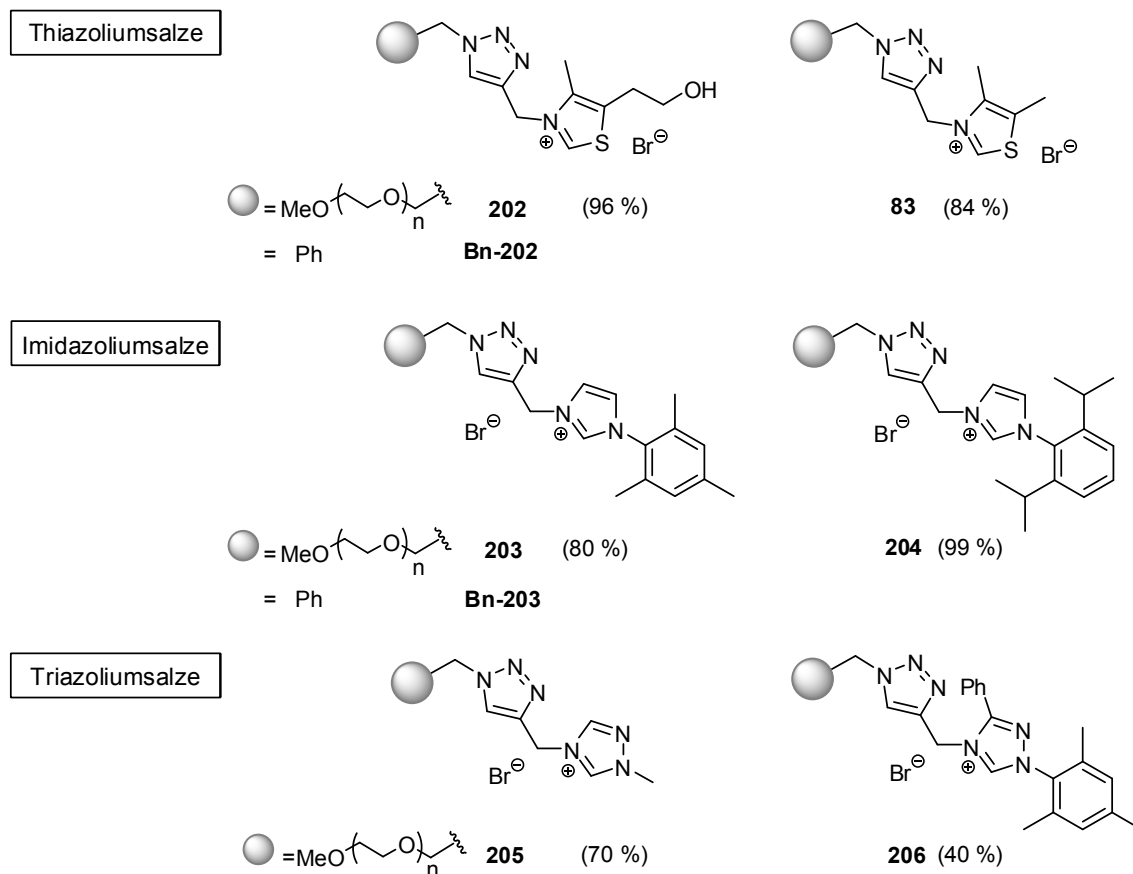


Abbildung 43. Synthetisierte, immobilisierte Heterazoliumsalze, (Werte in Klammern geben die Beladungen auf dem Träger an).

Unter optimierten Bedingungen wurden die abgebildeten Heterazoliumsalze **83**, **202-206** mit guten bis sehr guten Beladungen hergestellt. Die Bestimmung der Beladung erfolgt über ^1H -NMR-Analyse bei einer Frequenz von 600 MHz. Setzt man die Intensitäten des Methoxysignals des MeOPEG bei 3.6 ppm und das charakteristische C-H-Signal bei ca. 11 ppm (entspricht dem Proton zwischen den Heteroatomen des Fünfrings) ins Verhältnis kann man direkt die Beladung des Heterazols am Polymer ermitteln.

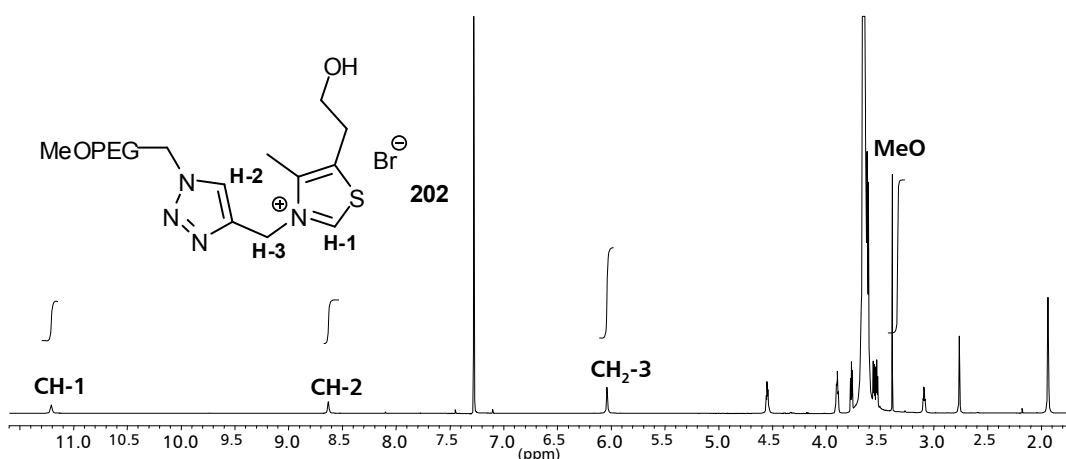


Abbildung 44. Bestimmung der Beladung des MeOPEG anhand der charakteristischen Katalysatorsignale und des Methoxysignals des Polymers.

Die Immobilisierung an das lösliche Polymer lässt eine einfache Abtrennung des Katalysators nach der Reaktion durch Ausfällen und anschließende Filtration zu. Auf diese Weise können diese nahezu quantitativ zurückgewonnen werden. Die synthetisierten Katalysatoren standen nun für Reaktivitäts- und Recyclingtests zur Verfügung.

4.2.2 Katalysen mit den immobilisierten Heterazoliumsätzen

Wie zuvor beschrieben, weisen die verschiedenen Heterazoliumsätze Unterschiede in der Reaktivität auf. Folglich wurden die Thiazolium- und die Triazoliumsätze in der Stetter-Reaktion getestet. Die Imidazoliumsätze hingegen wurden in der im Arbeitskreis Zeitler entwickelten Redoxveresterung untersucht.

4.2.2.1 Thiazolium- und Triazoliumsätze in der intramolekularen Stetter Reaktion

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen für die MeOPEG-gebundenen Katalysatoren erfolgte in der intramolekularen Stetter-Reaktion, die sich mittlerweile als eine Art Maßstab für die Effektivität von *N*-heterocyclischen-Carbenen, besonders auch für chirale Moleküle, durchgesetzt hat.^[81, 82] Die aus den Salicylaldehyd-Derivaten **210** entstehenden Chromanone **216-222** stellen eine große Naturstoffklasse dar und weisen verschiedenste biologische Aktivitäten auf.^[112] Die Edukte für die Stetter-Reaktion werden durch nucleophile Substitution aus unterschiedlichen, aromatischen Salicylaldehyden und den bromierten Estern **208** hergestellt.

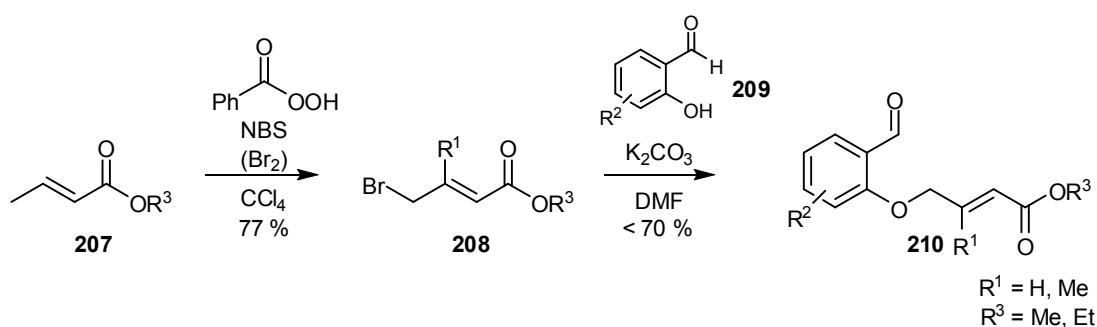
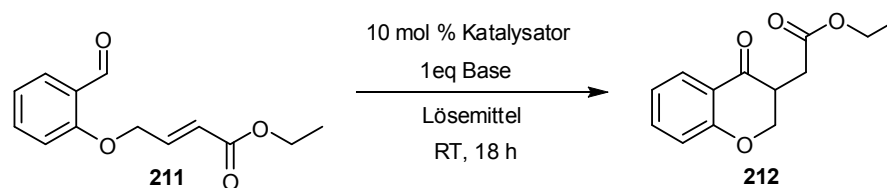


Abbildung 45. Synthese der Edukte für die intramolekulare Stetter-Reaktion.

Der Aldehyd **210** wird durch den Katalysator umgepolt und greift im Anschluss intramolekular von C-1 aus an der Doppelbindung des ungesättigten Esters an (Vergleich Abbildung 28). Für das resultierende Chromanon **212** wurden mit dem gebundenen Katalysator **202** die besten Ausbeuten in Gegenwart von Diisopropylethylamin in Chloroform erreicht (Abbildung 46).^[113] In den Lösemitteln Dichlormethan, sowie Tetrahydrofuran sind die erreichten Ausbeuten nur mäßig. Im nächsten Schritt sollte der Einfluss der Strukturveränderung des Katalysators durch Einführung des Triazol-Linkers und des voluminösen Polymers auf die Aktivität des Katalysators geprüft werden. Dazu wurde außer dem MeOPEG-Derivat auch das entsprechende Benzyl-Derivat **Bn-202** durch Verwendung von Benzylazid in der Click-Reaktion synthetisiert. Der nicht immobilisierte Thiazolium-Katalysator setzt das Edukt **211** zu 86 % zum gewünschten Chromanon um.^[114] Mit dem Benzyl-Katalysator **Bn-202** und dem MeOPEG-gebundenen-Thiazoliumsalz **202** gewinnt man das Produkt **212** jeweils in einer Ausbeute von 84 % (Tabelle 1, Eintrag 3 und 5). Die Immobilisierung hat demzufolge keine negativen Auswirkungen auf die Aktivität des Katalysators.

Tabelle 1. Optimierung der Reaktionsbedingungen für die intramolekulare Stetter-Reaktion.



Eintrag	Katalysator	Base	Lösemittel	Ausbeute [%] ^[a]
1	202	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	73 ^[b]
2	202	DIPEA	THF	Spuren
3	202	DIPEA	CHCl ₃	84
4	202	DBU	CHCl ₃	< 10 % ^[c]
5	Bn-202	DIPEA	CHCl ₃	84
6	83	DIPEA	CHCl ₃	82
7	203	DIPEA	CHCl ₃	—
8	205	KHDMS ^[d]	Toluol	40
9	206	DIPEA	CHCl ₃	30

^[a] Isolierte Ausbeuten.

^[b] Kein vollständiger Umsatz. 14 % des Startmaterials wurden reisoliert.

^[c] Benzoxepin **215** wurde hauptsächlich gebildet.

^[d] 10 mol % KHDMS, 24 h.

Das Herabsetzen der Katalysatormenge auf 5 mol% brachte auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit keinen vollständigen Umsatz. Desweiteren zeigte das Imidazoliumsalz **203** keine Aktivität für diese Reaktion (Tabelle 1, Eintrag 7). Außerdem gelang der Versuch die Ausbeute durch Verwendung der aktiveren Triazoliumsalze **205**, **206** unter Rovis Bedingungen (KHMDMS, Toluol) zu steigern nicht. Bei Verwendung starker Basen wie beispielsweise KHMDMS oder auch DBU verschiebt sich die Produktbildung zu Gunsten des Benzoxepin-Derivates **215**. Nach Deprotonierung in *ortho*-Position zum Ether bildet sich das Produkt **215** in einer Aldolkondensation. Rührt man den Aldehyd **213** nur in Gegenwart von DBU entsteht das Benzoxepin in 78 % Ausbeute. Entscheidend für eine maximale Umsetzung zum gewünschten Produkt ist daher auch die Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien zur Reaktionslösung. Dazu werden Katalysator und Base im Lösemittel vorgelegt und erst zuletzt wird das Substrat hinzugefügt.

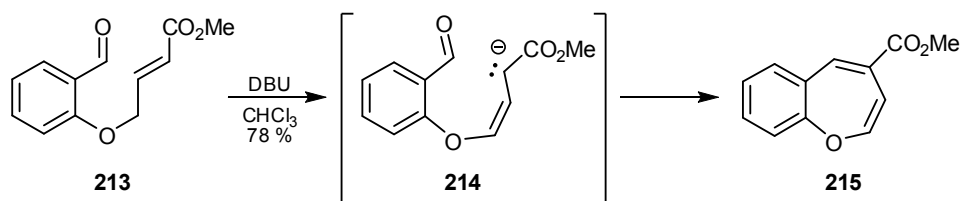
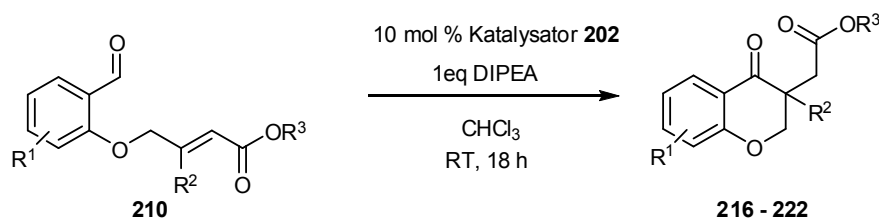


Abbildung 46. Bildung eines Benzoxepin in Gegenwart starker Basen.

Im nächsten Schritt wurde die Bandbreite des Katalysators für unterschiedliche Substrate untersucht. Verschiedene aromatische Salicylaldehyd-Derivate ungeachtet dessen, ob sie elektronenschiebende oder –ziehende Reste tragen, wurden in sehr guten Ausbeuten zu den Chromanonen **216-222** umgesetzt (Tabelle 2).

Tabelle 2. Intramolekulare Stetter-Reaktion mit immobilisiertem Thiazolium-Katalysator.



Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Produkt	Ausbeute ^[a] [%]
1	H	H	Me	216	84
2	H	H	Et	217	82 ^[b]
3	5-Cl	H	Me	218	81 ^[c]
4	Ar = Naphtyl	H	Me	219	84
5	5-NO ₂	H	Me	220	43
6	3-OMe	H	Me	221	86
7	H	Me	Et	222	89

^[a] Isolierte Ausbeuten.

^[b] Ausbeute nach Säulenchromatographie.

^[c] Ausbeute nach Abtrennen des Katalysators und wässriger Aufarbeitung ohne Säulenchromatographie.

Die milden Reaktionsbedingungen ermöglichen außerdem den Umsatz des *para*-Nitro-Aldehyds zum gewünschten Chromanon **220**. Zhou dagegen beschreibt unter Verwendung von Mikrowellen Probleme bei der Synthese des Nitro-Derivates. Anstelle des Sechsrings bildet sich über eine Retro-Michael-Addition mit anschließendem 1,3-H-Shift und erneuter Michael-Addition ein fünfgliedriger Ether **225** (Abbildung 47).^[107] Die Bildung eines neuen, quartären Kohlenstoffzentrums **222** gelingt ebenfalls in sehr guten Ausbeuten von 86 % (Eintrag 7).

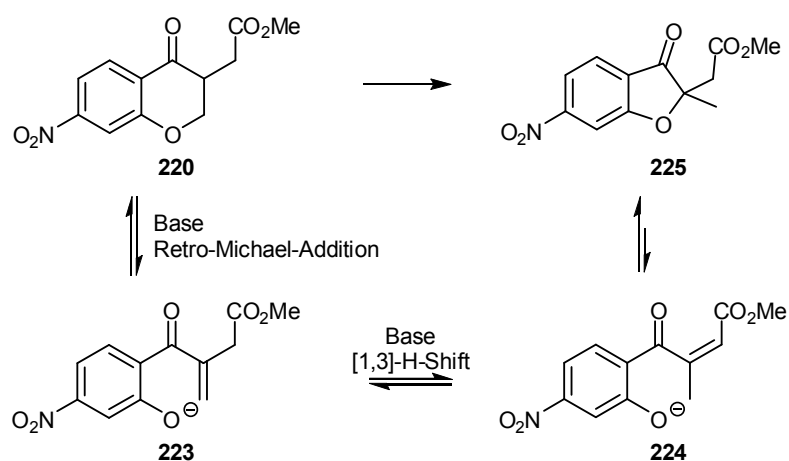


Abbildung 47 Unerwünschte Bildung des Fünfringproduktes für das *para*-Nitrosubstrat.

Ein wesentlicher durch die Immobilisierung erreichter Vorteil ist die stark vereinfachte Aufarbeitung. Die Isolierung der Produkte gelingt durch Ausfällen des Katalysators mit Diethylether im Eisbad und anschließendes Waschen der Rohproduktlösung mit Wasser, um überschüssige Base zu entfernen. Der abgetrennte Katalysator ist schon nach Waschen mit Ether oder *iso*-Propanol und Trocknen im Vakuum für einen erneuten Einsatz bereit. Ist die Rückgewinnung des Katalysators nicht gefragt, kann die Aufarbeitung durch Rühren der Reaktionslösung mit Silicagel und anschließende Filtration noch einmal vereinfacht werden. Das Produkt wird durch Einengen des Filtrats im Vakuum sauber isoliert.

Unter Verwendung eines Polystyrol- und eines Silica-gebundenen Thiazoliumsalzes wurde das gewünschte Stetter-Produkt nicht erhalten. Für beide Strukturen konnte zwar das Vorhandensein einer Thiazoleinheit elementaranalytisch nachgewiesen werden, trotzdem wurden detailliertere Untersuchungen zur Struktur und zur Optimierung von Reaktionsbedingungen nicht unternommen. Stattdessen wurde die Anwendungsbreite der MeOPEG-gebundenen Katalysatoren in weiteren Reaktionen getestet.

Da die Triazoliumsalze in der beschriebenen intramolekularen Stetter-Reaktion eine vergleichbar geringe Reaktivität aufwiesen (Tabelle 1, Eintrag 9, 10), sollte deren Leistungsfähigkeit mit einem aliphatischen Substrat untersucht werden.^[115, 116] Rovis erhält mit 20 mol% des Triazoliumsalzes **225** in Gegenwart von KHMDS eine Ausbeute von 81 % für den Cyclopentanonester **224**. Der erhoffte Erfolg für das MeOPEG-gebundene Triazol **205** in dieser Reaktion konnte nicht erreicht werden.

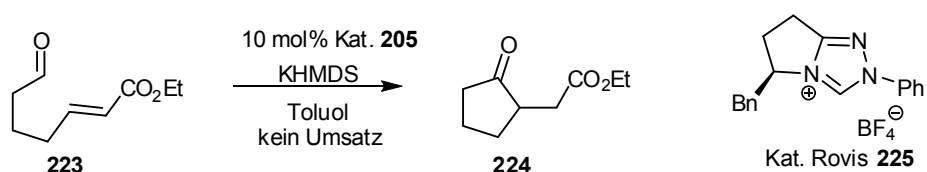


Abbildung 48. Triazoliumsalz in der Stetter-Reaktion eines aliphatischen Aldehyds.

4.2.2.2 Thiazoliumsalze in der intermolekularen Stetter Reaktion

In der von Stetter erstmals 1974 eingeführten intermolekularen Addition von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen werden nur mittelmäßige Ausbeuten erreicht.^[83] Ursache für die niedrigeren Werte ist die Selbstkondensation des Aldehyds im Sinne einer Benzoin-Kondensation. Im Folgenden wurde die Aktivität des MeOPEG-gebundenen Thiazoliumsalzes **202** in der intermolekularen Reaktion zwischen dem Chalcon **226** und Heptanal untersucht. Doch auch die Verwendung unterschiedlicher Lösemittel (CHCl_3 , EtOH, $t\text{BuOH}$, Toluol, Dichlorethan, Ethylacetat) und der Zusatz von Essigsäure brachten nicht die erhoffte Verbesserung der Ausbeuten in der intermolekularen Stetter-Reaktion. Der größte Umsatz betrug in $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 2.5/1 unter Zusatz von Essigsäure 50 % (Reinheit ca. 80 %).

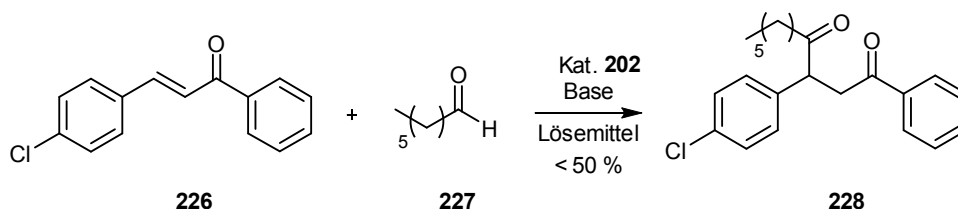


Abbildung 49. Intermolekulare Stetter-Reaktion mit einem immobilisierten Thiazoliumsalz.

4.2.2.3 Imidazoliumsalze in der Redoxveresterung

Ermutigt durch die sehr guten Ergebnisse für die Thiazoliumsalze **202**, **83** wurde nun die Aktivität der analogen, immobilisierten Imidazolium-Katalysatoren **203**, **204** untersucht. Bei der hierfür gewählten Redoxveresterung^[117] wird ein Alkynyl-Aldehyd **231** diastereoselektiv in einen *E*-konfigurierten α,β -ungesättigten Ester **236** umgewandelt. Zunächst greift wieder das Carben, hier ein Imidazolylden **230**, am Aldehyd **231** an, wodurch ein tetraedrisches Intermediat **232** gebildet und eine Deprotonierung zum Enaminol ermöglicht wird. Das Allenol-Derivat **234** resultiert aus anschließender Deprotonierung des Enolats **232** am ursprünglichen Aldehyd-Carbonylkohlenstoff und nachfolgender Protonierung der Dreifachbindung. Die tautomere Verschiebung des Protons führt zur Ausbildung des Aktivesters **235**, der nun nucleophil unter Abspaltung des Carbens vom Alkohol angegriffen wird und das Produkt **236** freisetzt.

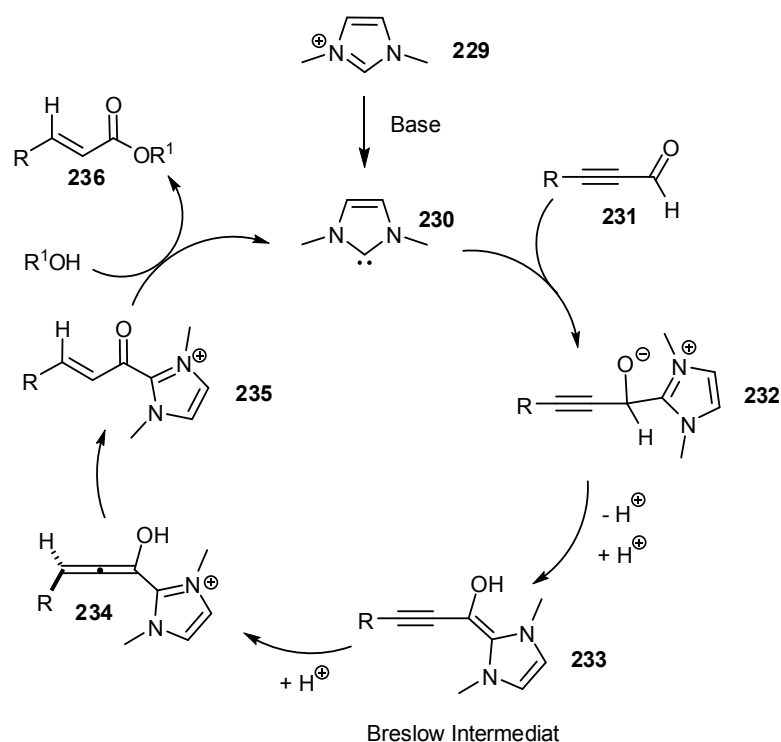


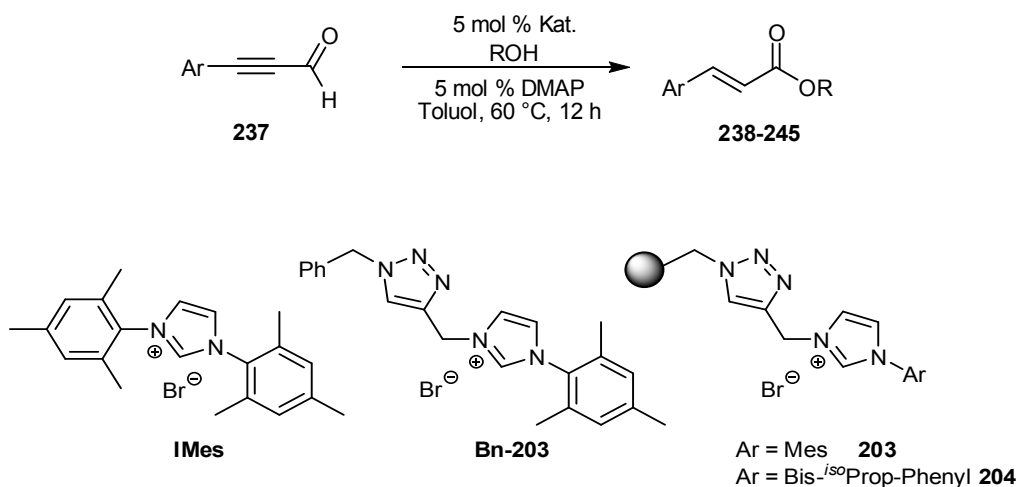
Abbildung 50. Mechanismus der Carben-katalysierten Redoxveresterung.

Die entsprechenden Ester **236** werden mit den MeOPEG-gebundenen Imidazoliumsalzen **203**, **204** unter den im Arbeitskreis entwickelten Standardbedingungen bereits mit 5 mol% Katalysator in sehr guten Ausbeuten erhalten. Der Vergleich der Umsätze für verschiedene aromatische Aldehyde zeigt für den immobilisierten Katalysator deutlich größere Werte als für

das ungebundene Derivat (IMes). Dabei liegen die Ausbeuten für den ungebundenen Katalysator **IMes** im Bereich von 38-66 % und für die gebundenen Katalysatoren **203**, **204** im Bereich von 59-83 %. Der Vergleich des IMes- mit dem Benzyl-Triazol-Katalysator **Bn-203** zeigt für beide Derivate nahezu gleiche Ausbeuten (Tabelle 3, Eintrag 1 und 2). Erst die Verwendung des MeOPEG-Derivates **204** führte zur Steigerung der Ausbeute von 65 % auf 77 %. Diese Erhöhung im Vergleich zu Katalysen mit nicht-immobilisierten Katalysatoren wird durch die vereinfachte Aufarbeitung, in der auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet werden kann, erzielt. Im Unterschied zu den verbesserten Ausbeuten nahm die Selektivität des immobilisierten Katalysators **203** zunächst ab. Während mit dem **IMes**-Derivat für den Zimtsäureethylester selektiv das *E*-Isomer gebildet wird,^h erhält man mit dem benzylich angebundenen Mono-Mesityl-Katalysator **Bn-203** und dem immobilisierten Katalysator **203** eine geringere Selektivität von 18:1. Die sterische Hinderung durch den Triazolrest reicht nicht aus, um identische Selektivitäten zu erreichen. Erst die Synthese und Verwendung des Di-*iso*-Propyl-Katalysators **204** brachte eine ausreichende Abschirmung und die gewünschte Selektivität zurück. Die erzielten Diastereoselektivitäten liegen nun für den Zimtsäureethylester wieder bei > 95/5 und für die restlichen aromatischen Derivate bei \geq 8/1 (Tabelle 3).

^h Die Bestimmung der Diastereoselektivitäten erfolgte durch NMR-Analyse, so dass bei fehlender Sichtbarkeit des *Z*-Isomers ein Diastereomerenverhältnis von > 95/5 angenommen wurde.

Tabelle 3. Carben-katalysierte Redoxveresterung mit immobilisierten Imidazolium-Salzen.



Eintrag	Katalysator	Ar	R	Produkt	Ausbeute ^[a]	E/Z ^[b]
1	IMes	Ph	Et	238	65	> 95:5
2 a	Bn-203				63	11:1
b	203	Ph	Et	239	77	18:1
c	204				83	> 95:5
3	204	Ph	Me	240	67	8:1
4	204	Ph	O ^{iso} Pr	241	63	> 95:5
5	204	<i>p</i> -F-Ph	Et	242	59	11:1
6	204	Naphtyl	Et	243	71	14:1
7	204	Thiophenyl	Et	244	72	8:1
8	204	<i>p</i> -Acetyl-Ph	Et	245	28	> 95 : 5

^[a] Isolierte Ausbeuten.^[b] Bestimmt *via* ¹H NMR.

Die Immobilisierung hat auch in diesem Fall eine deutliche Vereinfachung der Aufarbeitung zur Folge. Einfache Abtrennung des Katalysators durch Filtration und anschließendes Waschen des Rohproduktes mit Wasser erlaubt die Isolierung der sauberen Ester **238-245**. Im Vergleich zu den bisher veröffentlichten Ergebnissen ist diese stark vereinfachte Aufarbeitung der Reaktionslösung ein entscheidender Vorteil. Für die Gewinnung der sauberen Produkte ist in den anderen Methoden eine aufwendige säulenchromatographische Reinigung notwendig.

4.2.3 Recycling der Heterazolium-Präkatalysatoren

Der zweite wichtige Grund neben der Vereinfachung der Aufarbeitung, weshalb Katalysatoren immobilisiert werden, ist die Möglichkeit der Rückgewinnung und des Recyclings. Der Katalysator steht bereits nach Fällung mit Diethylether, Filtration und Trocknung für einen erneuten Einsatz zur Verfügung. Doch bei Verwendung des Thiazolium-Katalysators **202** in der intramolekularen Stetter-Reaktion unter Standardbedingungen (DIPEA, Chloroform) blieb der Umsatz des Aldehyds in einem zweiten Reaktionszyklus zunächst aus. Gewinnbringend ist hier wiederum die Anbindung der Katalysatoren an das lösliche Polymer, wodurch der recycelte Katalysator *via* NMR untersucht werden kann. Die Analyse der Struktur des Katalysators **202** nach der ersten Abtrennung zeigte keine verbleibenden Thiazolsignale am Polymer.

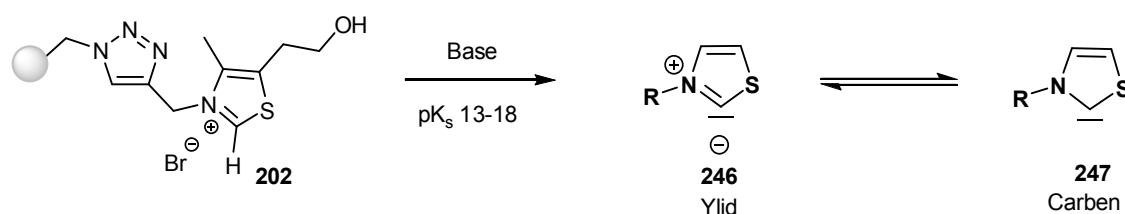


Abbildung 51. Katalytisch aktive Spezies der Thiazolium-Salze.

Betrachtet man zunächst noch einmal den Mechanismus der Heterazoliumsalze kann man den Verlust der Aktivität des Katalysators in der Instabilität der reaktiven Spezies vermuten. Falls das Carben also nicht vollständig reprotoniert wird, kann es aufgrund seiner hohen Reaktivität (Elektronensextett) Nebenreaktionen eingehen und dabei seine Aktivität verlieren. Der Ausschluss von Sauerstoff aus der Reaktion und anschließende Filtration unter Stickstoffstrom brachten keine Verbesserung der Recyclingergebnisse. In einem weiteren Versuch wurde der abgetrennte Katalysator mit wässriger Salzsäure behandelt, um eine vollständige Reprotonierung zu gewährleisten und damit die Stabilität des Katalysators zu erhöhen. Leider blieb auch hier der gewünschte Erfolg aus. Barrett kann sein ROMP-Gel-gebundenes Thiazol **82** in der Stetter-Reaktion mehrmals ohne Aktivitätsverlust einsetzen.^[105] Nach Angabe von Barrettⁱ wurde der filtrierte Thiazolium-Katalysator in einem letzten Versuch mit einer Methylvinylketon-Lösung gewaschen. Doch auch in dieser Variante konnte die Aktivität des Katalysators nicht regeneriert werden. In den obigen Versuchen wird der Katalysator jeweils

ⁱ Persönliche Anfrage an Anthony G. M. Barrett.

erst nach der Filtration weiterbehandelt, so dass sich der Aktivitätsverlust wahrscheinlich schon vor oder während der Abtrennung einstellt. Erfolgversprechend könnte demzufolge die Gewährleistung der Reprotonierung des Katalysators bereits während der Reaktion sein. Ideale Voraussetzungen für ein solches nötiges Ineinandergreifen des eigentlichen Katalysezyklus mit einem kooperativen Reprotonierungszyklus, der den Katalysator wieder in seinen Ausgangszustand überführt, sollte die bereits beschriebene Redoxveresterung bieten. Diese läuft in Gegenwart eines Alkohols ab, der potentiell als Protonendonator für das Carben dienen kann. Führt man die Reaktion unter Standardbedingungen durch, kann der Katalysator **204** tatsächlich mit gleichbleibender Aktivität isoliert werden. In zwei weiteren Cyclen erreicht er eine Ausbeute von 77 % und 75 %. Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf die intramolekulare Stetter-Reaktion führt zwar einerseits zu einer geringeren Ausbeute für den Ester **212** (86 % → 49 %), aber andererseits gelingt das Recycling des Katalysators mit nur leicht geringerer Aktivität. In einem zweiten Reaktionszyklus erreicht der Katalysator von einer ursprünglichen Ausbeute von 49 % noch 36 %, womit die Notwendigkeit eines kooperativen Reprotonierungszyklus bestätigt werden kann. D.h. hinsichtlich Ausbeute der Reaktion ist unter dem Aspekt der Reprotonierung des Carbens in situ bei gleichzeitiger optimaler Aktivität des Katalysators eine Feinabstimmung der Reaktionsbedingungen nötig.

Redoxveresterung

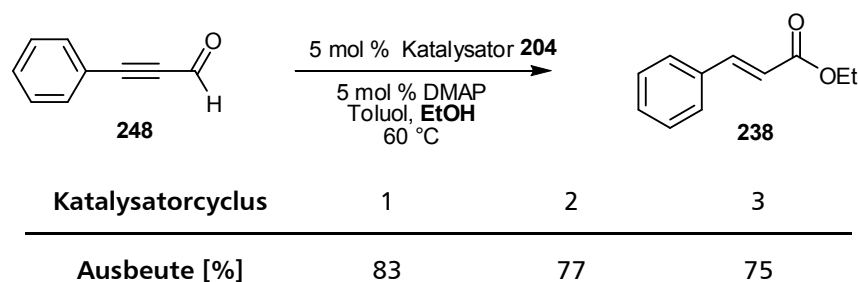


Abbildung 52. Recycling der Imidazolium-Präkatalysatoren in der Redoxveresterung.

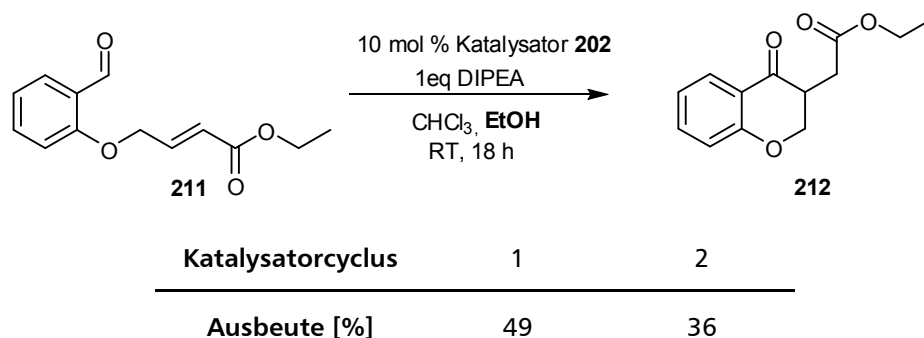
Stetter-Reaktion

Abbildung 53. Recycling der Thiazolium-Präkatalysatoren in der Stetter-Reaktion.

Zusammenfassend konnte ein einfacher Zugang zu immobilisierten Heterazolium-Präkatalysatoren mit hoher katalytischer Aktivität in verschiedenen Reaktionen entwickelt werden. Dabei wurde die Reprotonierung des Carbens als kooperativer Cyclus zur Katalysereaktion und die damit verbundene Rückführung des Katalysators in seinen Ausgangszustand (Heterazoliumspezies) als entscheidendes Kriterium für ein erfolgreiches Recycling ermittelt. Die Methode ermöglicht eine vereinfachte Reinigung der Produkte durch Abtrennung des ausgefällten Katalysators über Filtration und anschließendes Waschen des Rohproduktes.

Allen bisher veröffentlichten Methoden zur Immobilisierung von Heterazoliumsalzen ist gemeinsam, dass trotz Immobilisierung die Aufarbeitung der Produkte nicht vereinfacht werden kann. In allen Fällen ist eine endgültige Reinigung über Kieselgel-Säulenchromatographie notwendig. Der in Aluminiumoxid dispergierte (Abbildung 37) und ein in einer ionischen Flüssigkeit gelöster Thiazolium-Katalysator **185** sind nicht recyclefähig. Bei der Methode nach Yang, der ein Thiazolium-Salz ebenfalls in einer ionischen Flüssigkeit immobilisiert, erreicht der Katalysator **187** im zweiten Cyclus von anfänglichen 99 % immer noch 90 % Ausbeute. Jedoch werden alle Ausbeuten nur über HPLC bestimmt. Auffällig ist dabei, dass Grée in einer sehr ähnlichen Variante die Aktivität nach der Extraktion des Produktes von der ionischen Flüssigkeit verliert und für weitere Reaktionscyclen erneut Katalysator zur ionischen Flüssigkeit geben muss. Der ROMP-Gel-gebundene Katalysator von Barrett **82** behält in weiteren vier Cyclen seine Aktivität bei, ist aber im Vergleich zum MeOPEG-gebundenen Derivat aufwendiger zu synthetisieren. Der erst kürzlich veröffentlichte Silica-gebundene Katalysator **193** hat eine sehr gute Aktivität, verliert aber beim Recycling ein

Zehntel seiner ursprünglichen Aktivität. Seine Reaktionszeit im zweiten Cyclus erhöht sich für die gleiche Ausbeute von 2 h auf 24 h.

Die atomökonomische Verknüpfung des Katalysators über ein Triazol an MeOPEG scheint sehr vielversprechend für die generelle Anwendung auf verschiedene Katalysatoren. Besonders die einfache und preiswerte Synthese, sowie die Löslichkeitseigenschaften des Polymers und die damit einhergehende Vereinfachung der Arbeitsweise überzeugen für die Etablierung dieser Methode auch für andere Organokatalysatoren.

5 Sekundäre Amine

Bereits 1964 postulierte Rutter den Mechanismus für verschiedene Fructose-Aldolasen aus Pflanzen, Grünalgen und Tieren.^[118, 119] Hierbei wird das entsprechende Substrat, eine Ketoverbindung (Zucker), durch die Bildung eines Iminiumions mit der ϵ -Aminogruppe eines im aktiven Zentrum des Enzyms sitzenden Lysins aktiviert. Das durch Deprotonierung am α -Kohlenstoffatom entstandene HOMO-aktivierte Enamin kann nun die Carbonylgruppe eines weiteren Zuckers nucleophil angreifen.^[120] Lebewesen nutzen Aldolasen zum Auf- und Abbau von Zuckern in der Glukoneogenese bzw. Glykolyse.

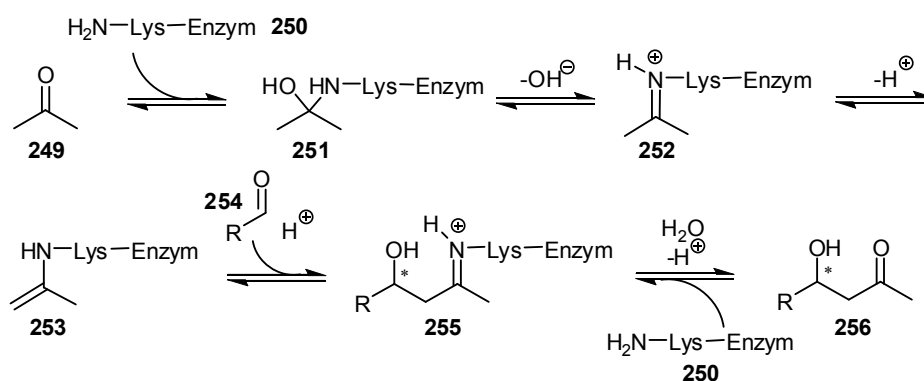


Abbildung 54. Mechanismus der Aldolasen Klasse 1.

Ebenfalls Anfang der 70er Jahre entwickelten zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander die Prolin-katalysierte, intramolekulare Aldoladdition zur Herstellung von bicyclischen 1,5-Diketonen. Heute ist diese Synthese unter dem Namen Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion bekannt. Bereits Hajos und Parrish^[121] erkannten die Wichtigkeit, die asymmetrische Synthese enantiomerenreiner Produkte bevorzugt gegenüber aufwendigen Trennverfahren für racemische Produkt einzusetzen. Basierend auf dem Potential der Enzyme, die mit größter Effizienz nur ein Enantiomer optisch aktiver Moleküle herstellen, nahmen sich Hajos und Parrish die Entwicklung einer asymmetrischen Synthese bicyclischer Ketone 259 zum Ziel. Bei ersten Versuchen erwies sich Pyrrolidin als geeigneter Katalysator. Aufbauend auf dieser Struktur wurde ein geeigneter chiraler Katalysator gesucht. Unter Berücksichtigung der folgenden Überlegungen fiel die Wahl der beiden Forscher auf Prolin: a) Prolin ist ein optisch aktives Pyrrolidin-Derivat, b) das Chiralitätszentrum im Prolin sitzt direkt neben der katalytisch aktiven funktionellen Gruppe und könnte sich somit günstig auf die Stereoinduktion auswirken, c) das asymmetrische Kohlenstoffatom ist in einem Fünfring fixiert und könnte

dadurch die Enantioselektivität erhöhen, d) in Übereinstimmung mit Ogston's Hypothese^[122] sollte die Bindung des chiralen Reagenz mit zwei Punkten im Substrat (Iminiumion sowie Wasserstoffbrücke ausgehend von der Säurefunktion) die Enantioselektivität verbessern. Daraus resultierend wurde das beste Ergebnis für die Umsetzung des Triketons **257** bei Verwendung von 3 mol% (*S*)-Prolin mit einer Ausbeute von 99 % und einer Enantioselektivität von 93 % ee erhalten.

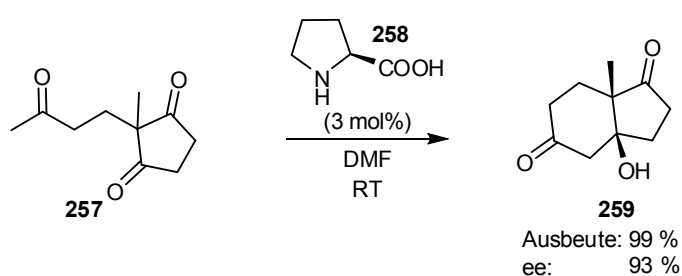


Abbildung 55. Prolin-katalysierte Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.

Obwohl Hajos und Parrish bereits viele, auch nach heutigem Standpunkt, entscheidende Kriterien für erfolgreiche Organokatalyse, wie Biomimetik, Bifunktionalität, Einfachheit der Moleküle und Fixierung der asymmetrischen Zentren in Ringsystemen, erkannten, begann der Aufschwung oder auch das „Goldene Zeitalter“^[44] erst zwanzig Jahre später. Heute hat sich die Organokatalyse neben Metall- und Enzymkatalyse als eine vielseitige, spannende Synthesemethode behauptet.^[123, 124]

5.1 Diarylprolinolether

Prolin **258**, „the simplest enzyme“,^[125] gehört zu den Organokatalysatoren, die in einem breiten Spektrum von Reaktionen, z.B. Aldol-, Mannich-, Michael-Reaktion, α -Aminierung^[126] etc., einsetzbar sind. Die dabei erzielte meist sehr gute Enantioselektivität ist auf seine Bifunktionalität zurückzuführen. Hierbei wird das Substrat zusätzlich über Wasserstoffbrücken, ausgehend von der Säurefunktion, in einer bestimmten räumlichen Position fixiert. Voraussetzung für gute Enantioselektivitäten in Prolin-katalysierten Reaktionen ist demzufolge die Fähigkeit des Substrates Wasserstoffbrücken auszubilden. Um diese Einschränkung zu umgehen, beschäftigten sich verschiedene Forschergruppen (Jørgensen und Hayashi) mit der

Entwicklung eines neuen, leistungsfähigen Katalysators auf der Basis der Pyrrolidin-Grundstruktur. Dabei sollte die Stereoinduktion nicht mehr durch Wasserstoffbrückenbindung verstärkt werden, sondern sterisch anspruchsvolle Gruppen sollen den Angriff des Substrates von einer bestimmten räumlichen Seite garantieren.^[127, 128] Das Diphenylpyrrolidin **260** zeigte sehr gute Aktivitäten, jedoch nur mäßige Enantioselektivitäten. Im Unterschied dazu erreichte das Diphenylprolinol **Jø-OH** sehr gute Selektivitäten, aber unbefriedigende Ausbeuten. Die Hydroxygruppe, als einziger Unterschied zwischen beiden Molekülen (**260**, **Jø-OH**), scheint verantwortlich für den Aktivitätsverlust zu sein. Mechanistisch betrachtet ist die Bildung eines Hemiaminals **262**, welches den Katalysator irreversibel bindet, vorstellbar. Nach Einführung einer Silylschutzgruppe, meist Trimethylsilyl, erwies sich der entwickelte Katalysator **Jø-TMS** als sehr leistungsfähig und vielseitig.

