

Entwicklung von Carben-katalysierten asymmetrischen intermolekularen Stetter-Reaktionen und direkt gekreuzter intermolekularer Benzoin-Reaktionen

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der
Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Diplom-Chemiker

Alexander Henseler

aus Bonn

Berichter:

Prof. Dr. Dieter Enders

Prof. Dr. Carsten Bolm

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2010

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

AACHENER BEITRÄGE ZUR CHEMIE

(Aachener Beiträge zur Chemie ; Bd. 94)
Zugl.: Aachen, Techn. Hochsch., Diss., 2010

Alexander Henseler

Entwicklung von Carben-katalysierten asymmetrischen intermolekularen Stetter-Reaktionen und
direkt gekreuzter intermolekularer Benzoin-Reaktionen

ISBN: 3-86130-615-8

1. Auflage 2010

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Da-
ten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung ist ohne die
Zustimmung des Herausgebers außerhalb der engen Grenzen des Urhebergesetzes unzulässig und
strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die
Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vertrieb:

1. Auflage 2010
© Verlagsgruppe Mainz GmbH Aachen
Süsterfeldstr. 83, 52072 Aachen
Tel. 0241/87 34 34
Fax 0241/875577
www.Verlag-Mainz.de

Herstellung:

Druck und Verlagshaus Mainz GmbH Aachen
Süsterfeldstraße 83
52072 Aachen
Tel. 0241/873434
Fax 0241/875577
www.DruckereiMainz.de
www.Druckservice-Aachen.de

Satz: nach Druckvorlage des Autors
Umschlaggestaltung: Druckerei Mainz

printed in Germany
D 82 (Diss. RWTH Aachen University, 2010)

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. D. Enders am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen in der Zeit von August 2006 bis November 2009 angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht oder befinden sich im Druck:

“Organocatalysis by N-Heterocyclic Carbenes“

D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.

“Asymmetric Intermolecular Stetter Reactions Catalyzed by a Novel Triazolium Derived N-Heterocyclic Carbene“

D. Enders, J. W. Han, A. Henseler, *Chem. Commun.* **2008**, 3989-3991.

“A Direct Intermolecular Cross-Benzoin Type Reaction: N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Coupling of Aromatic Aldehydes with Trifluoromethyl Ketones“

D. Enders, A. Henseler, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1749-1752.

“N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Nucleophilic Acylation of Trifluoromethyl Ketimines“

D. Enders, A. Henseler, S. Lowins, *Synthesis* **2009**, 4125-4128.

Herrn Prof. Dr. D. Enders danke ich ganz herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit, die gewährten Freiheiten in der Forschung sowie die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. C. Bolm danke ich für die Übernahme des Korreferats.

“Inmitten der Schwierigkeiten liegt die Möglichkeit.“

Albert Einstein

Für meine Eltern und Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Asymmetrische Organokatalyse	1
1.1.1	Allgemeine Einführung	1
1.1.2	Prinzipien der Organokatalyse	3
1.2	Enantioselektive Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen	4
1.2.1	Allgemeine Einführung – Neue mechanistische Erkenntnisse	4
1.2.2	Chirale Lewis-Basenkatalyse	7
1.2.3	Chirale Brønsted-Säure-Co-Katalyse	8
1.3	Organokatalytische enantioselektive Cyanierung von Carbonylverbindungen .	10
1.4	Nucleophile Carbene in der Organokatalyse	12
1.4.1	Allgemeine Einführung – Stabile Carbene	12
1.4.2	Enzyme als Archetypen	14
1.5	Die Benzoin-Reaktion	16
1.5.1	Der Breslow Mechanismus	16
1.5.2	Asymmetrische intermolekulare Benzoin-Reaktionen	18
1.5.3	Gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktionen	22
1.5.4	Gekreuzte intermolekulare <i>aza</i> -Benzoin-Reaktionen	27
1.6	Die Stetter-Reaktion	31
1.6.1	Intermolekulare Stetter-Reaktionen	31
1.6.2	Asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktionen	32
1.7	NHC-katalysierte Cyanierung von Carbonylverbindungen	34
1.8	Bifunktionelle NHC-Katalysatoren	37
2	Hauptteil	41

2.1	NHC-katalysierte asymmetrische Cyanierung von Aldehyden	41
2.1.1	Aufgabenstellung	41
2.1.2	Versuche zur NHC-katalysierten asymmetrische Cyanierung von Aldehyden	41
2.2	NHC-katalysierte <i>aza</i> -MBH-Reaktionen	45
2.2.1	Aufgabenstellung	45
2.2.2	Versuche zur Entwicklung einer NHC-katalysierten <i>aza</i> -MBH-Reaktion	46
2.3	NHC-katalysierte asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktion	51
2.3.1	Aufgabenstellung	51
2.3.2	Entwicklung einer NHC-katalysierten asymmetrischen intermolekularen Stetter-Reaktion	51
2.4	NHC-katalysierte gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktionen	61
2.4.1	Aufgabenstellung	61
2.4.2	Entwicklung einer NHC-katalysierten gekreuzten intermolekularen Benzoin-Reaktion	61
2.5	Entwicklung neuartiger chiraler bifunktioneller NHC-Katalysatoren	73
2.5.1	Aufgabenstellung	73
2.5.2	Synthese chiraler bifunktioneller NHC-Katalysatoren	74
3	Zusammenfassung und Ausblick	81
3.1	Versuche zur NHC-katalysierten asymmetrischen Cyanierung von Aldehyden	81
3.1.1	Zusammenfassung	81
3.1.2	Ausblick	81
3.2	Versuche zur Entwicklung einer NHC-katalysierten <i>aza</i> -MBH-Reaktion . . .	83
3.2.1	Zusammenfassung	83
3.2.2	Ausblick	83
3.3	Entwicklung einer NHC-katalysierte asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktion	85
3.3.1	Zusammenfassung	85
3.4	Entwicklung einer NHC-katalysierten gekreuzten intermolekularen Benzoin-Reaktion	86
3.4.1	Zusammenfassung	86

3.4.2	Ausblick	87
3.5	Synthese chiraler bifunktioneller NHC-Katalysatoren	88
3.5.1	Zusammenfassung	88
3.5.2	Ausblick	88
4	Experimenteller Teil	91
4.1	Anmerkungen zum präparativen Arbeiten und zur Analytik	91
4.1.1	Arbeiten unter Schutzgas	91
4.1.2	Verwendete Kältemischungen	91
4.1.3	Reaktionskontrolle	91
4.1.4	Produktreinigung	92
4.1.5	Verwendete Lösungsmittel	92
4.1.6	Chemikalien	93
4.1.7	Geräte	94
4.1.8	Anmerkungen zu den analytischen Daten	95
4.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	96
4.3	Spezielle Arbeitsvorschriften	100
4.4	Substanzen	104
4.4.1	Synthese von 2-Hydroxy-2-arylacetonitrilen	104
4.4.2	Synthese von <i>N</i> -Tosyl- β -aminoketonen	106
4.4.3	Enantioselektive Synthese von 1,4-Diketonen	108
4.4.4	Synthese von 2-Cyano-1,4-Diketonen	116
4.4.5	Synthese von α -Hydroxy- α -trifluormethylketonen	117
4.4.6	Synthese von α -Amino- α -trifluormethylketonen	137
4.4.7	Synthese von <i>N</i> -Aryl- α -trifluormethylketimininen	150
4.4.8	Synthese bifunktioneller Triazoliumsalze	155
4.4.9	Versuche zur enantioselektiven Synthese von 2-Hydroxy-1,2-diphenyl-ethanon.	163
	Abkürzungsverzeichnis	165
	Literaturverzeichnis	167

Danksagung	177
Curriculum Vitae	181

1 Einleitung

1.1 Asymmetrische Organokatalyse

1.1.1 Allgemeine Einführung

Enzyme sind hocheffiziente und stereoselektive Biokatalysatoren, weshalb sich Chemiker seit Langem bemühen, ihre exzellenten Eigenschaften mittels niedermolekularer, synthetischer Analoga nachzuahmen. Obwohl etwa die Hälfte aller Enzyme in Abwesenheit eines Metalls an ihrem katalytisch aktiven Zentrum arbeitet,^[1] beschränkten sich die in den vergangenen Jahrzehnten von Chemikern entwickelten Katalysekonzepte, bis auf wenige Ausnahmen, fast ausschließlich auf die Verwendung metallhaltiger Katalysatorkomplexe. Eine Reihe hocheffizienter katalytischer Synthesemethoden wurden diesbezüglich entwickelt, wobei als Highlights an dieser Stelle lediglich die 2001 mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Metall-katalysierten asymmetrischen Redox-Reaktionen von Knowles^[2], Noyori^[3] und Sharpless^[4] angemerkt werden sollen.