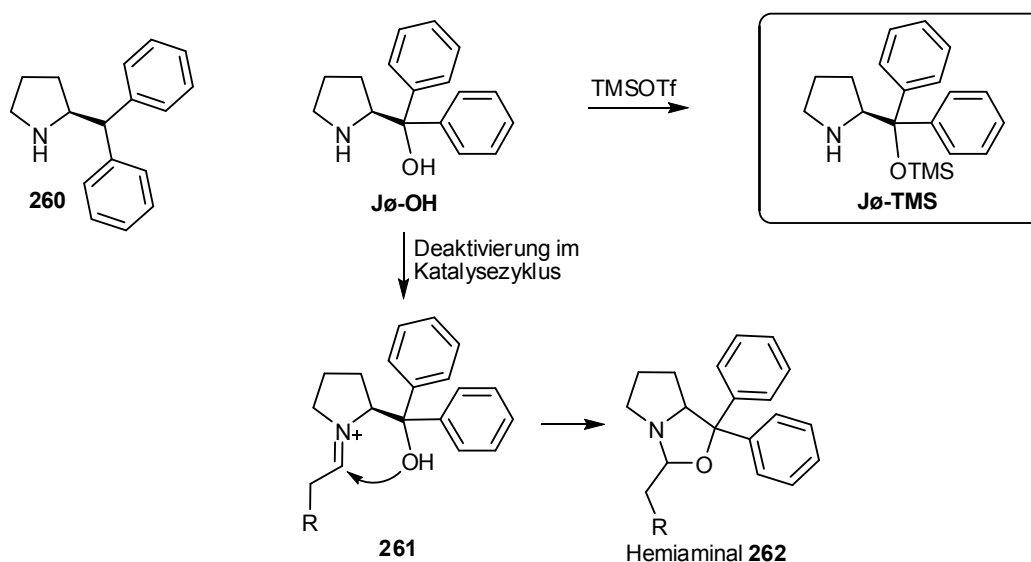


Abbildung 56. Alternative Pyrrolidine für die asymmetrische Organokatalyse.

Amine können Ketoverbindungen nicht nur als Enamine,^[129] wie im Fall der Aldolasen, aktivieren. Darüberhinaus unterscheidet man zwischen Iminium-^[130] und Dienamin-Katalyse,^[131] sowie SOMO-Aktivierung.^[132-134] Bereits diese vier Aktivierungsmethoden versprechen vielfältige Verknüpfungsvarianten von Ketoverbindungen mit Nucleophilen und Elektrophilen in α -, β - und γ -Position. Eine Auswahl verschiedener Beispiele für den Diphenylprolinolether **Jø-TMS** zu den einzelnen Reaktionstypen soll seine Ausnahmestellung verdeutlichen^[131, 135].

5.1.1 Reaktionsvielfalt des Diphenylprolinolsilylethers

5.1.1.1 Einstufige Reaktionen

Die **α -Funktionalisierung** von Ketoverbindungen, sicherlich inspiriert durch die erfolgreichen Ergebnisse der Prolin-katalysierten Aldol- und Mannich-Reaktion, hat ein großes Ausmaß an Variationen in der Substrat- und Elektrophilenauswahl zu bieten.^[129] Mechanistisch betrachtet, erhöht sich die Acidität des α -Kohlenstoffatoms durch Bildung des Iminiumions **264** aus Ketoverbindung und Katalysator (LUMO-Aktivierung). Nach Deprotonierung erhält man ein LUMO-aktiviertes Enamin **265**, welches nun verschiedenste Elektrophile angreifen kann. Durch Hydrolyse des dabei gebildeten Iminiumions **266** gewinnt man das α -funktionalisierte Ketoprodukt **267** und der Katalysator steht erneut zur Verfügung.^[127, 136, 137]

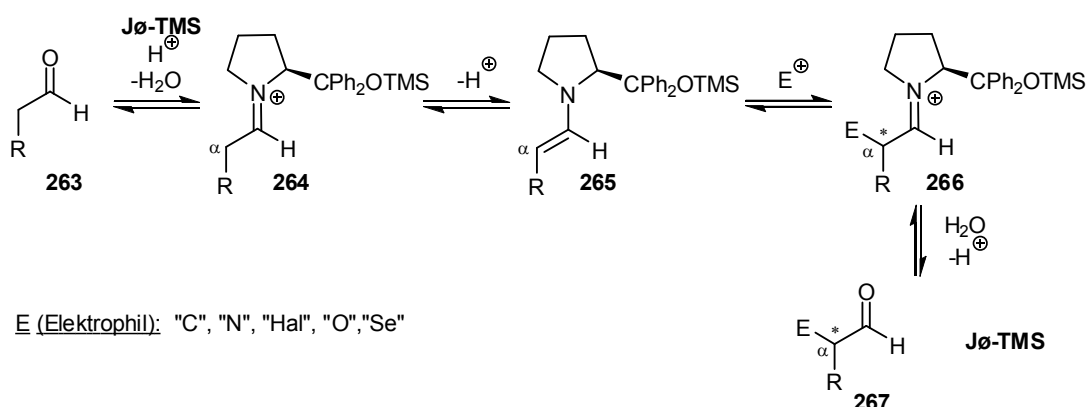


Abbildung 57. Mechanismus der Enamin-katalysierten α -Funktionalisierung.

Bei der **β -Funktionalisierung** von ungesättigten Carbonylverbindungen setzt sich ebenfalls der Katalysator **Jø-TMS**, das sekundäre Amin, mit dem Aldehyd **268** zum entsprechenden Iminiumion **269** um. Im Gegensatz zur α -Funktionalisierung, in der eine Deprotonierung in α -Position zur Enaminbildung führt, reagiert hier die LUMO-aktivierte Spezies mit Nucleophilen. Aus dem dabei entstandenen Enamin **270** bildet sich nach Protonierung das Iminiumion **271**, welches durch Hydrolyse in Produkt **267** und Katalysator **Jø-TMS** gespalten wird.

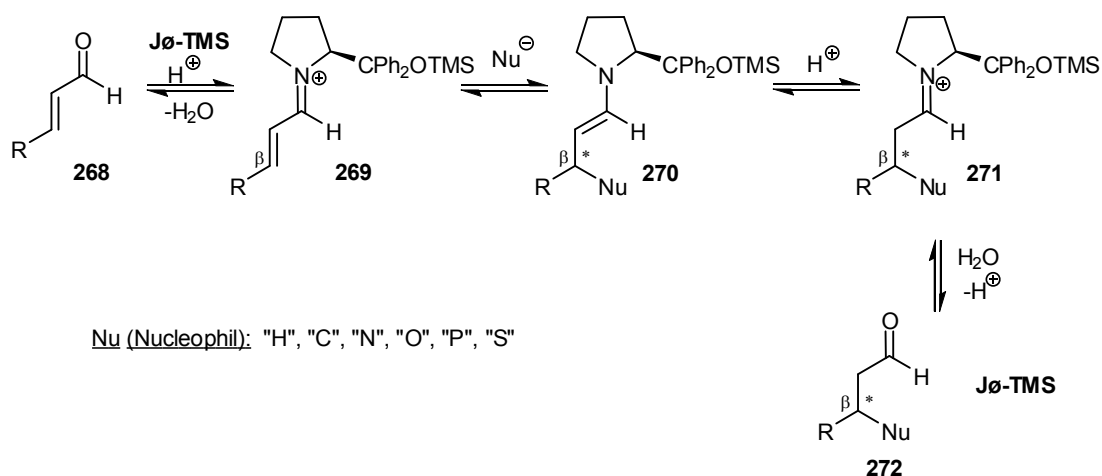
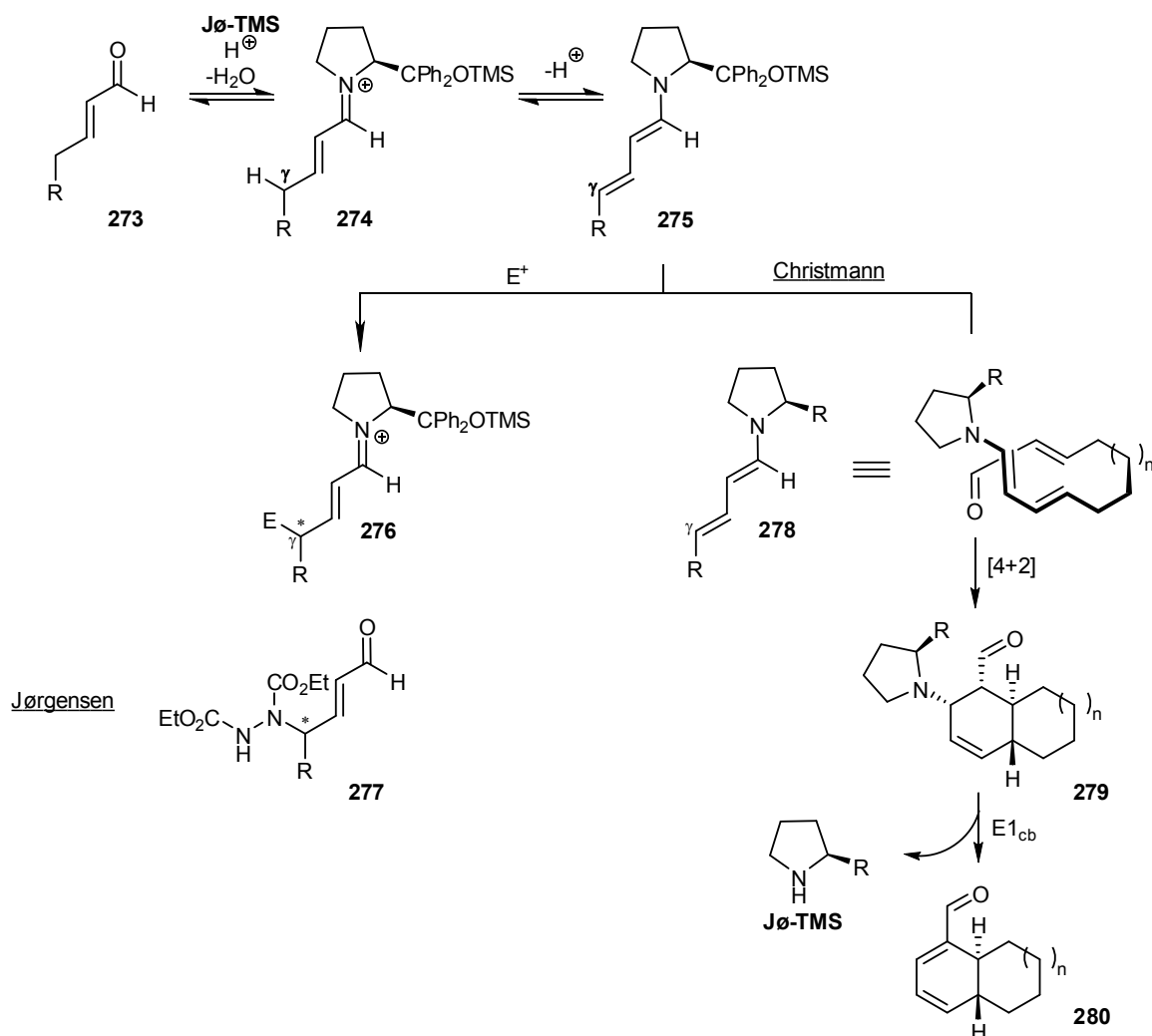


Abbildung 58. Mechanismus der Iminium-katalysierten β -Funktionalisierung.

Zu den zahlreichen Funktionalisierungen in β -Position gehören unter anderem Michael Addition (aza, oxa, sulfa, phospha), En-Reaktion und 1,3-dipolare Cycloaddition.^[137]

Die **γ -Funktionalisierung** erfolgt durch nucleophilen Angriff einer elektronenreichen Dienaminspezies **275** an Elektrophile. Die Existenz solcher Diene wurde bei mechanistischen Studien zur β -Funktionalisierung von Jørgensen beobachtet. Ausgehend vom Iminiumion **274** entsteht nach Deprotonierung in γ -Position ein elektronenreiches, also nucleophiles Dienamin **275**. Als Modellreaktion zum Test der Reaktivität dieser Intermediate nutzte Jørgensen die γ -Aminierung mit dem Diethylazodicarboxylat (DEAD) (Abbildung 59).^[138] Christmann wendete diese Aktivierungsmethode zur Synthese von Cyclohexadien-carbaldehyden über eine Diels Alder Cyclisierung an. Dabei erhielt er die Produkte **288** in Ausbeuten von 60 bis 73 % und Enantioselektivitäten von 94 bis 98 % ee. Einen besonderen Aspekt in diesen Cycloadditionen stellt die Ablösung des Katalysators vom Produkt dar. Im Unterschied zu den bisherigen Methoden ist das letzte Intermediat im Reaktionscyclus kein Iminiumion, welches nach Hydrolyse die ursprüngliche Ketoverbindung freisetzt. Der Katalysator wird hier unter Bildung einer Doppelbindung durch eine E1_{cb} Eliminierung abgespalten (Abbildung 59, rechte Seite).

Abbildung 59. γ -Funktionalisierung von α, β -ungesättigten Aldehyden.

Das Gebiet der Dienaminkatalyse steht gerade am Anfang seiner Entwicklung und wird mit Sicherheit noch eine Vielzahl interessanter Umsetzungen hervorbringen.

5.1.1.2 Tandem- und Dominoreaktionen

Organische Synthese ist häufig gekennzeichnet durch anspruchsvolle Schutzgruppenstrategien und aufwendige Reinigungsverfahren nach jedem Reaktionsschritt. Auch hier dient die Natur, die sogenannte Dominoreaktionen zum Aufbau komplizierter Naturstoffe nutzt, als Vorbild für die Forscher. Dominoreaktionen sind gekennzeichnet durch mehrere hintereinander ablaufende Reaktionen unter gleichen Bedingungen. Sie verlaufen meist in sehr hohen Selektivitäten und

sind durch Vermeidung von Schutzgruppentechniken und zusätzlichen Reinigungsverfahren umweltfreundlich und somit herkömmlichen Reaktionssequenzen vorzuziehen.^[139] Sekundäre Amine können Ketoverbindungen, wie oben beschrieben, als Iminiumionen oder Enamine aktivieren und eignen sich dadurch besonders für die Entwicklung solcher Dominoreaktionen (Abbildung 60).^[131, 139]

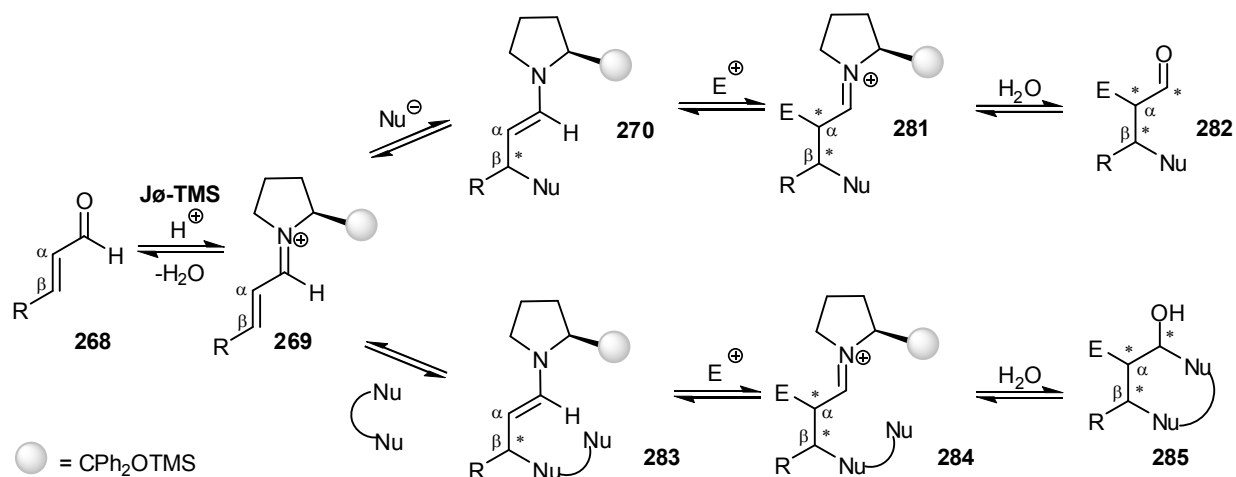


Abbildung 60. α,β -Funktionalisierung und anschließende nucleophile Addition.

Die gewählten drei Beispiele sind nur eine kleine Auswahl von Reaktionen, die bereits die Leistungsfähigkeit sekundärer Amine in solchen Reaktionen verdeutlicht. Hierbei wird im Folgenden besonders auf Methoden mit Diphenylprolinolsilyether **Jø-TMS** eingegangen.

Jørgensen zeigt die Einführung von fünf Stereozentren bei der Synthese von substituierten Cyclohexanen mit Selektivitäten von 75-94 % ee.^[140] Die ersten drei Chiralitätszentren entstehen bei der Michael-Addition des Dinitropropans **287** an den α,β -ungesättigten Aldehyd **286**. Nach Iminium-katalysierter Michael-Addition der ersten Nitro-substituierten Methylengruppe an die elektrophile Doppelbindung und anschließender Hydrolyse zum Aldehyd addiert die zweite Nitro-substituierte Methylengruppe in einer Henry-Reaktion unter Ringschluss zum Alkohol **289**.

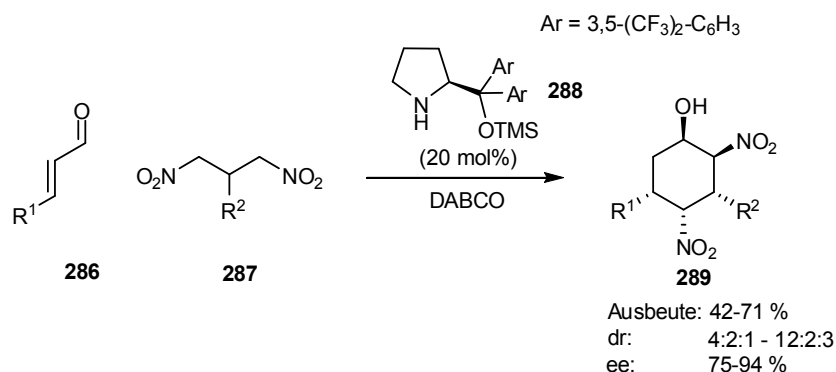


Abbildung 61. Asymmetrische Synthese pentasubstituierter Cyclohexane.

In der Fortsetzung dieser Untersuchungen, steigerte Jørgensen die Anzahl der gebildeten Stereozentren in einer Domino-Eintopf-Variante auf sechs und erhielt dabei bevorzugt den Bicyclus **292** aus 64 Stereoisomeren mit ausgezeichneten Diastereo- und Enantio-selektivitäten.^[141] Das beste Ergebnis erhielt er für *ortho*-Bromphenyl als Rest R mit Werten von 99:1 dr und 96 % ee.

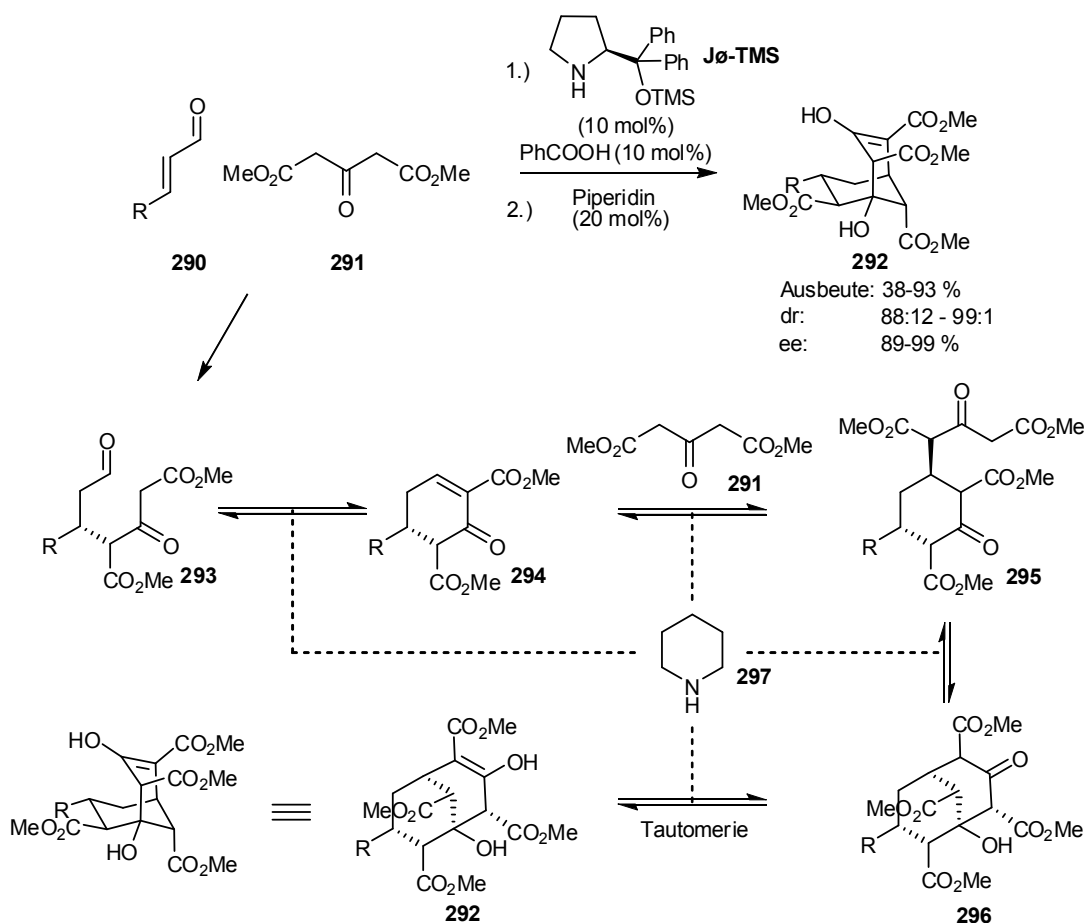


Abbildung 62. Aufbau von sechs Stereozentren in einem Eintopfverfahren nach Jørgensen.

Wie im vorangegangenen Beispiel beginnt die Reaktion mit einer Michael-Addition an den α,β -ungesättigten Aldehyd **290**. Nach Hydrolyse und Addition der zweiten Methylengruppe an die Carbonyl-Doppelbindung erhält man den Diester **294**. Das entstandene Michael-System wird nun von einem zweiten Äquivalent des Diesters **291** angegriffen. Die zweite Cyclisierung zum Produkt **296** erfolgt wiederum durch Addition der Methylengruppe an eine Ketogruppe. Ein weiteres beeindruckendes Beispiel ist die von Hayashi entwickelte Synthese für (-)-Oseltamivir (Tamiflu).^[142] In drei aufeinanderfolgenden „Eintopf“-Prozessen, wobei die erste Sequenz organokatalytisch das Cyclohexen-Derivat **302** liefert, erhält man das gewünschte Produkt in einer Gesamtausbeute von 57 %. Vorteilhaft gegenüber bisherigen Synthesen ist nicht nur die verbesserte Ausbeute (von 35 % auf 57 %), sondern auch die Vermeidung von aufwendigen Reinigungsschritten, sowie der Einsatz einfacher und günstiger Reagenzien. Der erste Schritt ist eine Enamin-katalysierte Michael-Addition des Aldehyds **298** an das Nitroolefin. Im folgenden Schritt addiert die entstandene Nitro-substituierte Methylengruppe an die Doppelbindung des Phosphanoxids **301** und die anschließende Horner-Wardsworth-Emmons Reaktion liefert das Produkt **302**. Nach Zugabe des Thiophenols erhält man das erste Zwischenprodukt **303**, welches isoliert und säulenchromatographisch gereinigt wird. In den folgenden zwei Eintopfprozessen wird das Oseltamivir **304** über bekannte Standardreaktionen erhalten.

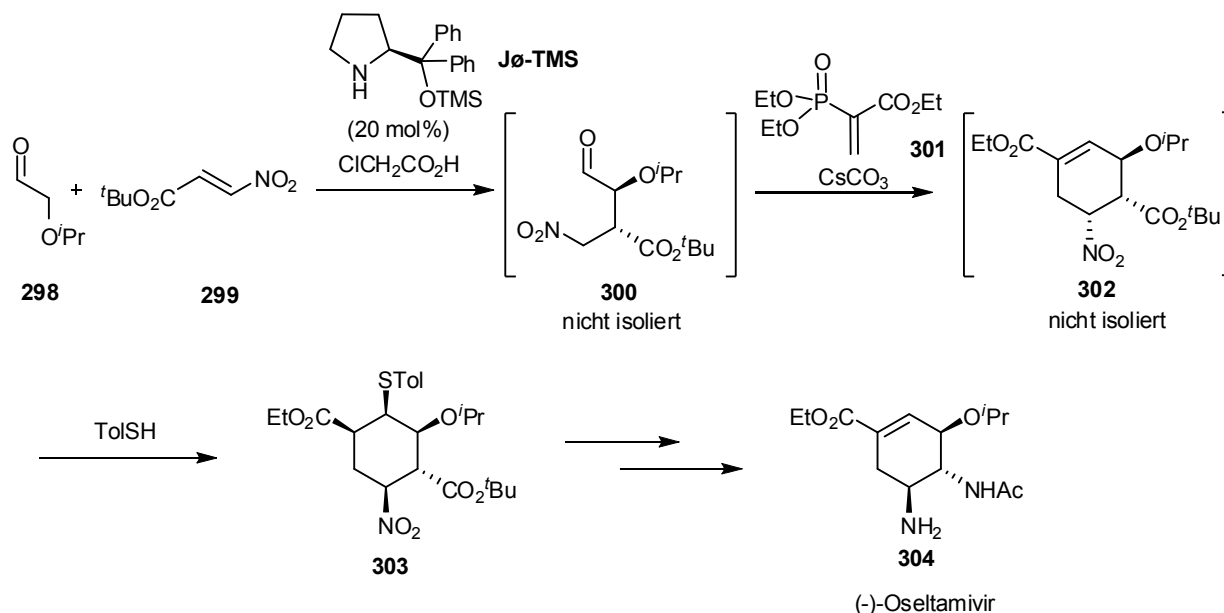
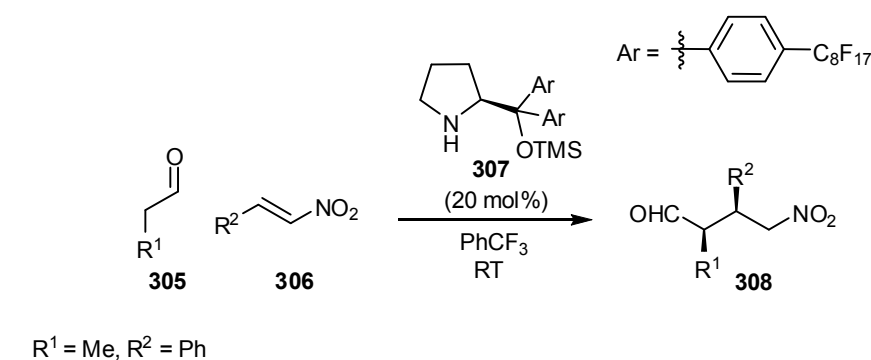


Abbildung 63. Asymmetrische Synthese von (-)-Oseltamivir über Eintopf-Reaktionen.

Trotz der großen Anwendungsbreite und den stetig hinzukommenden neuen Entwicklungen gibt es verhältnismäßig wenige Versuche den Diphenylprolinolsilylether **Jø-TMS** zu immobilisieren. Erfolgreiches Recycling kompensiert die relativ hohen eingesetzten Mengen (5-20 mol%) des Katalysators und vereinfacht die Reinigung des Produktes deutlich. Der Einsatz von Organokatalysatoren in industriellen Verfahren wird damit wesentlich attraktiver.

5.1.2 Immobilisierte Diphenylprolinolether – Bekannte Ergebnisse

Wang gelang die Synthese eines recycelfähigen Diarylprolinolethers durch Einführung fluorierter Aromaten anstelle der beiden Phenylgruppen.^[143] Diese Funktionalisierung erfordert eine zweistufige säulenchromatographische Aufarbeitung der Produktlösung, wobei das fluoridierte Silicagel für die Abtrennung des Katalysators **307** sehr teuer ist. Der Katalysator zeigte in der Michael-Addition von Aldehyden **305** an Nitroalkene **306** gleiche Aktivitäten wie der ungebundene Prolinolether **Jø-TMS**.^[144] Bei sehr guten Ausbeuten von 81-92 % liegen die Diastereoselektivitäten zwischen 5:1 und 29:1 und die Enantioselektivitäten zwischen 97 % und > 99 % ee. Die Recyclefähigkeit wurde in sechs Katalysezyklen getestet, wobei der Katalysator seine Enantioselektivität/Diastereoselektivität (> 99 %/22:1-28:1) beibehält. Die Aktivität hingegen nimmt, erkennbar an den längeren Reaktionszeiten, deutlich ab. Nachdem im ersten Zyklus eine Ausbeute von 89 % bereits nach vier Stunden erreicht wird, liegt die Reaktionszeit im dritten Zyklus für die gleiche Ausbeute schon bei zehn Stunden und im sechsten Zyklus bereits bei 36 h. Der Katalysator Turnover beträgt dann also nur noch ein Neuntel vom ursprünglichen Wert.



Cyclus	Zeit [h]	Ausbeute [%]	dr [<i>syn/anti</i>]	ee [%]
1	4	89	21/1	>99
2	5	86	24/1	>99
3	10	90	23/1	>99
4	20	90	24/1	>99
5	23	89	23/1	>99
6	36	86	28/1	>99

Abbildung 64. Recyclingergebnisse für den fluorierten Diphenylprolinolether **307**.

Studer ersetzt Prolin durch Hydroxyprolin in der Synthese des Katalysators **311** und nutzt die vorhandene freie Hydroxygruppe zur Anbindung an eine Polystyrolfaser.^[145] Für die Reaktion wurde diese Faser mit einer Klammer am Reaktionsgefäß befestigt, die nach beendeter Reaktionszeit einfach herausgenommen werden konnte. Der Katalysator wurde in der Michael-Addition von Dimethylmalonat **310** an Zimtaldehyd getestet. Hierbei ist die Aktivität für den immobilisierten Katalysator **311** nur halb so groß wie für das ungebundene Derivat **Jø-TMS**, wobei die Enantioselektivität vergleichbar ist. Der Katalysator verliert hier bereits durch die Anbindung an den Träger einen erheblichen Teil seiner Aktivität. Seine Recycelfähigkeit wurde in zehn Katalysecyclen untersucht. Die Ausbeute ist in den ersten beiden Cyclen gleich, fällt danach aber um die Hälfte ab und endet im zehnten Cyclus etwa bei einem Siebtel des ursprünglichen Wertes. Studer vermutet als Ursache für den Aktivitätsverlust bei der Reaktion hervorgerufene Veränderungen in der Faserstruktur und damit verbundene veränderte Diffusionseigenschaften.

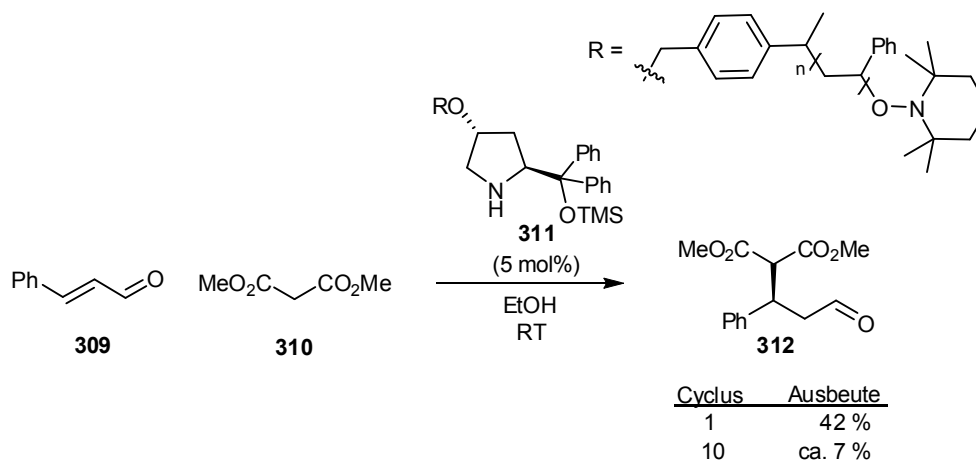


Abbildung 65. Immobilisierung des Diphenylprolinolethers an eine Polystyrolfaser.

Auch Schore nutzt die Aromaten zur Anbindung des Trägers, in diesem Fall Polystyrol, an den Katalysator.^[146] Diese Variante ermöglicht die Abtrennung von der Produktlösung durch Filtration. Die Leistungsfähigkeit des Prolinolethers **313** wurde einerseits in der Epoxidierung von Zimtaldehyd und andererseits in der Michael-Addition von Aldehyden an Nitroalkene (als Enamin-Katalyse) getestet. Im Vergleich zum ungebundenen Katalysator **Jø-TMS** sind die erreichten Stereoselektivitäten in der Michael-Addition etwas niedriger und die Ausbeuten nach einer Reaktionszeit von sieben Tagen gut. (Ausbeute: 80-85 %, dr: 95:5-≥ 99:1, ee: 94-99 %). Basierend auf NMR-Untersuchungen des Katalysators, die verschiedene aromatische Produkte und freies Trimethylsilan zeigten, wurde der Katalysator vor dem erneuten Einsatz mit Trimethylsilyltriflat behandelt. Die Einführung der abgespaltenen Silylschutzgruppe sollte die Aktivität des recycelten Katalysators gewährleisten. Jedoch wurde im zweiten Cyclis bei hoher Stereoselektivität dennoch nur eine Ausbeute von 20 % erreicht. Daraufhin traf Schore folgende Schlussfolgerungen: „...the diphenylprolinol system being insufficiently robust for reuse in these sorts of applications.“, „... diphenylprolinol based systems are not reliably applicable for more than a single use.“

Das Recycling der Diarylprolinolether scheint also nicht trivial, wobei vor allem die Ursachen für den Aktivitätsverlust auf Vermutungen beruhen und demzufolge eine Lösung des Problems erschwert wird.

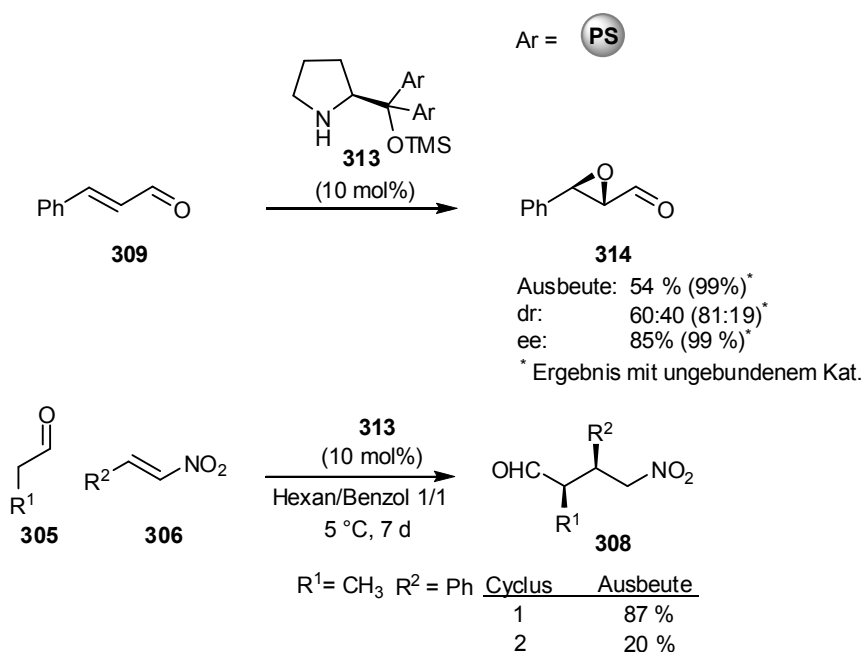
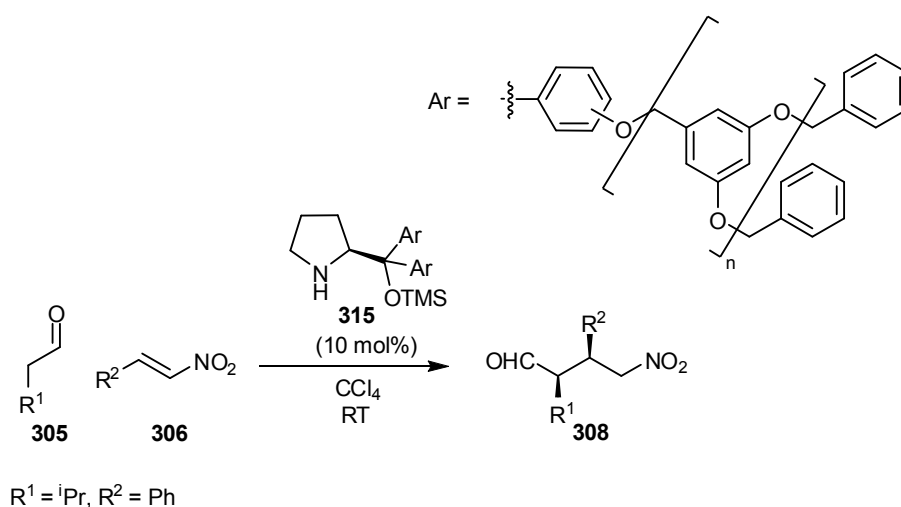


Abbildung 66. Iminium- und Enamin-Katalyse mit einem Polystyrol-gebundenen Diphenylprolinolether.

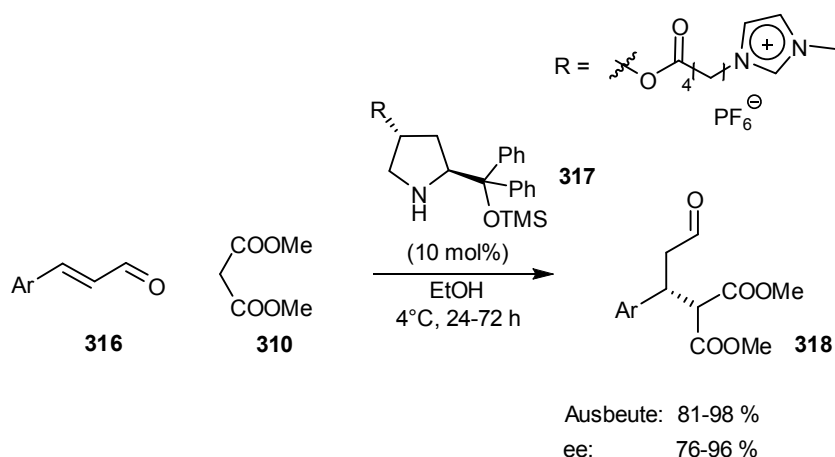
Das bisher aussichtsreichste Ergebnis erzielte Zhao mit dem an ein Dendrimer gebundenen Prolinoether **315**.^[147] Dendrimere sind löslich in verschiedenen organischen Lösemitteln und bieten daher die Möglichkeit einer homogenen Reaktionsführung. Nach beendeter Reaktion können sie ausgefällt und von der Produktlösung filtriert werden. Der Katalysator setzt Propanal bereits in vier Stunden zu 79 % zum gewünschten Produkt **308** um, hingegen benötigen sterisch anspruchsvollere Substrate wie *iso*-Propanal sechs Tage um eine Ausbeute von 80 % zu erreichen. Der recycelte Prolinoether **315** katalysiert die Michael-Addition ohne Verlust in den Selektivitäten. Hinsichtlich verbliebener Aktivität wurden für diesen Katalysator die besten Werte erreicht. Trotzdem verringert sich auch hier die Ausbeute von 81 % im ersten Cyclus auf 65 % im fünften Cyclus, wobei der größte Einbruch der Aktivität im zweiten Cyclus eintritt, welche dann aber in den folgenden zwei Cyclen gleich bleibt (2. Cyclus: 70 %, 3. Cyclus: 72 %, 4. Cyclus: 74 %).



Cyclus	Zeit [d]	Ausbeute [%]	dr [<i>syn/anti</i>]	ee [%]
1	5	81	81/19	99
2	5	70	80/20	99
3	5	72	81/19	99
4	5	74	79/21	98
5	5	65	75/25	99

Abbildung 67. Ergebnisse für den Dendrimer-gebundenen Diphenylprolinolether **315**.

Ein zweites Beispiel für die Anwendung eines immobilisierten Diphenylprolinolethers **Jø-TMS** in einer Iminium-katalysierten Reaktion wurde erst kürzlich von Zlotin veröffentlicht.^[148] Das Prolinol-Derivat wurde hier mit einer ionischen Flüssigkeit modifiziert. Die Trennung von Katalysator **317** und Produkt **318** gelingt einfach durch Extraktion des Reaktionsgemisches mit Diethylether. Die zurückbleibende ionische Flüssigkeit, also in diesem Fall der Katalysator **317**, kann ohne weitere Behandlung in der nächsten Reaktion eingesetzt werden. Die in der Michael-Addition von Malonat an verschiedene aromatische α,β -ungesättigte Aldehyde **316** erreichten Ausbeuten (81-98 %) und Selektivitäten (76-96 %) entsprechen den Literaturwerten für den ungebundenen Katalysator **Jø-TMS**. In den Recyclingversuchen mit Zimtaldehyd behält der Diphenylprolinolether **317** in den ersten vier Cyclen seine hohe Aktivität bei. Erst im fünften Cyclus fällt der Wert für die Umsetzung, ermittelt aus dem NMR-Spektrum, von 96 % auf 70 % ab. Im sechsten Cyclus benötigt der Katalysator dann sogar schon 96 h (statt 24 h) um die Ausbeute von 70 % nochmals zu erreichen.



Ar = Ph

Cyclus	Zeit [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1	24	> 99	95
2	24	> 99	94
3	24	> 99	94
4	24	96	95
5	24	70	98
6	96	70	98

Abbildung 68. Iminium-Katalyse und Recycling mit dem IL-modifizierten Prolinolether **317**.

Insgesamt betrachtet erreichte der mit einer ionischen Flüssigkeit modifizierte Katalysator **317** die vielversprechendsten Recyclingergebnisse. Jedoch ist allen immobilisierten Diarylprolinolethern ein relativ schneller Verlust der Aktivität in aufeinanderfolgenden Cyclen gemeinsam. In den vorgestellten Publikationen werden nur Vermutungen für mögliche Ursachen aufgestellt. Für eine Lösung des Problems reicht es offensichtlich nicht aus lediglich die Träger zu variieren. Zunächst muss die Ursache für den Aktivitätsverlust gefunden werden, um dann gezielte Experimente zur Rückgewinnung der vollen Aktivität durchführen zu können. In der vorgestellten Arbeit wurde zum einen der Einfluss des Trimethylsilyl ethers auf das Verhalten des Katalysators im Recycling untersucht und zum anderen wurden die Struktur des recycelten Katalysators, sowie Strukturveränderungen während der Reaktion *via* NMR analysiert.

5.1.3 Immobilisierte Diphenylprolinolether – Eigene Ergebnisse

5.1.3.1 Synthese des immobilisierten Diphenylprolinolsilylethers

Bereits während der Diskussion der bekannten Ergebnisse für den Diphenylprolinol-silylether **M-Jø-TMS** wurden die unterschiedlichen Immobilisierungsstrategien vorgestellt. Einerseits nutzt man substituierte Aromaten, andererseits steht durch die Verwendung des kommerziell erhältlichen, preisgünstigen Hydroxyprolins **319** als Ausgangsmaterial eine leicht funktionalisierbare Hydroxygruppe zur Verfügung. (siehe auch Abbildung 20, S. 21). Zur Einführung der für die kupferkatalysierte Huisgen-[3+2]-Cycloaddition benötigten Dreifachbindung wird in der hier beschriebenen Methode die Hydroxyprolinvariante genutzt. Durch Propargylierung der Hydroxygruppe in Gegenwart von Natriumhydrid erhält man das gewünschte Alkinylderivat **327** in > 90 % Ausbeute. Weitere Schritte, die für die Umsetzung des Hydroxyprolins zum Katalysator **M-Jø-TMS** benötigt werden, sind in Abbildung 69 dargestellt. Teilt man die Struktur in eine linke und eine rechte Seite, so wird die Struktur linksseitig durch die Cycloaddition mit MeOPEG-Azid vervollständigt. Der rechte Teil des Moleküls wird durch Grignardreaktion zum tertiären Alkohol und dessen Veretherung mit Trimethylsilyltriflat gebildet.

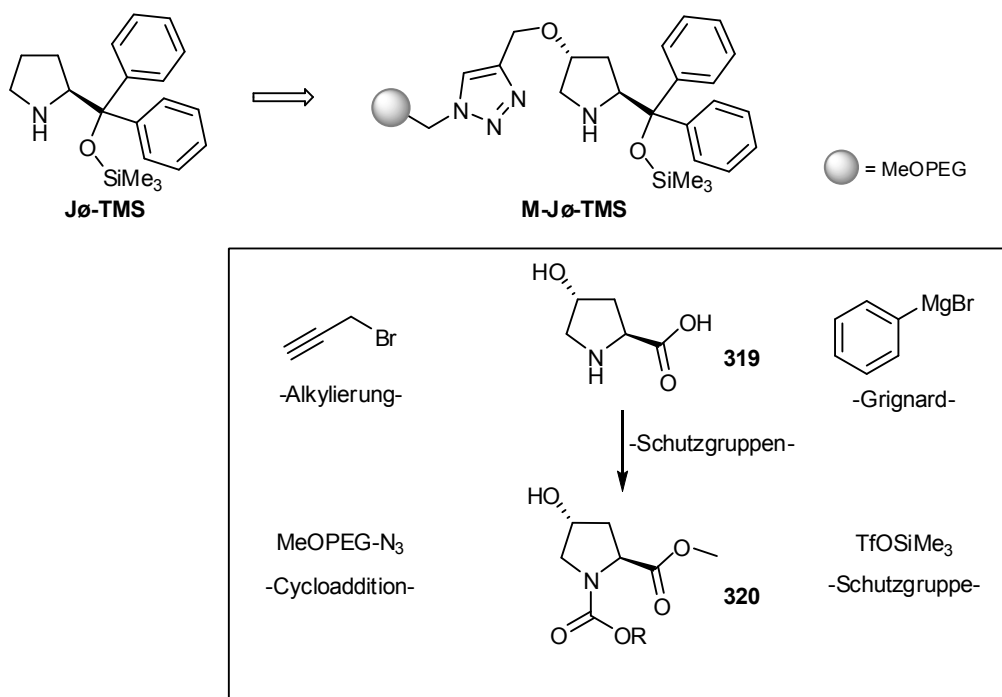


Abbildung 69. Retrosynthese für den immobilisierten Diphenylprolinolether.

Für die erfolgreiche Synthese des immobilisierten Katalysators **M-Jø-TMS** ist die Reihenfolge der dargestellten Syntheseschritte entscheidend. Die anfänglich entwickelte Synthesesequenz I zeigte erste Schwächen bereits bei der Propargylierung des Hydroxyprolinderivates **321**. Die Gegenwart von Natriumhydrid führt partiell zur Racemisierung des in α -Position zum Ester stehenden Protons.

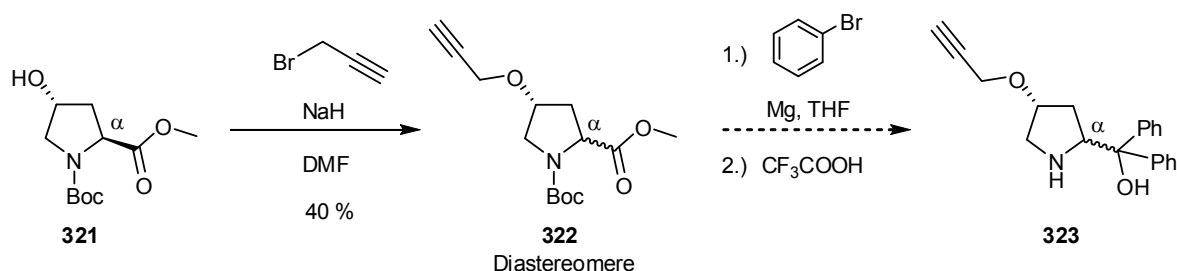


Abbildung 70. Ausschnitt aus dem Syntheseweg I für den Diphenylprolinelether **M-Jø-TMS**.

Bei der von Pericàs veröffentlichten analogen Synthese des über die Click-Reaktion immobilisierten Prolins **64**^[45] wurden derartige Probleme nicht diskutiert. Der sterische Anspruch des dort eingesetzten *tert*-Butylesters anstelle des Methylesters scheint ausreichend groß zu sein, um eine Deprotonierung am α -Kohlenstoff zu verhindern. Der sicherste Weg diese Bildung von Diastereomeren zu vermeiden, ist die Beseitigung der α -aciden Position vor der Propargylierung. Ein Austausch des zweiten und dritten Reaktionsschrittes führte demzufolge zur Synthesesequenz II. Der nach der Grignard-Reaktion entstehende tertiäre Alkohol **325** verliert Acidität in α -Position und verursacht daher bei der anschließenden Propargylierung keine unerwünschte Bildung von Diastereomeren.

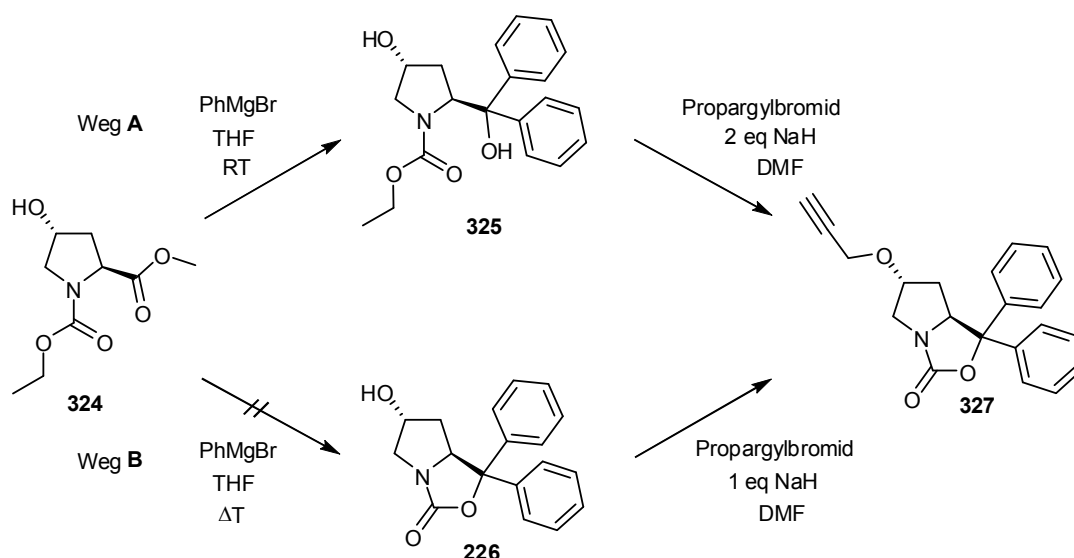


Abbildung 71. Integrierte Carbamatbildung als Schutzgruppe für den *tert*-Alkohol.

Die von Le Corre beschriebene Synthese von Oxazolidinonen **326** direkt aus dem Ethylcarbamat-geschützten Prolin-Methylester **324** schien eine geeignete Möglichkeit zu sein, um gleichzeitig in einem Schritt die Aromaten einzuführen und die dabei entstehende tertiäre Alkoholgruppe vor der anschließenden Propargylierung als Carbamat zu schützen.^[149] In den Versuchen den Hydroxyprolin-Methylester **324** mit Phenylmagnesiumbromid in siedendem THF zum cyclischen Carbamat **326** umzusetzen, entstanden nur Mischungen aus dem tertiären Alkohol **325** und dem Oxazolidinon **326** etwa im Verhältnis 1:1. Aus Gründen der höheren Effektivität des in Abbildung 71 dargestellten Weg A erfolgt die Synthese der Zwischenstufe **326** im weiteren Verlauf durch Grignardreaktion mit Phenylmagnesiumbromid und anschließende Propargylierung in Gegenwart überschüssiger Base (Abbildung 72).

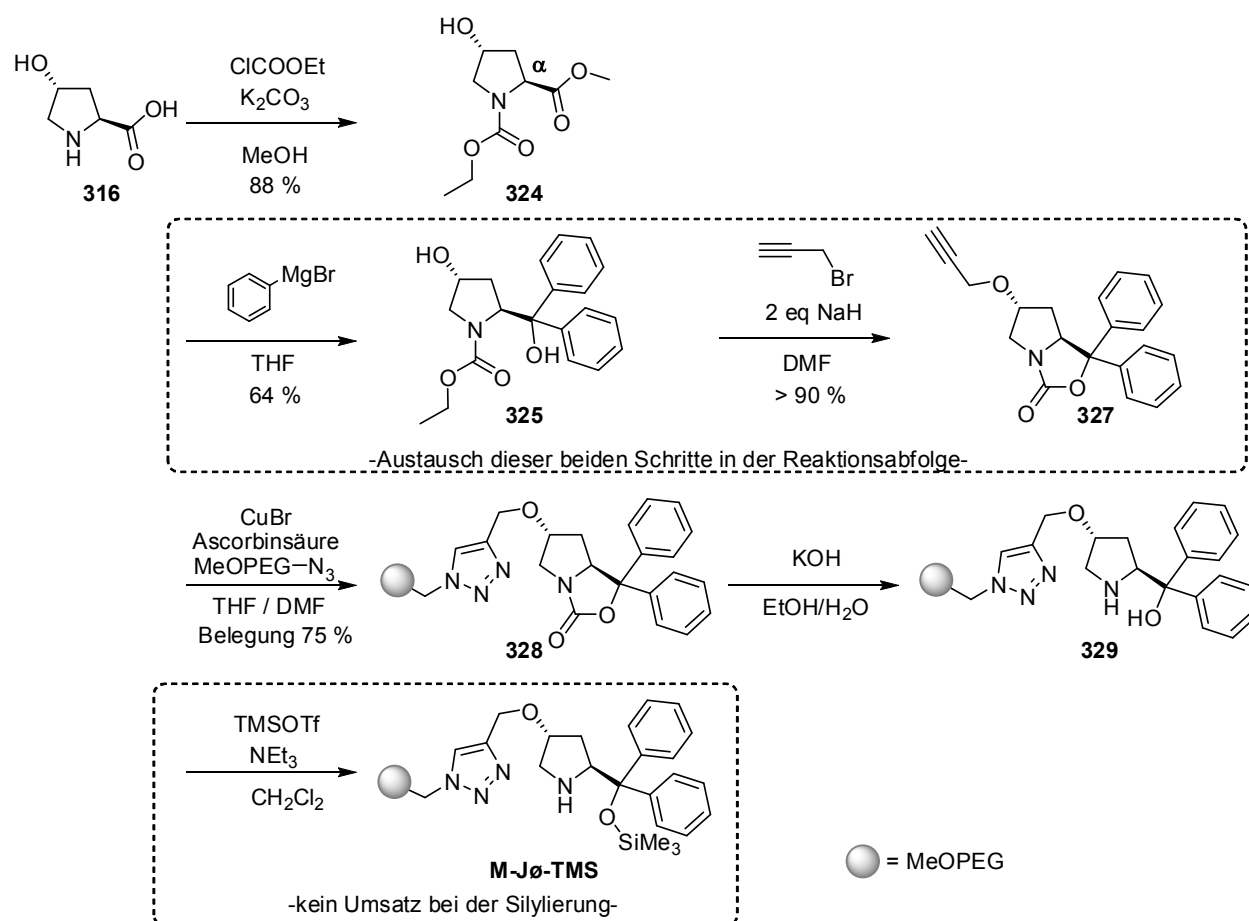


Abbildung 72. Synthesesequenz II für den immobilisierten Diphenylprolinolether **M-Jø-TMS**.

Da die Labilität der Trimethylsilylschutzgruppe, besonders im sauren Medium, bekannt ist, war dessen Einführung an letzter Stelle der Sequenz vorgesehen. Die Synthese der entsprechenden Vorstufe **329** gelang in guten Ausbeuten. Jedoch wurde in der anschließenden Silylierung kein Umsatz erreicht.

Zunächst scheiterten zahlreiche Versuche die Silylierungsbedingungen nach Jørgensen am einfachen Diphenylprolinol **Jø-OH** nachzuvollziehen. Der Einsatz verschiedener Basen (Lutidin, NEt_3), unterschiedliche Mengenverhältnisse der Reagenzien, sowie der Zusatz von Dimethylaminopyridin lieferten nicht das gewünschte Produkt **Jø-TMS**. Entscheidend für den Erfolg in der Silylierungsreaktion war eine Änderung in der Schutzgruppenstrategie. In der Synthesesequenz I (Abbildung 70) wird die sekundäre Aminogruppe des Prolinmethylester vor der Einführung der Aromaten mit Phenylmagnesiumbromid zunächst als *tert*-Butyl-carbamat geschützt. Verunreinigungen oder Salze des Produktes (z.B. das CF_3COOH -Salz) die bei der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in Gegenwart von Trifluoressigsäure entstehen, könnten die Probleme bei der Silylierung verursachen.^j Die Verwendung des Ethylcarbamates als Schutzgruppe, dessen Hydrolyse im basischen Milieu mit Kaliumhydroxid verläuft, ermöglichte die Silylierung des tertiären Alkohols **Jø-OH** in > 95 % Ausbeute. Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf das Phenyl-Derivat **Bn-Jø-OH** als Modellsubstanz für das immobilisierte Diphenylprolinol **M-Jø-OH** lieferte den Trimethylsilylether in 70 % Ausbeute.^k Folgende Versuche das MeOPEG-gebundene Prolinol **M-Jø-OH**, welches nun wie beschrieben über die Ethylcarbamatsstrategie hergestellt wurde, in guten Ausbeuten zu silylieren scheiterten jedoch auch. Demnach führte eine erneute Umstellung der Reihenfolge der einzelnen Reaktionsschritte zur Synthesesequenz III. Die Öffnung des Carbamates und die Einführung der Schutzgruppe erfolgen nun vor der Immobilisierung am Träger (Abbildung 73).

Im Eintopfverfahren gelingt gleichzeitig die Einführung der Ethylcarbamatschutzgruppe am Stickstoff und des Methylesters in 88 % Ausbeute.^[150] Um die Behandlung des entstandenen α -aciden Hydroxyprolinesters **324** mit zusätzlicher Base zu vermeiden, wurde die Grignard-Reaktion mit dem ungeschützten Alkohol durchgeführt. Trotz Verwendung von überschüssigem Phenylmagnesiumbromid wird der Ester **324** im besten Fall zu 64 % zum gewünschten tertiären Alkohol **325** umgesetzt.^[150, 151] In der folgenden Propargylierung^[152] kann die unter basischen Bedingungen schneller ablaufende Bildung des fünfgliedrigen

^j Das über die Ethylcarbamatsstrategie synthetisierte **Jø-OH**-Derivat ließ sich in einer Ausbeute > 90 % silylieren.

^k Diese Reaktion wurde zu Testzwecken nur einmal durchgeführt.

Carbamates zur Schützung des tertiären Alkohols genutzt werden. Die daraus resultierende selektive Alkylierung des sekundären Alkohols zum Alkynyl-Derivat **327** verläuft in Ausbeuten von > 90 % (siehe auch Abbildung 71). Unter den getesteten Bedingungen für die folgende Hydrolyse des Carbamates **328**, darunter waren unterschiedliche Alkohol-Wasser-Mischungen (Methanol, Ethanol und *tert*-Butanol), sowie variierende Mengen Kaliumhydroxid, eigneten sich folgende Reaktionsbedingungen am besten: Ethanol/Wasser im Verhältnis 5/1 und 100 mol% Kaliumhydroxid. Die Carbamatöffnung und die Schützung der Hydroxygruppe als Trimethylsilyl ether **331**^[127] laufen mit einer Ausbeute von 82 % über zwei Stufen ab.

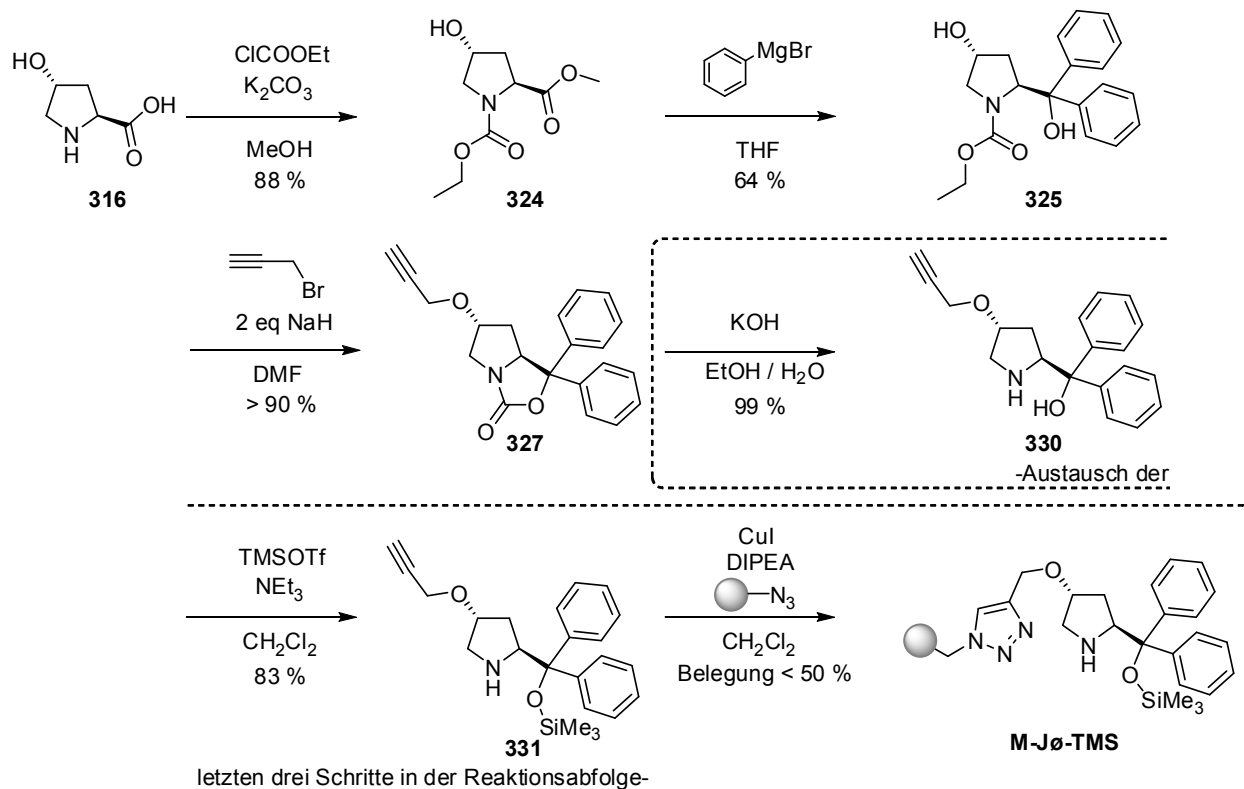


Abbildung 73. Synthesesequenz III für den Diphenylprolinolether **M-Jø-TMS**.

Um die in den ersten Versuchen relativ geringen Katalysatorbeladungen am MeOPEG von 50 % zu optimieren,¹ wurden zunächst anhand der Cycloaddition von Benzylazid und dem Alkin **331** unterschiedliche Reaktionsbedingungen getestet. In den bisher veröffentlichten Strategien zur Immobilisierung von Prolin-Derivaten^[45, 153] wird die Click-Reaktion zur Bindung des Katalysators an den Träger jeweils mit dem Boc-geschützten sekundären Amin durchgeführt, welches dann erst im letzten Schritt wieder freigesetzt wird. In der beschriebenen

¹ Reaktionsbedingungen: CuI 10 mol%, DIPEA 1 eq, DCM

Synthese für den Katalysator **M-Jø-TMS** verliert man die Schutzgruppe am Amin vor der Immobilisierung durch Bildung des cyclischen Carbamates in der Propargylierung und anschließende Hydrolyse. Die Verwendung des freien Amins **331** in der [3+2]-Huisgen-Cycloaddition erfordert den niedrigen Beladungen zufolge eine Veränderung und Optimierung der Reaktionsbedingungen.

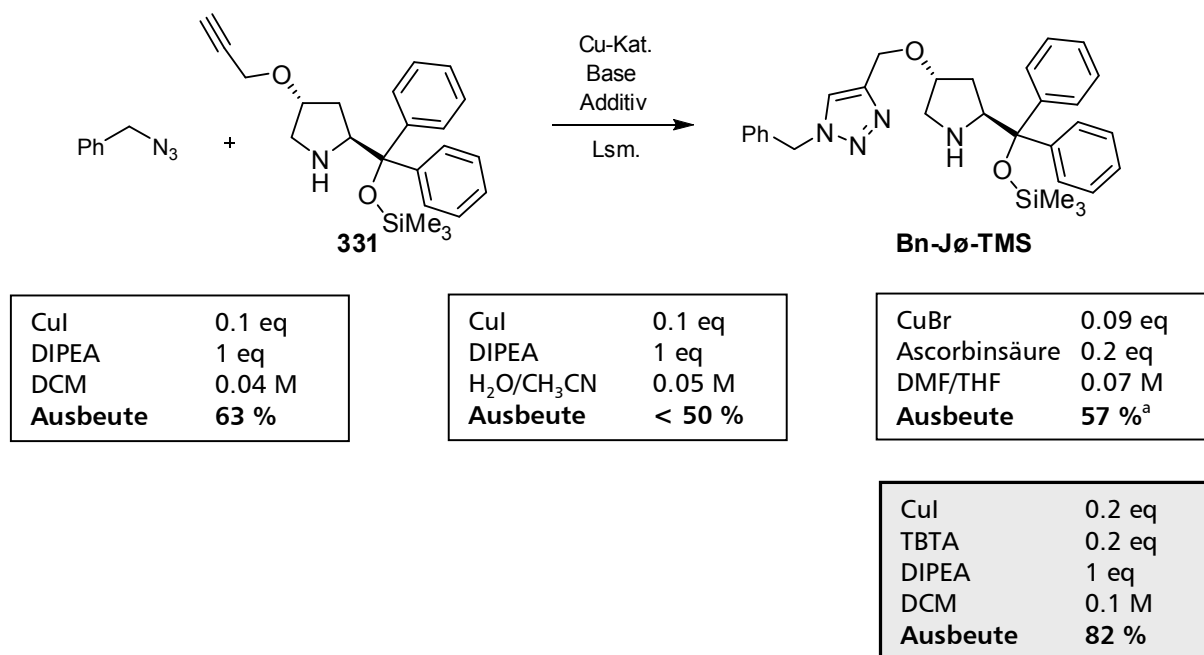
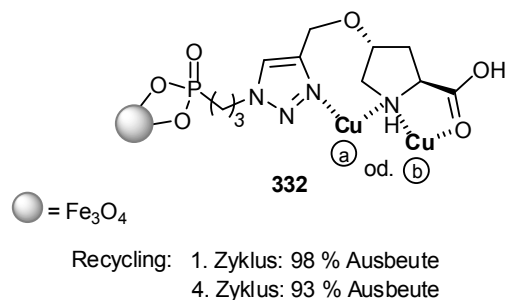


Abbildung 74. Optimierung der Bedingungen für die kupferkatalysierte Cycloaddition, Equivalente bezogen auf **341**.

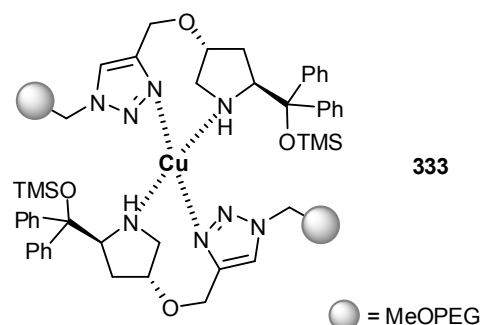
Die besten Ergebnisse wurden durch Addition des *tris*-(Benzyltriazolylmethyl)amin **334** (TBTA) als Kupfer-Ligand erreicht. Hintergrund der Zugabe eines Stickstoffliganden zur Reaktion war die Idee, dass das sekundäre Amin und die basischen Stickstoffe des Triazols im gebildeten Produkt **M-Jø-TMS** das Kupfer stark binden und für die eigentliche Clickreaktion nur noch bedingt freigeben. Vergleicht man dazu noch einmal die Strukturen der Alkin-Derivate **327** und **331**, wobei das geschützte Amin **327** unter Standardbedingungen (CuBr, Ascorbinsäure) mit einer Belegung von 75 % an den Träger gebunden werden kann (Abbildung 72), so weist das Fehlen einer Schutzgruppe am sekundären Amin im Molekül **331** auf eine mögliche Ursache für die schlechteren Beladungen von 50 % hin. Alpers Verwendung eines immobilisierten Prolinliganden für Kupfer in der Arylierung von Stickstoffnucleophilen, wobei der aktive Katalysator **332** erfolgreich mehrmals recycelt werden kann, bestätigen die Vermutung der starken Koordination von Kupfer mit der Triazol-Pyrrolidin-Einheit.^[154, 155] Eine ähnlich starke Koordination **333** zwischen Kupfer und dem in der Reaktion gebildeten

strukturverwandten Produkt **M-Jø-TMS** und damit eine Abschirmung des Kupfers vor katalytischen Prozessen ist denkbar (Abbildung 75).^[156] Durch Bildung des Kupfer-TBTA-Komplexes **335** in der Reaktion soll eine Koordination des Substrates am Stickstoff verdrängt und der damit verbundene Aktivitätsverlust verhindert werden.

a) - Ligand-Kupfer-Komplex von Alper (Vorschlag)



- mögliche Deaktivierung in der Cycloaddition



b) - Bildung eines Cu(I)-TBTA-Dimer

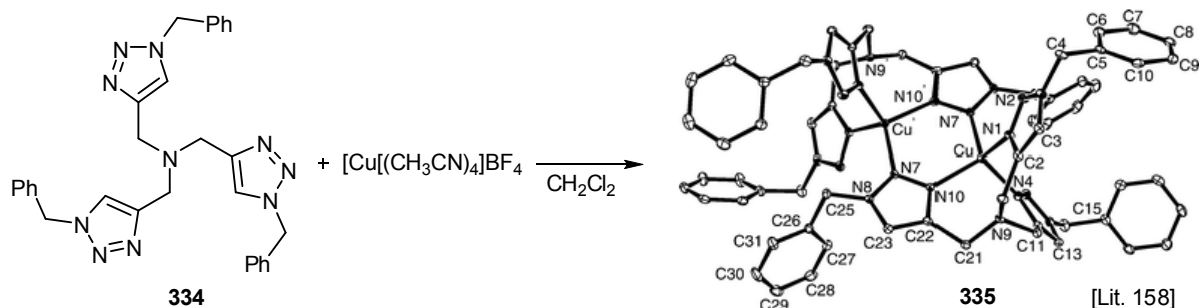


Abbildung 75. Kupferkoordination a) durch Prolinderivate, b) TBTA-Komplex.

Außerdem wurde eine geschwindigkeitssteigernde Wirkung solcher Triazolliganden von Sharpless und Fokin beschrieben, die bei polyvalenten Substraten nahezu autokatalytisches Verhalten beobachteten.^[157] In der Modellreaktion von Phenylacetylen und Benzylazid wurden verschiedene Mono-, Bis- und Tris-Triazole als Liganden für Kupfer getestet, wobei die besten Ergebnisse für das TBTA **334** erreicht wurden. Williams und Donnelly zeigten mit Hilfe der Kristallstruktur des CuBF₄-TBTA-Komplexes die Bildung von Dimeren **335**.^[158] Dabei entsteht die tetraedrische Koordination des Kupfers jeweils durch die drei Triazole aus einem TBTA-Molekül und je einem Triazol aus dem zweiten überbrückenden TBTA-Molekül des Dimers. Diese abschirmende Wirkung erhöht das Redoxpotential Cu⁺/Cu²⁺ deutlich. Gleichzeitig wird durch relativ leichte Dissoziation der Triazole die Aktivität des Kupfers nicht eingeschränkt. Kupfer-

TBTA katalysierte Reaktionen laufen mit deutlich höheren TON's des Katalysators ab und können unter aeroben Bedingungen durchgeführt werden. Ein erst kürzlich veröffentlichter, ebenfalls sehr leistungsfähiger Ligand von Pericàs ist das Tris(Triazolyl)methanol.^[159] Durch Austausch des tertiären Amins im Zentrum des TBTA gegen ein hydroxyliertes Kohlenstoffzentrum erhöht sich einerseits die Hydrophilie des Moleküls, vorteilhaft für Reaktionen in wässrigen Systemen und andererseits lässt sich der Ligand über die Hydroxygruppe immobilisieren. Ähnliche, sehr gute Ergebnisse erhielt Nolan für die Verwendung von NHC-Liganden.^[61]

Die unter Zusatz von TBTA in der 1,3-dipolaren Cycloaddition erzielte Beladung des Diphenylprolinol-silylethers **M-Jø-TMS** am MeOPEG (MW = 5000 Da) beträgt jetzt 78 %, d.h. 0.2 mmol/g.

5.1.3.2 Leistungsfähigkeit des immobilisierten Diphenylprolinolethers

Die zum Zeitpunkt der Arbeiten mit dem Katalysators **M-Jø-TMS** bereits veröffentlichten Ergebnisse für immobilisierte Diphenylprolinolether beschäftigten sich hauptsächlich mit Untersuchungen in Enamin-Katalysen. Die Untersuchung der Leistungsfähigkeit des immobilisierten **M-Jø-TMS** in unterschiedlichen Iminium-katalysierten Reaktionen schien daher interessant. Chromenone sind Bestandteil einer Vielzahl von Naturstoffen und aufgrund ihrer biologischen Aktivität (spasmolytisch, diuretisch, anti-anaphylaktisch, antiviral, antitumorigen) in verschiedenen Wirkstoffklassen vertreten. Einen schnellen und gleichzeitig enantioselektiven Zugang zu chiralen Chromenonen bietet die Diphenylprolinolether-katalysierte Michael-Addition/Acetalisierungs-Kaskade von Rüping.^[160] Dabei wird Dimedon **336** mit α,β -ungesättigte Aldehyde **347** in guten Ausbeuten mit Enantioselektivitäten von 87-98 % ee zu den gewünschten Produkten **338** umgesetzt.

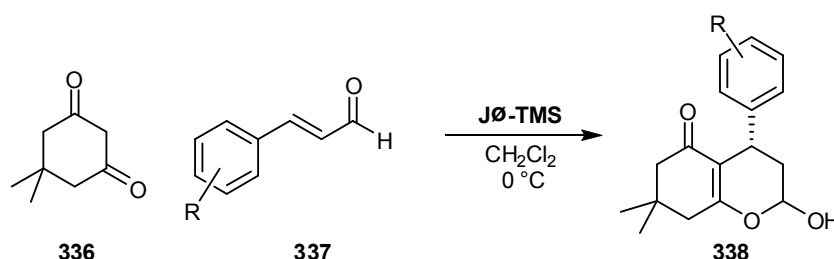
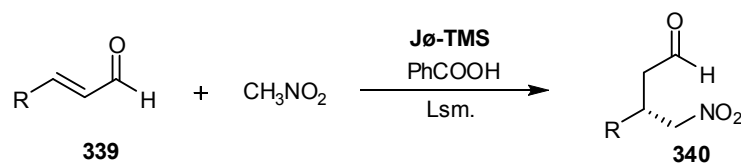


Abbildung 76. Organokatalytische Synthese von chiralen Chromenonen nach Rüping.

Die Chromenone können in Folgereaktionen durch Oxidation zum entsprechenden Lacton oder durch Reduktion und anschließende Oxymethylierung in Benzopyran-Derivate umgewandelt werden. Zimtaldehyd und Dimedon **336** wurden mit dem Katalysator **M-Jø-TMS** in deuteriertem Dichlormethan bei Raumtemperatur umgesetzt. Regelmäßige NMR-Messungen zeigten, erkennbar an der Verschiebung der Methylgruppen, nach 16 Stunden vollständigen Umsatz des Dimedon. Gute Enantioselektivitäten werden für den Diphenylprolinol-ether **Jø-TMS** allerdings nur bei niedrigen Temperaturen (0 °C) erreicht. MeOPEG-Katalysatoren verlieren bei tiefen Temperaturen vermutlich einerseits durch Zunahme der Starrheit der Polymerketten und andererseits durch Abnahme der Löslichkeit in organischen Lösemitteln ihre Aktivität. Der erzielte Enantiomerenüberschuss mit dem MeOPEG-gebundenen Prolinoether **M-Jø-TMS** beträgt bereits bei Raumtemperatur vielversprechende 78 % und lässt somit für 0 °C einen deutlich höheren Wert vermuten. Diese Temperatureinschränkung für den Katalysator führte zur Auswahl einer geeigneteren Katalysereaktion, in der hohe Enantioselektivitäten bereits bei Raumtemperatur erreicht werden und die sich ebenfalls durch einfache Substrate und interessante Endprodukte auszeichnet. Die von Hayashi entwickelte organokatalytische Michael-Addition von Nitroalkanen an α,β -ungesättigte Aldehyde erfüllt alle genannten Kriterien an eine „ideale“ Testreaktion (Abbildung 77).^[136] Die gebildeten Produkte besitzen zwei vielfältig transformierbare, funktionelle Gruppen und sind damit interessante, chirale Vorstufen für Feinchemikalien. Baclofen **344** ist ein entsprechendes, gefragtes γ -Amino-Carbonylderivat, welches durch seine GABA-agonistische Wirkung bei spasmophilen Patienten Anwendung findet. Wang zeigte erfolgreich eine Synthese unter Verwendung dieser organokatalytischen Michael-Addition mit Enantioselektivitäten von 97-99 % ee je nach Lösemittel.^[161] Dies ist ein Beispiel für eine Umsetzung, in der Metalle (L-Prolin-Rubidium-salz,^[162] LaK₃-tris-binaphthoxid^[163]) durch preisgünstigere, einfacher handhabbare Organokatalysatoren ersetzt werden können.

- Michaeladdition nach Hayashi



- Synthese von (*R*)-Baclofen

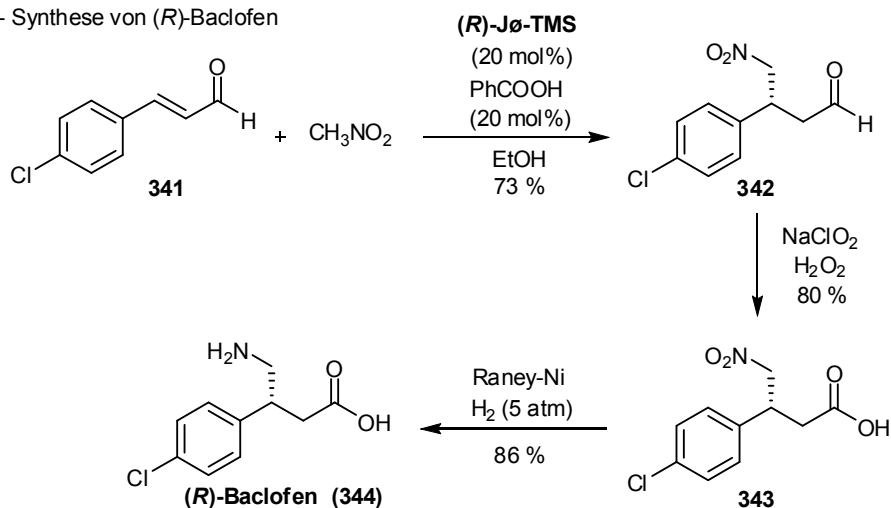


Abbildung 77. Michael-Addition von Nitromethan an α,β -ungesättigte Aldehyde und deren Anwendung in der Synthese von (*R*)-Baclofen.

Der Zimtaldehyd wird durch Kondensation mit dem sekundären Amin **M-Jø-TMS** als Iminiumion **345** aktiviert (Absenkung des LUMO). Diese Spezies wird im Anschluss unter Bildung des Enamin **346** nucleophil von Nitromethan angegriffen. Nach Protonierung erhält man erneut ein Iminiumion **347**, welches nach Hydrolyse Katalysator **M-Jø-TMS** und Produkt **340** freigibt.

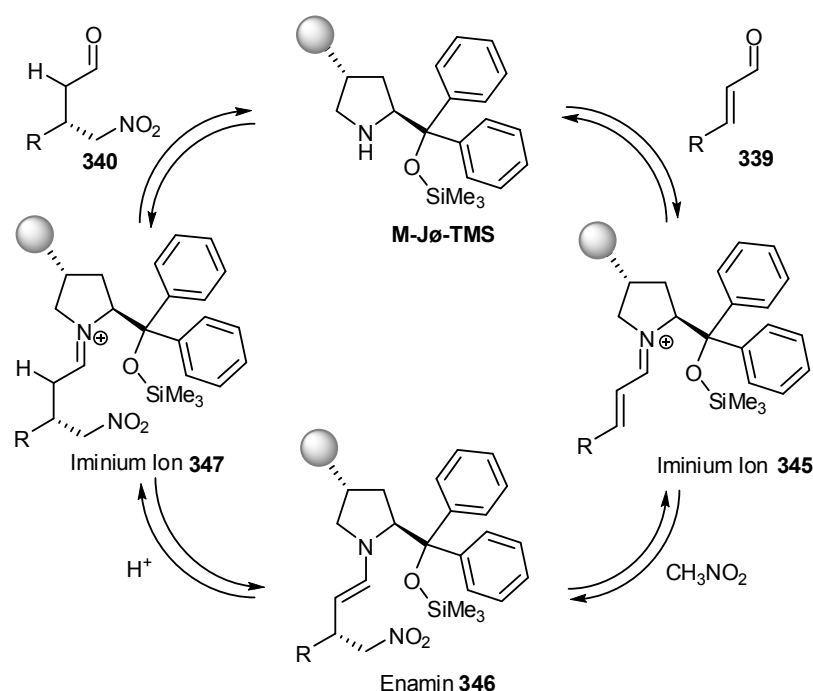


Abbildung 78. Mechanismus der Michael-Addition von Nitromethan an α,β -ungesättigte Aldehyde.

Zur Untersuchung der Aktivität des Katalysators **M-Jø-TMS** wurden unterschiedlich substituierte Zimtaldehyde mit Nitromethan umgesetzt (Tabelle 4). Hayashi erreicht für die aromatischen ungesättigten Aldehyde mit dem Katalysator **Jø-TMS** Ausbeuten von 76-94 % und Enantioselektivitäten von ≥ 90 % ee. Die in Klammern dargestellten Werte entsprechen den Ergebnissen mit dem ungebundenen Diphenylprolinolether **Jø-TMS**. Die mit dem Katalysator **M-Jø-TMS** erhaltenen Ausbeuten schwanken um die Literaturwerte, für einige Substrate ist die Aktivität größer, für andere etwas niedriger. Die entstehenden Aldehyde sind relativ instabile Verbindungen, die zur Aufbewahrung unter Argon eingefroren wurden. Trotzdem wurde die Bestimmung der Enantiomerenreinheit zunächst ohne Umwandlung der Aldehydgruppe in ein stabileres Derivat getestet, um eine zusätzliche chemische Umsetzung zu vermeiden. Hayashi beschreibt die Analyse des Aldehyd **348** hinsichtlich Enantiomerenreinheit ohne Derivatisierung über Gaschromatographie (Säule: Bodman Chiraldex). Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses aller anderen Derivate erfolgte nach Umwandlung zum Alkohol über HPLC (Säule: Chiralpak AS-H/IC).^[136] Die ersten gaschromatographischen Versuche brachten die besten Ergebnisse auf einer Lipodexsäule.^m Das Chromatogramm ließ ein

^m Die in der Originalpublikation verwendete Bodman Chiraldex Γ -TA-Säule stand nicht zur Verfügung.

vielversprechendes Enantiomerenverhältnis nur erahnen, denn die Trennung der Peaks war zu gering (Retentionszeiten 15.99 und 16.00 min., 160°C 1 min., 1 °C/min. bis 200 °C), um quantitative Aussagen treffen zu können. Wang ermittelt den Enantiomerenüberschuss für die analogen γ -Nitroaldehyde fast ausschließlich ohne Derivatisierung über HPLC (Säule: Chiralcel OD-H/Chiralpak AS-H).^[161] Demzufolge erfolgte der Umstieg auf HPLC-Messungen an einer chiralen OD-H Säule mit Eluentenmischungen aus *iso*-Propanol/Heptan (analog Wang).

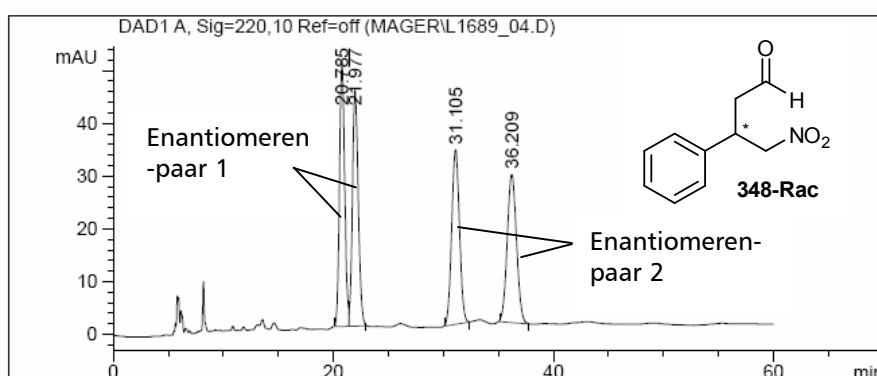


Abbildung 79. HPLC-Chromatogramm des γ -Nitroaldehyds **348-Rac** unter NP-Bedingungen (OD-H, *iso*Prop/Heptan).

Überraschenderweise erhielt man für verschiedene Substrate jeweils eine Dopplung der Signale in etwa im Verhältnis 1:1, d.h. auf der Säule läuft reproduzierbar bei jeder Messung die gleiche Zersetzungs- bzw. Derivatisierungsreaktion des Produktes ab (Abbildung 79). Durch Vergleich der Chromatogramme des Racemates und des Katalyseproduktes können die entsprechenden Enantiomere zugeordnet werden. Da aber die berechneten ee-Werte für die Signalaare des Produkts und des „Zersetzungsprodukts“ bis zu 8 % differieren, war eine weitere Optimierung der Methode notwendig.

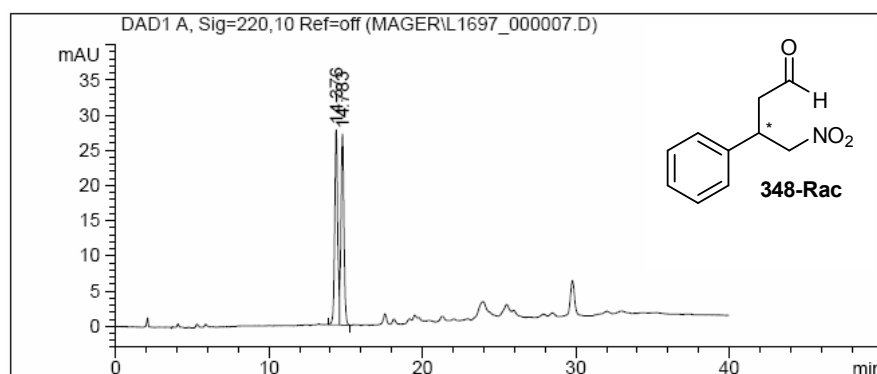


Abbildung 80. HPLC-Chromatogramm des γ -Nitroaldehyds **348-Rac** unter RP-Bedingungen (OD-RH, CH₃CN/H₂O).

Eine Vermutung für das „Zersetzungsprodukt“ war die Bildung eines Hydrats mit Wasserspuren aus dem HPLC-Lösemittel.^[164] Weitere Messungen wurden demzufolge unter Umkehrphasen-Bedingungen durchgeführt, in der Hoffnung mit Wasser als Lösemittel eine vollständige Hydratisierung des Aldehyds und damit nur noch ein Signalpaar (für das Racemat) zu erhalten. Diese Theorie konnte tatsächlich bestätigt werden, jedoch war die Trennung der Peaks für eine genaue Bestimmung der Enantiomerenreinheit zu schlecht. Die Enantiomere eluieren bei 14.38 und 14.78 min. ohne Basislinientrennung (Bed.: 40 % Acetonitril/60 % Wasser → 80 % Acetonitril/20 % Wasser, Abbildung 80).

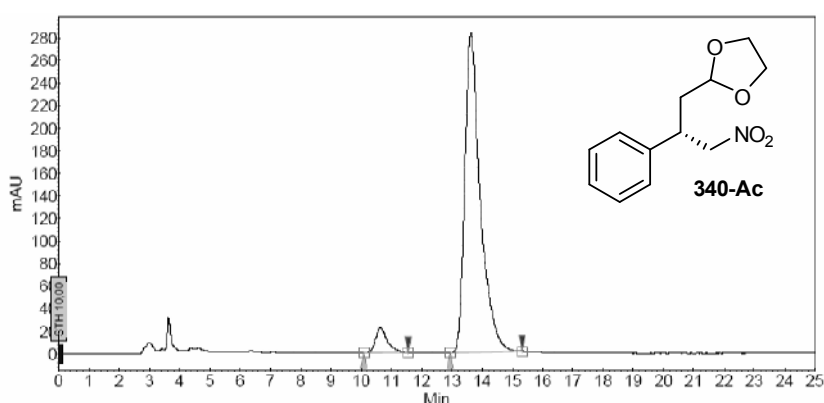
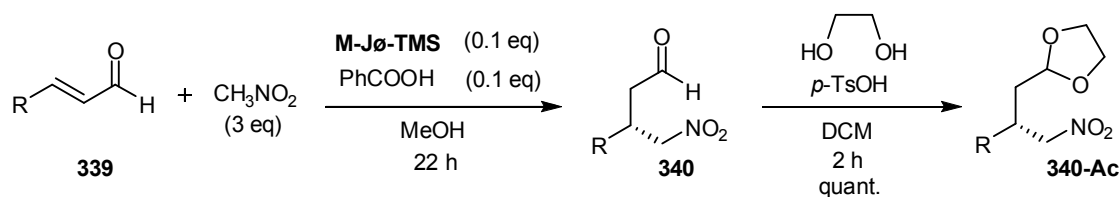


Abbildung 81. HPLC-Chromatogramm des γ -Nitroacetals **340-Ac** unter NP-Bedingungen (OD-H, *iso*Prop/Heptan).

Folglich war für die reproduzierbare Bestimmung der Enantioselektivität *via* HPLC eine Derivatisierung der instabilen Aldehyde notwendig. Zwei Alternativen bieten sich für diese Umwandlung an. Einerseits die Reduktion zum Alkohol mit Natriumborhydrid und andererseits die Acetalisierung mit Ethylenglykol. Letztere Variante setzt den Aldehyd in kurzer Zeit zum gewünschten Produkt **340-Ac** um und liefert das saubere Acetal bereits nach wässriger Aufarbeitung. Die Enantiomerenverhältnisse wurden auf einer Daicel Chiralcel OD-H Säule mit Eluentengemischen aus Heptan/*iso*-Propanol bestimmt. Auch hier zeigt der Vergleich mit den Werten für den ungebundenen Katalysator **Jø-TMS** (von Hayashi) vergleichbare Enantioselektivitäten von ≥ 89 % ee.

Tabelle 4. Michael-Addition mit dem immobilisierten Diphenylprolinolether **M-Jø-TMS**.

Eintrag	R	Ausbeute ^[a] (Lit) [%]	ee ^[b] (Lit) [%]
1	Ph	94 (90)	94 (95)
2	<i>p</i> -MeO-Ph	80 (88)	94 (95)
3	<i>o</i> -MeO-Ph	90	93
4	<i>p</i> -NMe ₂ -Ph	48	92
5	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	87 (76)	89 (95)
6	Furyl	95 (82)	90 (93)
7	<i>p</i> -Cl	91 (83)	94 (94)

[a] isoliert nach Extraktion

[b] bestimmt mit HPLC (OD-H, Heptan/*iso*-Propanol) nach Acetalisierung

Bereits an diesem Punkt kann man von der Entwicklung einer synthetisch wertvollen Methode sprechen. Die Gewinnung der sauberen Produkte gelingt durch einfache Abtrennung des Katalysators über Filtration und anschließendes Waschen der Produktlösung (Filtrat) mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Eine aufwendige säulenchromatographische Abtrennung von Silylverunreinigungen, die bei Verwendung des ungebundenen Diphenylprolinol-silylethers **Jø-TMS** oft Probleme bereiten, ist nicht notwendig. Besonders die Instabilität der Aldehyde bereitet bei der Kieselgel-Chromatographie Schwierigkeiten, häufig verringern sich die isolierten Ausbeuten enorm. Vergleicht man die erreichten Werte für den γ -Nitro-Dihydrozimtaldehyd **248** unter Einsatz des ungebundenen Katalysators (41 % Ausbeute) und des immobilisierten Katalysators (95 % Ausbeute) wird der Ausbeuteverlust noch einmal deutlich (Tabelle 8, Eintrag 1 und 2).

Nach diesen sehr guten Ergebnissen wurde als nächstes die Recyclfähigkeit getestet. Allen bisher veröffentlichten Ergebnissen ist eine Abnahme der Aktivität des Katalysators nach dem Recycling gemeinsam (Kapitel 5.1.2, S. 67). Zwei unterschiedliche Versuchsreihen sollten das Verhalten des MeOPEG-gebundenen Prolinolethers **M-Jø-TMS** charakterisieren. Zunächst wurde untersucht, ob der recycelte Katalysator noch in der Lage ist das Substrat vollständig umzusetzen. Die Reaktionen wurden dafür jeweils per Dünnschichtchromatographie

kontrolliert. In vier Katalysezyklen wurde vollständiger Umsatz, jedoch nach deutlich längeren Reaktionszeiten erreicht. Im Unterschied dazu bleibt die Enantioselektivität erhalten.

Tabelle 5. Recycling Reihe 1 (Reaktion bis zum vollständigen Umsatz) für Zimtaldehyd als Substrat.

Cyclus	Zeit [d]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	1	94	93
2	2	90	91
3	3	83	91
4	4	87	91

In der zweiten Versuchsreihe kann man den Aktivitätsverlust anhand der Ausbeuten verfolgen. Jede Reaktion dieser Reihe wurde nach der Zeit abgebrochen, in der der neu synthetisierte Katalysator **M-Jø-TMS** das Substrat vollständig umsetzt (= 22 h). Nach dem ersten und dem fünften Cyclus gab es jeweils einen größeren Einbruch, dazwischen bleibt die Ausbeute etwa konstant bei 70 %. Der Erhalt der Enantioselektivität kann nochmals bestätigt werden.

Tabelle 6. Recycling Reihe 2 (Reaktionsabbruch nach 22 h) für Zimtaldehyd als Substrat.