Dennoch ist die Anwendbarkeit der Metallkatalyse gerade in der industriellen, pharmazeutischen Synthese nicht immer unproblematisch.^[5] So sind zum Beispiel Metallspuren des Katalysators, welche in pharmazeutischen Produkten zurückbleiben können, wegen ihrer potentiellen Toxizität nur in minimalen Konzentrationen zugelassen, was teilweise aufwendige Reinigungsschritte der erhaltenen Produkte nach sich zieht. Außerdem sind die Kosten von Übergangsmetallkatalysatoren oft hoch und eine Fixierung auf Trägermaterialien nicht immer einfach. Aus diesen Gründen werden vor allem homogene Metallkatalysatoren trotz ihrer Effizienz, ihrem großen präparativen Nutzen und ihrer hoch diversen chemischen Reaktivität eher selten in pharmazeutisch-industriellen Synthesen eingesetzt.

Ungeachtet dieser Limitationen beschränkten sich wissenschaftliche Beiträge zur asymmetrischen Katalyse bis in die späten 90er lediglich auf zwei Teilgebiete, namentlich der Metall-

und der Biokatalyse. Aufbauend auf Pionierarbeiten der Arbeitsgruppen um List, Jacobsen, Jørgensen, MacMillan und Shi bedurfte es jedoch einer Erweiterung dieses Feldes als in den folgenden Jahren immer mehr asymmetrische, katalytische Transformationen entwickelt wurden, welche sich keiner der beiden zuvor bekannten Teilgebiete zuordnen ließen.^[1,5–12] Der Begriff Organokatalyse wurde definiert, bei der es sich um die Katalyse chemischer Reaktionen mittels substöchiometrischer Mengen kleiner, organischer Moleküle (*small molecules*), die typischerweise ohne Metall als Bestandteil ihres katalytischen Wirkungsprinzips auskommen, handelt.^[13]

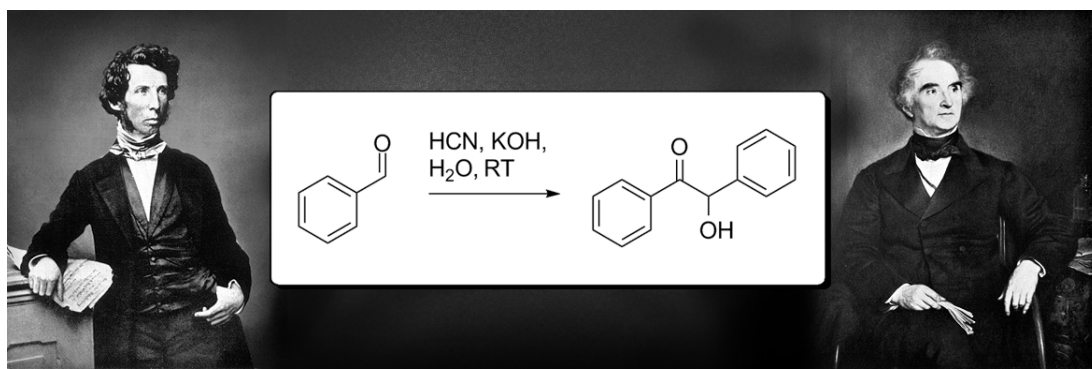


ABBILDUNG 1 Erstes Beispiel einer organokatalytischen Reaktion von Wöhler und Liebig.

Die asymmetrische Organokatalyse besitzt dabei einige signifikanten Vorteile gegenüber der konventionellen Metall- und Biokatalyse. Im Gegensatz zu Enzymen sind die meisten Organokatalysatoren wesentlich robuster, besitzen eine größere Substrattoleranz und sind häufig in beiden enantiomeren Formen zugänglich. Ein Großteil der verwendeten Katalysatoren besitzt seinen synthetischen Ursprung in einfach zugänglichen Naturstoffen (bspw. Aminosäuren, China-Alkaloide, Zucker) was sie in ihrer Darstellung wesentlich kostengünstiger im Vergleich zu ihren metallhaltigen Analoga macht. Darüberhinaus ist eines der überzeugendsten Argumente, dass sich diese Katalysatoren mit einem weitaus geringeren präparativen Aufwand handhaben lassen und meist unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit sind. Das Konzept der Verwendung metallfreier, rein organischer Katalysatoren ist allerdings keineswegs ein Novum und es gehen, historisch gesehen, die Ursprünge der Organokatalyse einher mit den Anfängen der Organischen Chemie. Bereits 1832 berichteten Wöhler und von Liebig in ihrer historischen Veröffentlichung über das Radikal der Benzoessäure, von der

Synthese des Benzoin durch die Behandlung des Öls der bitteren Mandel mit kaustischem Kali (Abbildung 1).^[14] Diese Beobachtung lässt sich auf die in dem Bittermandelöl gelöste Blausäure und einer daraus eingeleiteten Cyanid-katalysierten Benzoin Kondensation zurückführen.

1.1.2 Prinzipien der Organokatalyse

Aufgrund der vielfältigen Einsatzmöglichkeiten asymmetrischer Organokatalysatoren erweist es sich als nützlich, diese mechanistisch zu klassifizieren. Hierbei lässt sich das Gebiet prinzipiell in vier Bereiche und deren Kombinationen unterteilen. Diese sind (i) Lewis-Basen- und (ii) Lewis-Säurenkatalyse sowie (iii) Brønsted-Basen- und (iv) Brønsted-Säurenkatalyse.

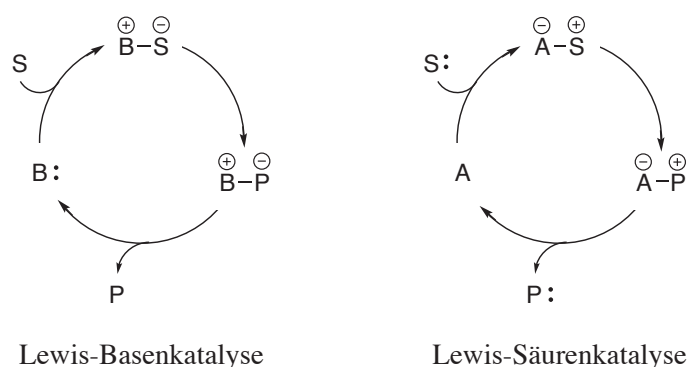


ABBILDUNG 2 Prinzipien der Organokatalyse: kovalente-Katalyse.

Die Lewis-Basen/Säurenkatalyse wird durch einen nucleophilen/elektrophilen Angriff einer chiralen Lewis-Base/Säure an ein prochirales Substrat eingeleitet (Abbildung 2). Das resultierende aktivierte, zwitterionische Intermediat geht im darauf folgenden Schritt die gewünschte stereoselektive Transformation ein. Anschließend wird der Katalysator eliminiert und steht für einen weiteren Zyklus zur Verfügung.

Bei der Brønsted-Basen/Säurenkatalyse handelt es sich um eine Lewis-Basen/Säurenkatalyse um eine nicht-kovalente Katalyse Art (Abbildung 3). Hierbei wird das prochirale Substrat durch eine Deprotonierung/Protonierung einer chiralen Brønsted-Base/Säure aktiviert. Das daraus resultierende chirale Ionenpaar wird in dem darauf folgenden Schritt stereo-

selektiv umgesetzt. Eine abschließende Protonierung/Deprotonierung des Produkts schließt den Zyklus und regeneriert den Katalysator.

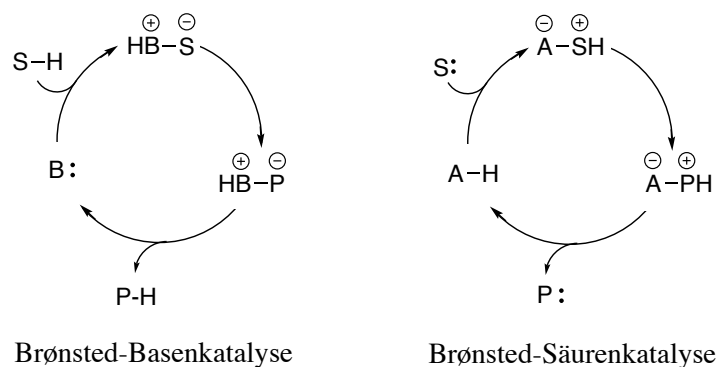
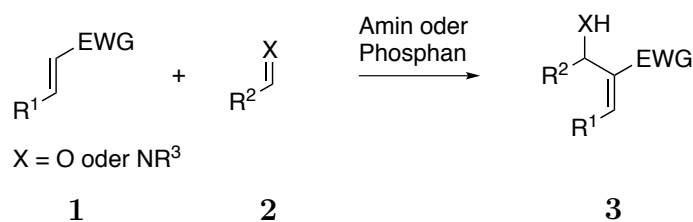


ABBILDUNG 3 Prinzipien der Organokatalyse: nicht-kovalente Katalyse.