Cyclus	Zeit [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	22	94	93
2	22	62	92
3	22	70	92
4	22	67	91
5	22	50	91

Diese Ergebnisse sind zunächst deutlich besser als für die Polystyrol-gebundenen Katalysatoren **311**^[145] und **313**^[165], welche in Recyclingversuchen einen sehr starken Einbruch in der Aktivität zeigten. Die Fluor-Tag- **307**^[143], Dendrimer- **315**^[147] und an eine ionische Flüssigkeit **317**^[148] gebundenen Katalysatoren erreichen ähnliche Recyclingwerte wie der MeOPEG-gebundene Prolinoether **M-Jø-TMS**. Der entscheidende Vorteil der beschriebenen Methode ist die einfache Aufarbeitung der Produkte. Alle anderen veröffentlichten Methoden benötigen für die Reinigung der Produkte eine Kieselgel-Säulenchromatographie. Besonders im Beispiel des fluorierten Diarylprolinolethers **307** sind zur Gewinnung des Produktes sogar zwei

säulenchromatographische Aufarbeitungen notwendig. Über die erste Säule wird der Katalysator vom Rohprodukt abgetrennt, welches dann erst in einer nachfolgenden Säule gereinigt wird. Nachteilig für den Dendrimer-gebundenen Katalysator **315** sind außerdem die aufwendigere Synthese des Katalysators und die sehr langen Reaktionszeiten von bis zu fünf Tagen. Die beste Recyclingreihe erreichte der an eine ionische Flüssigkeit gebundene Katalysator **317** wobei sämtliche Ausbeuten nicht den isolierten Produktmengen entsprechen, sondern nur als Umsetzungen aus den NMR-Daten ermittelt wurden. Trotzdem fällt der Umsatz des Zimtaldehyds nach dem fünften Cyclus von 96 % auf 70 % ab. Weiterhin kann die Verknüpfung von Träger (ionische Flüssigkeit) und Katalysator über einen Ester bei Reaktionen in saurem oder basischem Milieu leicht durch Hydrolyse gespalten werden.

Die Ursache für den Aktivitätsverlust beim Recycling scheint demzufolge nicht am verwendeten Immobilisierungssystem (Träger, Linker) zu liegen, sondern am Katalysator, dessen Struktur oder Wirkungsweise, selbst. Betrachtet man folglich die Struktur des Diphenylprolinolethers ist zunächst der Trimethylsilylether auffällig. Dessen Labilität könnte im Katalysezyklus oder während der Aufarbeitung teilweise eine Freisetzung des weniger reaktiven Prolinol-Katalysators **M-Jø-OH** bewirken (Abbildung 56).

Tabelle 7. Vergleich der Leistungsfähigkeit des Trimethyl-geschützten- (**Jø-TMS**) und des Diphenylprolinol-Katalysators (**Jø-OH**) in der Michael-Addition von Nitromethan an Zimtaldehyd.^[136]

Katalysator	Ausbeute [%]	ee [%]
Jø-TMS	90	95
Jø-OH	52	77

Die Einführung einer unter den Reaktionsbedingungen stabileren Schutzgruppe, wie beispielsweise des Methylethers, sollte dann einem Aktivitätsverlust entgegen wirken. Zunächst erfolgte die Synthese des entsprechenden immobilisierten Methoxyderivates **M-Jø-OMe**. Sie verlief bis zum Alkynyl-Derivat **330** identisch wie für den Trimethylsilylether. Anschließend wurde das sekundäre Amin benzyliert und der freie Alkohol methyliert. Nach reduktiver Freisetzung des Amins mit Superhydrid stand das Alkynylderivat **351** nun für die Immobilisierung zur Verfügung. Unter gleichen, jedoch nicht optimierten, Bedingungen wie für den Trimethylsilylether wurde eine Beladung von 60 % erreicht.

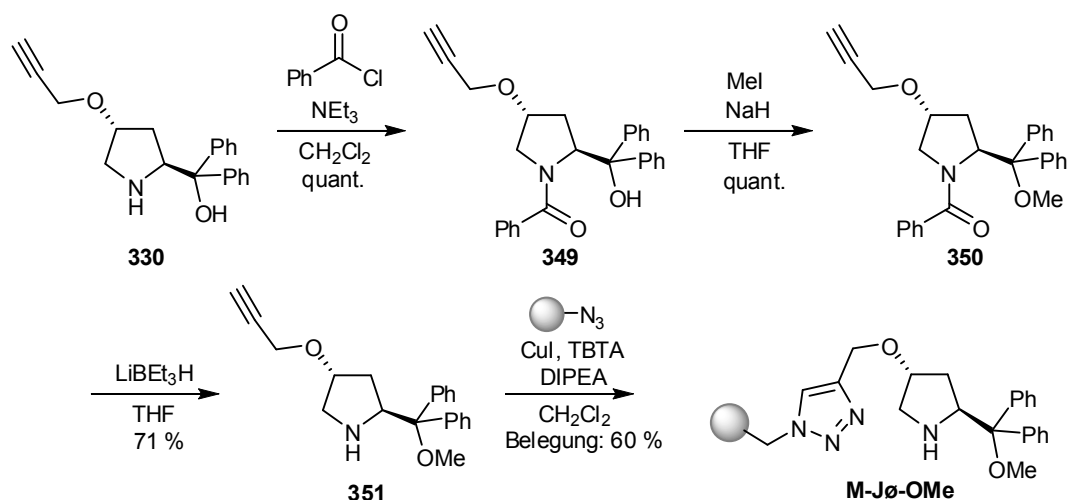
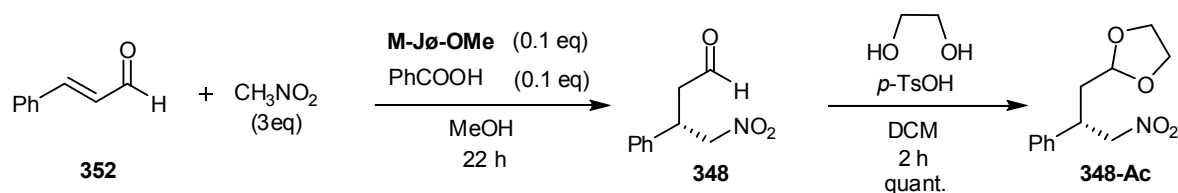


Abbildung 82. Synthese des immobilisierten Methoxyderivates.

Die Aktivität des Methyl-geschützten Diphenylprolinolethers **M-Jø-OMe** wurde ebenfalls in der Michael-Addition von Nitromethan an Zimtaldehyd nach Hayashi getestet. Die Ausbeute ist im ersten Cyclus wie im Fall des Trimethyl-geschützten Katalysators sehr gut, sie beträgt 95 %. Die Enantioselektivität hingegen fällt aufgrund der deutlich geringeren Abschirmung auf etwa 80 % ee. In einem zweiten Reaktionscyclus setzt der wiedergewonnene Katalysator **M-Jø-OMe** den Zimtaldehyd **352** in einer deutlich längeren Reaktionszeit vollständig um (DC-Kontrolle), wobei die Enantioselektivität wiederum erhalten bleibt. Der Austausch der Trimethylsilyl-Gruppe gegen den Methylether brachte folglich keine Verbesserung im Recycling-Verhalten des Katalysators. Die Alkoholschutzgruppe ist somit nicht verantwortlich für den Aktivitätsverlust.

Tabelle 8. Recyclingversuch mit dem Methyl-geschützten Diphenylprolinoether **M-Jø-OMe**.

Eintrag	Cyclus	t [d]	Ausbeute [%]	ee [%]
1 ^[a]	1	1	41 ^[b]	93
2	1	1	95	78
3	2	2	80 ^b	81

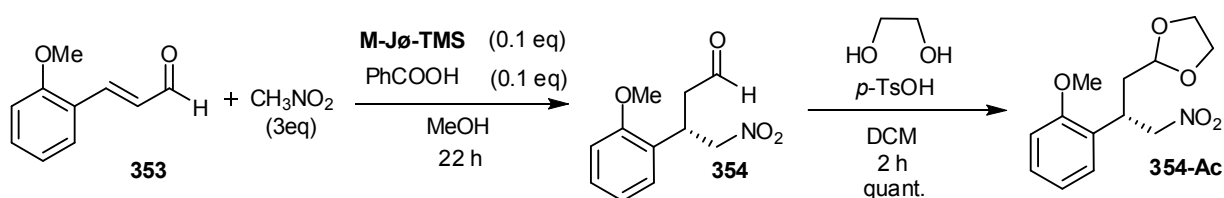
^[a] Ergebnis für den ungebundenen Methoxy-Katalysator

^[b] vollständiger Umsatz laut Dünnschichtchromatographie

Eine weitere potentielle Ursache für den Aktivitätsverlust könnte die Bindung des Katalysators in Form unterschiedlicher Spezies **345-347** durch das Substrat oder das Produkt sein. Dadurch wird das aktive Zentrum blockiert und der Katalysator steht im nächsten Katalysezyklus nur noch teilweise in aktiver Form zur Verfügung. Als vorteilhaft für solche mechanistischen Studien erweist sich erneut die Anbindung an MeOPEG und die daraus resultierende Möglichkeit den recycelten Katalysator *via* NMR untersuchen zu können. Bereits beim oben beschriebenen NMR-Versuch für die Umsetzung der cyclischen Diketone **336** wies das Auftreten mehrerer Signale im Silylbereich auf das Vorhandensein unterschiedlicher Katalysatorspezies hin. Für weitere NMR-Untersuchungen des recycelten Katalysators **M-Jø-OMe** wurden dem Mechanismus entsprechend verschiedene Iminium/Enamin-Modellsubstanzen aus Pyrrolidin und Zimtaldehyd (analog Iminiumion **345**) bzw. Dihydrozimtaldehyd (analog Enamin **346** und Iminiumion **347**) synthetisiert.^[166] Ein Vergleich der NMR-Daten dieser Derivate mit dem Spektrum des recycelten Katalysators **M-Jø-OMe** gab Hinweise, dass das Produkt noch teilweise in Form des Iminiumions **347** gebunden ist. Zusätzlich wurde diese Vermutung durch ein NOE-Signal zwischen α -Proton und Iminium-Proton bestärkt. Versuche das gebundene Produkt hydrolytisch vom Katalysator abzulösen und damit diesen wieder mit vollständiger Aktivität zur Verfügung zu stellen, waren nicht erfolgreich. Die Bindung des Produktes am Katalysator ist unerwarteter Weise sehr stark. Die oben genannte, ungebundene Modellsubstanz für das Iminiumion aus Dihydrozimtaldehyd und Pyrrolidin ließ sich in Methanol unter Zugabe von Wasser innerhalb weniger Minuten hydrolysieren. Betrachtet man den Mechanismus der Michael-Addition (Abbildung 78) fällt

auf, dass es sich bei der Reaktion um eine Aufeinanderfolge von Gleichgewichten handelt. Demnach sollte die Zugabe eines großen Überschusses an Edukt das Produkt vom Katalysator verdrängen. Der nach dem ersten Cyclus isolierte Katalysator wurde daraufhin mit 7.5 eq *ortho*-Methoxyzimtaldehyd **353** in Methanol gerührt. Nach ein bis zwei Tagen kann man über Dünnschichtchromatographie die Ablösung des Produktes nachweisen. Der auf diese Weise regenerierte Katalysator setzt das Startmaterial mit vollständig zurückgewonnener Aktivität um. Im zweiten Cyclus erhält man nun in unveränderter Zeit eine Ausbeute von 96 % für das *ortho*-Methoxy-Derivat **354**.

Tabelle 9. Recyclingversuch mit dem regenerierten Katalysator **M-Jø-TMS**.



Cyclus	Zeit [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	22	90	93
2	22	96 ^[a]	93

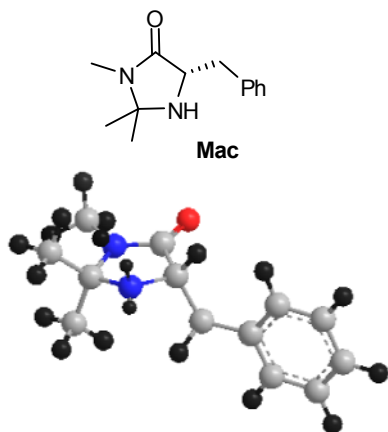
[a] Die durch Regeneration am Katalysator gebundenen 10 % Edukt werden zusätzlich zu den angegebenen 96 % als Produkt gewonnen.

Zusammengefasst ist es gelungen einen immobilisierten Diphenylprolinolether zu entwickeln, der a) eine vergleichbare Aktivität wie sein ungebundenes Analogon aufweist, b) hinsichtlich Recycling mit voller Aktivität wiederverwendet werden kann und c) die Produktgewinnung durch Vermeidung einer säulenchromatographischen Reinigung erheblich vereinfacht.

5.2 Imidazolidinone als Organokatalysatoren

MacMillan stellte im Jahre 2000 das Konzept der asymmetrischen Katalyse mit sekundären Aminen vor. Dabei gelang es Reaktionen, die herkömmlicher Weise über Lewis-Säure Aktivierung abliefen, durch die kovalente Bindung eines sekundärenamins zu katalysieren. Nach Kondensation des Katalysators (Amin) mit dem Substrat (Carbonylfunktion) können LUMO-, HOMO- und SOMO-aktivierte Spezies generiert werden (Vergleich Kapitel 5.1.1). Hierbei eignen sich die von MacMillan eingeführten Imidazolidinon-Katalysatoren besonders für die LUMO- und SOMO-Aktivierungen (Iminium- und radikalische Spezies). Die Entwicklung geeigneter Katalysatorstrukturen basierte dabei auf folgenden Aspekten. a) Das Gleichgewicht der Bildung und Hydrolyse des Iminiums muss geeignete Geschwindigkeitsraten aufweisen. b) Um möglichst hohe Enantioselektivitäten gewährleisten zu können, soll die Geometrie des gebildeten Iminiums den Angriff des Nucleophils von einer bestimmten Seite favorisieren. c) Desweiteren soll der synthetische Zugang möglichst einfach und preisgünstig sein. Sowohl beim MacMillan- als auch beim vorangegangenen Jørgensen-Katalysator beginnen die Synthesen mit aus dem chiralen Pool verfügbaren natürlichen Aminosäuren.

1. Generation:



2. Generation:

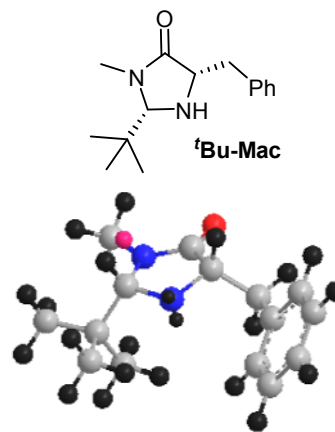


Abbildung 83. Abschirmung des aktiven Zentrums am Katalysator in MacMillan-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation. (Darstellung der unteren Strukturen über Chem3D Ultra 10.0).

Das Dimethyl-Derivat **Mac** wird erfolgreich in Diels-Alder-Reaktionen, Nitron-Additionen und Friedel-Crafts-Alkylierungen eingesetzt. Für sterisch anspruchsvollere Heteroaromaten als π -Nucleophile wie Indol und Furan zeigte der Katalysator in der Friedel-Crafts-Alkylierung allerdings eine abgeschwächte Reaktivität, so dass MacMillan die optimierten Strukturen der 2. Generation entwickelte. Um die sterische Abschirmung des freien Elektronenpaars am Stick-

stoff zu minimieren, wurde die *trans*-stehende geminale Methylgruppe durch ein Proton ersetzt. Gleichzeitig wurde der räumliche Anspruch des *cis*-Substituenten zur Erhöhung der stereochemischen Kontrolle durch Verwendung von Pivalaldehyd vergrößert (Abbildung 83). Dieser Katalysator ***t*Bu-Mac** erlangte in verschiedenen Transformationen wie in Cycloadditionen, konjugierten Additionen, Friedel-Crafts-Alkylierungen, Mukaiyama-Michael-Reaktionen, Hydrierungen, Cyclopropanierungen Epoxidierungen oder α -Funktionalisierungen an Aldehyden erfolgreiche Ergebnisse. Die Anwendungsvielfalt der Imidazolidinone als Organokatalysatoren soll mit den nachfolgenden Beispielen verdeutlicht werden.^[130, 167, 168]

In der ersten Veröffentlichung zur Iminium-Katalyse mit Imidazolidinonen von MacMillan wird eine überzeugende asymmetrische Diels-Alder-Reaktion vorgestellt.^[169] Dabei werden beispielsweise in der Reaktion von Zimtaldehyd mit Cyclopentadien bei einer Ausbeute von 99 % Enantioselektivitäten von 93 % ee erreicht.^[169] Später gelangen auch effektive Synthesen für *exo*-Diels-Alder-Produkte und [3+2]-Cycloadditionen mit Ketonen.^[168] Desweiteren publizierte MacMillan die Gewinnung von Isoxazolidinen **357**, die interessante Vorstufen für β -Aminosäuren oder β -Lactame darstellen, über die 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an α,β -ungesättigte Aldehyde.^[170]

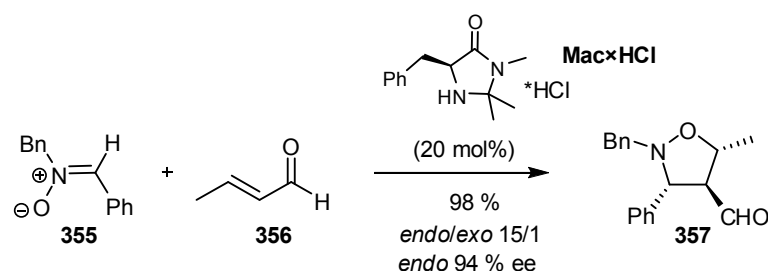


Abbildung 84. Iminium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen.

Harmata beschreibt den Zugang zu synthetisch interessanten Siebenringen über die Iminium-katalysierte Cycloaddition eines Allylkation-Precursors **359** mit Furan-Derivaten.^[171]

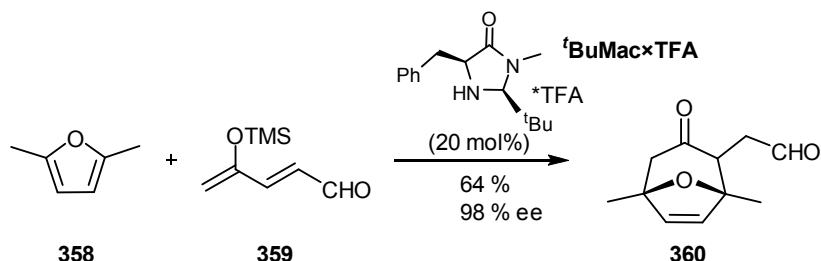


Abbildung 85. Iminium-katalysierte [4+3] Cycloaddition zur Synthese von bicyclischen Systemen.

Ein weiteres Gebiet mit dem die Imidazolidinone auf sich aufmerksam machen, sind die unter ursprünglich metallkatalytischen Bedingungen bekannten Friedel-Crafts-Alkylierungen. Die Verwendung des *tert*-Butyl-MacMillan Katalysators **tBu-Mac** ermöglicht sehr gute asymmetrische 1,4-Additionen von elektronenreichen Aromaten, wie Pyrrol,^[172] Indol,^[173] und Aniline, an α,β -ungesättigte Aldehyde mit Enantioselektivitäten $> 90\%$ ee. Synthetisch interessante, substituierte ungesättigte Lactone **363** werden in der Addition von ungesättigten Aldehyden an das Siloxy-Furan **361** erhalten.^[174]

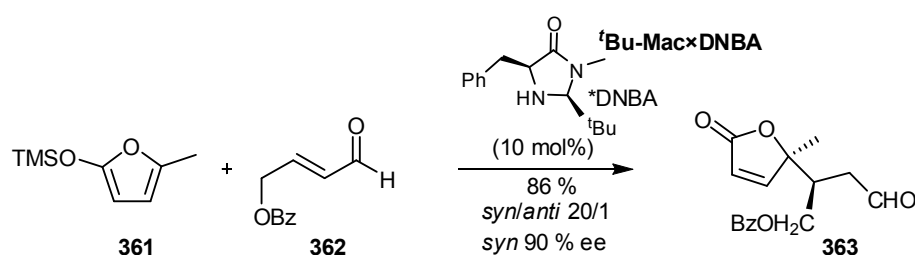


Abbildung 86. Mukaiyama-Michael-Reaktion mit dem *tert*-Butyl-MacMillan-Katalysator.

Imidazolidinone können außerdem die metallbasierten Katalysatoren für asymmetrische Hydrierungen sehr gut ergänzen. Auf der Basis eines biomimetischen Ansatzes werden Enzyme, die unter Verwendung der Cofaktoren NADH oder FADH₂ arbeiten, durch das Imidazolidinon ersetzt. In Kombination mit dem Hantz'schen Ester als NADH-Analoga können Mischungen der *E/Z*-Isomere α,β -ungesättigter Aldehyde (z.B. **364**) mit hoher Selektivität zu den entsprechenden gesättigten Strukturen **366** reduziert werden.^[175, 176]

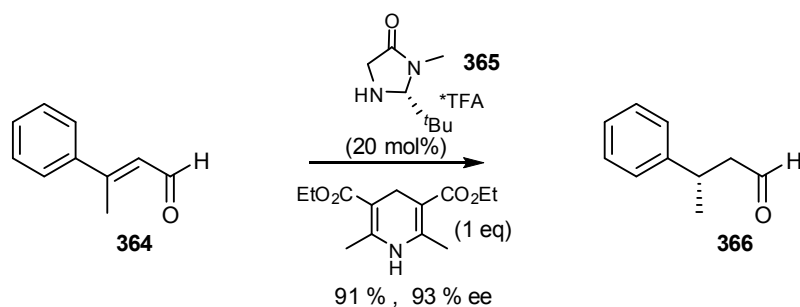


Abbildung 87. Transferhydrierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit dem MacMillan-Katalysator.

Neben verschiedenen weiteren asymmetrischen Umsetzungen, wie Epoxidierung, Cyclopropanierung und konjugierter Oxygenierung, stellt die Addition von Carbamaten und Aminen **367** an α,β -ungesättigte Aldehyde einen interessanten Zugang zu β -Amino-

aldehyden **368** dar. Diese für Naturstoff- und Pharmaka-Synthesen wichtigen Zwischenstufen können in Gegenwart des Imidazolidinon (**R**)-**Bu-Mac** mit Enantioselektivitäten von bis zu 97 % ee erhalten werden.^[177]

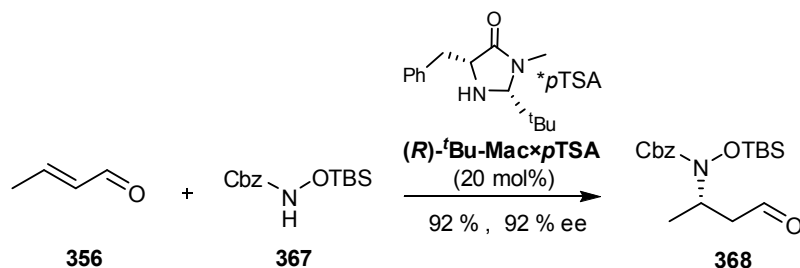


Abbildung 88. Iminium-katalysierte konjugierte Addition von Aminen an α,β -ungesättigte Aldehyde.

Das große Potential der Domino- bzw. Tandem-Reaktionen wurde bereits im Kapitel über den Jørgensen/Hayashi-Katalysator veranschaulicht. Die Komplexität der entstehenden Moleküle innerhalb eines Syntheseansatzes steigt, wobei auf die Isolierung von Zwischenprodukten verzichtet werden kann. Diese Reaktionen werden dadurch effizienter und somit nachhaltiger. MacMillan stellt in diesem Zusammenhang eine Kaskade aus Iminium- gefolgt von Enamin-Katalyse vor. In diesem speziellen Fall wird ein α,β -ungesättigter Aldehyd **356** zunächst in β -Position mit Furan- **358**, Thiophen- oder Indol-Derivaten funktionalisiert und im Anschluss in der α -Position chloriert **371**.^[178]

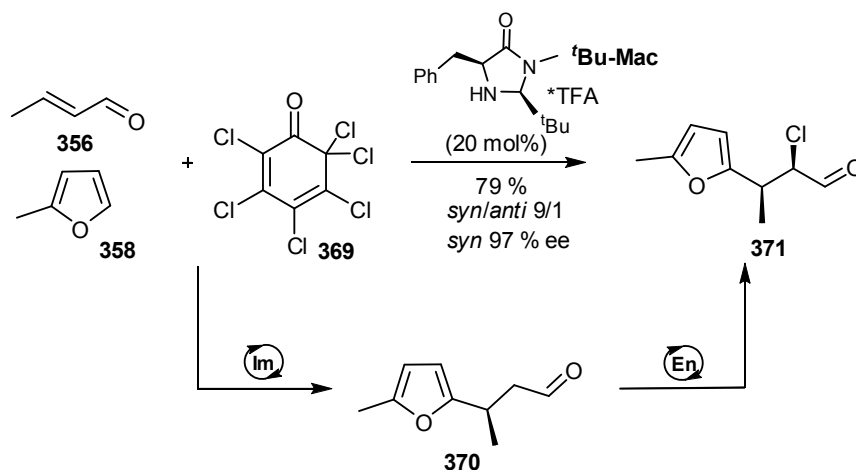


Abbildung 89. Enantioselective Organo-Kaskade mit dem MacMillan-Katalysator ^tBu-Mac.

Ein relativ junges Forschungsgebiet stellen die Imidazolidinon-katalysierten SOMO-aktivierten Reaktionen dar. Dabei wird das Iminiumion aus Katalysator und Aldehyd durch einen „Single-Electron-Transfer“ (SET) oxidiert. Die entstandene elektrophile, radikalische

Spezies **375** (SOMO-Aktivierung) wird nach dem Angriff eines Nucleophils in einer weiteren Redoxreaktion zum Iminiumion oxidiert (Vrgl. **378** → **379**). Auf diese Weise können in α -Position von Aldehyden beispielsweise Chloratome, Allyl-, Vinyl- oder Heteroaryl-Funktionen eingeführt werden.^[132, 179-181]

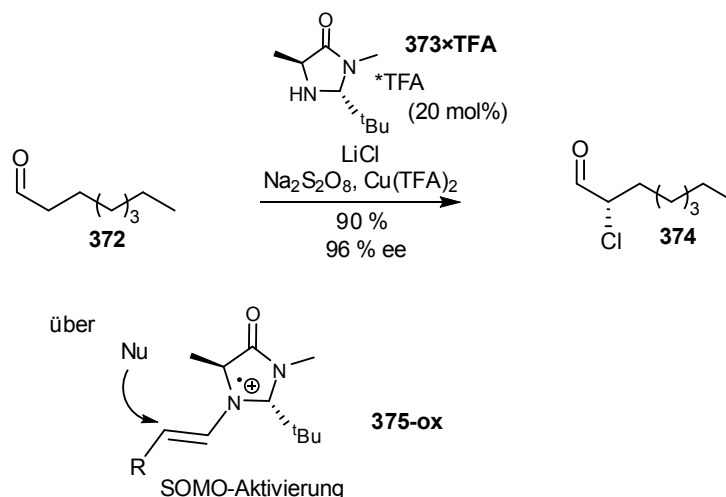


Abbildung 90. α -Funktionalisierung von Aldehyden über SOMO-Katalyse.

Einen kontroversen Mechanismus postuliert MacMillan für die α -Alkylierung eines Aldehyds mit Alkylhalogeniden. Hierbei reagiert das elektronenreiche Enamin, welches sich in Gegenwart von Base aus Katalysator **373**·HOTf und Aldehyd **372** bildet, mit einem mittels Photokatalysator reduzierten, elektronenarmen Alkylradikal **377**.^[182]

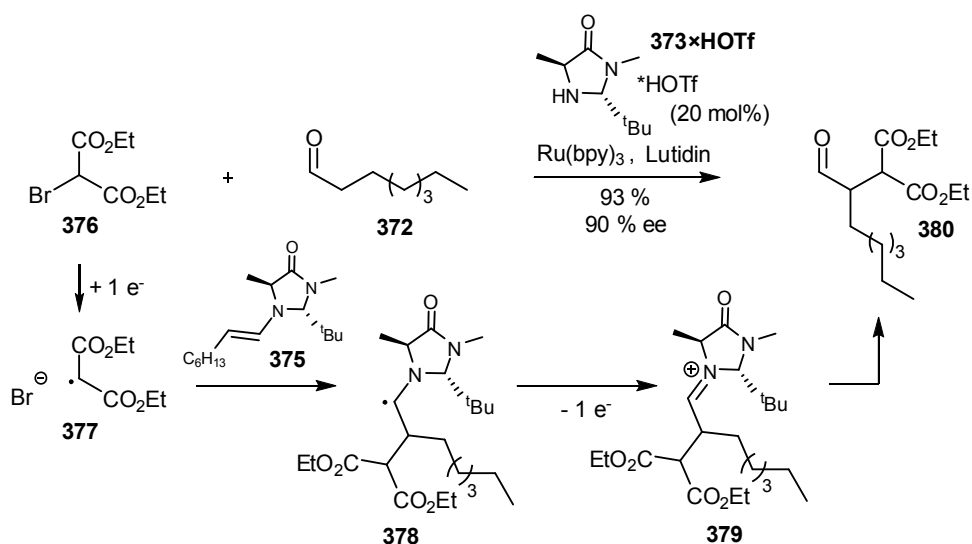


Abbildung 91. Photoredox-induzierte α -Alkylierung von Aldehyden mit dem MacMillan-Katalysator.

5.2.1 Immobilisierung des MacMillan-Katalysators – Bekannte Ergebnisse

Zur Untersuchung der Leistungsfähigkeit der immobilisierten MacMillan-Katalysatoren hat sich als Standardreaktion fast ausschließlich die Diels-Alder-Reaktion herauskristallisiert. Eine alternative Reaktion zur Testung ist eine von Ying herangezogene 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen mit Aldehyden. Um die jeweiligen immobilisierten Katalysatoren hinsichtlich Aktivität und Selektivität mit den Werten für das ungebundene Derivat gut vergleichen zu können, sind die entsprechenden Ergebnisse für die Diels-Alder-Reaktion in Abbildung 92 dargestellt.^[169]

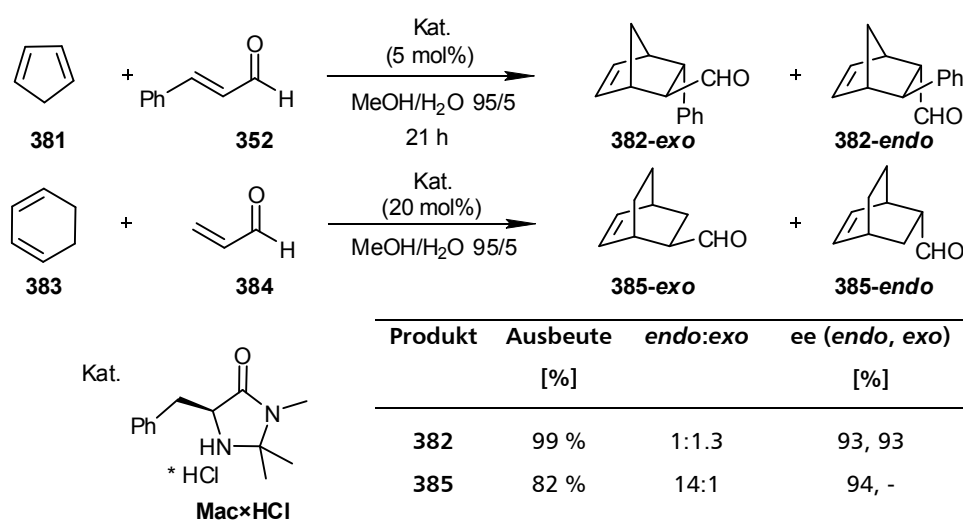


Abbildung 92. Diels-Alder-Reaktionen mit dem ungebundenen Dimethyl-MacMillan-Katalysator.

Kim nutzt die Löslichkeit des MacMillan-Salzes in ionischen Flüssigkeiten zur Immobilisierung des Katalysators.^[183] Unter verschiedenen Flüssigkeiten erhielt er mit [Bmim]PF₆ die besten Ergebnisse. Der in der ionischen Flüssigkeit gelöste Dimethyl-MacMillan-Katalysator **Mac×HCl** erzielt vergleichbare Ausbeuten und Diastereoselektivitäten wie der ungebundene Katalysator.^[169] Die Enantioselektivität hingegen fällt von 93 % ee jeweils für das *endo*- und *exo*-Produkt auf 82 % (*endo*) und 76 % (*exo*) ab. Dabei sind die genannte Aktivität und Selektivität von der zugegebenen Wassermenge abhängig (maximal 5 Volumenprozent). Nach Abtrennen des Produktes durch Extraktion mit Diethylether wurde die IL-Lösung des Katalysators **Mac×HCl** in zwei weiteren Cyclen erfolgreich eingesetzt. Im dritten Cyclus sind Ausbeute und Enantioselektivität nur geringfügig niedriger.

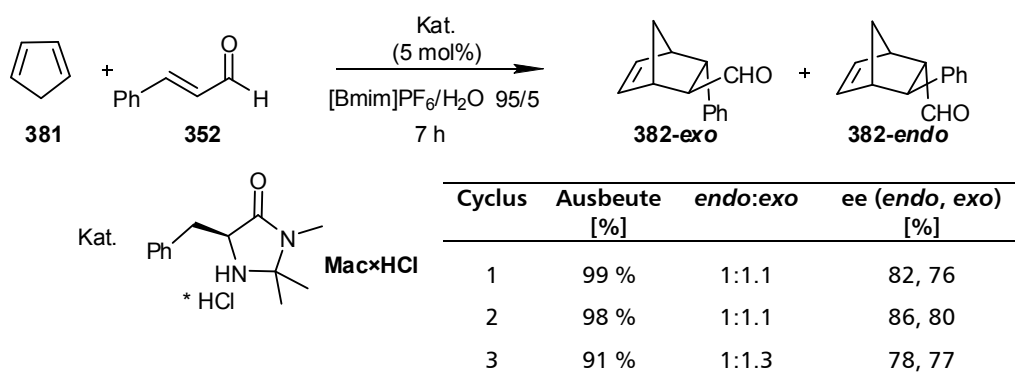


Abbildung 93. Diels-Alder-Reaktion mit einem in einer ionischen Flüssigkeit gebundenen Dimethyl-MacMillan-Katalysator.

Ein weiterer nicht-kovalent gebundener, heterogener MacMillan-Katalysator **386** wurde von Kaneda 2008 entwickelt.^[184] Dabei wird das Natrium-Kation zwischen zwei Silicatschichten des Montmorillonits durch das HCl-Salz des Dimethyl-MacMillan-Katalysators **Mac** ersetzt. Die entstehende ionische Bindung ist so stark, dass die Wiederverwendung des Katalysators in vier Cyclen ohne Verlust der Aktivität und Selektivität möglich ist. Die Werte sind für verschiedene Substrate mit den Ergebnissen des ungebundenen Katalysators gleichzusetzen.

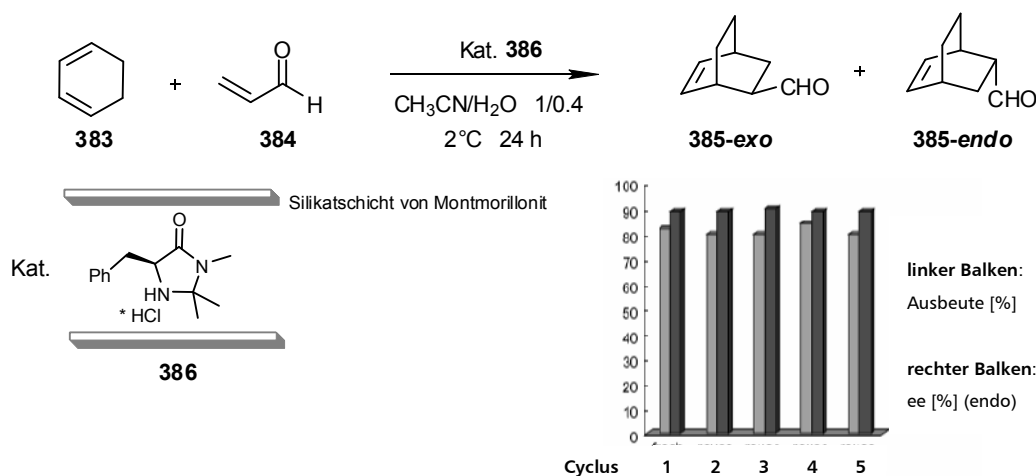


Abbildung 94. Diels-Alder-Reaktion mit einem in Montmorillonit gebundenen Dimethyl-MacMillan-Katalysator.

Eine interessante Variante zur nicht-kovalenten Immobilisierung von Amin-Katalysatoren in Form ihrer Salze und deren Anwendung in Aldolreaktionen stellt Cheng 2007 vor.^[185, 186] Dabei zeigt er für einen Amin-Katalysator sogar eine Aktivitätssteigerung gegenüber der nicht immobilisierten Struktur. Unter Verwendung der Säure-Base-Strategie wird durch Mischen desamins und einer Polyoxometalatsäure des Wolframs ein Salz hergestellt, welches ein netzförmiges Hybrid ausbildet. Die Verwendung des MacMillan-Imidazolidinon als Säure-

Hybrid in der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und Zimtaldehyd brachte keine erfolgreichen Ergebnisse.^[187]

Die Herstellung eines recycelfähigen MacMillan-Katalysators **388** durch Anbindung an eine polyfluorierte aliphatische Kette veröffentlichte Curran.^[188] Getestet in der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und Acrolein zeigt dieser Katalysator eine etwas höhere Aktivität als der entsprechende ungebundene Katalysator **Mac**·HCl. Dabei erhöht sich die Ausbeute von 82 % auf 86 % und die Enantioselektivität für das *exo*-Produkt von 88 % auf 93 % ee. Die Recycelfähigkeit des Katalysators wurde nur in einem zweiten Cyclus anhand der Cycloaddition von Cyclopentadien **381** und Methylacrolein **356** untersucht. Dabei bleibt die Leistungsfähigkeit des Katalysators vollständig erhalten. Für unterschiedliche Substrate werden Ausbeuten von 78 %-89 %, Diastereoselektivitäten von 46:54-92:8 und Enantioselektivitäten von 91 % bis 93 % ee für das *endo*-Produkt erhalten.

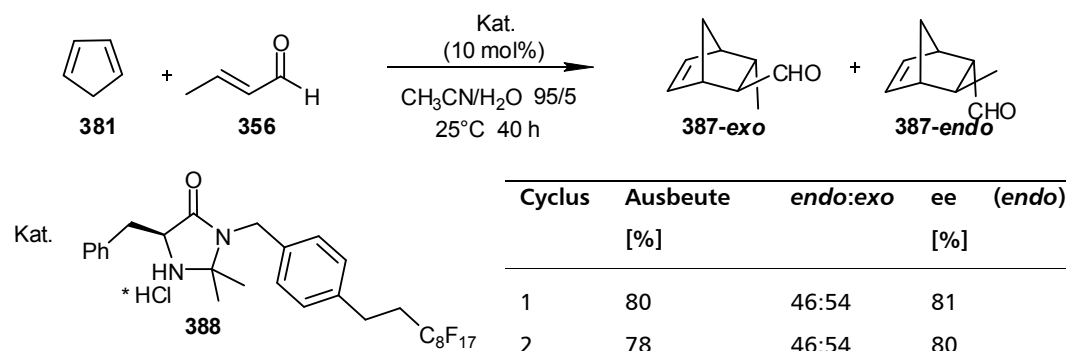


Abbildung 95. Diels-Alder-Reaktion mit einem fluorierten Dimethyl-MacMillan-Katalysator.

Der nanostrukturierte Katalysator von Gin erreicht in der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und Methylacrolein Selektivitäten von 90 % ee, die mit den Ergebnissen des ungebundenen Katalysators vergleichbar sind.^[189] Die größte Ausbeute hingegen liegt in Verbindung mit 90 % ee bei 72 % statt 99 % unter Verwendung des Dimethyl-MacMillan-Derivat **Mac**. Ziel dieser Arbeit war eine Verbesserung der Enantioselektivität zu erreichen, so dass keine Untersuchungen hinsichtlich Recycling unternommen wurden.

Pihko vergleicht in seiner Publikation für die Immobilisierung des Dimethyl-MacMillan-Katalysators **Mac** zwei unterschiedliche Trägersubstanzen.^[190] Einerseits erfolgt die Verknüpfung mit einem quervernetzten Polystyrol (JandaJel, Katalysator **390**) und andererseits mit einem Silicamaterial **389**. Zur Anbindung wird das Amin, welches in der Synthese aus der Aminosäure das entsprechende Amid generiert, genutzt. Auch in dieser Variante erhält man sehr gute Werte für die Enantioselektivitäten, wobei die Ausbeuten in der Diels-Alder-Reaktion

für unterschiedliche Substrate auf $\leq 83\%$ sinken. Die Aktivität des JandaJel-gebundenen Katalysators **390** ist in der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit verschiedenen Reaktionspartnern größer als für den Silica-gebundenen Katalysator **389**. Überraschenderweise verhält sich die Aktivität der beiden Katalysatoren **389**, **390** in der Cycloaddition von Cyclohexadien bzw. Isopren mit Acrolein entgegengesetzt. Statt 30% und 24% für den JandaJel-gebundenen Katalysator **390** erhält man mit dem Silica-gebundenen Derivat **389** 83% bzw. 79% . Das Recycling wurde für den Polystyrol-gebundenen Katalysator in der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit unterschiedlichen Aldehyden jeweils nur in einem weiteren Zyklus untersucht. Die geringen Verluste in Selektivität und Ausbeute im zweiten Zyklus können hier einerseits auf einer Abnahme der Leistungsfähigkeit des Katalysators oder andererseits auf der geringeren eingesetzten Katalysatormenge von $10\text{ mol}\%$ anstelle $20\text{ mol}\%$ beruhen.

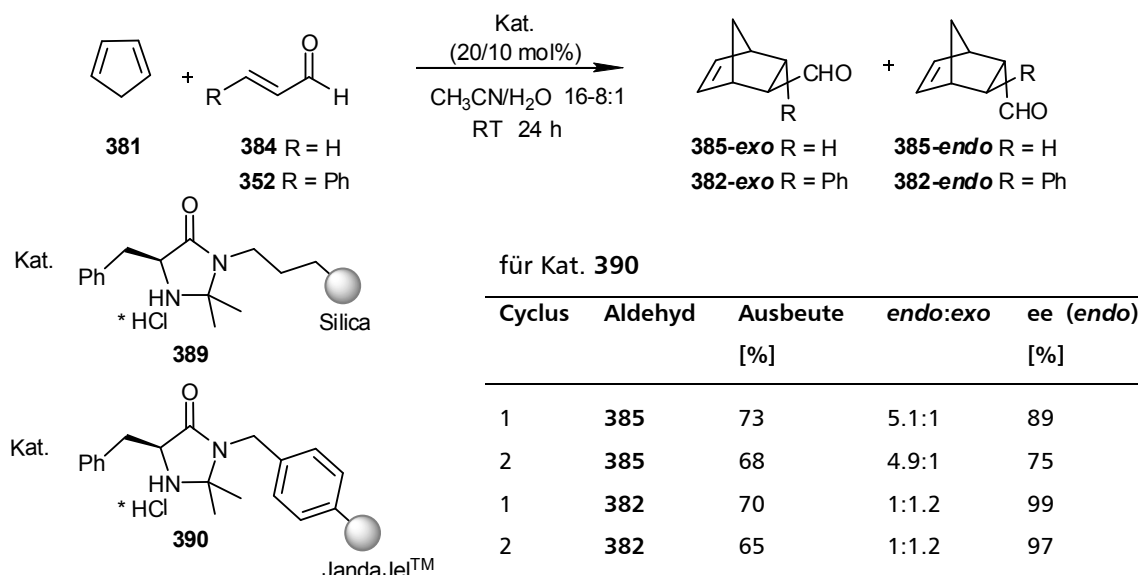


Abbildung 96. Heterogene Diels-Alder-Reaktion mit einem JandaJel- bzw. Silica-gebundenen Dimethyl-MacMillan-Katalysator.

Anders als Pihko nutzt Ying die Aminosäure (Tyrosin) zur Anknüpfung des Katalysators an den Träger **393**. In diesem Fall handelt es sich um einen mesoporösen Silicaschaum, das MCF (mesocellular foam).^[191] Neben der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und Zimtaldehyd wird der immobilisierte Dimethyl-MacMillan-Katalysator **393** zusätzlich noch in einer Friedel-Crafts Alkylierung von *N*-Methylpyrrol untersucht. Die besten Ergebnisse erzielt das auf der Silicaoberfläche nur teilweise gecappte Derivat. Die erreichte Ausbeute und Selektivität liegt

weniger als 10 % unter dem Wert für den ungebundenen Katalysator. In nachfolgenden Recyclingversuchen bleibt die Leistungsfähigkeit des Katalysators in vier Cyclen erhalten.

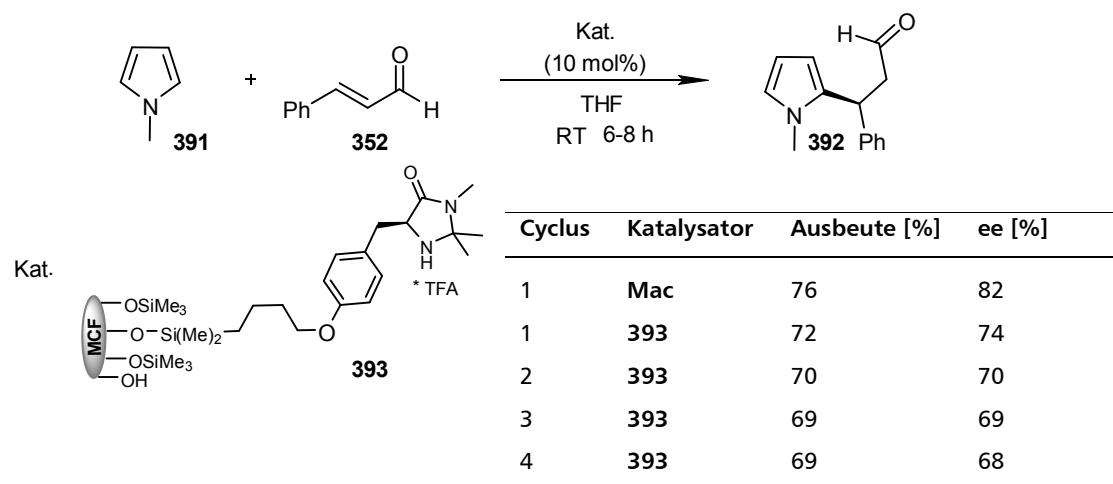


Abbildung 97. Friedel-Crafts-Alkylierung mit einem mesoporösen Silica-MacMillan-Katalysator.

Benaglia und Cozzi nutzen die positiven Eigenschaften von MeOPEG als lösliches Trägermaterial. Neben der Möglichkeit zur Analyse und zur homogenen Reaktionsführung ist Polyethylenglykol gleichzeitig ein sehr preiswerter Ausgangsstoff. Der Dimethyl-MacMillan-Katalysator wurde durch Ausbildung einer Etherbindung über Tyrosin an das Polymer geknüpft. Der Erfolg des Katalysators **396** in verschiedenen Cycloadditionen ist von der eingesetzten Säure abhängig. Doch auch das beste Ergebnis für das entsprechende TFA-salz des Katalysators **396** erreicht die Werte für den ungebundenen Katalysator **Mac** hinsichtlich Ausbeute nicht (15 % niedriger). Auch die Enantioselektivität fällt um 8 % ab. Beim anschließenden Recyclingversuch verringert sich die Aktivität von 67 % Ausbeute im ersten Cyclus auf 38 % Ausbeute im vierten Cyclus. Die Selektivität bleibt dabei weitestgehend erhalten.^[192] Desweiteren wurde dieser Katalysator in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition des Nitrons **355** mit Acrolein **384** bzw. Methylacrolein **356** getestet (Ausbeute für das ungebundene Derivat: 98 %, R = H). Die Abhängigkeit der Reaktivität des Katalysators von der zugesetzten Säure wird auch in dieser Reaktion bestätigt. Das Verhalten des Katalysators **396** wurde in drei Cyclen für die Synthese der Produkte **394** und **395** untersucht. In beiden Fällen verringert sich die Ausbeute in nachfolgenden Cyclen deutlich. Für das Isoxazolin **394** fällt sie von 73 % auf 38 % und für die Verbindung **395** von 59 % auf 26 % ab. Die Enantioselektivität bleibt auch hier erhalten.