1.2 Enantioselektive Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen

1.2.1 Allgemeine Einführung – Neue mechanistische Erkenntnisse

Bei der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (MBH-Reaktion) und ihrer *aza*-Variante handelt es sich im allgemeinen um eine Kondensation eines elektronenarmen Alkens mit einem Aldehyd oder einem geeignet aktivierten Imin (Schema 1).



SCHEMA 1 Allgemeines Reaktionsschema der MBH-Reaktion.

Diese Reaktion wird durch Anwesenheit eines tertiärenamins oder Phosphans und in einigen Fällen auch in Gegenwart eines Co-Katalysators auf Brønsted-Säure-Basis katalysiert. Bei den resultierenden Produkten dieser Transformation handelt es sich um α -Methylen- β -

hydroxycarbonyl- bzw. α -Methylen- β -aminocarbonylderivate mit drei unterschiedlichen benachbarten funktionellen Gruppen, welche aufgrund ihrer vielfältigen Transformationsmöglichkeiten als wichtige chirale Bausteine in der Synthese von Naturstoffen oder pharmazeutisch relevanter Verbindungen anzusehen sind.^[15–17]

Formal gesehen handelt es sich bei dem Mechanismus der MBH-Reaktion um eine Reaktionssequenz aus Michael-Addition, Aldol-Reaktion und β -Eliminierung (Abbildung 4).

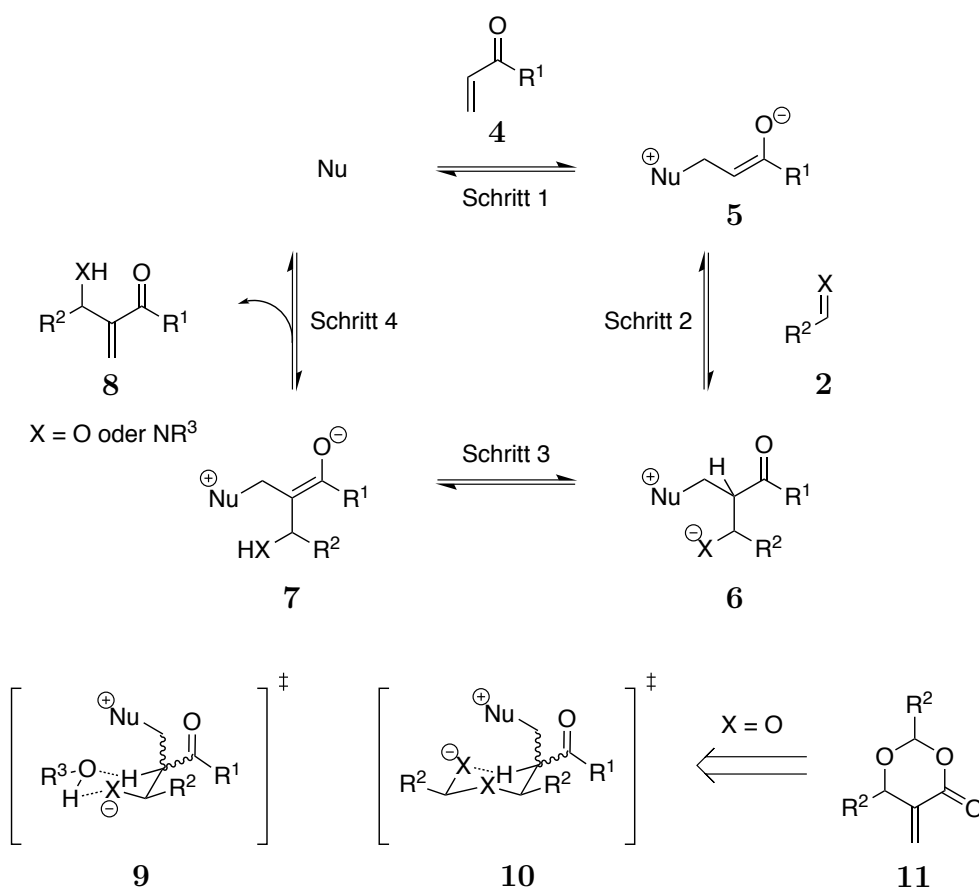


ABBILDUNG 4 Mechanismus der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion.

Im ersten Reaktionsschritt bildet sich eingeleitet durch eine reversible 1,4-Addition des Katalysators (Nu) an den Michael-Akzeptor **4** das Enolat **5** (Schritt 1), welches den Aldehyd oder das Imin **2** unter Bildung des zwitterionischen Intermediates **6** in einer aldolähnlichen Reaktion abfangen kann (Schritt 2). In den darauffolgenden Schritten, beginnend mit einem Protonentransfer vom α -Kohlenstoffatom zum Sauerstoff-/Stickstoffatom des Alkoxids/Amins

(Schritt 3) und gefolgt von einer β -Eliminierung des Katalystors (Schritt 4), entsteht das MBH-Addukt **8**.

Die zwei stereogenen Zentren in Intermediat **6** resultieren aus der in Schritt 2 stattfindenden Aldol-Reaktion. Dieser Reaktionschritt galt lange Zeit als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der MBH-Reaktion. Mechanistische Untersuchungen von den Arbeitsgruppen um Aggarwal^[18] und McQuade^[19,20] bezüglich der MBH-Reaktion und Jacobsen^[21] und Leitner^[22] bezüglich ihrer *aza*-Variante konnten diese Annahme jedoch widerlegen. Die wichtigsten Erkenntnisse sind in den folgenden zwei Punkten zusammengefasst:

- 1) McQuade *et al.* beobachteten bei Messungen des kinetischen Isotopeneffektes (KIE) in einer DABCO-katalysierten Reaktion zwischen Methylacrylat und *p*-Nitrobenzaldehyd unter Verwendung von α -Deuteriomethylacrylat einen primären Isotopeneffekt von $K_H/K_D = 2.2 - 5.2$ in Abhängigkeit des Lösungsmittels.^[20] Jacobsen *et al.* konnten einen vergleichbaren KIE von $K_H/K_D = 3.8$ in einer Reaktion von Methylacrylat bzw. α -Deuteriomethylacrylat mit *N*-(*p*-Nitrobenzolsulfonyl)phenylimin bestimmen.^[21] Diese Befunde sind ein deutlicher Hinweis darauf, dass der Protonentransfer des α -H(D)-Atoms zum Sauerstoff-/Stickstoffatom des Alkoxids/Amins geschwindigkeitsbestimmend ist (Schritt 3). Ein intramolekularer Transfer ist prinzipiell möglich, kann jedoch infolge räumlicher Behinderung nicht sonderlich leicht ablaufen. Zur Erklärung dieses Prozesses wurden deshalb die zwei alternativen Übergangszustände **9** und **10** vorgeschlagen (Schema 4).^[18–20] Es ist bekannt, dass die MBH-Reaktion in protischen Medien beschleunigt abläuft, was für eine Beteiligung von Übergangszustand **9** spricht.^[16] Eine Mitwirkung eines Halbacetals in Übergangszustand **10** in aprotischen Lösungsmitteln korreliert mit der Beobachtung, dass die MBH-Reaktion bezüglich des Aldehyds eine Reaktion zweiter Ordnung ist.^[16] Die häufige Bildung des Dioxanons **11** als Nebenprodukt in der MBH-Reaktion ist ein weiteres Indiz für eine mögliche Existenz des Übergangszustandes **10**.
- 2) Wie bereits erwähnt resultiert das stereogene Zentrum des MBH-Addukts aus der in Schritt 2 stattfindenden Aldol-Reaktion. Durch die Kontrolle der Stereoselektivität in diesem Schritt wäre eine hoch enantioselektive MBH-Reaktion zu erwarten. Dies ist jedoch eine stark vereinfachte Annahme und entspricht keinesfalls der Realität, da selbst diastereoselektive MBH-Reaktionen mit chiralen Aldehyden, Iminen oder

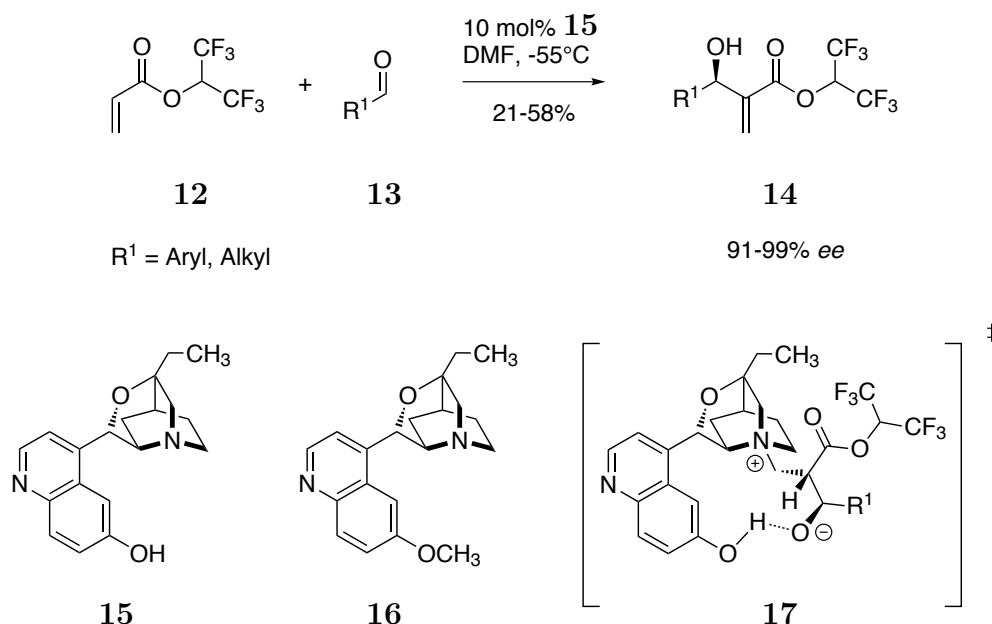
Michael-Akzeptoren nur schwer zu realisieren sind.^[23,24] Aufbauend auf ihren mechanistischen Untersuchungen schlugen Aggarwal *et al.*^[18] sowie Jacobsen *et al.*^[21] vor, dass bei der Entwicklung von chiralen Katalysatoren nicht nur die Enantio- und die Diastereoselektivität der Aldol-Reaktion zu berücksichtigen ist (Schritt 2). Vielmehr müssen Katalysatoren konzipiert werden, die den Protonentransfer in Schritt 3 für eines der vier entstehenden Diastereomere aus Schritt 2 unterstützen. Nur dann könnte die MBH-Reaktion hoch enantioselektiv ablaufen, zumal die vorhergehende Aldol-Reaktion reversibel ist.

1.2.2 Chirale Lewis-Basenkatalyse

Cinchona-Alkaloide und ihre Derivate stellen auf Grund ihrer exzellenten katalytischen Aktivitäten und ihrer vielfältigen Einsatzmöglichkeiten eine wichtige Substanzklasse in der asymmetrischen Katalyse dar. Einige dieser Alkaloide können als bifunktionelle Organokatalysatoren wirken, da sie neben ihrer basischen tertiären Amin-Funktionalität auch eine saure Hydroxygruppe tragen.^[11]

1999 berichteten Hatakeyama *et al.* über die Entwicklung einer hoch enantioselektiven MBH-Reaktion katalysiert durch das Chinidin-Derivat β -Isocupreidin (β -ICD) **15** (Schema 2).^[25] Der Umsatz des reaktiven HFIP-Acrylat **12** mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden **13** lieferte in Gegenwart von 10 mol% des Katalysators **15** die entsprechenden (*R*)-konfigurierten MBH-Addukte **14** in moderaten Ausbeuten (21-58%) und ausgezeichneten Enantioselektivitäten (91-99% *ee*). Hatakeyama *et al.* konnten aufgrund experimenteller Befunde zeigen, dass die Hydroxygruppe des Katalysators **15** einen signifikanten Einfluss auf die Selektivität der Reaktion besitzt. Unter Verwendung des Methoxy-geschützten β -ICD **16** konnte unter gleichen Reaktionsbedingungen der Allylalkohol **14** zwar in gesteigerter Ausbeute (74%), allerdings mit einer deutlich niedrigeren optischen Reinheit (10% *ee*) erhalten werden. Zur Erklärung dieser Beobachtung wurde der Übergangszustand **17** vorgeschlagen (Schema 2). In diesem wird, im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Sauerstoffanion und der phenolischen Hydroxygruppe eines der aus der Aldoreaktion resultierenden *syn*-Diastereomere stabilisiert.

Der von Hatakeyama *et al.* verwendete Katalysator **15** ist in seiner Substratbreite nicht nur auf die MBH-Reaktion zwischen Enonen und Aldehyden limitiert, sondern konnte darüber hinaus auch in einer Reihe von *aza*-MBH-Reaktion mit ähnlichem Erfolg eingesetzt werden.^[26–29]



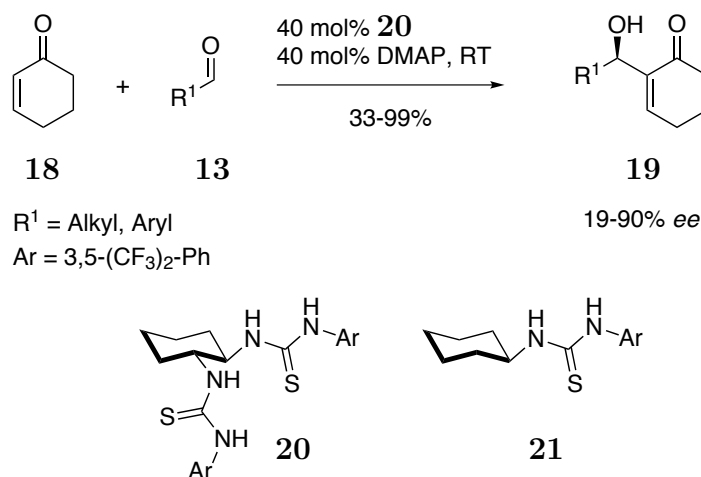
SCHEMA 2 β -ICD vermittelte enantioselective MBH-Reaktion von Hatakeyama *et al.*

1.2.3 Chirale Brønsted-Säure-Co-Katalyse

Bei der MBH-Reaktion handelt es sich im allgemeinen um eine Lewis-Basen (tertiäre Amin oder Phosphan) vermittelte Reaktion. Eine Aktivierung der elektrophilen Komponente dieser Transformation durch eine chirale Brønsted-Säure ist prinzipiell möglich unter der Voraussetzung, dass sich die Lewis-basische und Brønsted-saure Funktionalität von Katalysator und Co-Katalysator nicht gegenseitig durch eine Säure-Base-Löschung inhibieren.

Nagasawa *et al.* entwickelten eine enantioselective DMAP-katalysierte MBH-Reaktion mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden **13** und Cyclohexanon (**18**) unter Verwendung von 40 mol% eines chiralen Thioharnstoff Co-Katalysators auf Cyclohexandiamin Basis **20** (Schema 3).^[30] Die (*R*)-konfigurierten chiralen MBH-Addukte **19** konnten unter Lösungsmittelfreien Bedingungen bei Raumtemperatur in moderaten bis exzellenten Ausbeuten (33-99%) und moderaten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen (19-90% *ee*) erhalten werden. Die Verwendung aromatischer Aldehyde resultierte im allgemeinen in besseren Ausbeuten als der Gebrauch aliphatischer Aldehyde. Letztere zeigten allerdings im Durchschnitt eine höhe-

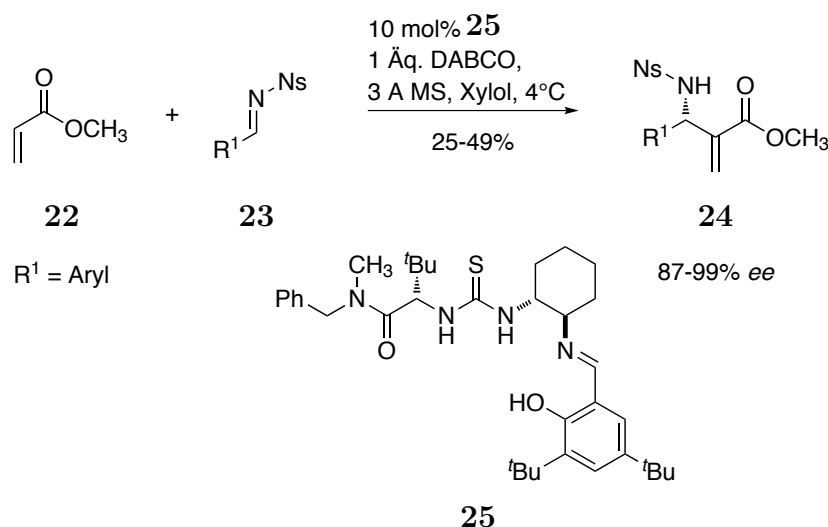
re Selektivität in dieser Transformation. Nagasawa *et al.* postulierten, dass eine beobachtete Geschwindigkeitserhöhung und die erhaltenen Enantioselektivitäten auf eine gleichzeitige Aktivierung von Cyclohexenon (**18**) und Aldehyd **13** beruhen. Experimentell spricht für diese Art von doppelter Aktivierung, dass der Monothioharnstoff **21** als Katalysator in der obigen Transformation unwirksam ist.