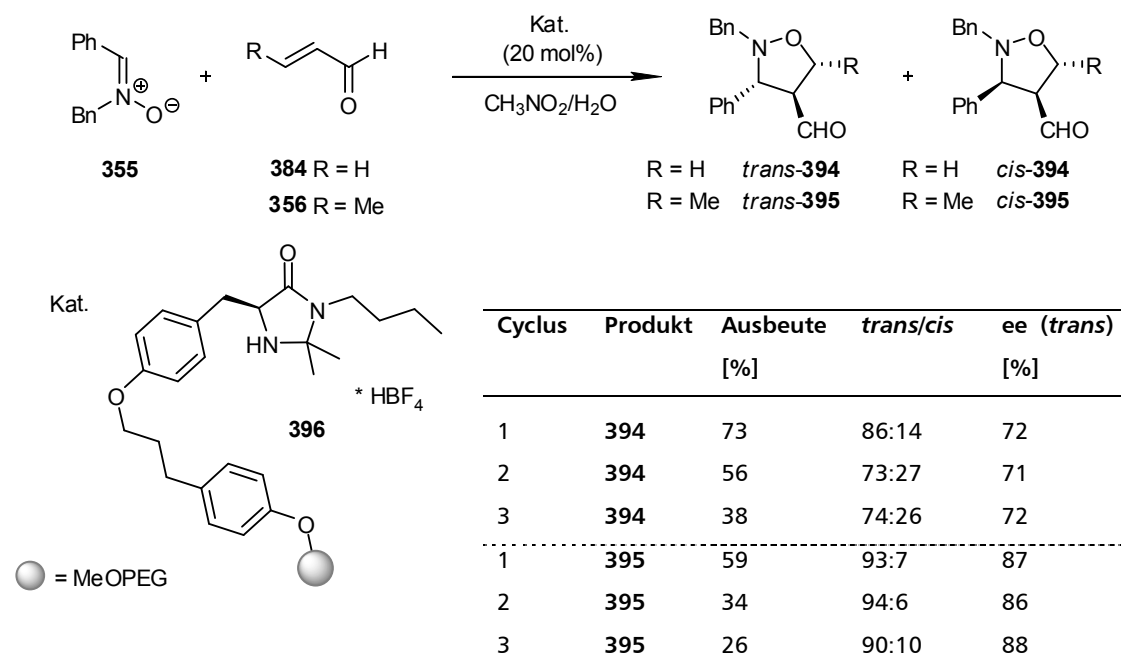


Abbildung 98. 1,3-Dipolare Cycloaddition mit einem MeOPEG-gebundenen Imidazolidinon.

5.2.2 Immobilisierung des MacMillan-Katalysators - Eigene Ergebnisse

5.2.2.1 Synthese des immobilisierten MacMillan-Katalysators

Für die Imidazolidinon-Strukturen gibt es ebenfalls unterschiedliche Möglichkeiten zur Einführung der für die kupferkatalysierte Click-Reaktion benötigten Funktionalisierungen. Die verschiedenen Strategien werden bereits im vorangegangenen Kapitel vorgestellt. Hierfür kann man in der Synthesesequenz einerseits eine funktionalisierte Aminosäure **398** oder ein derivatisiertes Amin **397** einsetzen. Betrachtet man ein Imidazolidinon retrosynthetisch ist die Zusammensetzung aus den einzelnen Edukten leicht erkennbar (Abbildung 99).

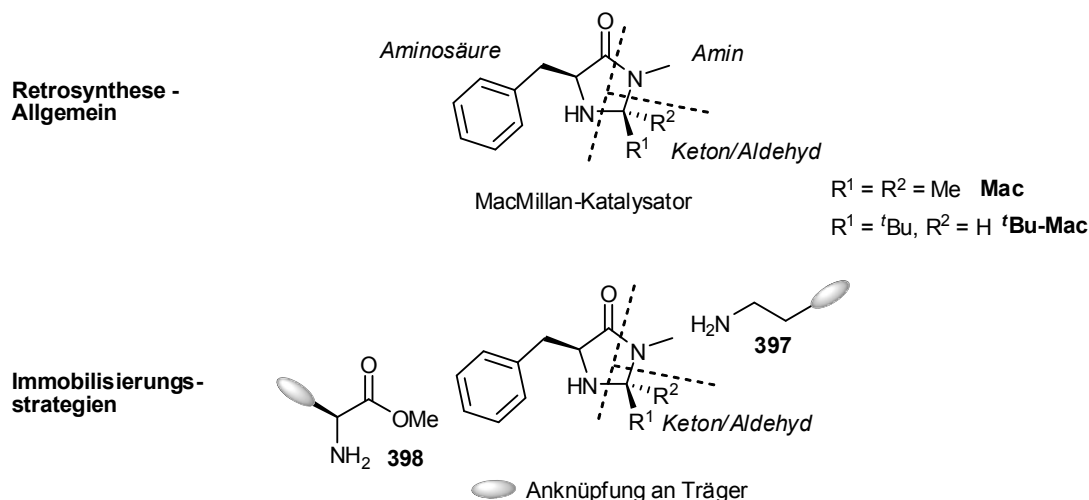


Abbildung 99. Retrosynthese für den MacMillan-Katalysator.

Der Ringschluss erfolgt säurekatalytisch nach Umsetzung des Aminosäuremethylesters zum jeweiligen Amid durch Kondensation mit einem Keton oder Aldehyd. Um die immobilisierten Strukturen zu erhalten, werden modifizierte Aminosäuren oder Amine eingesetzt, die entweder bereits den gewünschten Träger enthalten oder die andererseits mit einer funktionalisierten Gruppe versehen sind, die die Anknüpfung an einen Träger zugänglich macht.

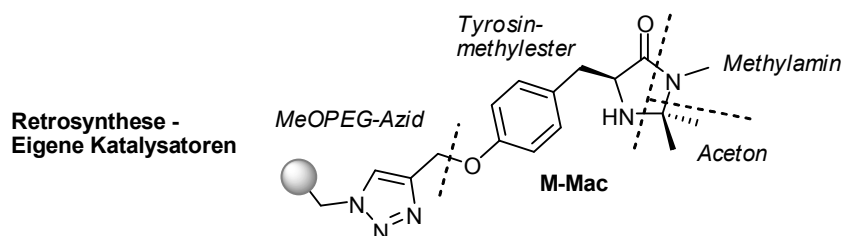


Abbildung 100. Retrosynthese des immobilisierten MacMillan-Katalysators.

Für die Einführung der Alkineinheit zur Anknüpfung an den Träger über die [3+2]-Cycloaddition schien die Propargylierung der phenolischen Hydroxygruppe des Tyrosin am geeignetsten. Für eine erfolgreiche Synthese des immobilisierten Katalysators **M-Mac** ist die Reihenfolge der einzelnen Schritte entscheidend. Zunächst wird Tyrosin nach Standardvorschriften in den *N*-Boc-geschützten Ethylester **401** umgewandelt.^[193, 194] Nach Propargylierung des Phenols in einer Ausbeute von 93 %^[152] wurde das entstandene Alkin in der folgenden Amidierung jedoch kaum zum Produkt umgesetzt.^[195] Bei einer Ausbeute von

< 10 % wird hauptsächlich das Edukt reisoliert. Ein Austausch dieser beiden Reaktionsschritte führte zum gewünschten propargylierten Amid **403** in 60 % Ausbeute über beide Stufen. Um den Ring zum Imidazolidinon zu schließen, wird zunächst die Aminogruppe der ursprünglichen Aminosäure entschützt und im Anschluss mit Aceton in Gegenwart von *para*-Toluolsulfonsäure zum Imidazolidinone **405** kondensiert.^[169, 196]

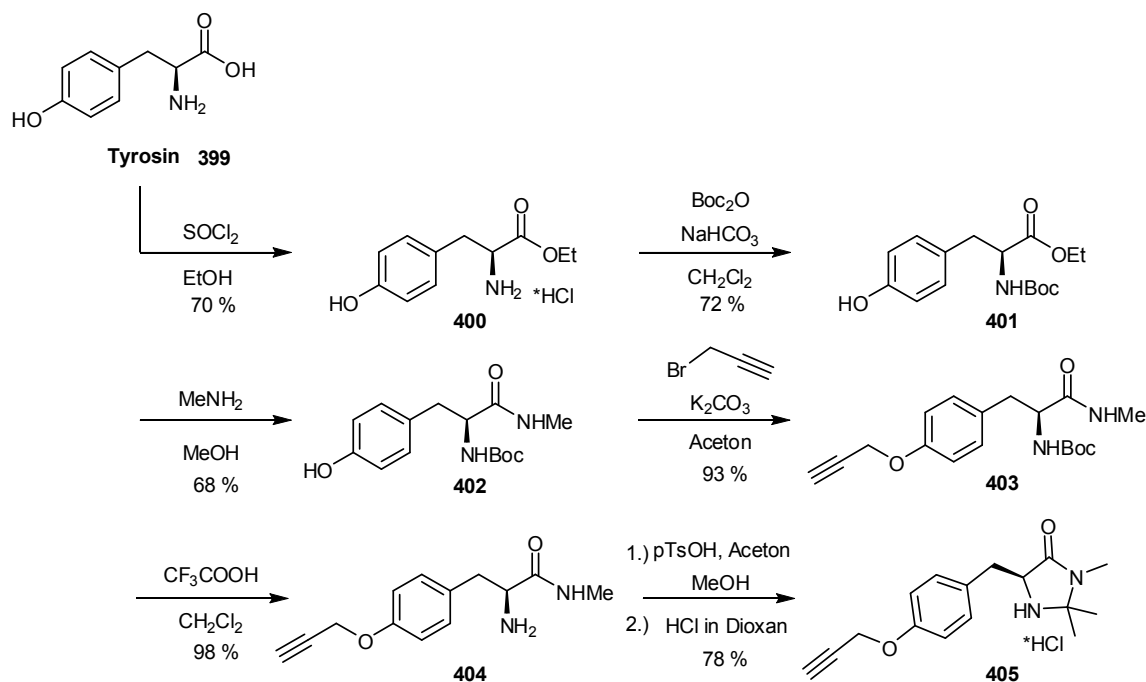


Abbildung 101. Synthese des Alkinyl-funktionalisierten MacMillan-Derivates **405**.

Im letzten Schritt erfolgt die Anknüpfung an den Träger über die kupferkatalysierte Cycloaddition. Wie bereits für den Diphenylprolinolether **M-Jø-TMS** beschrieben, werden bei Verwendung freier Amine unter Standardbedingungen (CuI , DIPEA, CH_2Cl_2) in der Kupferkatalyse nur geringe Ausbeuten erreicht. Die erzielten Beladungen lagen für den MacMillan-Katalysator **M-Mac** zunächst bei ≤ 50 %. In einer Testreaktion zur Synthese des Benzyl-Analoga **Bn-Mac** wurde folglich das *N*-geschützte Hydrochlorid des Alkin **405** verwendet und unter wässrigen Bedingungen -ein Basenzusatz ist hier nicht notwendig- quantitativ zum Triazol-Derivat **Bn-Mac** umgesetzt. Da hierbei das Hydrochlorid des Produktes erhalten wird, aber die Reaktivität des Katalysators stark von der gebundenen Säure abhängig ist, wurde nach alternativen Bedingungen gesucht, die das freie Imidazolidinon in guten Ausbeuten liefern. In diesem Fall kann im Nachhinein die Struktur des Katalysators jeweils durch einfache Zugabe der gewünschten Säure (HCl , TFA, CH_3COOH , HBF_4) variiert und somit dessen Aktivität leichter optimiert werden. Die Übertragung der für die Click-Reaktion des

Diphenylprolinolethers **M-Jø-TMS** entwickelten Bedingungen (CuI, DIPEA, TBTA, CH₂Cl₂), wobei der TBTA-Ligand die Kupferspezies komplexiert und so die Interaktion mit dem zu immobilisierenden Organokatalysator vermeidet, auf den MacMillan-Katalysator **M-Mac** erzielte Beladungen von 80 %.

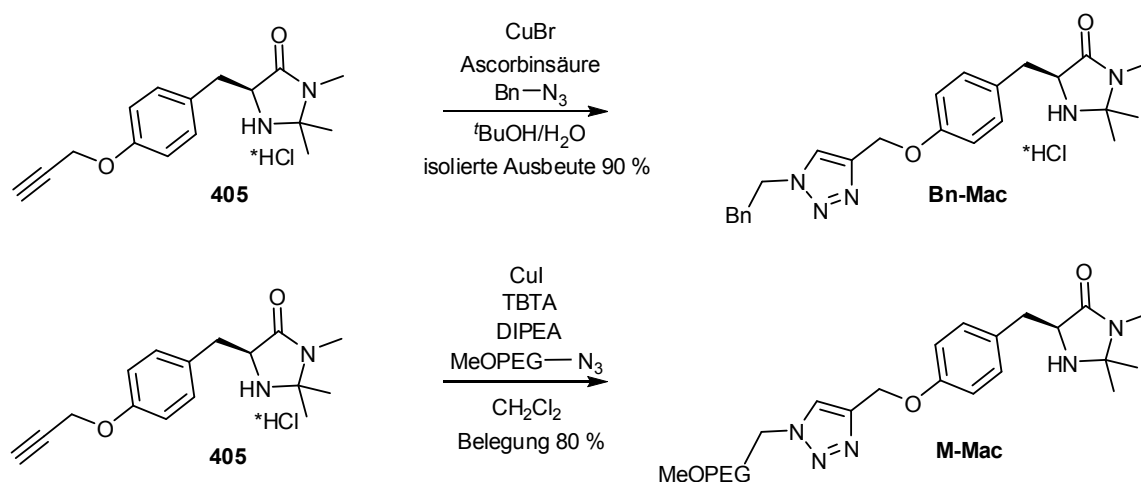


Abbildung 102. Anbindung des MacMillan-Katalysators an den Träger.

5.2.2.2 Leistungsfähigkeit des immobilisierten MacMillan-Katalysators

5.2.2.2.1 Michael-Addition-Acetalisierungs-Kaskade nach Rüping

Aufgrund der Bildung interessanter Produkte und der Einfachheit der Reaktion wurde die bereits im Abschnitt 5.2.2.2.1, S. 105 beschriebene Synthese von Chromanonen **338** aus Zimtaldehyd und Dimedon erneut zur Untersuchung der Leistungsfähigkeit des immobilisierten MacMillan-Katalysators **M-Mac** herangezogen.^[160] Die Untersuchung des ungebundenen MacMillan-Katalysators **Mac** in dieser Reaktion ergab für den *tert*-Butyl-Katalysator **^tBu-Mac** eine vergleichbare Aktivität zum Jørgensen-Katalysators **Jø**, wobei für die Dimethyl-Struktur **Mac** eine deutlich niedrigere Aktivität von 63 % (anstelle 99 %) zu verzeichnen ist (Tabelle 10, Eintrag 1, 2 und 5). Die bei dieser Reaktion von Rüping beschriebenen sehr guten Enantioselektivitäten werden bei 0 °C erreicht. Die Verwendung von MeOPEG-gebundenen Katalysatoren ist jedoch bei dieser niedrigen Temperatur, aufgrund des „Einfrierens“ der voluminösen Struktur, ungeeignet. Die mit dem Jørgensen-Katalysators **Jø-TMS** erreichten relativ mäßigen Enantioselektivitäten bei Raumtemperatur können durch Verwendung des Dimethyl-Imidazolidinon **Mac** bzw. des *tert*-Butyl-Imidazolidinon **^tBu-Mac** nicht verbessert werden (Tabelle 10, Eintrag 1, 2 und 5). D.h. die erhoffte deutliche Steigerung

der Enantioselektivität durch Einsatz des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Derivates blieb aus. Die Werte sind zwar im Vergleich zum Dimethyl-Derivat um 20 % höher, liegen aber insgesamt nur bei maximal 57 % ee. Der immobilisierte Dimethyl-Katalysator **M-Mac** setzt den Zimtaldehyd bei unveränderter Enantioselektivität mit einer wesentlich geringeren Ausbeute zum Chromanon um (Tabelle 10, Eintrag 2 und 3). Auch nach einer Reaktionszeit von sieben Tagen wird eine Erhöhung der Ausbeute von 25 % nicht erreicht (Tabelle 10, Eintrag 4).

Tabelle 10. Ergebnisse des immobilisierten MacMillan-Katalysators in der Additions-Acetalisierungs-Kaskade von Rüping.

Eintrag	Katalysator	Zeit [d]	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a]
1	Jø-TMS	2	89	94 ^[b]
2	Mac×HCl	2	63	37
3	M-Mac×HCl	2	25	34
4	M-Mac×HCl	7	25	21
5	<i>t</i>Bu-Mac-HCl	2	90	57

[a] Die Bestimmung der Enantioselektivität erfolgte über HPLC auf einer OD-H Säule.

[b] Diese Selektivität wurde bei 0 °C erreicht.

5.2.2.2 Diels-Alder-Reaktion nach MacMillan

Wie bereits erwähnt, als geeignete Modellreaktion für die Untersuchung der Leistungsfähigkeit immobilisierter MacMillan-Katalysatoren wird häufig die Iminium-katalysierte Diels-Alder-Reaktion herangezogen (siehe Kapitel 5.2.1, S. 97). Das ungebundene Dimethyl-Derivat **Mac** setzt Zimtaldehyd und Cyclopentadien in einer Ausbeute von 99 % in 21 h um. Dabei werden bei einer verschwindend geringen Selektivität für das *exo*-Derivat von 1.3:1 sehr gute Enantioselektivitäten von 93 % ee für beide Diastereomere erreicht. Die Anbindung des Katalysators an das Polymer über eine Triazolineneinheit und die damit verbundene Veränderung der Struktur des Katalysators bewirken wie schon in der Michael-Addition-Acetalisierungs-Kaskade erkennbar eine deutliche Erniedrigung dessen Aktivität. Trotz doppelter Reaktionszeit fällt der Umsatz für das Hydrochlorid des MeOPEG-gebundenen Katalysators **M-Mac** von 99 % auf 25 % ab (Tabelle 11, Eintrag 3). Verantwortlich dafür scheint einerseits die Veränderung

der Katalysatorstruktur zu sein, denn ein analoges Benzyl-Triazol-Derivat **Bn-Mac** zeigt ebenfalls eine merklich geringere Ausbeute von 40 % anstelle 99 % (Tabelle 11, Eintrag 2). Andererseits wird eine Abhängigkeit der Aktivität von der zugesetzten Säure erkennbar. Die Zugabe von Trifluoressigsäure verursacht ihrerseits eine Erhöhung der Ausbeute des Additionsproduktes für den immobilisierten Katalysator auf 76 % (Tabelle 11, Eintrag 4). Die sehr gute Enantioselektivität von > 90 % ee bleibt bei Verwendung der gebundenen Derivate erhalten. Um erste Hinweise zur Recycelfähigkeit des Katalysators zu erhalten, wurde das TFA-Salz des **M-Mac**-Katalysators in einem zweiten Reaktionscyclus eingesetzt. Dabei fiel die Ausbeute bei gleich bleibender Enantioselektivität von ursprünglichen 76 % auf 55 % ab (Tabelle 11, Eintrag 6).

Tabelle 11. Ergebnisse für den immobilisierten MacMillan-Katalysator in der Diels-Alder-Reaktion.

Eintrag	Katalysator	Zeit [h]	Ausbeute [%]	endo/exo ^[d]	ee [%]	endo/exo ^[e]
1	Mac ×HCl	20	87 ^[a]	1/1.3	93/93	
2	Bn-Mac ×HCl	44	40	1/1.3	77/82	
3	M-Mac ×HCl	44	25 ^[b]	1/1.3	n.b.	
4	M-Mac ×TFA	44	76 ^[b]	1/1.3	93/95	
5	M-Mac ×TFA	20	26 ^[b]	1/1.3	n.b.	
6 ^[c]	M-Mac ×TFA	44	55 ^[b]	1/1.3	94/92	

[a] Umsatz laut DC vollständig zum Produkt, Verluste durch Aufarbeitung

[b] keine Produktisolierung, Umsatz über NMR bestimmt

[c] Recyclingversuch, 2. Cyclus mit isoliertem Katalysator aus Eintrag 4

[d] Bestimmung des endo/exo-Verhältnisses über NMR

[e] Bestimmung der Enantioselektivität erfolgte nach Reduktion des Aldehyds zum Alkohol **406** über HPLC auf einer OJ-H-Säule.

Vergleicht man die Werte mit den bereits veröffentlichten Ergebnissen, so besitzen tendentiell alle kovalent immobilisierten Strukturen eine erniedrigte Aktivität. Die Strukturveränderung und damit verbunden die größere sterische Abschirmung des aktiven Zentrums scheinen bei diesem Katalysator die Leistungsfähigkeit deutlich zu beeinflussen. Diese Abhängigkeit wird bereits bei der Entwicklung des MacMillan-Katalysators der 2. Generation erkennbar.^[168] Hier bewirkte der Ersatz des *trans*-Methylsubstituenten, der offensichtlich das freie Elektronenpaar am aktiven Zentrum zu stark abschirmt, eine deutliche Erhöhung der Aktivität. Mit diesem Hintergrund kann man sich vorstellen, dass auch MeOPEG (M = 5000 g/mol)) mit seiner voluminösen Struktur die Aktivität dieses Katalysators beeinträchtigt. Die Ergebnisse von Benaglia bestätigen diese Beobachtungen, sein Katalysator erreicht in der Diels-Alder-Reaktion auch nur 67 % anstelle 99 % Ausbeute. Die besten Werte in dieser Hinsicht erreichen der Silica-gebundene Katalysator **393** von Ying^[191] und das in einer ionischen Flüssigkeit immobilisierte Imidazolidinon (Abbildung 93),^[183] wobei die Enantioselektivität in beiden Fällen im Vergleich zum ungebundenen Derivat niedriger ist. Potential zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit des vorgestellten Katalysators **M-Mac** sehe ich in der Wahl des Trägermaterial und der Optimierung der Reaktionsbedingungen, wie beispielsweise dem Zusatz unterschiedlicher Säuren (Vergleich Tabelle 11, Eintrag 3 und 4). Aufgrund der Sensibilität der Imidazolidinone gegenüber sterisch anspruchsvollen Resten scheint die Verwendung nicht-kovalenter Immobilisierungsmethoden für zukünftige Entwicklungen erfolgsversprechender zu sein.

C Experimenteller Teil

1 Allgemeines

Reagenzien wurden in der kommerziell erhältlichen Reinheit eingesetzt. Zimtaldehyd (schnelle Oxidation nach Öffnen der Flasche) ist nach säulenchromatographischer Reinigung oder Destillation mehrere Wochen eingefroren unter Argon stabil lagerbar.

Reaktionen mit hydrolyse- und sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in ofengetrockneten und im Vakuum ausgeheizten Geräten unter Argonatmosphäre durchgeführt.

Lösungsmittel wurden in p.A. Qualität eingesetzt. Tetrahydrofuran wurde über Natriumdraht destilliert. Die Lösungsmittel für die Säulenchromatographie (Dichlormethan, Ethylacetat und Petrolether) wurden destilliert.

^1H NMR-Spektren wurden an den Geräten Bruker Advance 300 (300.13 MHz) und 600 (600.13 MHz) aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ ist in ppm angegeben. Die Spektren wurden bezogen auf das Lösungsmittel Chloroform- d_1 (7.26 ppm) kalibriert und nach erster Ordnung ausgewertet. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgt in Hertz (Hz). Für die Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, dq = Dublett von Quartetts, td = Triplett von Dubletts, pt = Pseudotriplett, pq = Pseudoquartett, dt = Dublett von Triplets, quint = Quintett, sept = Septett.

^{13}C NMR-Spektren wurden am Gerät Bruker Advance 300 (75.5 MHz) aufgenommen. Die Spektren wurden bezogen auf das Lösungsmittel Chloroform- d_1 (77.0 ppm) kalibriert.

Zweidimensionale ^1H NMR-Spektren (COSY, HMBC, HSQC) wurden am Gerät Bruker Advance 400 (400.13 MHz) aufgenommen.

Die Aufnahme der **Massenspektren** erfolgte an den Geräten Varian MAT 311A und Finnigan MAT 95. Die in runden Klammern angegebenen Prozentzahlen geben die Intensitäten der Signale bezogen auf das Basissignal ($I = 100\%$) an.

ATR-IR-Spektren wurden an einem Biorad Excalibur FTS 3000 Spektrometer, ausgestattet mit einem Specac Golden Gate Diamond Single Reflection ATR-System, aufgenommen. Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ sind in cm^{-1} angegeben.

Optische Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 241 MC der Firma Perkin-Elmer bei einer Wellenlänge von 598 nm (Na-D-Linie) in einer Meßküvette mit einer Länge von 1 dm gemessen. Die Konzentration ist in g/100 ml angegeben.

HPLC-Messungen wurden an einem 325 System von Kontron Instruments mit einem HPLC 335 Detektor durchgeführt. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses ee erfolgte mit der chiralen Säule Daicel Chiralcel OD-H. Die Produkte der Michael-Additionen von Nitromethan an verschiedene aromatische Aldehyde wurden je nach Angabe mit Lösungsmittelmischungen aus Heptan/*iso*-Pentanol eluiert. Die Abkürzungen NP und HP stehen hierbei für Nebenprodukt und Hauptprodukt.

Dünnschichtchromatographien wurden auf DC-Platten der Firma Merck (Kieselgel 60 F₂₄₅) durchgeführt. Die Detektion erfolgte in den meisten Fällen im UV-Licht 254 nm durch Vergleich der R_f -Werte. Je nach Angabe wurden die Produkte zusätzlich durch Anfärbung mit Anisaldehyd-, Vanillin-Schwefelsäure- und Ninhydrin-Tauchlösung identifiziert. Die Färbung entwickelt sich durch Eintauchen der DC-Platten in die entsprechende Lösung und anschließendes Erhitzen.

Säulenchromatographien wurden an Kieselgel 60 (63-200 mesh) der Firma Merck durchgeführt. Die Laufmittel sind an den entsprechenden Stellen angeführt.

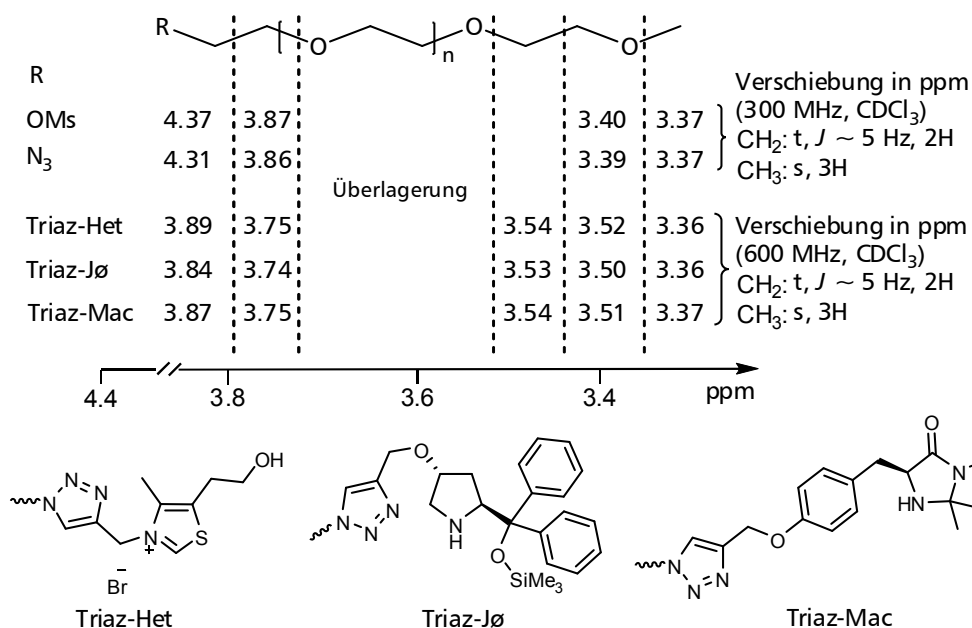
Allgemeine Betrachtungen zur ^1H NMR Auswertung der MeOPEG-Derivate

Abbildung 103. Charakteristische Verschiebungen der Methylengruppen und der OCH_3 -Gruppe bei den verschiedenen MeOPEG-Derivaten.

Die Beladung des Polymers mit der entsprechenden Funktionalität wurde unter Verwendung des Methoxysignals als Referenz bei einer Verschiebung von ca. 3.36 ppm bestimmt. In den folgenden analytischen Auswertungen sind die Signale, die vom MeOPEG verursacht werden, mit (*) gekennzeichnet.

2 Immobilisierte Heterazoliumsalze

2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Arbeitsvorschrift 1 zur Immobilisierung der Heterazolium-Katalysatoren über die Cu-katalysierte [3+2]-cycloaddition.

In einen 25 ml Rundkolben werden 0.20 mmol (1eq) MeOPEG-azid **85** in 6 ml einer entgasten Mischung aus Wasser und *tert.*-Butanol 1:1 gelöst. Zu dieser Lösung werden zunächst 0.24 mmol (1.2 eq) des propargylierten Heterazoliumsalzes **200** gegeben. Anschließend fügt man 0.04 mmol (0.2 eq) Ascorbinsäure und 0.012 mmol (6 mol %) Kupferbromid hinzu und lässt die Reaktion 24 h bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktion

wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser, sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in wenig Dichlormethan aufgenommen und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Durch Filtration gewinnt man das Produkt als farblosen Feststoff quantitativ.

Arbeitsvorschrift 2 für die intramolekulare Stetter Reaktion mit MeOPEG–Thiazoliumsalzen

0.020 mmol (10 mol%) Thiazoliumsalz **83**, **202** und 0.6 ml trockenes Chloroform werden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Zu dieser Lösung gibt man 0.20 mmol (1eq) Diisopropylethylamin und rührt bei Raumtemperatur 10 min. nach. Danach werden 0.20 mmol (1eq) Aldehyd hinzugefügt und die Reaktionslösung wird 18 h gerührt (DC-Kontrolle).

Aufarbeitung A: Nach Zugabe einer Spatelspitze Kieselgel wird die Suspension 15 min. gerührt. Anschließend wird das Chromanon durch Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum gewonnen.

Aufarbeitung B (Katalysator-Recycling): Bei Eisbadkühlung wird der MeOPEG-Katalysator mit Diethylether ausgefällt und abfiltriert. Der Feststoff wird mit Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet, er kann jetzt erneut eingesetzt werden. Das resultierende Filtrat wird mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält das Produkt in den unten angegebenen Ausbeuten.

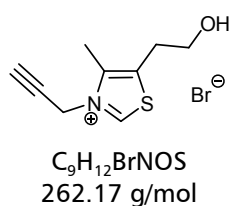
Arbeitsvorschrift 3 für die Redoxveresterung mit MeOPEG–Imidazoliumsalzen

Unter Stickstoffatmosphäre werden 0.020 mmol (5 mol%) Imidazoliumsalz **203**, **204** in 0.6 ml trockenem Toluol suspendiert. Anschließend werden nacheinander 0.40 mmol (1eq) Alkynyl-Aldehyd in 0.3 ml trockenem Toluol, 1.2 mmol (3 eq) Alkohol) und 0.020 mmol (5 mol%). Dimethylaminopyridin zugegeben. Die Reaktion wird nun bei 60 °C für 2 bis 12 h (DC Kontrolle) gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wird der Katalysator bei Eisbadkühlung mit Diethylether ausgefällt, abfiltriert und getrocknet. Er kann nun erneut wieder eingesetzt werden. Das Filtrat wird mit 1.1 M Kaliumhydrogensulfatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum erhält man das saubere Produkt.

2.2 Synthese der Katalysatoren

2.2.1 Propargyl-substituierte Heterazolium-Derivate

5-(2-Hydroxyethyl)-4-methyl-3-(prop-2-ynyl)thiazol-3-ium bromid (200-Thiaz)



0.6 ml (0.72 g, 5.0 mmol, 1.0 eq) 2-(4-Methyl-5-thiazolyl)ethanol wurden in Acetonitril (2 ml) suspendiert. Nach Zugabe von 0.4 ml (0.63 g, 5.3 mmol, 1.05 eq, 80 % in Toluol) Propargylbromid über ein Septum wird die Reaktion bei 80 °C 24 h gerührt. Das

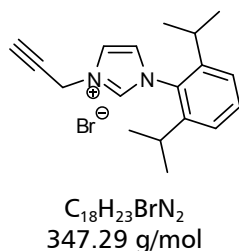
zweiphasige Gemisch lässt man nach beendeter Reaktionszeit abkühlen. Anschließend wird das Produkt nach Kristallisation über Nacht abfiltriert und mit kaltem Acetonitril gewaschen. Nach Trocknen erhält man das Produkt als leicht orangen Feststoff quantitativ.

Analytische Daten von 200-Thiaz

Ausbeute: quantitativ.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.31 (s, 1H, NCHS), 5.42 (d, J = 2.5 Hz, 2H, CH_2N), 3.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH_2O), 3.37 (s, br, 1H, OH), 3.01 (t, J = 5.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.90 (t, J = 2.5 Hz, 1H, $\text{HC}\equiv\text{C}$), 2.54 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.5 (NCHS), 141.8 (C_q), 136.6 (C_q), 79.3 (C_q), 73.3 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 59.9 (CH_2O), 43.7 (CH_2N), 30.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 12.0 (CH_3). **MS** (ES) m/z (%): 182 [M^+].

1-(2,6-Di-*iso*-propylphenyl)-3-(prop-2-ynyl)-1H-imidazol-3-ium bromid (220-^{iso}Prop)



Die Synthese erfolgte analog der Vorschrift für das Thiazoliumsalz 200-Thiaz.

Analytische Daten von 220-^{iso}Prop

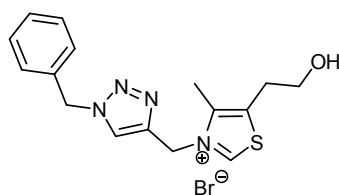
Ausbeute: quantitativ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.40 (s, 1H, NCHN), 8.12 (s, 1H, CH_{ar}), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.30 (s, 1H, CH_{ar}), 7.28 (s, 1H, CH_{ar}), 7.27 (s, 1H, CH_{ar}), 5.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH₂N), 2.76 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, HC≡C), 2.29 (sept, *J* = 6.6 Hz, 2H, CHCH₃), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 145.4 (NCHN), 137.8 (C_{ar}), 132.1 (C_{ar}), 130.0 (C_{ar}), 124.8 (C_{ar}), 124.2 (C_{ar}), 122.8 (C_{ar}), 78.0 (C_q), 74.4 (HC≡C), 40.8 (CH₂N), 28.7 (CHCH₃), 24.4 (CH₃). MS (ESI) *m/z* (%): 268 (19) [M+H]⁺, 267 (100) [M]⁺.

2.2.2 *N*-Benzyl-Triazol-Heterazolium-Katalysatoren

3-((1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-3-ium bromid (Bn-202)

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.



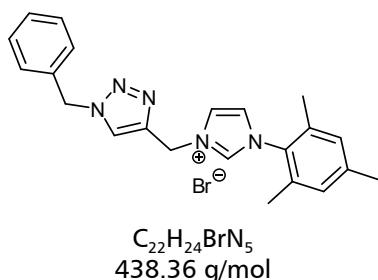
C₁₆H₁₉BrN₄OS
395.32 g/mol

Analytische Daten von Bn-202

Ausbeute: quantitativ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.79 (s, 1H, NCHS), 8.50 (s, 1H, CH-Triaz), 7.31 (m, 5H, CH-Ph), 5.97 (s, 2H, CH₂Ph), 5.51 (s, 2H, CH₂N), 4.40 (s, br, 1H, OH), 3.81 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂O), 3.03 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.67 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.9 (NCHS), 140.2 (C_{ar}), 134.4 (C_{ar}), 132.3 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 123.8 (C_{ar}), 58.1 (CH₂Ph), 52.5 (CH₂), 46.0 (CH₂), 28.3 (CH₂CH₂O), 10.8 (CH₃). MS (ESI) *m/z* (%): 316 (19) [M+H]⁺, 315 (100) [M]⁺.

3-((1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-mesityl-1H-imidazol-3-ium bromid (Bn-203)



Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

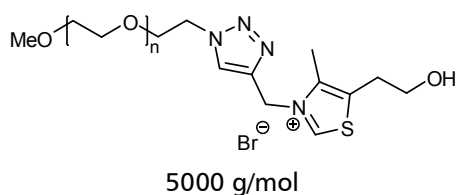
Analytische Daten von Bn-203

Ausbeute: 74 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.24 (s, 1H, NCHN), 8.59 (s, 1H, CH_{ar}), 8.03 (s, 1H, CH_{ar}), 7.33-7.26 (m, 5H, CH_{ar}), 7.08 (s, 1H, CH_{ar}), 6.98 (s, 2H, CH_{ar}), 6.13 (s, 2H, CH_2Ph), 5.52 (s, 2H, CH_2N), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 6H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 141.5 (NCHN), 137.6 (C_{q}), 134.2 (C_{q}), 129.9 (C_{q}), 129.1 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 123.4 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 54.4 (CH_2Ph), 44.5 (CH_2N), 21.1 (CH_3), 17.7 (CH_3).

2.2.3 Immobilisierte MeOPEG-gebundene-Heterazolium-Katalysatoren

Thiazolium-Katalysator (202)



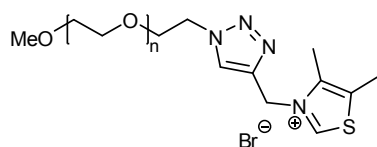
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Analytische Daten von 202

Beladung: 96 %.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 11.21 (s, 1H, NCHS), 8.63 (s, 1H, CH-Triaz), 6.04 (s, 2H, CH_2N), 4.55 (*), 3.90 (t, J = 4.9 Hz, 2H (CH_2O), 2H*), 3.64 (*), 3.36 (*), 3.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.76 (s, 3H, CH_3).

Thiazolium-Katalysator (83)



5000 g/mol

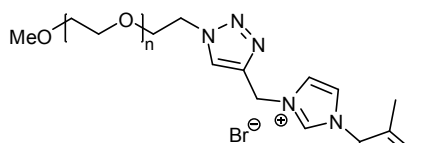
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Analytische Daten von 83

Beladung: 84 %.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 11.97 (s, 1H, NCHS), 8.75 (s, 1H, CH-Triaz), 6.16 (s, 2H, CH_2N), 4.51(*), 3.97 (*), 3.74 (*), 3.64 (*), 3.36 (*), 2.79 (s, 3H, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3).

Imidazolium-Katalysator (203)



5000 g/mol

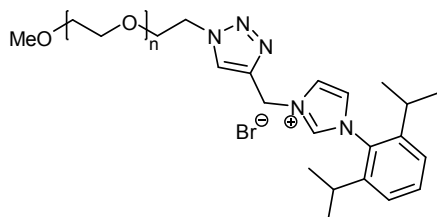
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Analytische Daten von 203

Beladung: 80 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.28 (s, 1H, NCHN), 8.55 (s, 1H, CH-Triaz), 7.96 (s, 1H, CH-Mes), 7.09 (s, 1H, CH-Mes), 7.00 (s, 2H, CH-Imi), 6.08 (s, 2H, CH_2N), 4.54 (*), 3.91 (*), 3.64 (*), 3.37 (*), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 6H, CH_3).

Imidazolium-Katalysator (204)



5000 g/mol

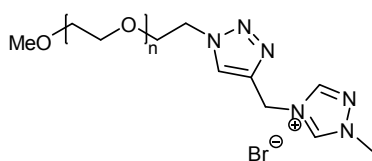
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Analytische Daten von 204

Beladung: 99 %.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 10.51 (s, 1H, NCHN), 8.55 (s, 1H, CH-Triaz), 8.13 (s, 1H, CH_{ar}), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.29-7.27 (m, 2H, CH_{ar}), 7.13 (s, 1H, CH_{ar}), 6.22 (s, 2H, CH_2N), 4.56 (*), 3.90 (*), 3.64 (*), 3.36 (*), 2.24 (sept, J = 6.9 Hz, 2H, CHCH_3), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CH_3), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 6H, CH_3).

Triazolium-Katalysator (205)



5000 g/mol

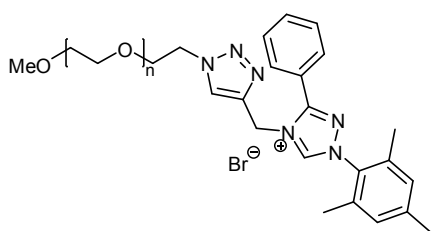
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Analytische Daten von 205

Beladung: 70 %.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 11.75 (s, 1H, NCHN), 9.05 (s, 1H, CH-Triaz⁺), 8.51 (s, 1H, CH-Triaz), 5.96 (s, 2H, CH_2N), 4.56 (*), 4.20 (s, 3H, CH_3), 3.89 (*), 3.76 (*), 3.64 (*), 3.36 (*).

Triazolium-Katalysator (206)



5000 g/mol

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Analytische Daten von 206

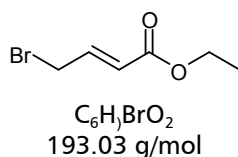
Beladung: 40 %.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 12.02 (s, 1H, NCHN), 8.65 (s, 1H, CH-Triaz), 7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH-Ph), 7.43 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 2H, CH-Ph), 7.38 (t, J = 8.6 Hz, 2H, CH-Ph), 7.04 (s, 2H, CH-Mes), 6.30 (s, 2H, CH_2N), 4.58 (*), 3.92 (*), 3.64 (*), 3.36 (*), 3.09 (*), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 6H, CH_3).

2.3 Katalysen mit den Heterazoliumsalzen

2.3.1 Substrate für die Stetterreaktion

(E)-Ethyl 4-bromobut-2-enoat (208-Et)



In einem Rundkolben werden 4.6 g (40 mmol, 1eq) Ethylcrotonat in 25 ml Tetrachlormethan gelöst. Anschließend werden 7.5 g (42.0 mmol, 1.05 eq) *N*-Bromsuccinimid portionsweise, sowie eine Spatelspitze Dibenzoylperoxid zugegeben und die Reaktion wird zum

Sieden erhitzt. Während der Reaktion bildet sich aus dem schweren *N*-Bromsuccinimid das leichtere Succinimid, welches oben auf schwimmt. Falls nach 30 min. noch kein Feststoff an der Oberfläche schwimmt, gibt man wenig Bromdampf hinzu (zuviel Brom führt zum Additionsprodukt an der Doppelbindung). Nach 8 h (bzw. wenn der Feststoff vollständig an der Oberfläche schwimmt) wird die Suspension filtriert, mit wenig Tetrachlormethan gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (Produkt ist ebenfalls flüchtig). Man erhält 5.9 g (0.31 mmol, 77 %) des bromierten Ethylcrotonates **208-Et** als farblose Flüssigkeit.

Das entsprechende γ -bromierte Methylcrotonat **208-Me** wurde nach obiger Vorschrift synthetisiert.

Analytische Daten von 208-Et

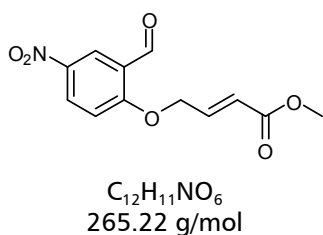
Ausbeute: 77 %.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.06-6.91 (m, 1H, CH=), 6.02 (dd, J = 15.4 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, CH=), 4.20 (qd, J = 7.1 Hz, J = 0.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Et}$), 4.00 (dd, J = 7.4 Hz, J = 0.4 Hz, 2H, CH_2Br), 1.29 (td, J = 7.1 Hz, J = 0.7 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-Et}$).

Salicylaldehyd-Derivate (210)

Die Edukte für die Stetterreaktionen wurden nach der Vorschrift von Ciganek hergestellt,^[114] worin die unten folgenden Produkte nicht charakterisiert sind.

3.2 mmol (1 eq) des Salicylaldehyds **209** werden in 1.5 ml Dimethylformamid gelöst und 4.2 mmol (1.3 eq) trockenes Kaliumcarbonat werden zugegeben (gelbe Suspension). Nach Zutropfen von 3.4 mmol (1.07 eq) des Esters **208** (braune Färbung) wird die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) des Aldehyds bei Raumtemperatur gerührt (ca. 6 h). Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von Ethylacetat sowie Wasser beendet und dreimal extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch mit Ethylacetat/Petrolether-Mischungen als Eluent.

(E)-Methyl 4-(2-formyl-4-nitrophenoxy)but-2-enoat (210-NO₂)

Synthese erfolgte wie oben beschrieben.

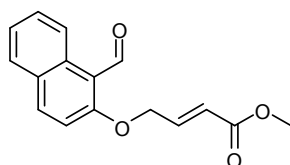
Analytische Daten von 210-NO₂

Ausbeute: 43 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.52 (s, 1H, CHO), 8.73 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH-Ph), 8.44 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH-Ph), 7.17-7.05 (m, 2H, CH-Ph, HC=C), 6.22 (dt, *J* = 15.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, HC=C), 4.97 (dd, *J* = 4.22 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 187.0 (CO), 165.3 (C_q), 163.7 (CHO), 139.7 (CH), 130.7 (CH), 125.1 (CH), 125.0 (C_q), 124.2 (C_q), 123.2 (CH), 113.1 (CH), 67.8 (OCH₂), 52.1 (OCH₃).

(E)-Methyl 4-(1-formylnaphthalen-2-yloxy)but-2-enoat (210-Naph)



$C_{16}H_{14}O_4$
270.28 g/mol

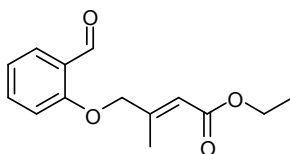
Synthese erfolgte wie oben beschrieben.

Analytische Daten von 210-Naph

Ausbeute: 32 %

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.98 (s, 1H, CHO), 9.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH-Naph), 8.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H, CH-Naph), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH-Naph), 7.64 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, CH-Naph), 7.45 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, CH-Naph), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H, CH-Naph), 7.14 (dt, J = 15.8 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, =CHCO), 6.25 (dt, J = 15.78 Hz, J = 2.07 Hz, 1H, $CH_2CH=$), 4.96 (dd, J = 4.01 Hz, J = 2.08 Hz, 2H, OCH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 192.5 (CO), 166.2 (C_q), 162.2 (CH-Naph), 141.4 (CH-Naph), 137.6 (C_q), 131.5 (CH-Naph), 130.1 (CH-Naph), 128.8 (C_q), 128.2 (CH-Naph), 125.1 (CH-Naph), 125.0 (CH-Naph), 122.2 (CH-Naph), 117.2 (CH-Naph), 113.2 (CH-Naph), 67.8 (C_q), 51.9 (CH-Naph).

(E)-Ethyl 4-(2-formylphenoxy)-3-methylbut-2-enoat (210-Me)



$C_{14}H_{16}O_4$
248.27 g/mol

Synthese erfolgte wie oben beschrieben.