SCHEMA 3 DMAP- und Thioharnstoff-katalysierte, enantioselektive MBH-Reaktion von Nagasawa *et al.*

Jacobsen *et al.* entwickelten den Thioharnstoff **25**, welcher sich als ein wirksamer Co-Katalysator auf Brønsted-Säure-Basis für die DABCO-vermittelte *aza*-MBH-Reaktion von *N*-(*p*-Nitro-benzolsulfonyl)imin **23** mit Methylacrylat (**22**) herausstellte (Schema 4).^[21] Eine Verwendung der *N*-Nosylgruppe war für diese Art von Transformation essenziell, da mit anderen *N*-Schutzgruppen wie z.B. *N*-Boc, *N*-Tosyl und *N*-Phosphonyl das MBH-Addukt mit nur schlechten Enantioselektivitäten gebildet wurde. Unter den besten Reaktionsbedingungen (10 mol% **25**, 1 Äq. DABCO, 3-Å-MS, Xylol, 4°C) konnte das *aza*-MBH-Addukt **24** unabhängig von den elektronischen Eigenschaften der R¹-Gruppe mit mehr als 87% *ee* gebildet werden, allerdings mit durchgehend moderaten Ausbeuten (25-49%).

Abschließend zu diesem Kapitel soll erwähnt werden, dass kürzlich entscheidende Fortschritte auf dem Gebiet der NHC-katalysierten *aza*-MBH-Reaktion von der Arbeitsgruppe um Ye gemacht wurden.^[31,32] Zum besseren Verständnis werden diese Beiträge in Kapitel 2.2.2 im Zusammenhang mit den eigenen Arbeiten zu diesem Thema diskutiert.



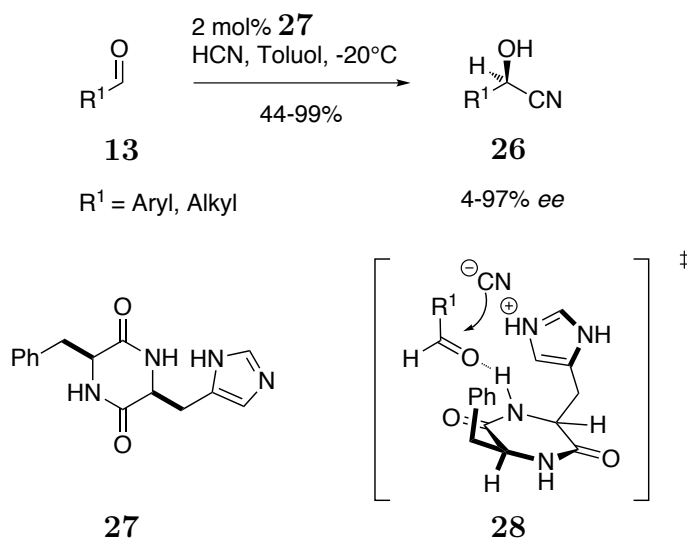
SCHEMA 4 Enantioselektive *aza*-MBH-Reaktion von Jacobsen *et al.*

1.3 Organokatalytische enantioselektive Cyanierung von Carbonylverbindungen

Die Cyanierung von Aldehyden, Ketonen und Iminen, letztere besser bekannt als Strecker-Reaktion, bietet einen schnellen und einfachen Zugang zu α -Hydroxy- bzw. α -Aminonitrilen. Aufgrund der vielseitigen Transformationsmöglichkeiten dieser Verbindungen ist ihre Bedeutung als chirale Bausteine in der organischen Synthese von Naturstoffen und pharmazeutisch wichtiger Substanzen unumstritten und wurde bereits umfangreich dokumentiert.^[11,33–35] Dabei beruht die Mehrheit der entwickelten Synthesestrategien auf der Verwendung von Trimethylsilylcyanid (TMSCN) als Cyanid-Quelle, da es im allgemeinen eine sicherere Alternative in seiner Handhabbarkeit zu HCN darstellt.^[36]

Organokatalytische Cyanosilylierungen können effektiv durch eine Reihe von Lewis-Basen vermittelt werden. In einer umfassenden Studie diesbezüglich berichteten Denmark *et al.* über die organokatalytische Aktivität von Phosphinen ($n\text{-Bu}_3\text{P}$), Aminen (Et_3N , DMAP, *N*-Methylimidazol), Hexamethylphosphorsäureamid (HMPA), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Pyridin-*N*-oxiden und Triphenylphosphinoxiden in der Cyanierung von Aldehyden mit TMSCN.^[36] Neben den oben erwähnten Lewis-Basen stellen *N*-heterozyklische Carbene (NHC) ebenfalls eine kompetente Katalysatorenklasse für die Cya-

nosilylierung von Carbonylverbindungen dar, was in Kapitel 1.7 genauer diskutiert wird. Einer der frühen Beiträge auf dem Gebiet der organokatalytischen, enantioselektiven Cyanierung von Aldehyden wurde von der Arbeitsgruppe um Inoue entwickelt.^[37] Diese entdeckten Diketopiperazine, im speziellen Cyclo(-L-phenylalanin-L-histidin) **27** als einen geeigneten Katalysator für die stereoselektive Hydrocyanierung von Aldehyden (Schema 5). Die besten Enantioselektivitäten konnten bei dieser Transformation für elektronenreiche, aromatische Aldehyde erzielt werden (78-97% *ee*).

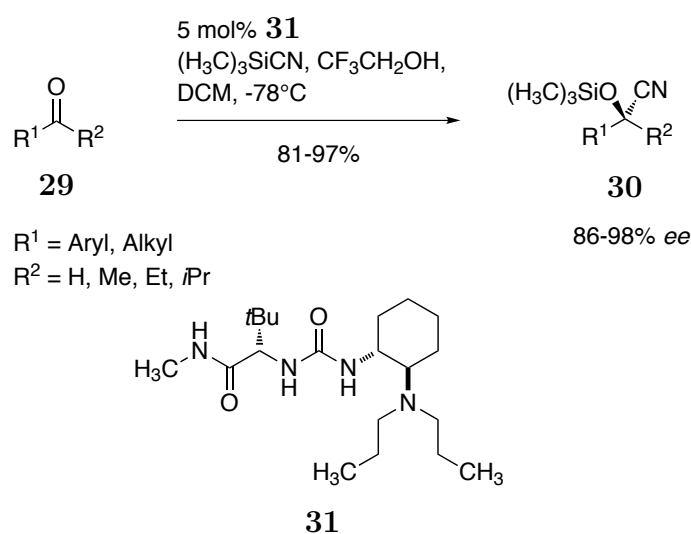


SCHEMA 5 Organokatalytische enantioselektive Cyanierung von Aldehyden.

Trotz der Einfachheit des Katalysators ist der Mechanismus dieser Transformation größtenteils unbekannt. Eine Vielzahl von Faktoren verkomplizierte mechanistische Studien zu dieser Reaktion, inklusive der Beobachtung, dass der gewählte Syntheseweg des Katalysators Einfluss auf dessen Stereoselektivität hat und die stattfindende Hydrocyanierung einen autokatalytischen Charakter besitzt.^[38–40] Als gesichert hingegen gilt, dass die Reaktion zweiter Ordnung bezüglich des Katalysators ist und die Aktivierung der Aldehyd Komponente höchstwahrscheinlich über Wasserstoffbrückenbindungen in dem dargestellten Übergangszustand **28** abläuft.^[11]

Die Arbeitsgruppe um Jacobsen *et al.* identifizierte den bifunktionellen Thioharnstoff **31** auf Cyclohexandiamin Basis als einen effektiven Katalysator für die asymmetrische Cyano-silylierung von Ketonen.^[41] Unter den optimierten Reaktionsbedingungen, 5 mol% **31** und

1 Äq. $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ in DCM bei -78°C , konnte eine Vielzahl aromatischer und heteroaromatischer sowie α,β -ungesättigter Ketone in durchgehend sehr guten Ausbeuten (81-97%) und exzellenten Enantioselektivitäten (86-98% *ee*) zu ihren 1,2-Addukten **30** umgesetzt werden (Schema 6). Obwohl die Reaktionsbedingungen für die Cyanosilylierung von Ketonen optimiert wurden, konnten unter selbigen interessanterweise auch Aldehyde mit ähnlich guten Ergebnissen umgesetzt werden.



SCHEMA 6 Organokatalytische, enantioselektive Cyanosilylierung von Aldehyden und Ketonen.

1.4 Nucleophile Carbene in der Organokatalyse

1.4.1 Allgemeine Einführung – Stabile Carbene

Aufgrund ihrer ausgeprägten, intrinsischen Reaktivität wurden Carbene lange Zeit als kurzlebige, nicht isolierbare reaktive Zwischenstufen angesehen.^[42–45] In den letzten beiden Jahrzehnten änderte sich diese Ansicht jedoch maßgeblich mit der Entdeckung heteroatomstabilisierter Singulett-Carbene, welche bei Raumtemperatur gelagert und wie herkömmliche Reagenzien genutzt werden können.

Erste Berichte über die Existenz von Carbenen gehen auf die Pionierarbeiten von Buchner *et al.*^[46] und Staudinger *et al.*^[47] aus dem späten 19ten bzw. frühen 20ten Jahrhundert

zurück. Die Arbeitsgruppe um Wanzlick beschäftigte sich um 1960 intensiv mit den Eigenschaften und der Chemie nucleophiler Carbene, schaffte es aber lediglich ihre elektronenreichen Dimere zu isolieren.^[48,49] Anfang der 90er Jahre gelang es Bertrand *et al.* und Arduengo *et al.* erstmals nucleophile Carbene zu synthetisieren, welche sich als stabil genug erwiesen um isoliert und charakterisiert werden zu können (Abbildung 5).^[50–53]

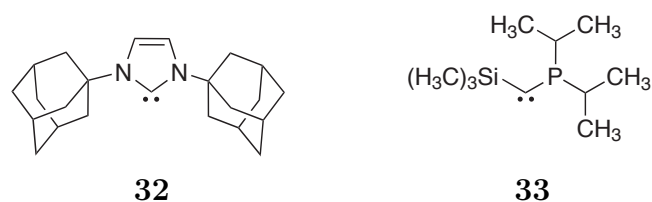
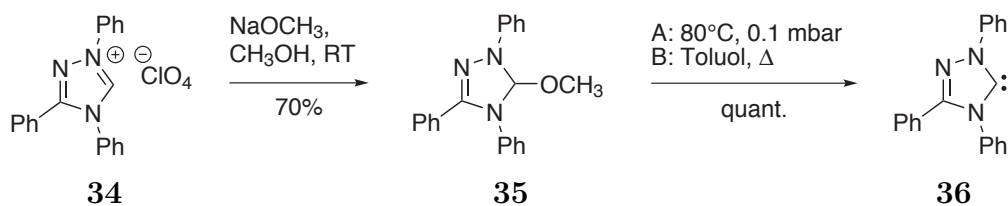


ABBILDUNG 5 Stabile Carbene von Arduengo *et al.* **32** und Bertrand *et al.* **33**.

Interessanterweise gelang es Arduengo *et al.* in darauffolgenden Arbeiten auch Carbene mit weniger sterisch anspruchsvollen Substituenten darzustellen, welche von der Struktur her identisch mit den Monomer-Formen der von Wanzlick *et al.* beschriebenen Olefine waren. Der allgemeine Fortschritt der Labor- und Synthesetechnik war letztlich ausschlaggebend für die erfolgreiche Isolierung dieser Carbene.



SCHEMA 7 Synthese des stabilen Carbens **36** nach Enders *et al.*

1995 berichtete die Arbeitsgruppe um Enders in Zusammenarbeit mit der BASF AG über die Synthese eines Carbens auf Triazolin-5-yliden-Basis **36**.^[54] Das kristalline Carben **36** konnte in zwei Stufen, durch Addition von Natriummethanolat an das Triazoliumsalz **34** und einer darauffolgenden α-Eliminierung von Methanol, in guten Ausbeuten dargestellt werden (Schema 7). In Abwesenheit von Luft und Feuchtigkeit zeigte sich die Verbindung **36** als außergewöhnlich stabil und erwies sich als exzellenter Katalysator in der Transformation

von Formaldehyd in Glykolaldehyd.^[55] Nur geringe Katalysatorbeladungen von 1.25 mol% wurden in dieser Reaktion benötigt, wodurch gezeigt werden konnte, dass Triazolium-basierte Katalysatoren, in dieser Art von Transformation, wesentlich aktiver als ihre Thiazolium- und Imidazolium-Analoga sind.

Aufbauend auf diesen herausragenden Beiträgen wurden in den folgenden Jahren weitere neuartige Carbenstrukturen und innovative Anwendungen für die Organo- und Organometall-Katalyse entwickelt, weshalb NHCs heutzutage unumstritten zu einer der bedeutendsten Liganden- und Katalysatoren-Klasse in der organischen Synthese zählen.^[56–62]

1.4.2 Enzyme als Archetypen

Transketolasen sind von dem Cofaktor Thiaminpyrophosphat (TPP) (**37**) abhängige Enzyme, welche den Transfer eines C2-Bausteins ausgehend von einem Ketose-Phosphat Donor zu einem Aldose-Phosphat Akzeptor katalysieren. Sie kommen in der Natur unter anderem im Calvin-Zyklus, der Biosynthese von Kohlenhydraten in Pflanzen und dem Phosphat-Pentose Stoffwechselweg in Säugetieren zum Einsatz.^[63]

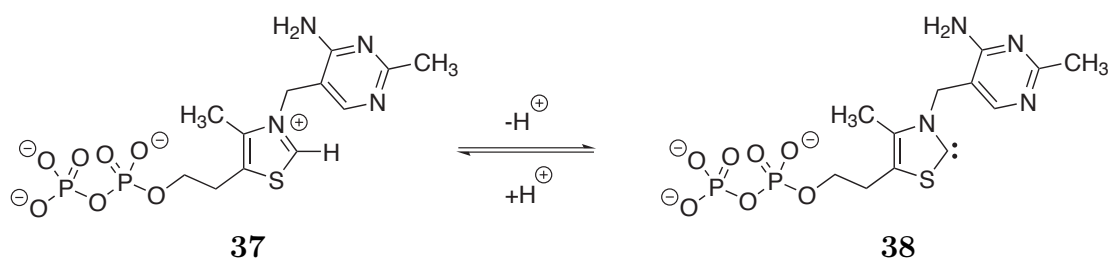


ABBILDUNG 6 Cofaktor Thiaminpyrophosphat.

Bei der aktiven Spezies des für diese Prozesse essenziellen TPP handelt es sich um ein nucleophiles Carben^[64] **38** welches mechanistisch betrachtet einen Ketose-Phosphat Donor **39** durch eine 1,2-Additions/Umprotonierungs/Eliminierungs Sequenz in einen Aktivlaldehyd (Acylanion-Äquivalent) **41** umwandelt (Abbildung 7). Im darauffolgenden Katalyseschritt findet eine 1,2-Addition des Acylanion-Äquivalentes **41** an die Aldehydfunktion eines Aldose-Phosphat Akzeptors **13'** statt, wodurch das tetraedrische Intermediat **42** entsteht. Eingeleitet durch einen Protonentransfer, gefolgt von der Eliminierung des Cofaktors **38** wird der katalytische Zyklus geschlossen und das Additionsprodukt **43** erhalten.