Analytische Daten von 210-Me

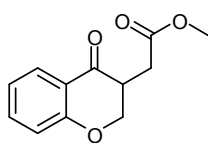
Ausbeute: 66 %.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.53 (s, 1H, CHO), 7.84 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, CH-Ph), 7.53 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, CH-Ph), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH-Ph), 5.87 (dd, J = 3.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, CH-Ph), 5.33 (d, J = 0.7 Hz, 2H, OCH_2), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 3H, CH_2 -Et), 2.08 (d, J = 0.7 Hz, 3H, CH_3), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3 -Et).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 189.5 (CO), 165.9 (CO), 160.7 (C_q), 154.7 (C_q), 136.1 (CH), 128.5 (CH), 124.9 (C_q), 121.0 (CH), 118.0 (CH), 112.6 (CH), 67.7 (OCH_2), 60.2 ($\text{CH}_2\text{-Et}$), 21.4 (CH_3), 14.2 ($\text{CH}_3\text{-Et}$).

2.3.2 Stetter-Produkte

Methyl 2-(4-oxochroman-3-yl)-acetat (216)



$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$
220.22 g/mol

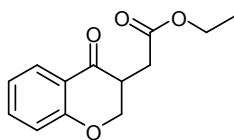
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2. Man erhält das Produkt als gelbes Öl in einer Ausbeute von 84 %.

Analytische Daten von 216

Ausbeute: 84 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.87 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, CH-Ph), 7.47 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, CH-Ph), 7.01 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 7.3 Hz, 1.0 Hz, 1H, CH-Ph), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH-Ph), 4.59 (dd, J = 11.0 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, CH_2O), 4.28 (t, J = 11.5 Hz, 1H, CH_2O), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.38-3.27 (m, 1H, CHCO), 2.93 (dd, J = 17.0 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, CH_2COOMe), 2.42 (dd, J = 16.7 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, CH_2COOMe). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 192.6 (CO), 171.8 (COOMe), 161.7 (C_q), 136.0 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 120.5 (C_{ar}), 117.8 (C_{ar}), 70.2 (OCH_2), 52.1 (OCH_3), 42.5 (CHCO), 30.1 (CH_2COOMe).

Ethyl 2-(4-oxochroman-3-yl)-acetat (217)



$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$
234.25 g/mol

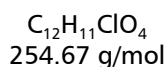
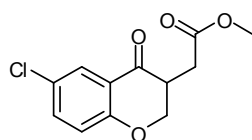
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2. Das Produkt wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 84 % erhalten.

Analytische Daten von 217

Ausbeute: 84 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, CH-Ph), 7.48 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.3 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, CH-Ph), 7.02 (ddd, J = 7.7 Hz, J = 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, CH-Ph), 6.97 (dd, J = 8.5 Hz, J = 0.8 Hz, 1H, CH-Ph), 4.60 (dd, J = 11.0 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, OCH_2), 4.29 (t, J = 11.2 Hz, 1H, OCH_2), 4.19 (qd, J = 7.0 Hz, J = 1.1 Hz, 2H, CH_2 -Et), 3.38-3.28 (m, 1H, CHCO), 2.93 (dd, J = 16.7 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, CH_2COOEt), 2.41 (dd, J = 16.7 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, CH_2COOEt), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 192.6 (CO), 171.4 (COOEt), 161.7 (C_q), 136.0 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 120.5 (C_{ar}), 117.9 (C_{ar}), 70.3 (OCH_2), 61.0 (CH_2O), 42.5 (CHCO), 30.4 (CH_2COOEt), 14.2 (CH_3).

Methyl 2-(6-chloro-4-oxochroman-3-yl)-acetat (218)

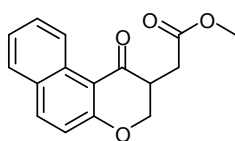


Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2. Das Produkt wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 84 % erhalten.

Analytische Daten von 218

Ausbeute: 84 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H, CH-Ph), 7.41 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, CH-Ph), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH-Ph), 4.60 (dd, J = 11.4 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, OCH_2), 4.29 (t, J = 11.5 Hz, 1H, OCH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.37-3.25 (m, 1H, CHCO), 2.92 (dd, J = 17.0 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, CH_2COOMe), 2.44 (dd, J = 17.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CH_2COOMe). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 191.5 (CO), 171.6 (COOMe), 160.2 (C_q), 135.9 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 121.2 (C_{ar}), 119.6 (C_{ar}), 70.3 (C_{ar}), 52.2 (OCH_2), 42.3 (OCH_3), 29.9 (CHCO) (CH_2COOMe). MS (ES) m/z (%) 254 (9) $[\text{M}]^+$, 223 (13) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 183 (32), 181 (100), 154 (61), 126 (57), 63 (11), 51 (39).

Methyl 2-(4-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[g]chromen-3-yl)-acetat (219)

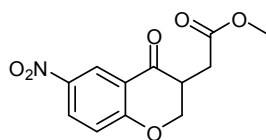
$C_{16}H_{14}O_4$
270.28 g/mol

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2. Das Produkt wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 43 % erhalten.

Analytische Daten von 219

Ausbeute: 43 %

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH-Naph), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H, CH-Naph), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH-Naph), 7.62 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, CH-Naph, CH-Naph), 7.43 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, CH-Naph), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H, CH-Naph), 4.68 (dd, J = 11.0 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, OCH_2), 4.41 (t, J = 11.5 Hz, 1H, OCH_2), 3.76 (s, 3H, CH_3), 3.49-3.38 (m, 1H, $CHCO$), 2.98 (dd, J = 16.9 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, CH_2COOMe), 2.48 (dd, J = 16.7 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CH_2COOMe). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 193.5 (CO), 172.0 ($COOMe$), 163.7 (C_q), 137.6 (C_{ar}), 131.5 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 125.7 (C_{ar}), 124.9 (C_{ar}), 118.6 (C_{ar}), 112.0 (C_{ar}), 70.0 (OCH_2), 52.0 (OCH_3), 43.0 ($CHCO$), 30.5 (CH_2COOMe).

Methyl 2-(6-nitro-4-oxochroman-3-yl)-acetat (220)

$C_{12}H_{11}NO_6$
265.22 g/mol

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2. Das Produkt wurde als brauner Feststoff in 86 % Ausbeute erhalten.

Analytische Daten von 220

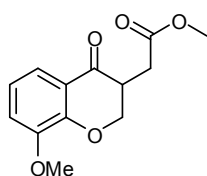
Ausbeute: 86 %.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H, CH-Ph), 8.32 (dd, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, CH-Ph), 7.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H, CH-Ph), 4.74 (dd, J = 11.3 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, OCH_2), 4.43 (dd, J = 12.6 Hz, J = 11.5 Hz, 1H, OCH_2), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.44-3.34 (m, 1H, $CHCO$), 2.95 (dd, J = 17.3 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, CH_2COOMe), 2.51 (dd, J = 17.3 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, CH_2COOMe).

C Experimenteller Teil

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 190.6 (CHO), 171.4 (COOMe), 165.6 (C_q), 142.2 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 124.0 (C_{ar}), 120.0 (C_{ar}), 119.3 (C_{ar}), 70.7 (OCH_2), 52.3 (OCH_3), 42.1 (CHCO), 29.6 (CH_2COOMe). MS (ESI) m/z (%) 265 (100) $[\text{M}]^+$, 234 (8) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 192 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}]^+$, 165 (30), 135 (16), 107 (17), 91 (16), 79 (16), 63 (26), 41 (36).

Methyl 2-(8-methoxy-4-oxochroman-3-yl)-acetat (221)



$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$
250.25 g/mol

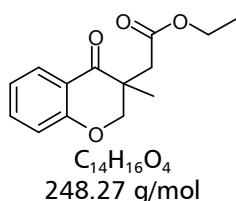
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2. Das Produkt wurde als gelbes Öl in einer Ausbeute von 89 % erhalten.

Analytische Daten von 221

Ausbeute: 89 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, CH-Ph), 7.05 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, CH-Ph), 6.95 (pt, J = 8.0 Hz, 1H, CH-Ph), 4.69 (dd, J = 11.0 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, OCH_2), 4.36 (t, J = 11.3 Hz, 1H, OCH_2), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.39-3.28 (m, 1H, CHCO), 2.89 (dd, J = 17.0 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, CH_2COOMe), 2.44 (dd, J = 17.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CH_2COOMe). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 192.5 (CO), 171.7 (COOMe), 151.6 (C_q), 148.7 (C_{ar}), 121.1 (C_{ar}), 121.0 (C_{ar}), 118.5 (C_{ar}), 116.7 (C_{ar}), 70.7 (OCH_2), 56.3 (OCH_3), 52.1 (OCH_3), 42.3 (CHCO), 30.1 (CH_2COOMe).

Ethyl 2-(3-methyl-4-oxochroman-3-yl)-acetat (222)



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$
248.27 g/mol

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 86 % erhalten.

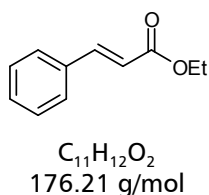
Analytische Daten von 222

Ausbeute: 86 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, CH-Ph), 7.48 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, CH-Ph), 7.03 (ddd, J = 8.3 Hz, J = 6.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, CH-Ph), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH-Ph), 4.64 (d, J = 11.3 Hz, 1H, OCH_2), 4.24 (d, J = 11.3 Hz, 1H, OCH_2), 4.11 (q, J = 7.13 Hz, 2H, CH_2 -Et), 2.80 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH_2COOEt), 2.52 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH_2COOEt), 1.30 (s, 3H, CH_3 -Et), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 195.4 (CO), 170.6 (COOMe), 161.1 (C_q), 135.8 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 121.7 (C_{ar}), 119.6 (C_{ar}), 117.7 (C_{ar}), 74.3 (C_q), 60.7 (OCH_2), 43.8 (OCH_2 -Et), 38.0 (CH_2COOEt), 19.1 (CH_3), 14.2 (CH_3).

2.3.3 Produkte der organokatalytischen Redoxveresterung

(E)-Ethyl-Zimtsäureester (238)



Das Produkt wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 als leicht gelbes Öl erhalten.

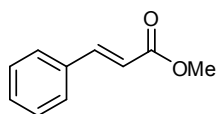
Analytische Daten von 238

Ausbeute: 83 %.

E/Z: >95/5.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=), 7.51-7.53 (m, 2H, CH-Ph), 7.37-7.39 (m, 3H, CH-Ph), 6.44 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.0 (CO), 144.6 (CH=), 134.5 (C_q), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 118.3 (=CH), 60.5 (OCH_2), 14.4 (CH_3). **MS** (CI) m/z (%) 194 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 178 (2), 177 (20) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl-Zimtsäureester (240)



$C_{10}H_{10}O_2$
162.19 g/mol

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 als farbloses Öl erhalten.

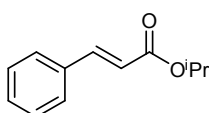
Analytische Daten von 240

Ausbeute: 67 %.

***E/Z*ⁿ:** 8/1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH=), 7.51-7.54 (m, 2H, CH-Ph), 7.38-7.40 (m, 3H, CH-Ph), 6.44 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, =CH), 3.81 (s, 3H, OCH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.4 (CO), 144.9 (CH=); 134.3 (C_q), 130.3 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 117.8 (=CH), 51.7 (CH). **MS** (CI) *m/z* (%) 180 (100) [M+NH₄]⁺, 164 (2), 163 (22) [M+H]⁺.

(*E*)-Iso-Propyl-Zimtsäureester (241)



$C_{12}H_{14}O_2$
190.24 g/mol

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 als gelbliches Öl erhalten.

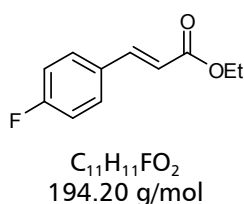
Analytische Daten von 241

Ausbeute: 63 %.

***E/Z*:** >95/5.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH=), 7.51-7.54 (m, 2H, CH-Ph), 7.37-7.40 (m, 3H, CH-Ph), 6.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, =CH), 5.14 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHCH₃), 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, CH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (CO), 144.3 (CH=), 134.5 (C_q), 130.1 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 118.8 (=CH), 67.8 (CHCH₃), 21.9 (CH₃). **MS** (EI) *m/z* (%) 190 (40) [M]⁺, 175 (5), 147 (85), 131 (100), 103 (44), 91 (10), 77 (40).

ⁿ Das *E/Z*-verhältnis wurde aus dem ¹H NMR-Spektrum ermittelt.

(E)-Ethyl 3-(4-fluorophenyl)acrylat (242)

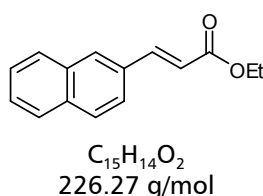
Das Produkt wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 als gelbes Öl erhalten.

Analytische Daten von 242

Ausbeute: 59 %.

E/Z: 11/1.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH-Ph), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH-Ph), 7.07 (pt, J = 8.7 Hz, 2H, CH-Ph), 6.36 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.9 (CO), 163.8 (d, $^1J_{CF}$ = 250 Hz, CH), 143.2 (C_q), 130.7 (d, $^4J_{CF}$ = 3.7 Hz, CH=CH), 129.9 (d, $^3J_{CF}$ = 8.1 Hz, C_q), 118.0 (d, $^5J_{CF}$ = 2.2 Hz, CH=CH), 116.0 (d, $^2J_{CF}$ = 22.1 Hz), 60.5 (OCH_2), 14.3 (CH_3). **MS** (EI) m/z (%) 194 (40) $[M]^+$, 166 (18), 149 (100), 121 (30), 101 (25).

(E)-Ethyl 3-(naphthalin-2-yl)acrylat (243)

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 als hellgelbes Öl erhalten.

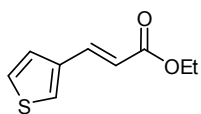
Analytische Daten von 243

Ausbeute: 71 %.

E/Z: 14/1.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.69 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH=), 7.79-7.88 (m, 4H, CH-Ph), 7.53-7.50 (m, 3H, CH-Ph), 6.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H, =CH), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.1 (CO), 144.6, 134.2, 133.3, 131.9, 129.9, 128.7, 128.5, 127.8, 127.2, 126.7, 123.5, 118.4, 60.5 (OCH_2), 14.3 (OCH_3). **MS** (EI) m/z (%) 226 (100) $[M]^+$, 198 (10), 181 (90), 153 (40), 152 (80), 76 (30).

(E)-Ethyl 3-(thiophen-3-yl)acrylat (244)



$C_9H_{10}O_2S$
182.24 g/mol

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 als gelbes Öl erhalten.

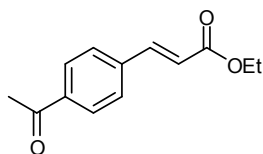
Analytische Daten von 244

Ausbeute: 72 %.

E/Z: 8:1.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=), 7.49 (dd, J = 3.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, CH-Thio), 7.34 (dd, J = 5.1 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, CH, CH-Thio), 7.29 (dd, J = 5.2 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, CH, CH-Thio), 6.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H, =CH), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.2 (CO), 138.0 (CH=), 137.5 (C_q), 128.0 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (CH), 117.9 (=CH), 60.4 (OCH_2), 14.3 (CH_3). **MS** (EI) m/z (%) 182 (58) $[M]^+$, 153 (16), 137 (100), 110 (20), 109 (50), 65 (20).

(E)-Ethyl 3-(4-acetylphenyl)acrylat (245)



$C_{13}H_{14}O_3$
218.25 g/mol

Das Produkt wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 als hellgelbes Öl erhalten.

Analytische Daten von 245

Ausbeute: 28 %.

E/Z: >95/5.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH-Ph), 7.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=CH), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH-Ph), 6.52 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=CH), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 2.61 (s, 3H, CH_3CO), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 197.3 (CO), 166.5 (COOEt), 143.0 (CH=), 138.8 (C_q), 137.9 (C_q), 133.0 (CH-Ph), 128.8 (CH-Ph), 128.3 (CH-Ph), 128.1 (CH-Ph), 118.3 (=CH), 60.8 (OCH_2), 26.7 (CH_3CO), 14.3 (OCH_2CH_3). MS (CI) m/z (%) 238 (10), 236 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 219 (20) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3 Immobilisierte Diphenylprolinolether

3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

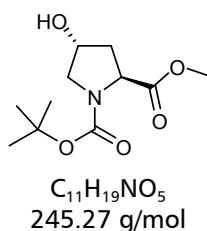
Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 für die Michael-Addition mit dem immobilisierten Diphenylprolinolether (M-Jø-TMS)

In einem Schlenkkolben werden unter Inertgasatmosphäre 0.015 mmol (0.1 eq) des Katalysators **M-Jø-TMS** in 1 ml Methanol gelöst. Nacheinander werden 0.15 mmol (1 eq) α,β -ungesättigter Aldehyd, 0.015 mmol (0.1 eq) Benzoesäure und 0.45 mmol (3 eq) Nitromethan zugegeben. Nach 22 h wird der Katalysator mit Diethylether im Eisbad ausgefällt und nach mindestens zweistündiger Alterungszeit abfiltriert. Nach intensivem Waschen des Feststoffes mit *iso*-Propanol und Diethylether wird das Filtrat unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Anschließend wird die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das saubere Produkt. Der nach der Filtration gewonnene, leicht gelbliche Feststoff wird zur Regeneration mit 7.5 eq Zimtaldehyd-Derivat in MeOH (0.1 M) 24-36 h gerührt (DC-Kontrolle). Danach wird der Katalysator erneut im Eisbad mit Diethylether ausgefällt, filtriert und getrocknet. Anschließend steht dieser für weitere Katalysen zur Verfügung.

3.2 Immobilisierung der Diphenylprolinolether

3.2.1 Synthese des Trimethylsilyl-geschützten Katalysators (M-Jø-TMS)

(2*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 4-hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (321)



Zu einer Lösung von 1.8 g (10 mmol, 1 eq) des Hydroxyprolinmethylesters in 20 ml Dichlormethan werden 10 ml einer 1 M Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mmol, 1 eq) und 2.6 g (12 mmol, 1.2 eq) Di-*tert*-Butyl-dicarbonat gegeben. Nach 18 h

bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung beendet und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Das nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 5/1, 1/1, Ethylacetat). 2.0 g (8.2 mmol, 82 %) des geschützten Esters **321** werden als farbloses Öl gewonnen.

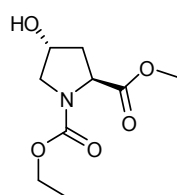
Analytische Daten von 321

Ausbeute = 82 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.51-4.44 (m, 1H, CH), 4.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H, CH), 3.71 (s, 3H, CH_3O), 3.61 (dd, J = 11.8 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, CH_2N), 3.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H, CH_2N), 2.34-2.17 (m, 1H, CH_2CHN), 2.13-1.97 (m, 1H, CH_2CHN), 1.44 und 1.39 (s, 9H, *tert*-Bu) $^\circ$.

Das Produkt ist bereits vollständig charakterisiert.^[193]

$^\circ$ Die beiden Singulets ergeben sich aus den Rotameren, die Integration über beide Signale entspricht neun Protonen.

(2S,4R)-1-Ethyl 2-methyl 4-hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (324)

$C_9H_{15}NO_5$
217.22 g/mol

6.6 g (50 mmol, 1 eq) Hydroxyprolin werden in 80 ml MeOH suspendiert und 6.9 g (50 mmol, 1 eq) Kaliumcarbonat werden portionsweise zugegeben. Anschließend werden 11.9 g (10.6 ml, 110 mmol, 2.2 eq) Ethylchloroformiat, gelöst in 20 ml Methanol, bei Eisbadkühlung zugetropft. Nach beendeter Zugabe

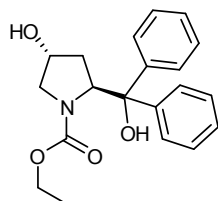
wird das Eisbad entfernt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Methanol wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 9.5 g (44 mmol, 88 %) des geschützten Esters **324** als farbloses Öl.

Analytische Daten von 324

Ausbeute = 88 %.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.41-4.52 (m, 2H, $CHNCO$, $\underline{CH}OH$), 4.13 und 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H, \underline{CH}_2CH_3)^p, 3.74 und 3.72 (s, 3H, OCH_3)^p, 3.64 (dd, J = 11.7 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, \underline{CH}_2NCO), 3.51 (d, J = 11.8 Hz, 1H, \underline{CH}_2NCO), 2.50 (s_{br} , 1H, OH), 2.38-2.23 (m, 1H, \underline{CH}_2CHOH), 2.07 (ddd, J = 13.0 Hz, J = 8.2 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, \underline{CH}_2CHOH), 1.25 und 1.18. (t, J = 7.1 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$)^p. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.5 und 173.4 (CO)^p, 155.4 und 155.0 (CO)^p, 70.3 und 69.5 (\underline{CHOH})^p, 61.7 (CH_2O), 57.9 und 57.8 (\underline{CHNCO})^p, 55.2 und 54.7 (\underline{CH}_2CHNCO)^p, 52.4 (CH_3O), 39.3 und 38.6 (\underline{CH}_2CH_3)^p, 14.7 ($CH_2\underline{CH}_3$). **MS** (Cl, NH_3): m/z (%) = 235 (100) [MNH_4^+], 218 (93) [MH^+]. **HRMS** ($C_9H_{15}NO_5$): ber.: 217.0950, gef.: 217.0948. **IR** : $\tilde{\nu}$ = 3431, 2986, 2954, 1745, 1675, 1427, 1383, 1349, 1278, 1201, 1171, 1124, 1085, 1023, 979, 896, 772, 656, 625, 548, 497, 465 cm^{-1} .

^p Dopplung des Signals durch Bildung von Rotameren

(4R)-Ethyl 4-hydroxy-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (325)

$C_{20}H_{23}NO_4$
341.4 g / mol

3 g (125 mmol, 5 eq) Magnesium werden in einen ausgeheizten Dreihalskolben vorgelegt, 20 min. mit Iod ohne Lösungsmittel gerührt und anschließend in 24 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Danach werden 19.6 g (13.1 ml, 125 mmol, 5 eq) Brombenzol, gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Zunächst maximal

1/3 der Lösung bis die Reaktion startet, d.h. die Iodfärbung verschwindet und die überstehende Lösung trüb und heiß wird. Bei leichtem Sieden wird die restliche Brombenzollösung zugetropft. Die Reaktion wird 15 min. bei Raumtemperatur und 30 min. unter Refluxieren gerührt. Anschließend werden bei Eisbadkühlung 5.4 g (25 mmol, 1 eq) des Methylesters **324**, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach 20 h bei Raumtemperatur werden 50 ml gesättigte Ammonium-chloridlösung, 50 ml Wasser und 100 ml Diethylether zugegeben. Die wässrige Phase wird viermal mit Diethylether extrahiert und die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man zunächst ein gelbes Öl, welches nach einiger Zeit kristallisiert. Zugabe weniger Tropfen Chloroform oder Schütteln des Kolbens können die Kristallisation beschleunigen. Nach Abfiltrieren erhält man 3.0 g (8.8 mmol) des Produktes als farblosen Feststoff. Weitere 2.53 g (7.4 mmol) des Produktes können nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes der Mutterlauge mit einem Eluentengradienten Petrol-ether/Ethylacetat von 1/1, 1/2, 1/3 als farbloser Feststoff gewonnen werden. Die gesamte Ausbeute der Grignard-Reaktion beträgt 3.5 g (16.2 mmol, 64 %).

Analytische Daten von 325

Ausbeute = 64 %.

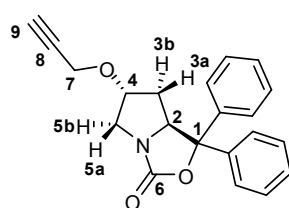
R_f (PE/EE 3/5) = 0.45, Anisaldehyd: rot.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44-7.19 (m, 10H, CH-Ph), 5.09 (dd, J = 8.5 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, $CHNCO$), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.96-3.84 (m, 1H, $CHOH$), 3.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH_2NCO), 3.00 (dd, J = 12.1 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, CH_2NCO), 2.15 (ddd, J = 14.3 Hz, J = 6.3 Hz, J = 5.8 Hz, 1H, CH_2CHNCO), 2.04 (dddd, J = 14.2 Hz, J = 8.5 Hz, J = 3.4 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, CH_2CHNCO), 1.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H, OH), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

C Experimenteller Teil

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.2 (CO), 145.6 (C_q), 143.4 (C_q), 128.1 (C-Ph), 127.9 (CH-Ph), 127.8 (CH-Ph), 127.6 (CH-Ph), 127.4 (CH-Ph), 127.4 (CH-Ph), 81.6 (C_q), 69.9 (CHOH), 65.6 (CHN), 62.2 (OCH_2CH_3), 56.2 (CH_2N), 39.4 (CH_2CHN), 14.6 (OCH_2CH_3). **MS** (CI, NH_3): m/z (%) = 342 (15) [MH^+], 324 (100) [$\text{MH}^+\Delta\text{H}_2\text{O}$], 200 (8) [$\text{Ph}_2\text{CONH}_4^+$], 183 (2) [Ph_2COH^+]. **HRMS** ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$): ber.: 341.1627, gef.: 341.1625. **IR**: $\tilde{\nu}$ = 3414, 3001, 2953, 2909, 1736, 1681, 1466, 1415, 1376, 1332, 1239, 1199, 1161, 1109, 1068, 1004, 986, 949, 925, 867, 773, 748, 701, 653, 632, 549, 514, 462, 413 cm^{-1} .

(6*R*,7*aS*)-1,1-Diphenyl-6-(prop-2-ynyloxy)tetrahydropyrrol[1,2]oxazol-3(1*H*)-on (327)



$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
333.4 g / mol

In einen trockenen Kolben werden unter leichtem Argonstrom 0.45 g (11 mmol, 2 eq, 60 % Suspension) Natriumhydrid vorgelegt und in 22 ml Dimethylformamid suspendiert. Anschließend werden bei 0 °C 1.9 g (5.5 mmol, 1 eq) des Alkohols **325** portionsweise zugegeben. Nach 15 min. werden ebenfalls bei 0 °C

1.2 ml (1.32 g, 11 mmol, 1 eq, 80 % Lösung) Propargylbromid zugetropft. Danach wird die Kühlung entfernt und die braune Suspension wird bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Nach beendeter Reaktion werden bei Eiskühlung 45 ml Diethylether, 25 ml Petrolether und 50 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Anschließend wird die vereinte organische Phase dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether/Ethylacetat 6/1, 4/1, 2/1). Man erhält 1.8 g (5.4 mmol, 97 %) des Produktes als gelbliches Öl.

Analytische Daten von 327

Ausbeute = 97 %.

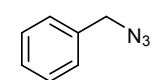
R_f (PE/EE 1/1) = 0.40, Anisaldehyd: blau-grau.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.47 (m, 2 H, CH-Ph), 7.41-7.23 (m, 8 H, CH-Ph), 4.84 (dd, J = 11.3 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, CH_2CHNCO), 4.29 (pt, J = 5.5 Hz, 1H, CHOCH_2), 4.12 (d, J = 2.4 Hz, 2 H, CH_2O), 4.05 (dd, J = 12.9 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, CH-5a), 3.29 (dd, J = 12.9 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, CH-5b), 2.44 (t, J = 2.4 Hz, 1H, $\text{HC}\equiv\text{C}$), 1.89 (dd, J = 13.6 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, CH-3b), 1.20 (ddd, J = 13.6 Hz, J = 11.3 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, CH-3a).

C Experimenteller Teil

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (C=O), 142.8 (C_q), 140.0 (C_q), 128.5 (CH-Ph), 128.4 (CH-Ph), 128.3 (CH-Ph), 127.8 (CH-Ph), 126.0 (CH-Ph), 125.3 (CH-Ph), 85.7 (C_q), 79.0 (C_q), 78.0 (CHOCH₂), 74.8 (HC≡C), 67.2 (CHN), 56.6 (CH₂O), 53.6 (CH₂N), 35.9 (CH₂CHN). **MS** (CI, NH₃): m/z (%) = 351 (100) [MNH₄⁺], 334 (26) [MH⁺], 234 (6). **HRMS** (C₂₁H₁₉NO₃): ber.: 333.1365, gef.: 333.1360. **IR**: $\tilde{\nu}$ = 3309, 3212, 2955, 1752, 1601, 1494, 1449, 1364, 1346, 1243, 1224, 1176, 1154, 1081, 1048, 993, 961, 929, 885, 849, 765, 695, 667, 633, 524, 494 cm⁻¹.

(Azidomethyl)benzol



C₇H₇N₃
133.15 g/mol

1.78 ml (2.57 g, 15 mmol, 1 eq) Benzylbromid werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und portionsweise mit 1.46 g (22.5 mmol, 1.5 eq) Natriumazid versetzt.

Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei Raumtemperatur stark gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird ein Lösungsmittelgemisch aus Petrolether/Ethylacetat/Diethylether 2/1/2 zugegeben und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (das Produkt selbst ist auch flüchtig). Es werden 1.9 g (14 mmol, 95 %) des Azids als farbloses Öl erhalten.

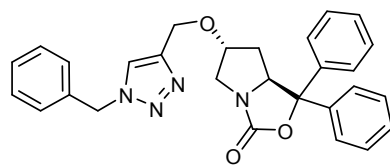
Analytische Daten

Ausbeute = 95 %.

R_f (PE/EE 1/1) = 0.68, Anisaldehyd: orange.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.30 (m, 5H, CH-Ph), 4.35 (s, 2H, CH₂Ph). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 135.3 (C_q), 128.8 (CH-Ph), 128.3 (CH-Ph), 128.2 (CH-Ph), 54.8 (CH₂Ph).

(6R,7aS)-6-((1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-1,1-diphenyltetrahydropyrrol-[1,2-c]oxazol-3(1H)-on (Bn-328)



C₂₈H₂₆N₄O₃
466.53 g/mol

0.2 g (0.59 mmol, 1 eq) des Carbamats **327** und 0.08 g (0.59 mmol, 1 eq) Benzylazid werden in 10 ml einer entgasten Lösungsmittelmischung Dimethylformamid/Tetrahydrofuran 1/1 gelöst. Danach werden unter Argonstrom 0.008 g (0.05 mmol 0.08 eq)

C Experimenteller Teil

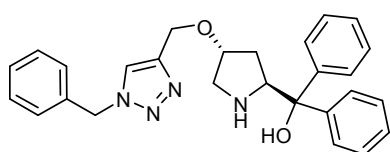
Kupferbromid und 0.02 g (0.12 mmol, 0.2 eq) Ascorbinsäure zugegeben. Nach 24 h werden 20 ml Wasser und 40 ml Ethylacetat/Petrolether/Diethylether (2/1/1) zugegeben und die organische Phase wird zweimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird anschließend mehrmals mit Dichlormethan extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 0.27 g (0.58 mmol, 99 %) des Produktes erhalten.

Analytische Daten von **Bn-328**

Ausbeute = 99 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H, CH-Ph), 7.40-7.32 (m, 14H, CH-Ph), 5.51 (s, 2H, CH₂Ph), 4.82 (dd, J = 10.6 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, CHN), 4.55 (dd, J = 24.3 Hz, J = 11.7 Hz, 2H, CH₂O), 4.21 (t, J = 5.2 Hz, 1H, CH₂OCH₂), 4.02 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, CH₂N), 3.25 (d, J = 12.6 Hz, 1H, CH₂N), 1.94 (dd, J = 13.4 Hz, J = 3.3 Hz, 1H, CH₂CHN), 1.20-1.12 (m, 1H, CH₂CHN). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 160.4 (CO), 143.0 (C_q), 140.0 (C_q), 134.4 (C_q), 129.2 (CH-Ph), 129.0 (CH-Ph), 128.6 (CH-Ph), 128.3 (CH-Ph), 127.9 (CH-Ph), 126.1 (CH-Ph), 125.4 (CH-Ph), 85.8 (C_q), 78.8 (CH₂OCH₂), 67.3 (CHN), 62.8 (CH₂Ph), 60.5 (CH₂O), 53.8 (CH₂N), 35.9 (CH₂CHN). **IR**: $\tilde{\nu}$ = 1754, 1708, 1496, 1450, 1361, 1221, 1181, 1092, 1048, 1003, 967, 886, 762, 704, 634, 530, 467 cm⁻¹.

((2*S*,4*R*)-4-((1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)pyrrolidin-2-yl)diphenyl-methanol (**Bn-329**)



C₂₇H₂₈N₄O₂
440.54 g/mol

0.07 g (0.15 mmol, 1.9 eq) des Carbamats **Bn-328** werden in 1.5 ml Methanol und 0.3 ml Wasser gelöst. Die Reaktionslösung wird nach Zugabe von 0.04 g (0.8 mmol, 1 eq) Kaliumhydroxid zwei Stunden refluxiert. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Nach mehrmaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan und Trocknen über Magnesiumsulfat werden 0.05 g (0.11 mmol, 74 %) des Alkohols **Bn-329** als farbloses Öl gewonnen.

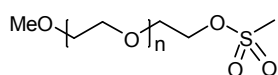
Analytische Daten von Bn-329

Ausbeute = 74 %.

R_f (PE/EE 1/2) = 0.1, Ninhydrin: gelb.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.0 Hz, 2H, CH-Ph), 7.45 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.2 Hz, 2H, CH-Ph), 7.40-7.35 (m, 4H, CH-Ph), 7.30-7.23 (m, 6H, CH-Ph), 7.19-7.14 (m, 2H, CH-Ph), 5.50 (s, 2H, CH_2Ph), 4.51-4.49 (m, 3H, CHN, CH_2O), 4.02-4.01 (m, 1H, CHOCH_2), 3.13 (dd, J = 11.4 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, CH_2N), 3.09 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH_2N), 1.80 (ddd, J = 15.2 Hz, J = 9.7 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, CH_2CHN), 1.64 (dd, J = 13.8 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, CH_2CHN). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 147.6 (C_q), 145.4 (C_q), 144.8 (C_q), 134.4 (C_q), 129.0 (CH-Ph), 128.7 (CH-Ph), 128.2 (CH-Ph), 128.1 (CH-Ph), 127.9 (CH-Ph), 126.5 (CH-Ph), 126.3 (CH-Ph), 125.9 (CH-Ph), 125.3 (CH-Ph), 122.2 (CH-Triaz), 79.8 (CHOCH_2), 76.8 (C_q), 63.2 (CHN), 62.2 (CH_2Ph), 54.0 (CH_2O), 52.3 (CH_2N), 32.8 (CH_2CHN). MS (ES): m/z (%) = 441 (100) [MH^+].

Monomethoxy-polyethylenglykol-mesylat (84)



5000 g/mol

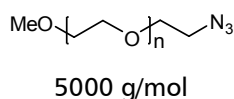
15 g (3 mmol, 1 eq) MeOPEG werden in 50 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0 °C werden 0.83 ml (0.61 g, 6 mmol, 2 eq) Triethylamin langsam zugegeben. Nach 30 min. Rühren werden 0.35 ml (0.52 g, 4.5 mmol, 1.5 eq) Mesylchlorid zugetropft. Nach 24 h wird die Reaktionslösung zweimal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt bis das Produkt ausfällt. Durch Zugabe von wenig Dichlormethan wird der Feststoff nochmals gelöst und anschließend bei Eiskühlung durch Zugabe von Diethylether ausgefällt. Der farblose Feststoff wird filtriert, gewaschen und am Rotationsverdampfer getrocknet. Das Produkt wird quantitativ mit einer Beladung von >90 % erhalten.

Analytische Daten von 84

Beladung = > 90 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.37 (t, J = 4.5 Hz, 2H, CH_2OMs), 3.87 (t, J = 4.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMs}$), 3.79-3.52 (Hauptsignal MeOPEG: $\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{O}$), 3.40 (t, J = 4.9 Hz, 2H, CH_2OCH_3), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.08 (s, 3H, OCH_3). IR: $\tilde{\nu}$ = 2884, 1466, 1341, 1279, 1241, 1147, 1099, 1061, 957, 842, 530 cm^{-1} .

Monomethoxy-polyethylenglykol-azid (85)

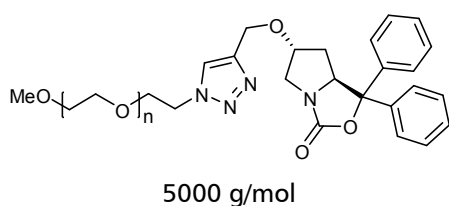


5 g (1 mmol, 1 eq) MeOPEG-Mesylat **84** werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.07 g (1.1 mmol, 1.1 eq) Natriumazid versetzt. Nach 48 h wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird der Rückstand in wenig Dichlormethan aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von Diethylether ausgefällt. Der farblose Feststoff wird filtriert, gewaschen und am Rotationsverdampfer getrocknet. Das Produkt wird quantitativ mit einer Beladung von 88 % erhalten.^q

Analytische Daten von **85**

Beladung = (88) %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.32 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH₂OMs), 3.86 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H, CH₂CH₂OMs), 3.79-3.52 (Hauptsignal MeOPEG: CH₂(OCH₂CH₂)_nO), 3.39 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H, CH₂OCH₃), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.08 (s, 3H, OCH₃). IR: $\tilde{\nu}$ = 2884, 1466, 1341, 1279, 1240, 1147, 1098, 1061, 958, 841, 530 cm⁻¹.^r

(6*R*,7*aS*)-6-((1-Monomethoxypolyethylenglykol-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-1,1-diphenyltetra-hydropyrrol-[1,2-*c*]oxazol-3(1*H*)-on (**328**)

2.5 g (0.5 mmol, 1 eq) des MeOPEG-Azids **85** und 0.17 g (0.5 mmol, 1 eq) des Alkins **327** werden in 15 ml einer entgasten Lösungsmittelmischung Dimethylformamid/Tetrahydrofuran 1/1 gelöst. Danach werden unter Argonstrom 0.006 g (0.045 mmol, 0.09 eq) Kupferbromid und 0.018 g (0.10 mmol, 0.2 eq) Ascorbinsäure zugegeben. Nach 48 h wird das Tetrahydrofuran am Rotations-

^q Durch Erwärmen der Reaktion erreicht man vollständige Beladungen.

^r Die charakteristische Azid-Bande bei ca. 2150 cm⁻¹ ist nicht zu sehen.

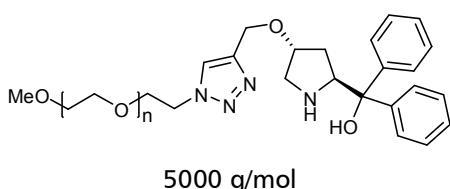
verdampfer entfernt. Anschließend wird der Rückstand mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird anschließend mehrmals mit Dichlormethan extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt nach Aufnahme in wenig Dichlormethan mit Diethylether im Eisbad ausgefällt. Nach Filtration und Trocknen isoliert man das Produkt quantitativ als farblosen Feststoff.

Analytische Daten von **328**

Ausbeute = Beladung 50 %.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H, CH-Ph), 7.41-7.33 (m, 7H, CH-Ph), 7.32-7.28 (m, 2H, CH-Ph), 4.85 (dd, J = 11.2 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, CHN), 4.60 (dd, J = 32.9 Hz, J = 11.9 Hz, 2H, CH_2O), 4.25 (t, J = 5.4 Hz, 1H, CHOCH_2), 4.04 (dd, J = 12.9 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, CH_2N), 3.88 (*), 3.80-3.48 (*), 3.39 (*), 3.55 (*), 3.53 (*), 3.28 (dd, J = 13.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, CH_2N), 1.98-1.93 (m, 1H, CH_2CHN), 1.20 (ddd, J = 13.5 Hz, J = 11.3 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, CH_2CHN). IR: $\tilde{\nu}$ = 2884, 1761, 1466, 1341, 1279, 1240, 1147, 1099, 1061, 956, 842, 772, 709, 530 cm^{-1} .

((2*S*,4*R*)-4-((1-Monomethoxypolyethylenglykol-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-pyrrolidin-2-yl)di-phenylmethanol (**329**)

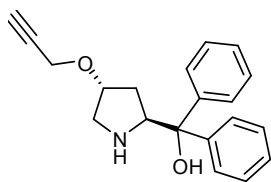


1.1 g (0.11 mmol, 1 eq) des MeOPEG-gebundenen Carbamats **328** werden in 10 ml Ethanol gelöst und mit 0.1 g (1.8 mmol) Kaliumhydroxid versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 h refluxiert und anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer

entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals extrahiert und die gesammelten Dichlormethanphasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in wenig Dichlormethan aufgenommen und bei Eisbadkühlung das MeOPEG-Produkt mit Diethylether ausgefällt. Das Produkt wird durch Filtration, Waschen mit *iso*-Propanol, sowie Diethylether und anschließendes Trocknen gewonnen. Das farblose Pulver wird quantitativ erhalten, wobei die Beladung mit Produkt 50 % beträgt.

Analytische Daten von 329**Beladung** = 50 %.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH-Ph), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH-Ph), 7.31-7.26 (m, 5H, CH-Ph), 7.19-7.12 (m, 2H, CH-Ph), 4.57-4.50 (m, 3H, CHN, CH₂O), 4.13-4.07 (m, 1H, CH₂OCH), 3.85 (*), 3.78-3.47 (*), 3.39 (*), 3.16 (dd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, CH₂N), 3.11 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂N), 1.78 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 9.7 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH₂CHN), 1.65 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH₂CHN). **IR:** $\tilde{\nu}$ = 2884, 1466, 1341, 1279, 1240, 1147, 1099, 1061, 947, 841, 706, 530 cm⁻¹.

Diphenyl((2*S*,4*R*)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidin-2-yl)methanol (330)

C₂₀H₂₁NO₂
307.39 g / mol

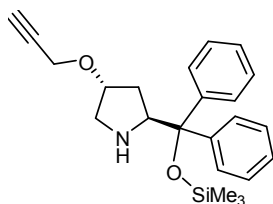
Zu einer Lösung von 0.57 g (1.7 mmol, 1 eq) des Carbamats **327** in 5 ml Ethanol werden 0.48 g (8.5 mmol, 2 eq) Kaliumhydroxid, gelöst in 1 ml Wasser, gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 20 h bei 50 °C wird die Reaktionslösung mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung

gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält 0.52 g (1.7 mmol, 99 %) des Produktes als farbloses Öl.

Analytische Daten von 330**Ausbeute** = 99 %.**R_f** (PE/EE 3/5) = 0.42, Anisaldehyd: blau-grau.**[α]_D** = -116 (c = 0.31, CHCl₃, 23 °C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.56 (m, 2H, CH-Ph), 7.50-7.47 (m, 2H, CH-Ph), 7.34-7.24 (m, 4H, CH-Ph), 7.22-7.13 (m, 2H, CH-Ph), 4.56 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, CHNH), 4.19-4.11 (m, 1H, CH₂OCH), 4.08 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, CH₂O), 3.20-3.07 (m, 2H, CH₂NH), 2.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, HC≡C), 1.78 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 9.8 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH₂CHN), 1.68-1.58 (m, 1H, CH₂CHN). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 147.7 (C_q), 144.9 (C_q), 128.4 (CH-Ph), 128.1 (CH-Ph), 126.7 (CH-Ph), 126.5 (CH-Ph), 126.0 (CH-Ph), 125.4 (CH-Ph), 79.9 (C_q), 79.5 (CH₂OCH), 76.9 (C_q), 74.2 (HC≡C), 63.4 (CHN), 56.1 (CH₂O), 52.4 (CH₂N), 32.8 (CH₂CHN). **MS** (CI, NH₃): *m/z* (%) = 308 (100) [MH⁺], 200 (23) [Ph₂CONH₄⁺], 183 (7) [Ph₂COH⁺].

HRMS (C₂₀H₂₁NO₂H⁺): ber.: 308.1651, gef.: 308.1648. **IR:** $\tilde{\nu}$ = 3359, 3288, 3059, 2940, 2865, 1695, 1597, 1491, 1448, 1356, 1275, 1174, 1078, 986, 919, 748, 697, 666, 635, 527, 499, 453 cm⁻¹.

(2S,4R)-2-(Diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidin (331)

$C_{23}H_{29}NO_2Si$
379.57 g / mol

Unter Argonatmosphäre werden 0.81 g (2.6 mmol, 1 eq) des Alkins **330** in 10 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend werden 0.35 g (0.48 ml, 3.5 mmol, 1.3 eq) Triethylamin über ein Septum zugetropft. Nach 15 min. werden 0.64 g (0.52 ml, 2.9 mmol, 1.1 eq) Trimethylsilyltriflat bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wird nach 21 h bei Raumtemperatur auf

Eiswasser geschüttet und mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem Eluenten von Petrolether/Ethylacetat 8/1, 6/1, 4/1, 2/1 gereinigt. Man erhält 0.83 g (2.2 mmol, 83 %) des Produktes als farbloses Öl.

Analytische Daten von **331**

Ausbeute = 83 %.

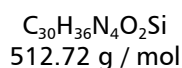
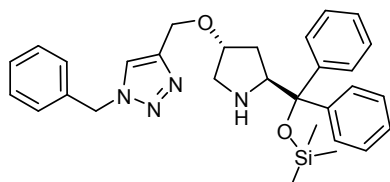
R_f (PE/EE 1/1) = 0.50, Anisaldehyd: blau-grau.

$[\alpha]_D = -88$ ($c = 0.48$, $CHCl_3$, 23 °C).

HPLC (OD-H, *iso*-Propanol/Heptan 95/5, 1 ml/min.): $R_t = 4.24$ min.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.50$ (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 2H, CH-Ph), 7.38 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2H, CH-Ph), 7.30-7.19 (m, 6H, CH-Ph), 4.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\underline{CH}NH$), 4.09 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, CH_2O), 3.97-3.90 (m, 1H, \underline{CHOCH}_2), 3.00 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, \underline{CH}_2NH), 2.83 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, \underline{CH}_2NH), 2.41 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, $HC\equiv C$), 2.03 (s, br, 1H, NH), 1.72-1.66 (m, 2H, \underline{CH}_2CHN), -0.11 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 146.6$ (C_q), 145.3 (C_q), 128.4 (CH-Ph), 127.7 (CH-Ph), 127.5 (CH-Ph), 127.4 (CH-Ph), 126.9 (CH-Ph), 126.8 (CH-Ph), 82.8 (C_q), 80.0 (C_q), 79.2 (\underline{CHOCH}_2), 73.9 ($HC\equiv C$), 63.5 (CHN), 56.0 (OCH_2), 52.6 (CH_2N), 34.0 (\underline{CH}_2CHN), 2.15 ($Si(CH_3)_3$). **MS** (Cl, NH_3): m/z (%) = 380 (100) [MH^+], 290 (4), 200 (2) [$Ph_2CONH_4^+$], 183 (2) [Ph_2COH^+]. **HRMS** ($C_{23}H_{29}NO_2SiH^+$): ber.: 380.2046, gef.: 380.2050. **IR**: $\tilde{\nu} = 3304, 3060, 3028, 2951, 2896, 1598, 1493, 1446, 1405, 1354, 1249, 1195, 1144, 1070, 1025, 927, 876, 837, 754, 700, 635, 532, 495, 460, 406$ cm^{-1} .

1-Benzyl-4-(((3*R*,5*S*)-5-(diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidin-3-yloxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol (Bn-Jø-TMS)



0.021 mg (0.04 mmol, 0.4 eq) Tris((1-benzyl-1*H*-1, 2, 3-triazol-4-yl)-methyl)amin (TBTA) **334** und 0.004 mg (0.02 mmol, 0.2 eq) Kupferiodid werden unter Argonatmosphäre in 0.5 ml Dichlormethan vorgelegt und zunächst bei 40 °C gerührt bis die Lösung klar wird. Diese wird anschließend weitere 18 h bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt, wobei sich ein brauner Niederschlag bildet. Nun werden 0.038 g (0.1 mmol, 1 eq) des Alkins **331**, 0.013 g (0.1 mmol, 1 eq) Benzylazid und 0.013 g (0.017 ml, 0.1 mmol, 1 eq) DIPEA mit weiteren 0.5 ml Dichlormethan zugegeben. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von Dichlormethan und gesättigter Ammoniumchloridlösung beendet. Nach Extraktion mit Dichlormethan, Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether/Ethylacetat 3/1, 1/1, 1/3). Man erhält 0.042 mg (0.08 mmol, 82 %) des Produktes als braunes Öl.

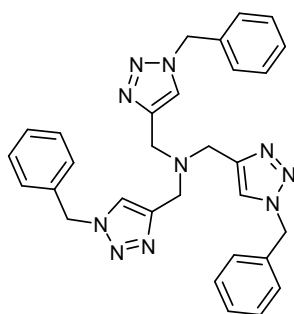
Analytische Daten von Bn-Jø-TMS

Ausbeute = 82 %.

R_f (PE/EE 1/1) = 0.62.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46-7.16 (m, 16H, CH-Ph), 5.47 (s, 2H, CH₂Ph), 4.48 (s, 2H, CH₂O), 4.28 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, CHN), 3.84-3.78 (m, 1H, CH₂OCH₂), 2.92 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH₂N), 2.79 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H, CH₂N), 1.97 (s_{br}, 1H, NH), 1.71-1.65 (m, 2H, CH₂CHN), -0.13 (s, 9H, (Si(CH₃)₃)). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 146.5 (C_q), 145.7 (C_q), 145.3 (C_q), 134.5 (C_q), 129.0 (CH-Ph), 128.7 (CH-Ph), 128.4 (CH-Ph), 128.1 (CH-Ph), 127.6 (CH-Ph), 127.4 (CH-Ph), 126.9 (CH-Ph), 126.8 (CH-Ph), 122.2 (CH-Triaz), 82.8 (C_q), 79.6 (CH₂OCH₂), 63.6 (CHN), 62.4 (CH₂Ph), 54.1 (CH₂O), 52.7 (CH₂N), 34.1 (CH₂CHN), 2.1 (Si(CH₃)₃). **MS** (ESI): *m/z* (%) = 623 (36), 513 (100) [MH⁺]. **IR**: $\tilde{\nu}$ = 3220, 3063, 3031, 2924, 1695, 1656, 1598, 1496, 1449, 1279, 1252, 1223, 1156, 1052, 1030, 841, 753, 697, 637, 573, 517, 461, 440 cm⁻¹.

Tris((1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amin (334)



$C_{30}H_{30}N_{10}$
530.63 g/mol

0.22 g (1.6 mmol, 3.2 eq) Benzylazid und 0.066 g (0.5 mmol, 1 eq) Propargylamin werden in 0.8 ml entgastem Dichlormethan gelöst. Anschließend werden nacheinander 0.015 g (0.075 mmol, 0.15 eq) Natriumascorbat, 0.006 g (0.025 mmol, 0.05 eq) Kupfer(II)sulfat und 0.8 ml Wasser zugegeben. Der anfänglich flockige, gelbe Niederschlag löst sich nach einiger Zeit. Die Reaktion wird nach 48 h mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequenchet und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und das Produkt bei Eisbadkühlung mit Diethylether ausgefällt. 0.20 g (0.38 mmol, 75 %) des Amins **334** werden als farbloses Pulver erhalten.

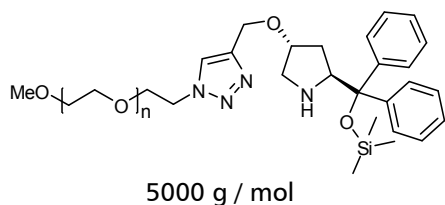
Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und das Produkt bei Eisbadkühlung mit Diethylether ausgefällt. 0.20 g (0.38 mmol, 75 %) des Amins **334** werden als farbloses Pulver erhalten.

Analytische Daten von 334

Ausbeute = 75 %.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.66 (s, 3H, CH-Triaz), 7.39-7.32 (m, 8H, CH-Ph), 7.29 (m, 7H, C-Ph), 5.50 (s, 6H, CH_2Ph), 3.70 (s, 6H, CH_2N). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 134.7 (C_q), 129.1 (CH-Ph), 128.7 (CH-Ph), 128.1 (CH-Ph), 54.2 (CH_2Ph), CH_2N -Signale fehlen wegen Quadrupoleffekt des tertiären Stickstoff. **MS** (EI): m/z (%) = 530 (5) [M^{+*}], 358 (43) [$\text{M}^{+*}\Delta\text{BnTriazCH}_2$], 91 (100) [C_7H_7^+]. **HRMS** ($\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_{10}$): ber.: 530.2655, gef.: 530.2651 **IR**: $\tilde{\nu}$ = 3058, 2827, 1552, 1497, 1455, 1437, 1333, 1218, 1160, 1129, 1090, 1048, 1034, 986, 930, 830, 757, 715, 586, 515, 466 cm^{-1} .

MeOPEG-gebundener Diphenylprolinol-Trimethylsilylether (M-Jø-TMS)



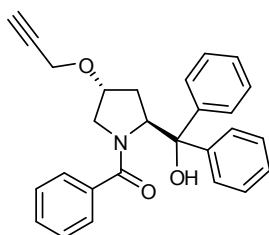
Dichlormethan wird vor der Reaktion mit Argon entgast. 0.97 g (0.17 mmol, 1 eq) Methoxypolyethylenglykolazid **85**, 0.006 g (0.03 mmol, 0.2 eq) CuI und 0.027 g (0.05 mmol, 0.3 eq) Tris((1-Benzyl-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl)-methyl)amin (TBTA) werden in 1.5 ml Dichlormethan suspendiert und 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 0.76 g (0.2 mmol) Alkin **331** in einem weiteren Milliliter Dichlormethan und 0.012 g (0.021 ml, 0.17 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben. Anschließend wird die Reaktion 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Eis, gesättigtem Ammoniumchlorid und Dichlormethan wird die Reaktion beendet. Die organische Phase wird zweimal mit Ammoniumchlorid gewaschen. Nachdem die gesammelte wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert wurde, wäscht man die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in wenig Dichlormethan aufgenommen und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit *iso*-Propanol sowie Diethylether gewaschen. Nach Trocknen des Feststoffs erhält man den Katalysator quantitativ mit einer Beladung von 78 % (0.16 mmol/1 g).

Analytische Daten von M-Jø-TMS

Beladung = 78 %.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 (s, 1H, CH-Triaz), 7.45 (d, J = 7.35 Hz, 2H, CH-Ph), 7.32 (d, J = 7.35 Hz, 2H, CH-Ph), 7.27-7.16 (m, 6H, C-Ph), 4.53-4.47 (m, 3H, CH_2O , CHN), 3.85 (*), 3.75 (*), 3.70-3.55 (*), 3.54 (*), 3.51 (*), 3.36 (*), 2.97-2.92 (m, 1H, CH_2N), 2.83-2.78 (m, 1H, CH_2N), 2.03-1.95 (s_{br} , 1H, NH), 1.74-1.64 (m, 2H, CH_2CHN), -0.12 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). **IR**: $\tilde{\nu}$ = 2884, 1466, 1341, 1279, 1241, 1147, 1098, 959, 841, 767, 706, 530, 451 cm^{-1} .

3.2.2 Synthese des Methyl-geschützten Katalysators (M-Jø-OMe)

((2*S*,4*R*)-2-(Hydroxydiphenylmethyl)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidin-1-yl)(phenyl)-methanon (349)

$C_{27}H_{25}NO_3$
411.5 g/mol

0.16 g (0.5 mmol, 1 eq) des Alkohols **330** und 0.15 ml (0.11 g, 1.1 mmol, 2.2 eq) Triethylamin werden in 3 ml Dichlormethan vorgelegt. Anschließend werden bei 0 °C 0.07 ml (0.08 g, 0.56 mmol, 1.1 eq) Benzoylchlorid zugetropft. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur und weiteren vier Stunden Rühren wird die Reaktion mit 1 M Natronlauge

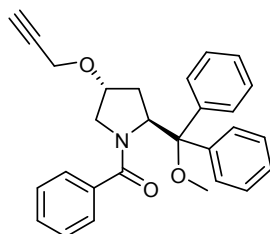
versetzt. Das Rohprodukt wird nach fünf Stunden mit Dichlormethan aus der wässrigen Lösung extrahiert (dreimal). Die organische Phase wird nun mit 1 N Salzsäure angesäuert und die wässrige Phase wird einmal mit Dichlormethan extrahiert. Im Folgenden werden die vereinten organischen Phasen mit 1 M Kaliumhydrogensulfat- und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man 0.21 mg (0.5 mmol, 100 %) des Produktes als farbloses Öl.

Analytische Daten von 349

Ausbeute = quantitativ.

R_f (PE/EE 1/1) = 0.49, Anisaldehyd: blau.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.63-7.55 (m, 2H, CH-Ph), 7.52-7.45 (m, 2H, CH-Ph), 7.44-7.24 (m, 9H, CH-Ph), 7.23-7.16 (m, 2H, CH-Ph), 6.74 (s_{br} , 1H, OH), 5.54 (t, J = 8.5 Hz, 1H, CHN), 3.92 (m, 3H, CH_2O , CH_2CH_2), 3.43 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH_2N), 2.80 (dd, J = 12.3 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, CH_2N), 2.33 (dd, J = 14.7 Hz, J = 8.6 Hz, 1H, CH_2CHN), 2.27 (t, J = 2.4 Hz, 1H, $HC\equiv C$), 2.21 (m, 1H, CH_2CHN). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.1 (CO), 144.6 (C_q), 142.5 (C_q), 136.0 (C_q), 130.2 (CH-Ph), 128.3 (CH-Ph), 128.0 (CH-Ph), 127.8 (CH-Ph), 127.7 (CH-Ph), 127.6 (CH-Ph), 127.5 (CH-Ph), 127.4 (CH-Ph), 126.7 (CH-Ph), 82.2 (C_q), 79.0 (C_q), 76.0 (CH_2CH_2), 74.7 ($HC\equiv C$), 65.9 (CHN), 56.2 (CH_2O), 55.7 (CH_2N), 35.9 (CH_2CHN). **MS** (EI): m/z (%) = 412 (1) [MH^+], 394 (10) [$MH^+\Delta H_2O$], 105 (100) [PhO^+]. **HRMS** ($C_{27}H_{25}NO_3$): ber.: 412.1913, gef.: 412.1909.

((2*S*,4*R*)-2-(Methoxydiphenylmethyl)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidin-1-yl)(phenyl)-methanon (350)

$C_{28}H_{27}NO_3$
425.52 g/mol

0.06 g (1.6 mmol, 3.2 eq, 60 % Suspension)

Natriumhydrid werden in 4 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Anschließend werden 0.22 g (0.5 mmol) des Alkohols **349** gelöst in 2 ml Tetrahydrofuran, bei 0 °C zugetropft. Danach tropft man ebenfalls bei 0 °C 0.13 ml (0.28 g, 2.0 mmol, 4 eq) Methyljodid hinzu. Nach Entfernen des Eisbades wird die Reaktion 20 h gerührt und anschließend durch Zugabe von gesättigter

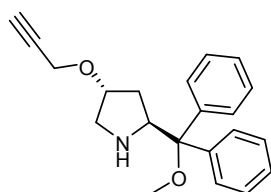
Ammoniumchloridlösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die gesammelten vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 1/1) gereinigt. Man erhält 0.18 g (0.4 mmol, 83 %) des Produktes als farbloses Öl.

Analytische Daten von 350

Ausbeute = 83 %.

R_f (PE/EE 1/1) = 0.61, Anisaldehyd: blaugrau.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH-Ph), 7.54-7.48 (m, 2H, CH-Ph), 7.47-7.42 (m, 2H, CH-Ph), 7.41-7.32 (m, 9H, CH-Ph), 5.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CHN), 3.86 (dd, J = 16.1 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, CH_2O), 3.78 (dd, J = 16.0 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, CH_2O), 3.73-3.65 (m, 1H, $\underline{CH}OCH_2$), 3.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH_2N), 3.05 (s, 3H, OCH_3), 2.34-2.27 (m, 2H, CH_2N , $\underline{CH_2}CHN$), 2.21 (t, J = 2.3 Hz, 1H, $HC\equiv C$), 2.03 (dd, J = 12.4 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, $\underline{CH_2}CHN$). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.2 (CO), 141.3 (C_q), 140.2 (C_q), 136.7 (C_q), 130.3 (CH-Ph), 129.8 (CH-Ph), 129.6 (CH-Ph), 128.2 (CH-Ph), 128.1 (CH-Ph), 127.8 (CH-Ph), 127.7 (CH-Ph), 127.5 (CH-Ph), 127.3 (CH-Ph), 86.4 (C_q), 79.2 (C_q), 77.3 ($\underline{CH}OCH_2$), 74.3 ($HC\equiv C$), 57.3 (CHN), 56.0 (CH_2O), 55.5 (CH_2N), 51.8 (OCH_3), 34.1 ($\underline{CH_2}CHN$). **MS** (EI): m/z (%) = 425 (22) [M^{+}], 410 (10) [$M^{+}\Delta CH_3^+$], 394 (15) [$M^{+}\Delta OCH_3^+$], 334 (40) [$M^{+}\Delta C_7H_7^+$], 105 (100) [$PhCO^+$], 77 (18) [$C_6H_5^+$]. **HRMS** ($C_{28}H_{27}NO_3$): ber.: 425.1991, gef.: 425.1988.

(2S,4R)-2-(Methoxydiphenylmethyl)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidin (351)

$C_{21}H_{23}NO_2$
321.41 g/mol

0.080 g (0.18 mmol, 1 eq) des Methylethers **350** werden in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0 °C werden 0.6 ml (0.54 mmol, 3 eq, 1 M in Tetrahydrofuran) Superhydrid ($LiEt_3H$) zugetropft, wobei Wasserstoffentwicklung zu beobachten ist. Die Reaktion wird nach sechs Stunden bei Eisbadkühlung durch Zugabe

von gesättigter Ammoniumchloridlösung beendet. Die wässrige Phase wird mit 1 M Natriumhydroxidlösung basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 1/1) gereinigt. Man erhält 0.04 g (0.13 mmol, 71 %) des Produktes als oranges Öl

Analytische Daten von 351

Ausbeute = 71 %.

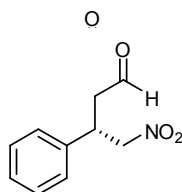
R_f (PE/EE 1/1) = 0.47, Anisaldehyd: orange-braun.

$[\alpha]_D^{23} = 14$ ($c = 0.8$, $CHCl_3$, 23 °C).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.45$ - 7.37 (m, 4H, CH-Ph), 7.34 - 7.22 (m, 6H, CH-Ph), 4.41 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, CHN), 4.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2O), 3.83 - 3.76 (m, 1H, $CHOCH_2$), 3.08 (s, 3H, CH_3), 2.84 (ddd, $J = 12.2$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH_2N), 2.41 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_2N), 2.37 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, $HC\equiv C$), 1.99 (ddt, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, CH_2CHN), 1.73 (ddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 8.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH_2CHN). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 142.9$ (C_q), 141.5 (C_q), 129.3 (CH-Ph), 129.0 (CH-Ph), 127.8 (CH-Ph), 127.4 (CH-Ph), 127.3 (CH-Ph), 127.1 (CH-Ph), 84.9 (C_q), 80.1 (C_q), 79.6 ($CHOCH_2$), 74.1 ($HC\equiv C$), 60.9 (CHN), 56.1 (CH_2O), 52.2 (CH_2N), 51.5 (OCH_3), 34.0 (CH_2CHN). **MS** (EI): m/z (%) = $[C_7H_7^+]$. **HRMS** ($C_{30}H_{30}N_{10}$): ber.: 321.1729, gef.: 321.1723. **IR**: $\tilde{\nu} = 3293, 3057, 2937, 1663, 1600, 1492, 1445, 1353, 1187, 1072, 918, 756, 700, 642, 590, 449$ cm^{-1} .

3.2.3 Produkte der Michael-Addition

(S)-4-Nitro-3-phenylbutanal (352)



$C_{10}H_{11}NO_3$
193.20 g/mol

Die Michael-Addition wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 durchgeführt.

Analytische Daten von 352

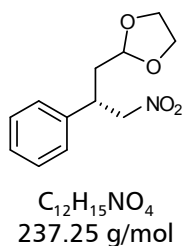
Ausbeute = 94 %.

R_f (PE/EE 3/1) = 0.24, Anisaldehyd: blau-grau.

HPLC: siehe Acetal X, **ee** = 94 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.69 (t, J = 1.0 Hz, 1H, CHO), 7.38-7.20 (m, 5H, CH-Ph), 4.69 (dd, J = 12.3 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, \underline{CH}_2NO_2), 4.62 (dd, J = 12.6 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, \underline{CH}_2NO_2), 4.08 (quint, J = 7.3 Hz, 1H, \underline{CHCH}_2NO_2), 2.96 (pt, J = 1.3 Hz, 1H, \underline{CH}_2CHO), 2.93 (pt, J = 1.2 Hz, 1H, \underline{CH}_2CHO). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.8 (CHO), 138.1 (C_q), 129.2 (CH-Ph), 128.1 (CH-Ph), 127.4 (CH-Ph), 79.4 (CH₂NO₂), 46.4 (\underline{CH}_2CHO), 37.9 (\underline{CHCH}_2NO_2). **MS** (EI): m/z (%) = 193 (2) [M⁺], 146 (62) [M⁺ΔHNO₂], 118 (100) [M⁺ΔHNO₂ΔCO], 104 (35), 91 (88) [C₇H₇⁺], 77 (38) [C₆H₅⁺], 41 (47) [CH₂CHCH₂⁺].

(S)-2-(3-Nitro-2-phenylpropyl)-1,3-dioxolan (352-Ac)



0.04 g (0.21 mmol, 1 eq) des Aldehyd **352** werden in 0.35 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend werden 0.014 g (0.23 mmol, 1.1 eq) Ethylenglykol und 0.004 g (0.021 mmol, 0.1 eq) *para*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von Dichlormethan und gesättigter Natriumhydrogensulfatlösung beendet. Das saubere Produkt erhält man quantitativ nach Extraktion und Trocknen mit Magnesiumsulfat.

Analytische Daten von 352-Ac

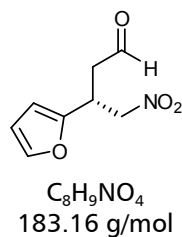
Ausbeute = quantitativ.

R_f (PE/EE 3/1) = 0.33, Anisaldehyd: blau-grau.

HPLC (OD-H, Heptan/*iso*-Propanol 80/20, 1 ml/min.): R_{t-1} = 10.8 min. (NP), R_{t-2} = 14.0 min. (HP); **ee** = 94 %.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.20 (m, 5H, CH-Ph), 4.81-7.72 (m, 2H, CH_2NO_2), 4.59 (dd, J = 12.3 Hz, J = 8.8 Hz, 1H, OCHO), 4.01-3.92 (m, 2H, OCH_2CH_2O), 3.85-3.71 (m, 3H, OCH_2CH_2O , $CHCH_2NO_2$), 2.13 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 7.7 Hz, J = 3.3 Hz 1H, CH_2CHOCH_2), 2.03-1.92 (m, 1H, CH_2CHOCH_2). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 139.2 (C_q), 128.9 (CH-Ph), 127.7 (CH-Ph), 127.4 (CH-Ph), 102.2 (OCHO), 80.3 (CH_2NO_2), 64.9 (OCH_2CH_2O), 64.8 (OCH_2CH_2O), 39.9 (CHCH $_2NO_2$), 37.2 (CH_2CHOCH_2). **MS** (CI, NH_3): m/z (%) = 255 (100) [MNH_4^+], 238 (2) [MH^+], 221 (10).

(R)-3-(Furan-2-yl)-4-nitrobutanal (340-Furyl)



Die Michael-Addition wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 durchgeführt.

Analytische Daten von 340-Furyl

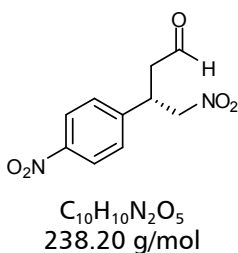
Ausbeute = 95 %.

R_f (PE/EE 3/1) = 0.15, Anisaldehyd: violett.

HPLC (als Ethylenglykolacetal, OD-H, Heptan/*iso*-Propanol 95/5, 1 ml/min.): R_{t-1} = 14.4 min. (NP), R_{t-2} = 16.1 min. (HP); **ee** = 90 %.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.75 (s, 1H, CHO), 7.35 (dd, J = 1.9 Hz, J = 0.8 Hz, 1H, CH-Furyl), 6.30 (dd, J = 3.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, CH-Furyl), 6.17 (dpt, J = 3.3 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, CH-Furyl), 4.70 (dd, J = 12.5 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, $\underline{CH_2}NO_2$), 4.65 (dd, J = 12.6 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, $\underline{CH_2}NO_2$), 4.17 (quint, J = 6.9 Hz, 1H, $\underline{CHCH_2}NO_2$), 3.00 (ddd, J = 18.4 Hz, J = 7.1 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, $\underline{CH_2}CHO$), 2.91 (ddd, J = 18.3 Hz, J = 6.5 Hz, J = 0.5 Hz, 1H, $\underline{CH_2}CHO$). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.5 (CHO), 151.0 (C_q), 142.6 (CH-Furyl), 110.6 (CH-Furyl), 107.5 (CH-Furyl), 77.0 (CH_2NO_2), 43.9 ($\underline{CH_2}CHO$), 31.8 ($\underline{CHCH_2}NO_2$).

(S)-4-Nitro-3-(4-nitrophenyl)butanal (340-Nitro)



Die Michael-Addition wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 durchgeführt.

Analytische Daten von 340-Nitro

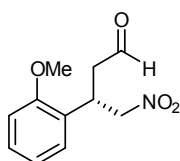
Ausbeute = 87 %.

R_f (PE/EE 3/1) = 0.10, Anisaldehyd: hellgelb.

HPLC (als Ethylenglykolacetal, OD-H, Heptan/*iso*-Propanol 80/20, 1 ml/min.): R_{t-1} = 28.7 min. (NP), R_{t-2} = 32.5 min. (HP); **ee** = 89 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.72 (s, 1H, CHO), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH-Ph), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH-Ph), 4.75 (dd, J = 12.9 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.66 (dd, J = 12.9 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.20 (quint, J = 7.1 Hz, 1H, CHCH_2NO_2), 3.03 (d, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CHO). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.6 (CHO), 147.6 (C_q), 145.7 (C_q), 128.6 (CH-Ph), 124.3 (CH-Ph), 78.4 (CH_2NO_2), 46.0 (CH_2CHO), 37.4 (CHCH_2NO_2).

(S)-3-(2-Methoxyphenyl)-4-nitrobutanal (353)



$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$
223.23 g/mol

Die Michael-Addition wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 durchgeführt.

Analytische Daten von 353

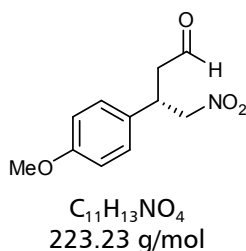
Ausbeute = 90 %.

R_f (PE/EE 3/1) = 0.11.

HPLC (als Ethylenglykolacetal, OD-H, Heptan/*iso*-Propanol 90/10, 0.5 ml/min.): R_{t-1} = 51.7 min. (NP), R_{t-2} = 56.7 min. (HP), **ee** = 93 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.69 (s, 1H, CHO), 7.30-7.23 (m, 1H, CH-Ph), 7.15 (dd, J = 7.1 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, CH-Ph), 6.95-6.87 (m, 2H, CH-Ph), 4.76 (dd, J = 12.1 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.70 (dd, J = 12.6 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.29 (quint, J = 7.0 Hz, 1H, CHCH_2NO_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.00 (pt, J = 1.4 Hz, 1H, CH_2CHO), 2.98 (pt, J = 1.3 Hz, 1H, CH_2CHO). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.8 (CHO), 157.1 (C_q), 129.3 (CH-Ph), 125.8 (C_q), 121.1 (CH-Ph), 111.1 (CH-Ph), 77.8 (CH_2NO_2), 55.4 (OCH_3), 45.0 (CH_2CHO), 34.4 (CHCH_2NO_2).

(S)-3-(4-Methoxyphenyl)-4-nitrobutanal (340-OMe)



Die Michael-Addition wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 durchgeführt.

Analytische Daten von 340-OMe

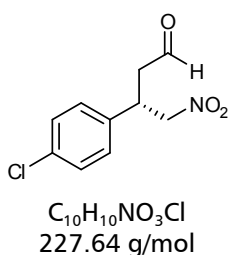
Ausbeute = 80 %.

R_f (PE/EE 3/1) = 0.17, Anisaldehyd: grün-grau.

HPLC (als Ethylenglykolacetal, OD-H, Heptan/*iso*-Propanol 90/10, 1 ml/min.): R_{t-1} = 19.2 min. (NP), R_{t-2} = 25.1 min. (HP), **ee** = 94 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.68 (s, 1H, CHO), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH-Ph), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH-Ph), 4.64 (dd, J = 12.1 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.56 (dd, J = 12.6 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.02 (quint., J = 7.3 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CHO). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.1 (CHO), 159.3 (C_q), 130.0 (C_q), 128.5 (CH-Ph), 114.6 (CH-Ph), 79.7 (CH₂NO₂), 55.3 (OCH₃), 46.6 (CH₂CHO), 37.4 (CHCH₂NO₂).

(S)-3-(4-Chlorphenyl)-4-nitrobutanal (340-Cl)



Die Michael-Addition wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 durchgeführt.

Analytische Daten von 340-Cl

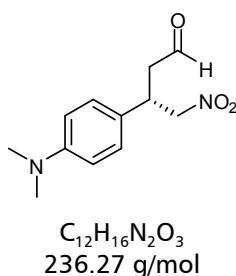
Ausbeute = 91 %.

R_f (PE/EE 3/1) = 0.17.

HPLC (als Ethylenglykolacetal, OD-H, Heptan/*iso*-Propanol 90/10, 1 ml/min.): R_{t-1} = 19.2 min. (NP), R_{t-2} = 25.1 min. (HP), **ee** = 94 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.69 (s, 1H, CHO), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH-Ph), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH-Ph), 4.67 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.58 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.06 (quint., *J* = 7.1 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 2.93 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 0.8, 2H, CH₂CHO). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 198.4 (CHO), 136.7 (C_q), 134.0 (C_q), 129.4 (CH-Ph), 128.8 (CH-Ph), 79.1 (CH₂NO₂), 46.3 (CH₂CHO), 37.3 (CHCH₂NO₂).

(S)-3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-4-nitrobutanal (340-Amino)



Die Michael-Addition wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 durchgeführt.

Analytische Daten von 340-Amino

Ausbeute = 48 %.

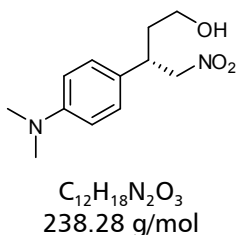
R_f (PE/EE 3/1) = 0.18, Anisaldehyd: leicht orange.

HPLC: siehe Alkohol (unten)[§], **ee** = 92 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.69 (s, 1H, CHO), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH-Ph), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH-Ph), 4.61 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.55 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.00 (quint., *J* = 7.3 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 2.95 (s, 6H, NCH₃), 2.85 (pt, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH₂CHO), 2.83 (pt, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH₂CHO). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.6 (CHO), 150.2 (C_q), 128.1 (CH-Ph), 125.2 (C_q), 112.8 (CH-Ph), 80.0 (CH₂NO₂), 46.6 (CH₂CHO), 40.5 (NCH₃), 37.5 (CHCH₂NO₂).

[§] Der Aldehyd setzt sich nicht zum gewünschten Ethylenglykolacetal um.

(S)-3-(4-(Dimethylamino) phenyl)-4-nitrobutan-1-ol



0.024 g (0.01 mmol, 1 eq) des Aldehyds **340-Amino** werden in 0.3 ml Ethanol gelöst und bei 0 °C werden 5 mg (0.1 mmol, 10 eq) Natriumborhydrid zugegeben. Nach zwei Stunden wird die Reaktion mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequencht und

mit Dichlormethan extrahiert. Der Aldehyd wird quantitativ zum entsprechenden Alkohol umgesetzt.

Analytische Daten

Ausbeute = quantitativ.

R_f (PE/EE 3/1) = 0.17, Anisaldehyd: blau.

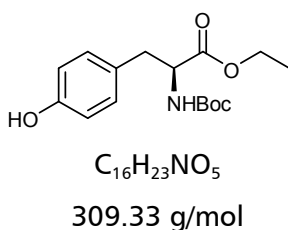
HPLC (OD-H, Heptan/*iso*-Propanol 80/20, 1 ml/min.): R_{t-1} = 12.6 min. (NP), R_{t-2} = 14.8 min. (HP), **ee** = 92 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH-Ph), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH-Ph), 4.63-4.49 (m, 2H, CH_2NO_2), 3.66-3.53 (m, 2H, CH_2OH), 3.53-3.45 (m, 1H, CH_2OH), 2.93 (s, 6H, NCH_3), 1.98-1.82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 150.1 (C_q), 128.2 (CH-Ph), 127.5 (CH-Ph), 125.9 (C_q), 112.9 (CH-Ph), 112.4 (CH-Ph), 81.2 (CH_2NO_2), 60.2 (CH_2OH), 40.5 (NCH_3), 40.4 (CHCH_2NO_2), 35.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

3.3 Immobilisierung des MacMillan-Katalysators

3.3.1 Synthese des immobilisierten Imidazolidinon

(S)-Methyl-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat (401)



Zu einer Suspension aus 2.5 g (10.2 mmol, 1 eq) des Tyrosinethylester-hydrochlorids **400** und 20 ml Dichlormethan werden 10 ml einer 1 M Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mmol, 1 eq) gegeben. Nach Zugabe von 2.65 g (12 mmol, 1.2 eq) Di-tert-Butyl-

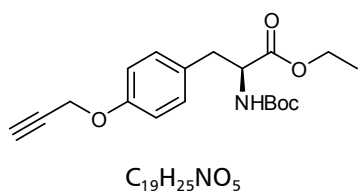
dicarbonat wird die Reaktion 18 h stark gerührt. Anschließend wird das zweiphasige Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels isolierte Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Laufmittel: EE/PE 5/1) gereinigt. 2.5 g (8.1 mmol, 79 %) des Produktes werden als farbloser Feststoff erhalten.

Analytische Daten von 401

Ausbeute = 79 %.

R_f (EE) = 0.1, Anisaldehyd: rötlich.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH-Tyr), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH-Tyr), 5.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H, OH), 4.52-4.45 (m, 1H, CH), 4.15 und 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3)^p, 3.02-2.94 (m, 2H, CH_2CH), 1.41 (s, 9H, CH_3 -^tBu), 1.24 und 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3)^p. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.4 (CO), 155.3 (CO), 155.2 (C_q), 130.4 (CH-Tyr), 127.4 (C_q), 115.5 (CH-Tyr), 80.1 (C_q -^tBu), 61.4 (CH_2CH_3), 54.7 (CH), 37.6 (CH_2CH), 28.3 (CH_3 -^tBu), 14.1 (CH_3CH_2). IR : $\tilde{\nu}$ = 3336, 2872, 2624, 1740, 1614, 1592, 1514, 1449, 1397, 1349, 1224, 1141, 1107, 1060, 991, 935, 908, 866, 839, 731, 595, 512, 470, 428.

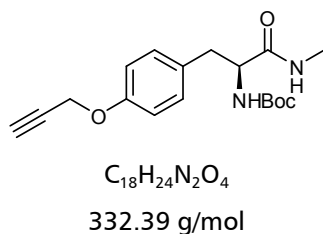
(S)-Ethyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-(prop-2-ynyloxy)phenyl)propanoat

In einem trockenen Kolben werden unter Stickstoffatmosphäre 0.17 g (0.5 mmol, 1 eq) des Boc-geschützten Tyrosinethylesters **401** und 0.11 g (0.75 mmol, 1.5 eq) Kaliumcarbonat in 3 ml Aceton suspendiert. Über ein Septum werden 69 μ l (0.6 mmol, 1.2 eq, 80 % in Toluol) Propargylbromid zugetropft. Nach 16 h Rühren bei 70 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser und Dichlormethan gequencht. Die organische Phase wird mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 0.16 g (0.46 mmol, 92 %) des Produktes als beigen Feststoff.

Analytische Daten

Ausbeute = 92 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH-Tyr), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH-Tyr), 4.99-4.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H, NH), 4.66 (d, J = 2.5 Hz, 2H, CH_2O), 4.54-4.48 (m, 1H, CH), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H CH_2CH_3), 3.04 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH_2CH), 2.51 (t, J = 2.2 Hz, 1H, $\text{HC}\equiv\text{C}$), 1.41 (s, 9H, CH_3 - $t\text{Bu}$), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.9 (CO), 156.7 (CO), 156.6 (C_q), 130.4 (CH-Tyr), 129.1 (C_q), 114.9 (CH-Tyr), 79.9 (C_q), 78.6 (C_q), 75.5 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 61.3 (CH_2O), 55.8 (CH_2CH_3), 54.5 (CH), 37.5 (CH_2CH), 28.3 (CH_3 - $t\text{Bu}$), 14.1 (CH_2CH_3).

(S)-tert.-Butyl-1-(methylamino)-1-oxo-3-(4-(prop-2-ynyloxy)phenyl)propan-2-ylcarbammat (403)

a) 0.16 g (0.45 mmol, 1 eq) des propargylierten Ethylesters (siehe oben) werden unter Stickstoff vorgelegt. Anschließend werden 0.23 ml Methylamin (1.8 mmol, 4 eq, 8 M in EtOH) zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 48 h gerührt. Trotz Erhöhung der Temperatur auf 45 °C für weitere 48 h wurde das Edukt nicht vollständig umgesetzt. Nach Einengen der Reaktionslösung im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Laufmittel: PE/EE 20/1, 5/1, 0/100) gereinigt.

C Experimenteller Teil

Dabei wurden 0.01 g (0.03 mmol, 7 %) des Produktes als farbloses Öl gewonnen. Hauptsächlich wurde jedoch das Startmaterial isoliert.

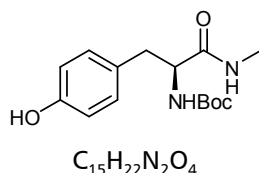
b) 0.13 mg (0.45 mmol, 1 eq) des Amid **402** werden unter Stickstoffatmosphäre in 3 ml Aceton gelöst. Anschließend werden 0.09 g (0.67 mmol, 1.5 eq) Kaliumcarbonat suspendiert und 0.06 ml (0.54 mmol, 1.2 eq, 80 % in Toluol) Propargylbromid über ein Septum zugetropft. Nach 18 h bei 70 °C wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird anschließend in Dichlormethan aufgenommen. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, wird die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden noch einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Reinigung des Rohproduktes über Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel: PE/EE 5/1, 2/1, 1/1, 0/100) erhält man 0.14 g (0.42 mmol, 93 %) des Produktes als beigen Feststoff.

Analytische Daten von **403**

Ausbeute = 93 %.

R_f (PE/EE 1/4) = 0.42, Anisaldehyd: blau.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH-Tyr), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH-Tyr), 5.89 (s_{br}, 1H, NH), 5.07 (s_{br}, 1H, NH), 4.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH₂O), 4.25 (m, 1H, CH), 2.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂CH), 2.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H, CH₃N), 2.50 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, HC≡C), 1.39 (s, 9H, CH₃-^tBu). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.8 (CO), 156.6 (CO), 155.4 (C_q), 130.3 (CH-Tyr), 129.8 (C_q), 115.1 (CH-Tyr), 80.2 (C_q), 78.6 (C_q), 75.5 (HC≡C), 56.0 (CH), 55.9 (CH₂O), 37.9 (CH₂CH), 28.3 (CH₃-^tBu), 26.1 (CH₃N). **MS** (EI): *m/z* (%) = 215 (100), 145 (44), 57 (46) [C₄H₉⁺]. **HRMS** (C₁₈H₂₄N₂O₄): ber.: 332.1736, gef.: 332.1734. **IR** : $\tilde{\nu}$ = 3338, 2985, 2933, 1658, 1613, 1513, 1447, 1366, 1301, 1236, 1162, 1023, 929, 859, 793, 748, 655, 625, 556.

(S)-tert.-Butyl-3-(4-hydroxyphenyl)-1-(methylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate (402)

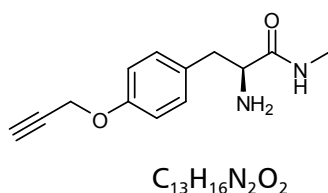
7.5 g (25 mmol, 1 eq) des Ethylesters **401** werden unter Stickstoff vorgelegt. Anschließend werden 12.5 ml Methylamin (100 mmol, 4 eq, 8 M in EtOH) zugegeben. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend wird das Methylamin durch wiederholte Aufnahme des Rohproduktes in Diethylether und Konzentration im Vakuum entfernt. Der resultierende farblose Schaum wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE/EE 10/1, 5/1, 1/2). 5 g (17 mmol, 68 %) des Produktes werden als farbloser Feststoff erhalten.

Analytische Daten von 402

Ausbeute = 68 %.

R_f (PE/EE 1/4) = 0.35, Anisaldehyd: blau.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ (plus wenig MeOD)): δ = 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 2H, CH-Tyr), 6.66 (d, J = 9.9 Hz, 2H, CH-Tyr), 4.09 (pt, J = 7.1 Hz, 1H, CH), 2.81-2.79 (m, 2H, $CHCH_2$), 2.61 (s, 3H, CH_3N), 1.32 (s, 9H, CH_3 - t Bu). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.5 (CO), 159.8 (CO), 159.6 (C_q), 134.1 (CH-Tyr), 131.4 (C_q), 119.3 (CH-Tyr), 84.1 (C_q), 59.9 (CH), 41.9 (CH_2CH), 32.1 (CH_3), 29.8 (CH_3). **MS** (EI): m/z (%) = 177 (100), 107 (40), 57 (68) [$C_4H_9^+$]. **HRMS** ($C_{15}H_{22}N_2O_4$): ber.: 294.1980, gef.: 294.1583. **IR** : $\tilde{\nu}$ = 3375, 3353, 3142, 3003, 1645, 1574, 1515, 1458, 1370, 1346, 1314, 1244, 1158, 1103, 1046, 1020, 910, 832, 804, 736, 694, 642, 574, 540, 488, 427.

(S)-2-Amino-N-methyl-3-(4-(prop-2-ynoxy)phenyl)propanamid (404)

Zu einer Lösung aus 0.33 g (1 mmol, 1 eq) des Methylamid **403** und 3.5 ml Dichlormethan werden 0.46 ml (0.68 g, 6 mmol, 6 eq) Trifluoressigsäure getropft. Nach 1.5 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

C Experimenteller Teil

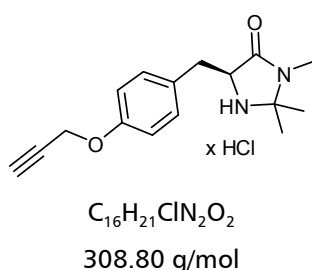
Nach Reinigung des Rohproduktes über Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel: EE, EE/10 % MeOH) erhält man 0.23 g (98 %) des Produktes als bräunliches Öl.

Analytische Daten von **404**

Ausbeute = 98 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.22 (s_{br}, 1H, NH), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH-Tyr), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH-Tyr), 4.67 (d, J = 2.5 Hz, 2H, CH₂O), 3.55 (dd, J = 9.1 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, CH), 3.20 (dd, J = 13.7 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, CH₂CH), 2.81 (d, J = 5.2 Hz, 3H, CH₃N), 2.64 (dd, J = 14.0 Hz, J = 9.3 Hz, 1H, CH₂CH), 2.51 (t, J = 2.5 Hz, 1H, HC≡C), 1.39 (s_{br}, 2H, NH₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.8 (CO), 156.5 (C_q), 130.9 (C_q), 130.3 (CH-Tyr), 115.1 (CH-Tyr), 78.6 (C_q), 75.5 (HC≡C), 56.5 (CH), 55.9 (CH₂O), 40.2 (CH₂CH), 25.8 (CH₃N). **MS** (EI): m/z (%) = 215 (61) [MΔNH₃⁺], 174 (59), 145 (35), 87 (100). **HRMS** (C₁₃H₁₆N₂O₂): ber.: 233.1290, gef.: 233.1294.

(S)-2,2,3-Trimethyl-5-(4-(prop-2-ynyloxy)benzyl)imidazolidin-4-on-hydrochlorid (**405**)



0.22 g (0.95 mmol, 1 eq) des Amid **404** werden in 2 ml Methanol gelöst. Anschließend werden 0.35 ml (0.27 g, 4.7 mmol, 5 eq) Aceton und 0.02 g (0.1 mmol, 0.1 eq) para-Toluolsulfonsäure zugegeben und die Reaktion wird 18 h refluxiert. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in wenig Dichlormethan aufge-

nommen. Nach Zugabe von Salzsäure in Dioxan wird die Lösung im Vakuum eingengt. Nach einigen Stunden kristallisiert das Produkt, welches dann abgesaugt und mit Diethylether gewaschen wird. 0.23 g (0.74 mmol, 78 %) des Produktes werden als beiger Feststoff erhalten.

Analytische Daten von **405**

Ausbeute = 98 %.

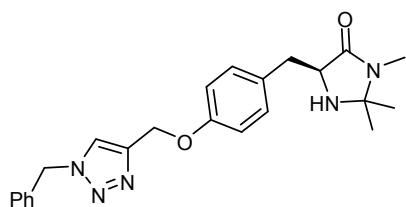
R_f (EE) = 0.19 (deprotoniert), Anisaldehyd: blau.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH-Tyr), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH-Tyr), 4.60 (d, J = 2.5 Hz, 2H, CH₂O), 4.22 (dd, J = 6.6 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, CH), 3.35 (dd, J = 14.8 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, CH₂CH), 3.24 (dd, J = 15.1 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, CH₂CH), 2.76 (s, 3H, CH₃), 2.46 (t, J = 2.5 Hz, 1H, HC≡C), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃).[†]

C Experimenteller Teil

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.8 (CO), 158.7 (C_q), 131.3 (CH-Tyr), 129.1 (C_q), 116.7 (CH-Tyr), 79.8 (C_q), 79.0 (C_q), 76.9 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 59.9 (CH), 56.6 (CH_2O), 34.2 (CH_2CH), 25.7 (CH_3), 24.3 (CH_3), 22.1 (CH_3). MS (EI): m/z (%) = 146 (57), 127 (100), 56 (62). HRMS ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_5$): ber.: 272.1525, gef.: 272.1520. IR: $\tilde{\nu}$ = 3233, 2904, 2705, 2554, 2496, 2428, 2124, 1720, 1587, 1515, 1462, 1425, 1370, 1337, 1314, 1272, 1238, 1190, 1151, 1117, 1061, 1026, 989, 844, 809, 737, 674, 613, 586, 547, 510, 435.

(S)-5-(4-((1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzyl)-2,2,3-trimethyl-imidazolidin-4-on (Bn-Mac)



$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$
405.49 g/mol

0.06 g (0.2 mmol, 1 eq) des Alkin **405**, sowie 0.03 g (0.2 mmol, 1 eq) Benzylazid werden in 1.2 ml entgastem *tert*-Butanol/Wasser 1/1 unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend werden 0.003 g (0.02 mmol, 0.1 eq) Kupferbromid, sowie 0.007 g (0.04 mmol, 0.2 eq) Ascorbinsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch mittels Argonstrom entgast. Zum Schluss wird das Reaktionsgemisch nochmals mit eintauchender Kanüle ca.

eine Minute entgast. Nach vollständigem Umsatz der Reaktionspartner (48 h) wird die Reaktion mit Dichlormethan und gesättigter Ammoniumchloridlösung verdünnt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf basischen pH-Wert eingestellt und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 98 % als braunes Öl.

Analytische Daten von Bn-Mac

Ausbeute = 98 %.

R_f (EE) = 0.12, Anisaldehyd: weiß.

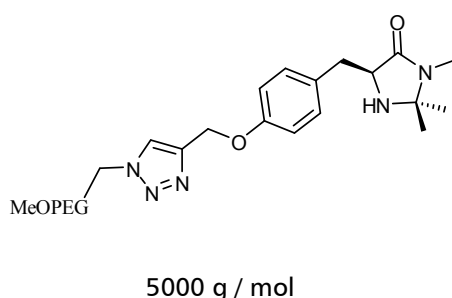
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.52 (s, 1H, CH-Triaz), 7.40-7.34 (m, 3H, CH-Ph), 7.29-7.25 (m, 2H, CH-Ph), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH-Tyr), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH-Tyr), 5.52 (s, 2H, CH_2 -Ph), 5.13 (s, 2H, CH_2O), 3.74 (dd, J = 5.8 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, CH), 3.05 (dd, J = 14.3 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, CH_2CH), 2.97 (dd, J = 14.4 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, CH_2CH), 2.74 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.14 (s, 3H, CH_3).[†]

[†] Die Verschiebungen sind für das deprotonierte Produkt (Deprotonierung mit NaHCO_3) angegeben.

C Experimenteller Teil

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.5 (CO), 157.2 (C_q), 144.6 (C_q), 134.4 (C_q), 130.6 (CH), 129.7 (C_q), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 122.6 (CH-Triaz), 114.9 (CH-Tyr), 75.6 (C_q), 62.1 (CH_2O), 59.3 (CH), 54.3 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 36.2 (CH_2CH), 27.2 (CH_3), 25.3 (CH_3), 25.2 (CH_3). MS (EI): m/z (%) = . HRMS ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_5$): ber.: 405.2165, gef.: 405.2159. IR: $\tilde{\nu}$ = 2974, 2929, 2871, 1680, 1611, 1510, 1455, 1425, 1398, 1239, 1179, 1148, 1113, 1079, 1050, 1009, 808, 731, 641, 610, 537, 458.

MeOPEG-gebundener MacMillan-Katalysator (M-Mac)



0.007 g (0.04 mmol, 0.2 eq) CuI und 0.029 g (0.06 mmol, 0.3 eq) Tris((1-Benzyl-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl)-methyl)amin (TBTA) werden in 2 ml entgastem Dichlormethan suspendiert und 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 1.04 g (0.18 mmol, 1 eq) Methoxypolyethylenglykolazid **85**, 0.068 g (0.25 mmol, 1.2 eq) Alkin **405** in weiteren 2 ml Dichlormethan und 0.059 g (0.076 ml, 0.46 mmol, 2.5 eq) Diisopropylethylamin zugegeben. Anschließend wird die Reaktion 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Eis, gesättigter Ammoniumchloridlösung und Dichlormethan wird die Reaktion beendet. Die organische Phase wird zweimal mit Ammoniumchloridlösung gewaschen. Nachdem die gesammelten wässrigen Phasen zweimal mit Dichlormethan extrahiert wurden, wäscht man die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in wenig Dichlormethan aufgenommen und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit *iso*-Propanol sowie Diethylether gewaschen. Nach Trocknen des Feststoffs erhält man den Katalysator quantitativ mit einer Beladung von 80 % (0.16 mmol/1 g).