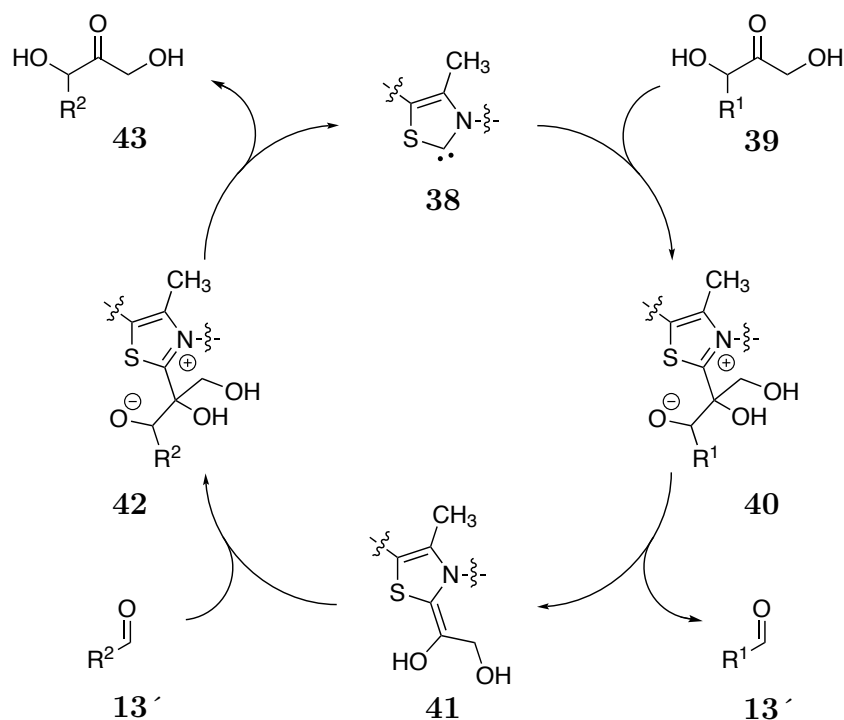


ABBILDUNG 7 Vereinfachter Katalysezyklus einer Transketolase-Reaktion.

Bemerkenswert bei dieser Reaktion ist, dass die natürliche Reaktivität der Carbonylfunktion des Ketose-Phosphat Donors **39** durch die Bildung eines Aktivvaldehyds **41** umgekehrt wird. Dieser Prozess wurde in dem umfassenden Konzept Methoden der Reaktivitätsumpolung von Seebach *et al.* als eine d^1 -Umpolung kategorisiert.^[65] Der Arbeitsgruppe um Schneider gelang es 1993 ein TPP-abhängiges Transketolase-Enzym aus *Saccharomyces cerevisiae* (Bäckerhefe) zu isolieren und dessen Kristallstruktur zu bestimmen.^[66] In Abbildung 8 ist zu erkennen, dass der TPP-Cofaktor in einem schmalen Kanal im Herzen des Enzyms eingelassen ist. Aufgrund der komplexen und sterisch anspruchsvollen Umgebung ist es nicht weiter verwunderlich, dass Reaktionen an diesem katalytisch aktiven Zentrum mit einer bemerkenswerten Stereoselektivität ablaufen. Das Ziel organischer Chemiker ist es seit langem diese Prozesse durch die Entwicklung kleiner und effizienter organischer Katalysatoren nachzuahmen, ohne auf die strukturelle Komplexität eines Enzyms angewiesen zu sein.

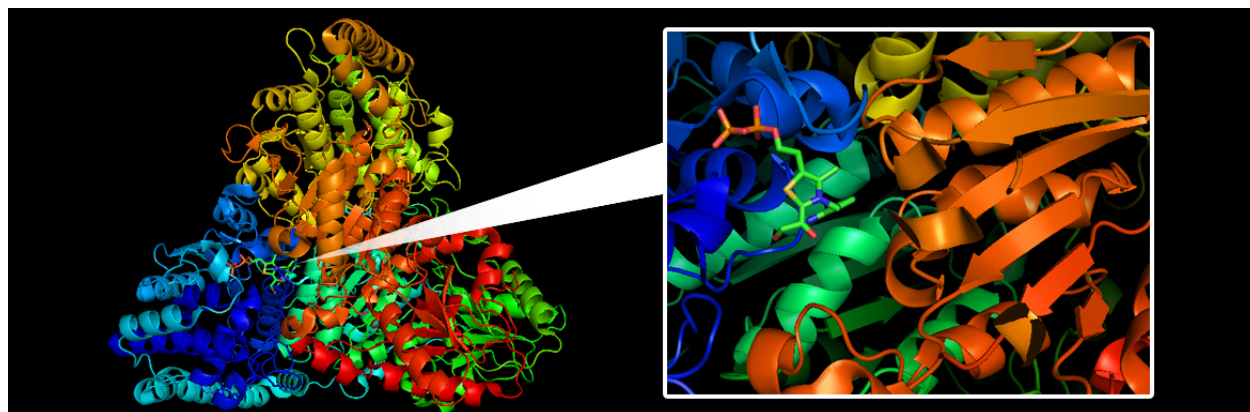


ABBILDUNG 8 Von Schneider *et al.* bestimmte Struktur der Transketolase aus *Saccharomyces cerevisiae*.

1.5 Die Benzoin-Reaktion

1.5.1 Der Breslow Mechanismus

Unter der Benzoin-Reaktion versteht man im allgemeinen die Cyanid- bzw. NHC-katalysierte Kopplung zweier Aldehyde zu ihren entsprechenden α -Hydroxyketonen. Die Anfänge dieser bedeutenden Reaktion gehen auf Wöhler und von Liebig zurück die bereits 1832 erkannten, dass die im Öl der bitteren Mandel enthaltene Blausäure in Kombination mit einer wässrigen Kaliumhydroxyd-Lösung für die Transformation von Benzaldehyd zu Benzoin verantwortlich ist.^[14] 1943 entdeckte die Arbeitsgruppe um Ugai, das neben Cyanid-Ionen Thiazoliumsalze eine vergleichbare Aktivität als Katalysatoren in der Benzoin-Reaktion besitzen.^[67] Aufbauend auf den Grundlagen dieser und späterer Arbeiten von Mizuhara *et al.*^[64], welche sich mit der katalytischen Aktivität des in der Natur vorkommenden Thiamins (Vitamin B1) beschäftigten, entwickelten Breslow *et al.* 1958 einen Mechanismus für die Thiazolium-katalysierte Variante der Benzoin-Reaktion (Abbildung 9).^[68] In dem von Breslow *et al.* postulierten Katalysezyklus wird das Thiazoliumsalz *in situ* an der 2-Position deprotoniert woraus die eigentliche katalytisch aktive Spezies, das Thiazol-2-yliden **45**, resultiert. Letzteres greift nucleophil ein Aldehyd-Molekül **13** an, wodurch das tetraedrische Intermediat **46** entsteht. In dem darauffolgenden Schritt tautomerisiert dieses zu dem resonanzstabilisierten Enaminol **47**, welches heute auch als Breslow Intermediat bekannt ist. Dieses nucleophile Acylanion-

Äquivalent reagiert mit einem weiteren Aldehyd-Molekül **13** zu dem zwitterionischen Intermediat **48**. Eingeleitet durch einen Protonentransfer wird der Katalysator **45** eliminiert, welches zur Bildung des α -Hydroxy-Keton **44** führt.