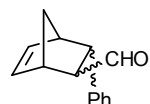
Analytische Daten von **M-Mac**

Belegung = 80 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.82 (s, 1H, CH-Triaz), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH-Tyr), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH-Tyr), 5.17 (s, 2H, CH_2O), 4.52 (*), 3.88 (*), 3.80-3.48 (*), 3.36 (*), 3.05 (dd, J = 14.0 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, CH_2CH), 2.97 (dd, J = 14.4 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, CH_2CH), 2.74 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3). IR: $\tilde{\nu}$ = 2884, 1686, 1466, 1341, 1279, 1240, 1147, 1099, 956, 842, 529.

3.3.2 Katalysen mit dem gebundenen MacMillan-Katalysator

3-Phenylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbaldehyd (382)



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$
198.26 g/mol

In einem Schraubdeckelglas werden 0.11 g (0.02 mmol, 0.12 eq, 80 % Belegung) des Katalysators **M-Mac** in 0.6 ml Methanol gelöst (0.25 M) und mit 0.012 ml Trifluoressigsäure (0.017 g, 0.15 mmol, 1 eq) versetzt.

Anschließend werden nacheinander 0.02 g (0.15 mmol, 1 eq) Zimtaldehyd, 0.03 g (0.45 mmol, 3 eq) destilliertes Cyclopentadien und 0.03 ml Wasser zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Nach 40 h Reaktionszeit wird der Katalysator durch Zugabe von Diethylether im Eisbad ausgefällt und nach 1-2 h Alterungszeit abfiltriert. Um das gebildete Dimethylacetal zu hydrolysieren wird das Filtrat im Vakuum konzentriert und in 0.1 ml Trifluoressigsäure, 0.1 ml Wasser und 0.2 ml Chloroform aufgenommen. Das Produkt wird nach 2 h mit Diethylether aus dem mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisierten Reaktionsgemisch extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Rohprodukt, welches sich aus Edukt und Produkt zusammensetzt. Der Umsatz wurde über NMR des Edukt/Produkt-Gemisches bestimmt. Zur Bestimmung der Enantioselektivität wurde das Gemisch mit überschüssigem Natriumborhydrid in Methanol zum Alkohol reduziert.

Zum Vergleich der Reaktivität des gebundenen Katalysators wurde die Reaktion mit dem ungebundenen Dimethyl-MacMillan-Katalysator, gemäß der Vorschrift von MacMillan, durchgeführt.

Analytische Daten von 382

Ausbeute: siehe Tabelle 11, S. 107

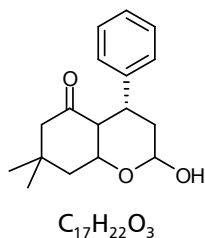
R_f (PE/EE 4/1) = 0.53, Anisaldehyd: blau-schwarz.

R_f (Alkohol, PE/EE 4/1) = 0.24, Anisaldehyd: blau.

HPLC (Alkohol **383**, OJ-H, Heptan/*iso*-Propanol 90/10, 1 ml/min.): *endo* R_{t-1} = 15.9 min. (NP), R_{t-2} = 35.9 min. (HP), *exo* R_{t-3} = 46.4 min. (NP), R_{t-4} = 66.3 min. (HP), **ee** = siehe Tabelle 11.

Die **NMR**-Daten stimmen mit den bereits publizierten Werten überein.^[197]

(4R)-2-Hydroxy-7,7-dimethyl-4-phenylhexahydro-2H-chromen-5(3H)-on (338)



0.11 g (0.016 mmol, 0.2 eq, 70 % Belegung) des Katalysators **M-Mac** werden in einem Schraubdeckelglas vorgelegt und in 0.4 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend werden 0.014 g (0.1 mmol, 1.3 eq) Zimtaldehyd und 0.011 g (0.08 mmol, 1 eq) des Dimethyldiketon **336** zugegeben und die Reaktion 48 h

bei Raumtemperatur gerührt. Nach abgelaufener Reaktionszeit wird der Katalysator im Eisbad mit Diethylether ausgefällt. Das im Vakuum eingeeengte Filtrat wird säulenchromatographisch (Laufmittel: PE/EE 3/1) gereinigt. Die Ausbeuten können der Tabelle 10, S. 106 entnommen werden.

Analytische Daten von 338

Ausbeute: siehe Tabelle 10, S. 106

HPLC (OD-H, Heptan/*iso*-Propanol 90/10, 1 ml/min.): R_{t-1} = 15.9 min. (NP), R_{t-2} = 35.9 min. (HP). **ee** = siehe Tabelle 10.

Die **NMR**-Daten stimmen mit den bereits publizierten Werten überein.^[160]

D Zusammenfassung

Zur Verminderung von Umweltbelastungen und, um organokatalytische Reaktionen mit ihren schnell wachsenden Anwendungsmöglichkeiten auch für industrielle Anwendungen etablieren zu können, schien es vielversprechend auf Basis erster erfolgreicher Immobilisierungen eine generelle Methodik zur kovalenten Verankerung von Organokatalysatoren auf polymeren Trägern zu entwickeln. Es sollte daher ein einfacher und gleichzeitig vielseitiger Zugang zur Immobilisierung unterschiedlicher Katalysatoren erarbeitet werden. Die Verwendung einer atomökonomischen, katalytischen Cycloaddition als Verknüpfungsreaktion gewährleistet einerseits eine hohe Stabilität der Verankerung ohne die Bildung zusätzlicher unerwünschter Nebenprodukte und erlaubt zugleich einen flexiblen synthetischen Zugang zur Verknüpfung von Träger und Katalysator. Im Rahmen der Arbeit wurden diese immobilisierten Katalysatoren hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit gegenüber den entsprechenden nicht-immobilisierten Vertretern evaluiert.

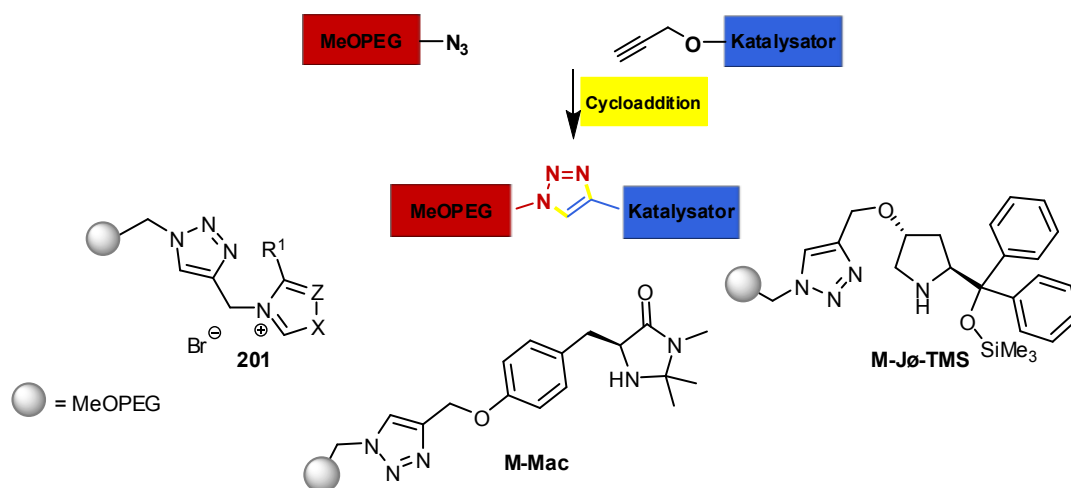


Abbildung 104. Allgemeines Prinzip zur Immobilisierung verschiedener Organokatalysatoren.

Polyethylenglykol weist einige überzeugende Eigenschaften für die Etablierung einer solchen Methode auf. Hervorzuheben sind dabei die einfache Möglichkeit zur Funktionalisierung des Moleküls über die Hydroxygruppe am Kettenende sowie seine Löslichkeit in einer Vielzahl organischer Lösungsmittel. Die daraus resultierende einfache Analyse der Struktur der gebundenen Katalysatoren über NMR erwies sich im Verlauf der Arbeit als entscheidender Vorteil für den Erfolg der Recydingstudien. Die Ausfällbarkeit des Polymers mit Diethylether oder *iso*-Propanol ermöglicht einerseits die gewünschte homogene Reaktionsführung und andererseits eine einfache Abtrennung des Katalysators von der Produktlösung durch Filtration.

D Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Synthese, Anwendung und Evaluierung der oben beschriebenen Immobilisierung durch kupferkatalysierte [3+2]-Cycloaddition für drei Vertreter der wichtigen Katalysatorklassen der nucleophilen Katalyse (*N*-heterocyclische Carbene und sekundäre Amine: Jørgensen- und MacMillan-Katalysator).

Heterazoliumsalze

Die Immobilisierung gelingt für alle drei Klassen der Heterazoliumsalze in einer zweistufigen Synthese in sehr guten Ausbeuten (Abbildung 105).

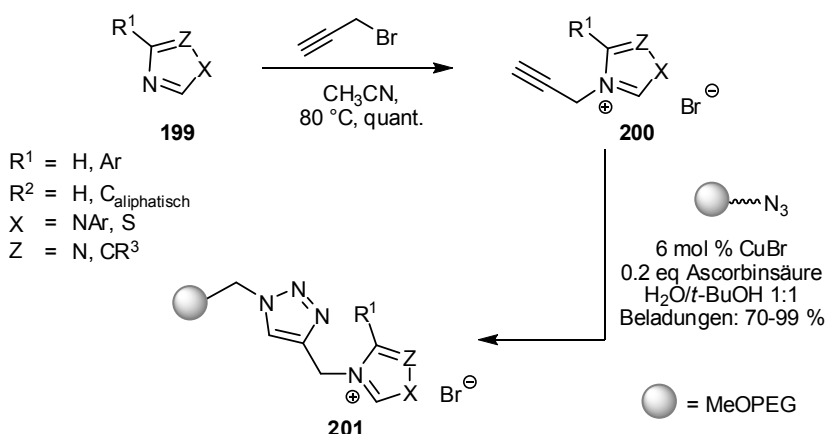


Abbildung 105. Synthese der immobilisierten Heterazolium-Präkatalysatoren.

Die Leistungsfähigkeit der Thiazolium- und Triazoliumsalze wurde in der intramolekularen Stetter-Reaktion getestet. Während sich die Triazoliumsalze für diese Reaktion nur als bedingt geeignet erwiesen (≤ 40 % Ausbeute), ließen sich mit den Thiazoliumsalzen Ausbeuten erzielen, die denen der nicht-immobilisierten Katalysatoren entsprechen. Hervorzuheben ist die erreichte stark vereinfachte Isolierung der Produkte, die nach Abtrennung des Katalysators nach einfachem schwach saurem Waschen der Reaktionslösung rein gewonnen werden können.

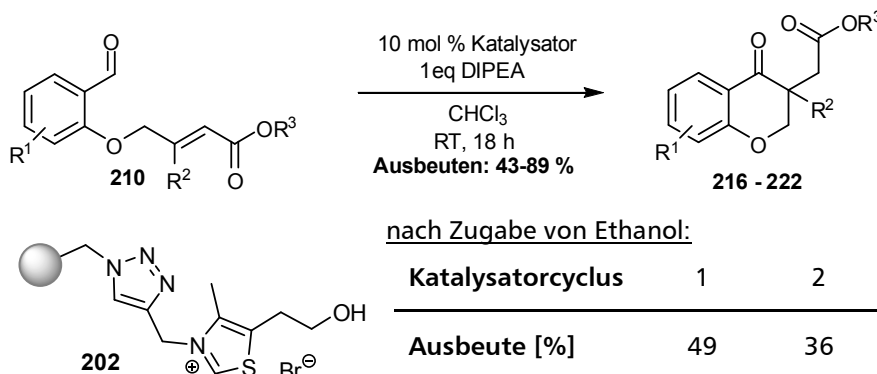
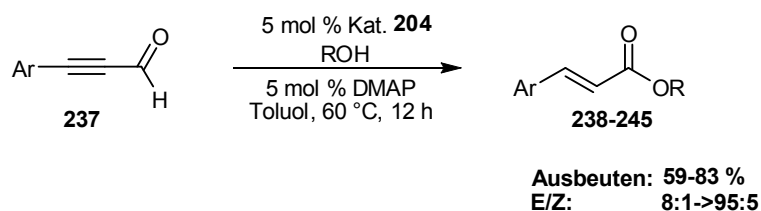


Abbildung 106. Leistungsfähigkeit des Thiazolium-Präkatalysators 202 in der intramolekularen Stetter-Reaktion.

D Zusammenfassung

Die Imidazoliumsalze erwiesen sich als hochselektive Präkatalysatoren für die Redoxveresterung. Durch die aufgrund des in der Reaktionslösung vorhandenen Alkohols protischen Bedingungen, kann in einem parallelen kooperativen Cyclus der aktive Carben-Katalysator in seinen Ausgangszustand überführt werden. Das Recycling war dadurch in drei Cyclen verlustfrei möglich. Für die oben beschriebene Stetter-Reaktion gelingt das Recycling ebenfalls in Gegenwart von Alkohol erfolgreich, wobei die protischen Bedingungen für den Reaktionsverlauf nachteilig sind und zu starken Ausbeuteverlusten führen.



Katalysatorcyclus	1	2	3
Ausbeute [%]	83	77	75

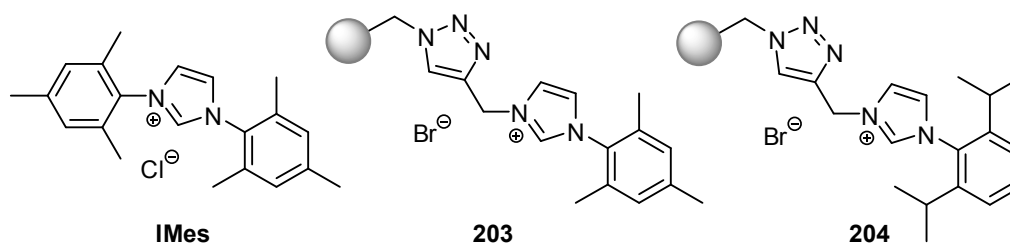


Abbildung 107. Leistungsfähigkeit des Imidazolium-Präkatalysators **204** in der Redoxveresterung nach Zeitler.

Sekundäre Amine

Sekundäre Amine generieren aufgrund vielfältiger Aktivierungsmöglichkeiten, wie Iminium-, Enamin-, Dienamin- und SOMO-Aktivierung, ein breites Produktspektrum. Diese vier Aktivierungsmethoden ermöglichen zahlreiche Verknüpfungsvarianten von Ketoverbindungen mit Nucleophilen und Elektrophilen in α -, β - und γ -Position. Die sekundären Amine stellen damit eine äußerst vielseitige Katalysatorklasse dar, deren Attraktivität für den Einsatz in industriellen Prozessen durch Entwicklung recycelfähiger Derivate deutlich gesteigert werden sollte.

Diphenylprolinolether

Der von Jørgensen und Hayashi entwickelte Diphenylprolinolether **Jø-TMS** ist eines der beiden sekundären Amine, welches im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde. Die Reihenfolge der einzelnen Stufen ist für den erfolgreichen Verlauf der Synthese entscheidend. Beispielsweise erfolgt die Propargylierung erst nach der Grignard-Reaktion, um Verluste der optischen Reinheit des Katalysators zu vermeiden. Hohe Katalysatorbeladungen lassen sich für die kupferkatalysierte Cycloaddition zur Immobilisierung nur bei Zusatz eines kompetitiven Liganden (TBTA = Trisbenzyltriazolmethylamin) erreichen, der eine potentielle Komplexbildung des Kupfers durch die Aminogruppe des Katalysators (**M-Jø-TMS**, (**331**)) verdrängt.

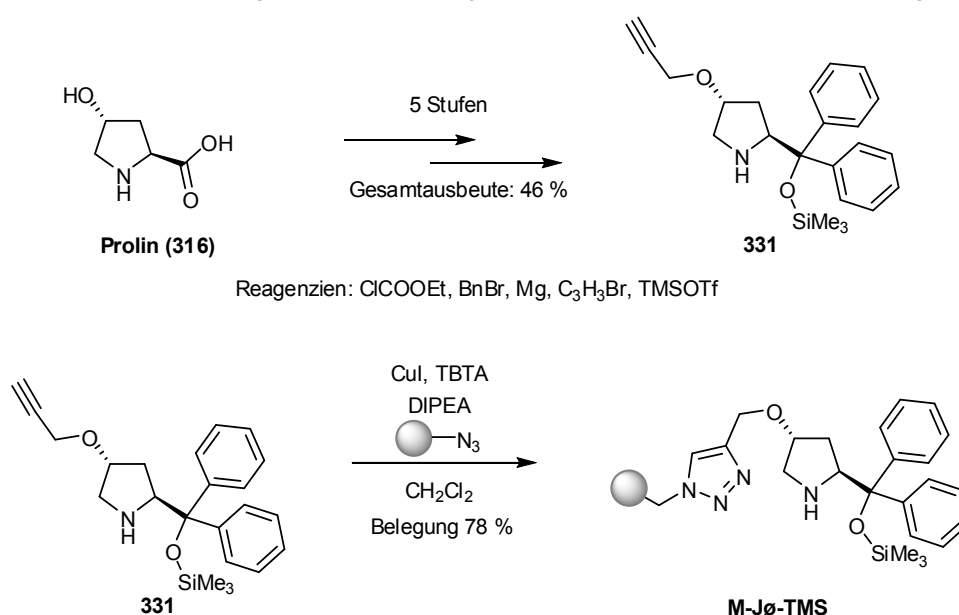


Abbildung 108. Synthese des immobilisierten Jørgensen/Hayashi-Katalysators **M-Jø-TMS**.

Die Leistungsfähigkeit des gebundenen Diphenylprolinolethers **M-Jø-TMS** wurde in der Michael-Addition von Nitromethan an Zimtaldehyd-Derivate **339** nach Hayashi untersucht. Die erreichten Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind mit den Werten für den ungebundenen Diphenylprolinolether **Jø-TMS** vergleichbar. Bei Recyclingversuchen zeigten sich zunächst bei gleichbleibender Enantioselektivität große Verluste in der Aktivität des Katalysators. Vergleichende Untersuchungen mit dem Methoxy-Derivat des Katalysators **M-Jø-OMe** konnten zeigen, dass der üblicherweise angenommene Verlust der Silylgruppe nicht die Ursache für den beobachteten Aktivitätsverlust ist. NMR-Untersuchungen des recycelten Katalysators gaben Hinweise auf eine Produktinhibierung am aktiven Zentrum. Durch Rühren des reisolierten Katalysators mit überschüssigem Edukt (z.B. o-MeO-Zimtaldehyd) konnte das Produkt vom Katalysator verdrängt (DC-Nachweis) und dessen vollständige Aktivität zurückgewonnen werden.

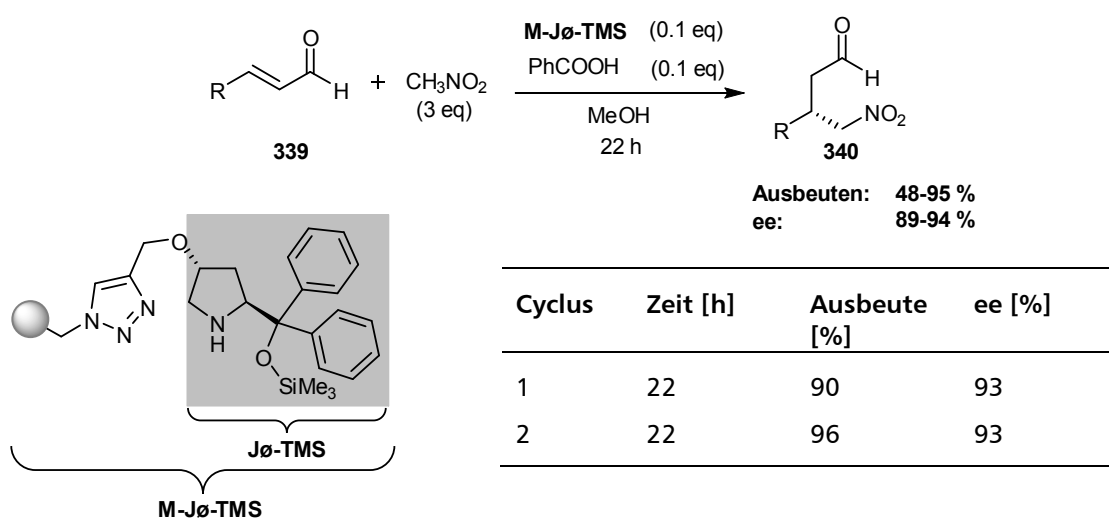


Abbildung 109. Leistungsfähigkeit des immobilisierten Jørgensen/Hayashi-Katalysators **M-Jø-TMS** in der Michael-Addition nach Hayashi.

Es ist gelungen einen immobilisierten Diphenylprolinolether zu entwickeln, der a) eine vergleichbare Aktivität wie sein ungebundenes Analogon aufweist, b) hinsichtlich Recycling mit voller Aktivität wiederverwendet werden kann und c) die Produktgewinnung durch Vermeidung einer säulenchromatographischen Reinigung erheblich vereinfacht und damit die Isolierung instabiler Aldehyde in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten ermöglicht.

Dimethylimidazolidinon

Das zweite untersuchte sekundäre Amin, das sich ebenfalls durch ein breites, aber im Vergleich zum Diphenylprolinolether deutlich verschiedenes Produktspektrum auszeichnet, ist das von MacMillan eingeführte Dimethylimidazolidinon **Mac**. Die Alkynyl-Vorstufe **405** für die Immobilisierung des Katalysators am MeOPEG wurde in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 24 % hergestellt. Die im Rahmen der Doktorarbeit entwickelten Bedingungen für die kupferkatalysierte Cycloaddition von freien Aminen (Cu-Kat., Base, TBTA) erzielten auch für das MacMillan-Derivat **M-Mac** (Abbildung 111) hohe Katalysatorbelegungen von 80 %. Für die Untersuchung der Leistungsfähigkeit solcher Imidazolidinone hat sich die von MacMillan entwickelte enantioselektive Diels-Alder-Reaktion herauskristallisiert. Die erreichten Enantioselektivitäten sind für die immobilisierten Derivate mit denen der nicht-immobilisierten Katalysatoren vergleichbar. Die Untersuchungen zeigten aber eine Abhängigkeit der Aktivität der immobilisierten Imidazolidinone **M-Mac** von verschiedenen Faktoren.

D Zusammenfassung

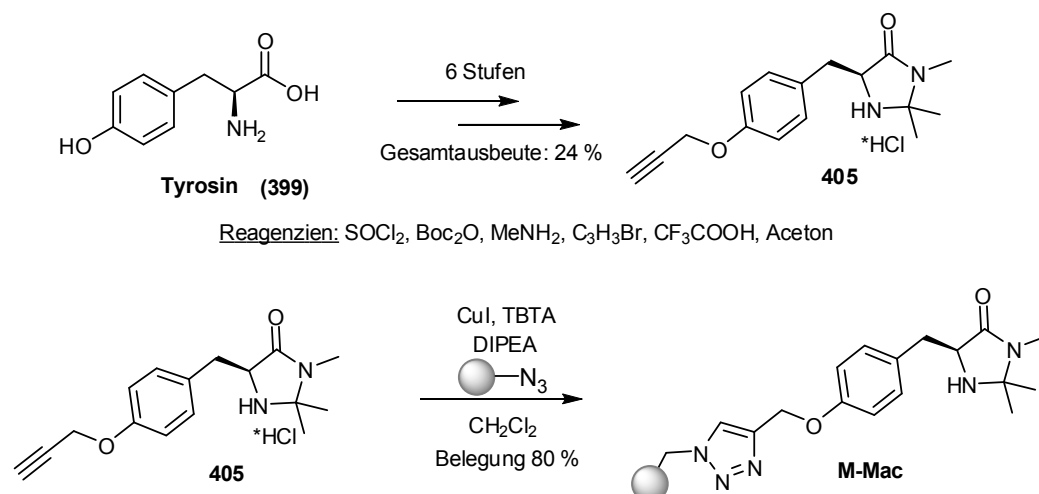


Abbildung 110. Synthese des immobilisierten MacMillan-Katalysators **M-Mac**.

Die Einführung der MeOPEG-Triazol-Einheit führte durch eine erhöhte sterische Abschirmung des aktiven Zentrums in der Diels-Alder-Reaktion zunächst zu einem starken Ausbeuteverlust gegenüber dem nicht-immobilisierten Derivat. Durch Zusatz von Trifluoressigsäure anstelle Salzsäure konnte die Aktivität des immobilisierten Katalysators jedoch wieder deutlich erhöht werden, wobei die Werte für das nicht-immobilisierte Derivat **Mac** trotzdem nicht erreicht werden können. Der reisolierte Katalysator **M-Mac**×TFA erreicht in einem einmalig durchgeführten Recyclingversuch vielversprechende 55 % Ausbeute bei gleichbleibend sehr guter Enantioselektivität. Die vorangegangenen Immobilisierungen der vorgestellten Katalysatoren haben gezeigt, dass eine Optimierung der Methode zum erfolgreichen Recycling des Katalysators mit vollständiger Aktivität führen kann.

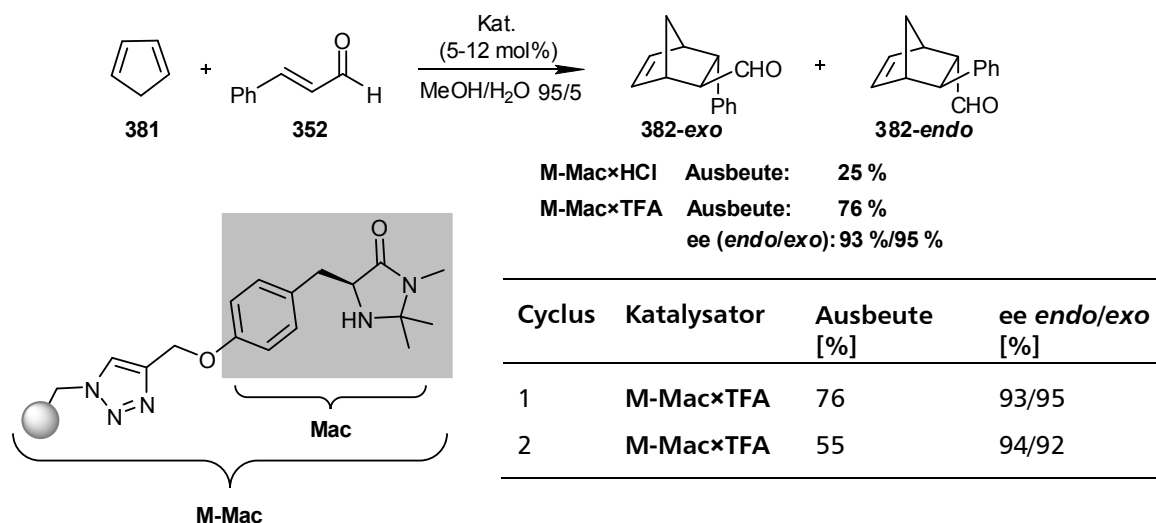
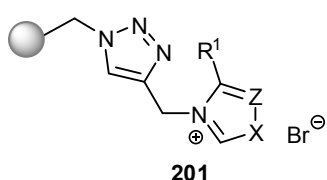


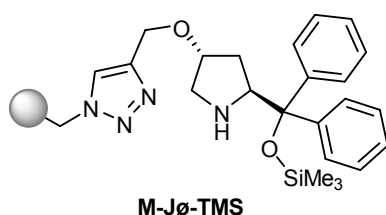
Abbildung 111. Leistungsfähigkeit des MacMillan-Katalysators **M-Mac** in der Diels-Alder-Reaktion nach MacMillan.

D Zusammenfassung

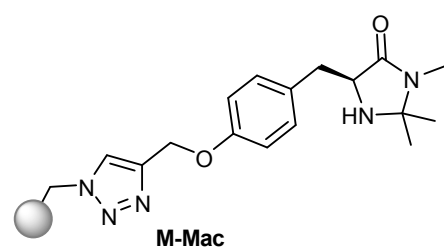
Insgesamt ist die im Rahmen der Dissertation entwickelte Methode zur Immobilisierung verschiedenster Organokatalysatoren sehr gut geeignet. Nach Optimierung der jeweiligen Bedingungen für die atomökonomische [3+2]-Cycloaddition zur Anbindung der Strukturen an den Träger werden sehr gute Katalysatorbelegungen erreicht. Die erhaltenen Katalysatoren zeigen in verschiedenen Reaktionen sehr gute Ausbeuten und Selektivitäten. Ein entscheidender Vorteil der Immobilisierung ist bereits die vereinfachte Aufarbeitung und die damit verbundenen höheren isolierten Ausbeuten der sauberen, häufig empfindlichen Produkte. Weiterhin ist es durch intensive Studien zur Recycelfähigkeit gelungen die Heterazolium-Präkatalysatoren sowie den Diphenylprolinolether mit der ursprünglichen Aktivität wiederzuverwenden. Die folgende Abbildung stellt abschließend alle Ergebnisse noch einmal im Überblick dar.



- Synthese einfach, schnell
- sehr hohe Aktivität
- sehr gute *E/Z*-Selektivität
- gute Recycelfähigkeit nach Reprotonierung



- Synthese 6 Stufen, gute Ausbeuten
- sehr hohe Aktivität
- sehr gute Enantioselektivität
- sehr gute Recycelfähigkeit nach Regenerierung



- Synthese 7 Stufen, gute Ausbeuten
- gute Aktivität, Abhängigkeit vom Additiv
- sehr gute Enantioselektivität
- mäßige Recycelfähigkeit, nicht optimiert

 = MeOPEG

Abbildung 112. Zusammenfassung der Ergebnisse für die in der vorgestellten Arbeit untersuchten immobilisierten Organokatalysatoren.

E Literaturverzeichnis

- [1] C. Bliefert, *Umweltchemie*, Vol. 3, Wiley VCH, 2002.
- [2] M. Eissen, J. O. Metzger, E. Schmidt, U. Schneidewind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 414.
- [3] S. Boeschen, D. Lenoir, M. Scheringer, *Naturwissenschaften* **2003**, 90, 93.
- [4] R. Alexy, Dissertation, Albert-Ludwig Universität (Freiburg), 2003.
- [5] P. T. Anastas, J. C. Warner, in *Green Chemistry - Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998, pp. 29.
- [6] S. Y. Tang, R. A. Bourne, R. L. Smith, M. Poliakoff, *Green Chemistry* **2008**, 10, 268.
- [7] J. Andraos, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 404.
- [8] J. Andraos, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 149.
- [9] D. J. C. Constable, A. D. Curzons, V. L. Cunningham, *Green Chemistry* **2002**, 4, 521.
- [10] A. D. Curzons, D. N. Mortimer, D. J. C. Constable, V. L. Cunningham, *Green Chem.* **2001**, 3, 1.
- [11] B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471.
- [12] R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233.
- [13] R. A. Sheldon, *Chem Commun* **2008**, 3352.
- [14] H. Seto, L. N. Mander, **1992**, 22, 2823
- [15] K. H. Park, Y. J. Yoon, S. G. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9737.
- [16] I. Bucsi, Á. Molnár, M. Bartók, G. O. A., *Tetrahedron* **1995**, 51, 3319.
- [17] A. Mitsutani, *Catalysis Today* **2002**, 73, 57.
- [18] M. A. Harmer, Q. Sun, *Applied Catalysis A: General* **2001**, 221, 45.
- [19] J. C. Stowell, H. F. Hauck, *J. Org. Chem.* **2002**, 46, 2428.
- [20] E. J. Delaney, L. E. Wood, I. M. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 104, 799.
- [21] M. A. Hierl, E. P. Gamson, I. M. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 101, 6020.
- [22] A. Deratani, G. D. Darling, D. Horak, J. M. J. Frechet, *Macromolecules* **2002**, 20, 767.
- [23] M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3401.
- [24] M. Benaglia, *New J. Chem.* **2006**, 30, 1525.
- [25] H.-T. Chen, S. Huh, J. W. Wiench, M. Pruski, V. S. Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13305.
- [26] C. Ó Dálaigh, S. A. Corr, Y. Gun'ko, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 119, 4407.
- [27] O. Gleeson, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 5669.
- [28] A. Datta, H. Plenio, *Chem. Commun.* **2003**, 1504.
- [29] D. E. Bergbreiter, C. Li, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2445.

- [30] R. Skouta, R. S. Varma, C.-J. Li, *Green Chem.* **2005**, *7*, 571.
- [31] L.-J. Zhao, C. K.-W. Kwong, M. Shi, P. H. Toy, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12026.
- [32] J. Tulla-Puche, F. Albericio, in *The Power of Functional Resins in Organic Synthesis*, Wiley VCH, **2008**, pp. 247.
- [33] S. Luo, J. Li, L. Zhang, H. Xu, J.-P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1273.
- [34] A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853.
- [35] M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Tocco, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3391.
- [36] R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Tocco, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1737.
- [37] B. Karimi, A. Biglari, J. H. Clark, V. Budarin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7210.
- [38] A. Schätz, R. N. Grass, W. J. Stark, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8262.
- [39] T. R. Boehlow, P. C. Buxton, E. L. Grocock, B. A. Marples, V. L. Waddington, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1839.
- [40] S. E. Jacobson, F. Mares, P. M. Zambri, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *101*, 6946.
- [41] P. A. Bentley, S. Bergeron, M. W. Cappi, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, T. C. Nugent, R. Pulido, S. M. Roberts, L. E. Wu, *Chem. Commun.* **1997**, 739.
- [42] S. Itsuno, M. Sakakura, K. Ito, *J. Org. Chem.* **2002**, *55*, 6047.
- [43] P. A. Bentley, J. F. Bickley, S. M. Roberts, A. Steiner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3741.
- [44] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- [45] D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653.
- [46] D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, M. I. Struchkova, S. G. Zlotin, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1212.
- [47] Z. Shen, J. Ma, Y. Liu, C. Jiao, M. Li, Y. Zhang, *Chirality* **2005**, *17*, 556.
- [48] Z. Tang, A. Marx, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7297.
- [49] J. D. Revell, D. Gantenbein, P. Krattiger, H. Wennemers, *Biopolymers Peptide Science* **2006**, *84*, 105.
- [50] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
- [51] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- [52] D. E. Bergbreiter, J. Tian, C. Hongfa, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 530.
- [53] J. Lu, P. H. Toy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815.
- [54] L. Garanti, G. Molteni, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1133.
- [55] D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489.
- [56] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- [57] R. Huisgen, R. Knorr, L. Moebius, G. Szeimies, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 4014.

- [58] P. Wu, V. V. Fokin, *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 7.
- [59] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
- [60] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
- [61] S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8881.
- [62] B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8235.
- [63] S. Chassaing, M. Kumarraja, S. A. S. Souna, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 883.
- [64] W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, 28, 15.
- [65] F. Amblard, J. H. Cho, R. F. Schinazi, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4207.
- [66] G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 278.
- [67] S. Dedola, S. A. Nepogodiev, R. A. Field, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1006.
- [68] J. A. Johnson, M. G. Finn, J. T. Koberstein, N. J. Turro, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, 29, 1052.
- [69] J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249.
- [70] C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2101.
- [71] M. Ahlquist, V. V. Fokin, *Organometallics* **2007**, 26, 4389.
- [72] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 51.
- [73] V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210.
- [74] K. Zeitler, *Ernst Schering Found.* **2008**, 183.
- [75] N. Marion, S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2988.
- [76] T. Poisson, T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*
- [77] M. Sundström, Y. Lindqvist, G. Schneider, U. Hellman, H. Ronne, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 24346.
- [78] S. Mizuhara, P. Handler, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 571.
- [79] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719.
- [80] A. M. Magill, K. J. Cavell, B. F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8717.
- [81] M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2632.
- [82] J. Read de Alaniz, T. Rovis, *Synlett* **2009**, 1189.
- [83] H. Stetter, H. Kuhlmann, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 589.
- [84] H. U. Vora, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13796.
- [85] M. He, G. J. U. J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15088.
- [86] K. Zeitler, C. A. Rose, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1759.

- [87] M. He, R. Struble Justin, W. Bode Jeffrey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418.
- [88] C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205.
- [89] M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131.
- [90] V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736.
- [91] V. Nair, B. P. Babu, S. Vellalath, V. Varghese, A. E. Raveendran, E. Suresh, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2507.
- [92] J. R. Struble, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 957.
- [93] P.-C. Chiang, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520.
- [94] J. Guin, S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8727.
- [95] B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3102.
- [96] B. E. Maki, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4331.
- [97] A. Chan, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4558.
- [98] T. Zeng, G. Song, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2009**, 6249.
- [99] A. Blanrue, R. Wilhelm, *Synlett* **2004**, 2621.
- [100] C. Fischer, S. W. Smith, D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1472.
- [101] G.-L. Zhao, A. Cordova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5976.
- [102] S. P. Lathrop, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13628.
- [103] C. S. Sell, L. A. Dorman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 629.
- [104] J. S. Yadav, K. Anuradha, B. V. S. Reddy, B. Eeshwaraiah, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8959.
- [105] A. G. M. Barrett, A. C. Love, L. Tedeschi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3377.
- [106] A. Siddam, C. Srivari, G. René, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1329.
- [107] Z. Zhong-Zhen, J. Feng-Qing, C. Min, Y. Guang-Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1826.
- [108] Y. Kazuya, I. Toru, O. Yoshiyuki, K. Jun, K. Miyuki, M. Noritaka, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1516.
- [109] Z. Zhou, Q. Meng, A. Seifert, A. Wagener, Y. Sun, S. Ernst, W. R. Thiel, *Microporous and Mesoporous Materials* **2009**, *121*, 145.
- [110] J. A. Murry, D. E. Frantz, A. Soheili, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696.
- [111] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 210.
- [112] K. J. Hodgetts, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6860.
- [113] K. Zeitler, I. Mager, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1851.
- [114] E. Ciganek, *Synthesis* **1995**, 1311.

- [115] N. T. Reynolds, T. Rovis, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6368.
- [116] M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298.
- [117] K. Zeitler, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 637.
- [118] W. J. Rutter, *Fed. Proc.* **1964**, *23*, 1248.
- [119] C. Y. Lai, N. Nakai, D. Chang, *Science* **1974**, *183*, 1204.
- [120] J. Wagner, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Science* **1995**, *270*, 1797.
- [121] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- [122] R. Bentley, *Nature* **1978**, *276*, 673.
- [123] A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638.
- [124] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.
- [125] M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904.
- [126] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.
- [127] J. Franzen, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjrsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296.
- [128] P. Dinér, A. Kjærsgaard, Mette A. Lie, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122.
- [129] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- [130] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
- [131] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178.
- [132] T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582.
- [133] S. Bertelsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356.
- [134] M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.
- [135] C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876.
- [136] H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307.
- [137] A. Mielgo, C. Palomo, *Chem.-Asian J.* **2008**, *3*, 922.
- [138] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Diner, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973.
- [139] D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Huettl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570.
- [140] E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9202.
- [141] S. Bertelsen, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2008**, 3016.
- [142] I. Hayato, S. Takaki, H. Yujiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304.
- [143] L. Zu, H. Li, J. Wang, X. Yu, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5131.

- [144] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
- [145] C. Roeben, M. Stasiak, B. Janza, A. Greiner, J. H. Wendorff, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 2163.
- [146] M. D. Price, J. K. Sui, M. J. Kurth, N. E. Schore, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8086.
- [147] Y. Li, X.-Y. Liu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, *17*, 2034.
- [148] O. V. Maltsev, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5134.
- [149] D. Delaunay, M. Le Corre, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3041.
- [150] J. V. Bhaskar Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5127.
- [151] H. Nakano, K. Takahashi, Y. Okuyama, C. Senoo, N. Tsugawa, Y. Suzuki, R. Fujita, K. Sasaki, C. Kabuto, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7092.
- [152] L. Fushen, X. Shengqiang, L. Yuliang, L. Huibiao, L. Hongmei, Z. Junpeng, L. Yang, W. Ning, H. Xiaorong, L. Xiaofang, G. Liangbing, Z. Daoben, *Macromolecules* **2004**, *37*, 7444.
- [153] M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666.
- [154] G. Chouhan, D. Wang, H. Alper, *Chem. Commun.* **2007**, 4809.
- [155] A. M. Mathieson, H. K. Welsh, *Acta Crystallogr.* **1952**, *5*, 599.
- [156] A. Bastero, D. Font, M. A. Pericàs, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2460.
- [157] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
- [158] P. S. Donnelly, S. D. Zanatta, S. C. Zammit, J. M. White, S. J. Williams, *Chem. Commun.* **2008**, 2459.
- [159] S. Ozcubukcu, E. Ozkal, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4680.
- [160] M. Rueping, E. Sugiono, E. Merino, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6329.
- [161] L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2660.
- [162] M. Yamaguchi, T. Shiraishi, Y. Igarashi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8233.
- [163] K. Funabashi, Y. Saida, M. Kanai, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7557.
- [164] L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9790.
- [165] M. C. Varela, S. M. Dixon, K. S. Lam, N. E. Schore, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10087.
- [166] U. Groscaronelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimar, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225.
- [167] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304.
- [168] G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.
- [169] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [170] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.

- [171] M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058.
- [172] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- [173] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
- [174] S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.
- [175] J. B. Tuttle, S. G. Ouellet, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662.
- [176] S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
- [177] Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328.
- [178] Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.
- [179] M. Amatore, T. D. Beeson, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121.
- [180] T. H. Graham, C. M. Jones, N. T. Jui, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494.
- [181] H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398.
- [182] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77.
- [183] J. K. Park, P. Sreekanth, B. M. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 49.
- [184] T. Mitsudome, K. Nose, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5464.
- [185] S. Luo, J. Li, H. Xu, L. Zhang, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3675.
- [186] J. Li, S. Hu, S. Luo, J.-P. Cheng, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 132.
- [187] J. Li, X. Li, P. Zhou, L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4486.
- [188] Q. Chu, W. Zhang, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9287.
- [189] C. S. Pecinovsky, G. D. Nicodemus, D. L. Gin, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 4889.
- [190] Sami A. Selkälä, J. Tois, Petri M. Pihko, A. M. P. Koskinen, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 941.
- [191] Y. Zhang, L. Zhao, S. Seong, L. Jackie , Y. Ying, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2027.
- [192] M. Benaglia, G. Celentano, M. Cinquini, A. Puglisi, F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 149.
- [193] C. Gennari, C. Longari, S. Ressel, B. Salom, A. Mielgo, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 945.
- [194] G. A. Molander, J. A. C. Romero, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2631.
- [195] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, W. Langer, G. Crass, E.-M. Wilka, *Org. Synth.* **1983**, *61*, 24.
- [196] A. Puglisi, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Celentano, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 567.
- [197] K. Ishihara, H. Kurihara, M. Matsumoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6920.

Veröffentlichungen

Artikel

- K. Zeitler, I. Mager, "An Efficient and Versatile Approach for the Immobilization of Carbene Precursors *via* Copper-Catalyzed [3+2]-Cycloaddition and their Catalytic Application", *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1851-1857.
- Eingereicht: K. Zeitler, I. Mager, "Efficient, Enantioselective Iminium Catalysis with an Immobilized, Recyclable Diarylprolinol Silyl Ether Catalyst", *Org. Lett.*

Poster

- "An Efficient Approach to Immobilized Organocatalysts", K. Zeitler, I. Mager, Tag der Chemie, Universität Regensburg, Mai **2009**.
- "Immobilization of Heterazolium Precatalysts *via* Cu-Catalyzed [3+2]-Cycloaddition", I. Mager, K. Zeitler, 2. ERA-Chemistry Flash Conference "Catalysis without Metals", Oktober **2007**.

Vorträge

- "Nachhaltigere organische Synthesen mit immobilisierten Organokatalysatoren auf der Basis eines einfachen, modularen Prinzips", Hochschule trifft Industrie, Bad Dürkheim, September **2009**.
- "Preparation of Libraries Based on the 5,6-Dihydro-2H-1,2,6-Thiadiazine-1,1-Dioxide Heterocyclic Chemotype", P50 Meeting, Universität Pittsburgh, Dezember **2008**.
- "An Efficient and Versatile Approach for the Immobilization of Carbene Precursors", Weihnachtskolloquium, Universität Regensburg, Dezember **2007**.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 06.05.1979

Geburtsort: Dresden

Promotion

11/2005 – 02/2010	Doktorarbeit bei Dr. Kirsten Zeitler, Universität Regensburg, Institut für Organische Chemie
06/2006 – 07/2009	Stipendiatin der Deutschen Bundesstiftung Umwelt
10/2008 – 12/2008	wissenschaftlicher Austausch bei Prof. Peter Wipf, Universität Pittsburgh, USA

Studium

10/2005	Abschluss: Diplom Chemikerin
10/2003 – 10/2005	Vertiefungsstudium Medizinische Chemie, Universität Regensburg Diplomarbeit bei Dr. Kirsten Zeitler: „Entwicklung bifunktioneller, chiraler Heterazolium-Katalysatoren und ihre Anwendung in Umpolungsreaktionen“
10/2000 – 09/2003	Grundstudium der Chemie, Technische Universität Dresden

Berufsausbildung und Schule

09/1997 – 01/2000	Ausbildung zur Chemielaborantin, Hoechst AG/Provadis GmbH, Frankfurt am Main
09/1992 – 08/1997	Abitur, Ferdinand Sauerbruch Gymnasium Großröhrsdorf

Danksagung

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Dr. Kirsten Zeitler für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, die hilfreichen fachlichen Diskussionen und die stete Unterstützung.

Desweiteren gilt mein Dank Prof. Oliver Reiser für die finanzielle Unterstützung zu Beginn der Arbeit und die Diskussionen im Arbeitskreisseminar.

Außerdem danke ich Prof. Peter Wipf für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und das mir entgegengebrachte Vertrauen für die Zusammenarbeit in einem seiner Forschungsprojekte. Seinen Mitarbeitern danke ich für die freundliche Atmosphäre und die stetige Hilfsbereitschaft.

Besonders bedanke ich mich bei meinen Arbeitskreiskollegen Christopher Rose, Clément Padie, Matthias Neumann, Johannes Franz und Bettina Quade für die sehr gute Atmosphäre und Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Arbeitskreises Reiser für die Hilfsbereitschaft bei Fragen und Problem jeglicher Art. Dabei geht ein herzlicher Dank an Markus Hager für die sehr gute Einführung am HPLC.

Dem Team um Dr. Thomas Burgemeister möchte ich für die Aufnahme der NMR-Spektren und die stete Diskussionsbereitschaft danken. Markus Schmid danke ich herzlich für die detaillierten Messungen an den recycelten Katalysatoren.

Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeitern der Massenspektrometrie für die Aufnahme der Spektren, sowie Dr. Rudi Vasold für die HPLC-Messungen.

Der Deutschen Bundesstiftung Umwelt gilt mein Dank für die dreijährige finanzielle Unterstützung während meiner Doktorarbeit, sowie dem Freistaat Bayern für ein dreimonatiges Promotionsabschlusstipendium.

Meinen ehemaligen Laborkollegen Anke Nautsch und Torsten Titzmann danke ich besonders für die vielen praktischen Tipps, die mir so manches Praktikum erleichtert haben.

Besonders bedanke ich mich bei meiner Familie, die mir Studium und Promotion nicht nur finanziell ermöglichte, sondern die mir stets Rückhalt gab und immer an mich geglaubt hat.