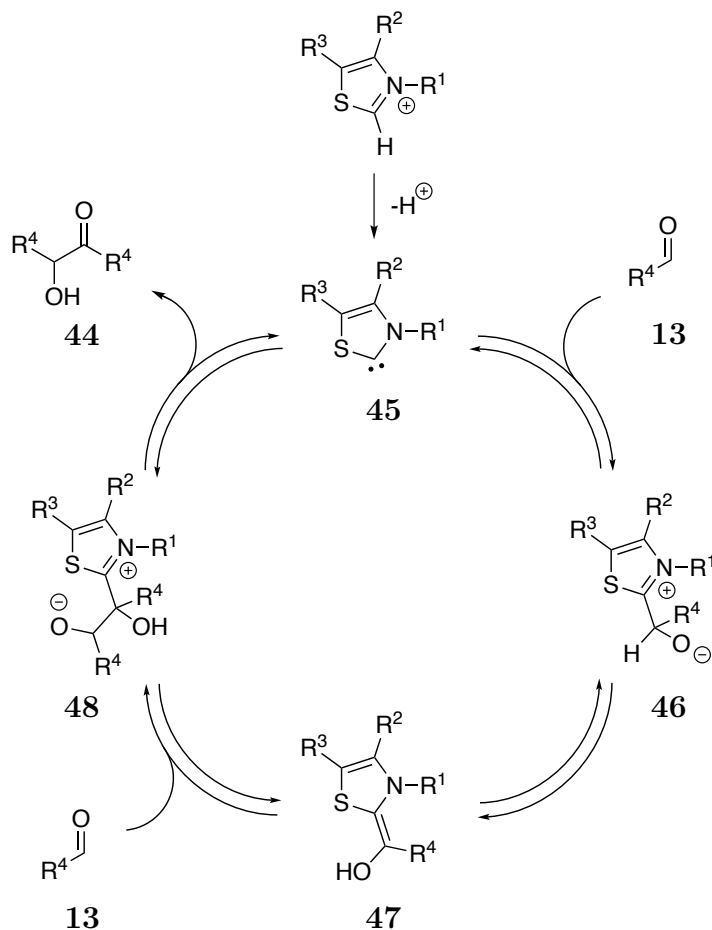


ABBILDUNG 9 Katalysezyklus der Benzoin-Reaktion nach Breslow *et al.*

Lemal *et al.* postulierten einen alternativen Mechanismus für die Thiazolium-katalysierte Benzoin-Reaktion.^[69] Aufbauend auf der von Wanzlick *et al.* beobachteten Dimerisierung von Carbenen wurde vorgeschlagen, dass es sich bei der katalytisch aktiven Spezies in dieser Transformation um das *Bis*(thiazol-2-yliden) **49** handelt und nicht um deren monomere Carben-Form **45** (Abbildung 10). Das Olefin **49** greift nucleophil an der Carbonylfunktion des Aldehyds **13** an und zerfällt in dem darauffolgenden Schritt unter Freisetzung des Breslow Intermediates **47**. López-Calahorra *et al.* erweiterten diese von Lemal *et al.* vorgeschlagene Theorie und postulierten, das im Gegensatz zum Breslow-Mechanismus der gesamte Kata-

lysezyklus auf Dimeren basiert.^[70–72] Die Frage, ob es sich bei dem Katalysator um eine Monomer- oder Dimer-Form des Thiazol-2-yliden **45** handelt, wurden zu dieser Zeit intensiv diskutiert und konnte letzten Endes durch nachfolgende kinetische Studien von Breslow *et al.* geklärt werden, aus denen hervorging, dass es sich bei dieser Art von Transformation um eine Reaktion 1. Ordnung bezüglich der Konzentration des Thiazoliumsalzes handelt.^[73,74] Der von Breslow *et al.* vorgeschlagene Mechanismus ist bis heute allgemein gültig für NHC-katalysierte, nucleophile Acylierungen.

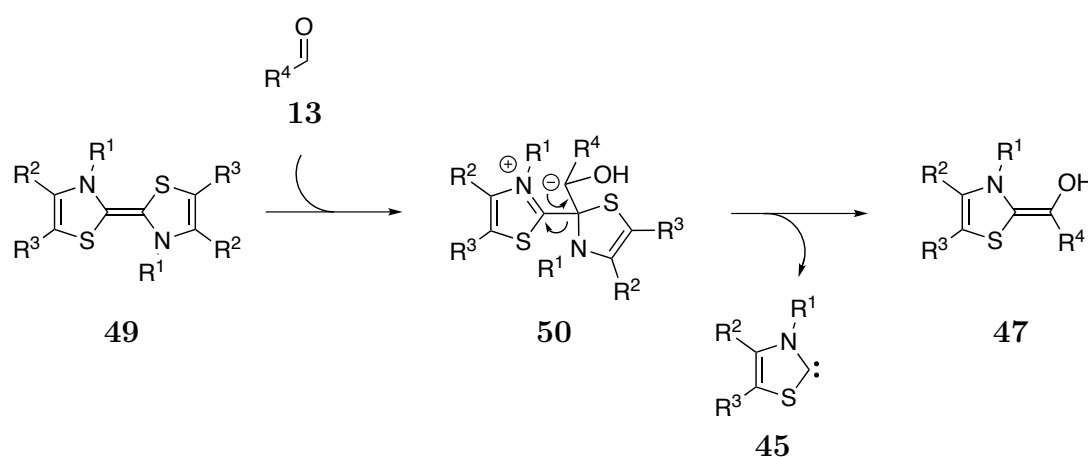
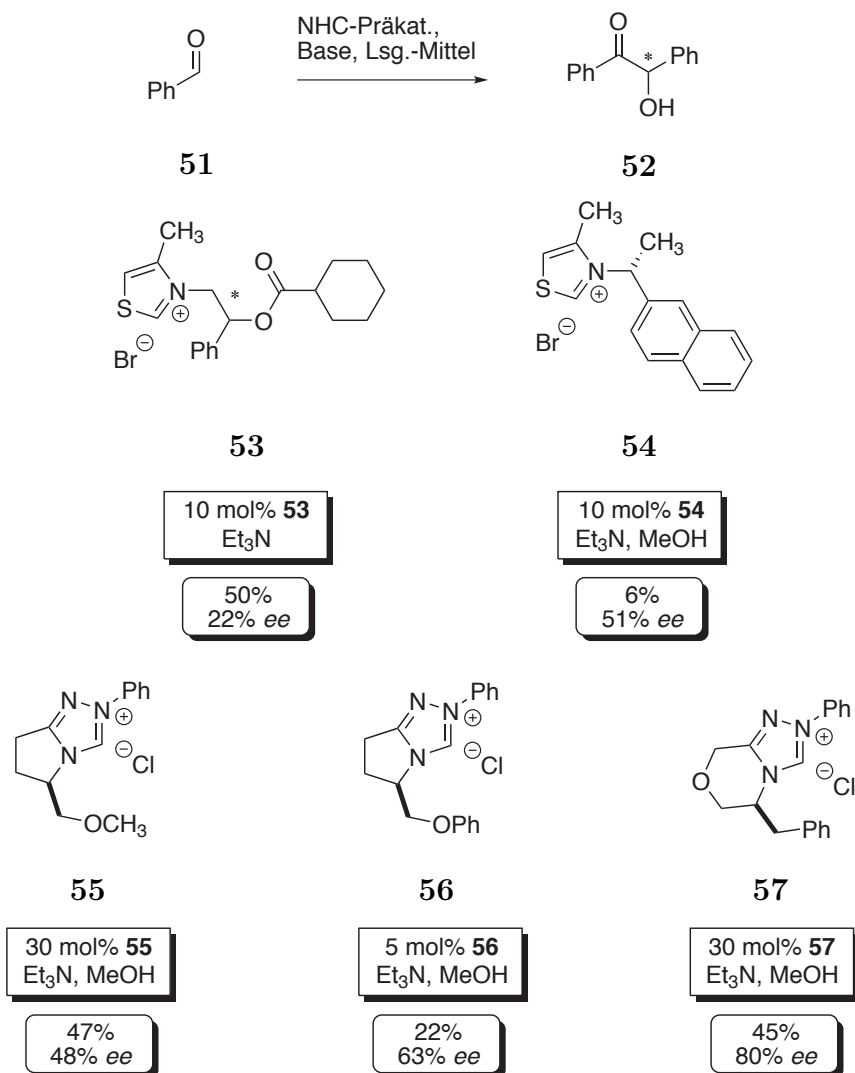


ABBILDUNG 10 Mechanismus zur Bildung des Breslow Intermediates nach Lemal *et al.*

1.5.2 Asymmetrische intermolekulare Benzoin-Reaktionen

α -Hydroxyketone gehören, mit einem Strukturmotiv welches in einer Vielzahl von Naturstoffen vertreten ist, zu einer bedeutenden Klasse chiraler Bausteine.^[75,76] Neben der Fülle synthetischer Möglichkeiten diese strukturelle Einheit stereoselektiv aufzubauen, repräsentiert die asymmetrische Benzoin-Reaktion wohl den direktesten Zugang zu dieser Substanzklasse. Die Arbeitsgruppe um Sheehan beschäftigte sich erstmalig 1966 mit der Entwicklung einer asymmetrischen Benzoin-Reaktion und testete die beiden chiralen Katalysatoren auf Thiazoliumbasis **53** und **54** auf deren Stereoselektivität in einer Reaktion mit Benzaldehyd (**51**) (Schema 8).^[77,78]



SCHEMA 8 Katalysatoren für die asymmetrische intermolekulare Benzoin-Reaktion.

Das resultierende Benzoin (**52**) konnte im Fall von Katalysator **53** mit mäßiger Ausbeute (50%) und schlechten Enantiomerenüberschüssen (22% *ee*) erhalten werden. Unter Verwendung von Thiazoliumsalz **54** wurden eine bessere Enantioselektivität (51% *ee*), allerdings lediglich eine Ausbeute von 6% erzielt. Diese beiden frühen Beiträge von Sheehan *et al.* sollten, trotz intensiver Bemühungen anderer Arbeitsgruppen,^[79–82] lange Zeit führend auf dem Gebiet der asymmetrischen Benzoin-Reaktion bleiben.

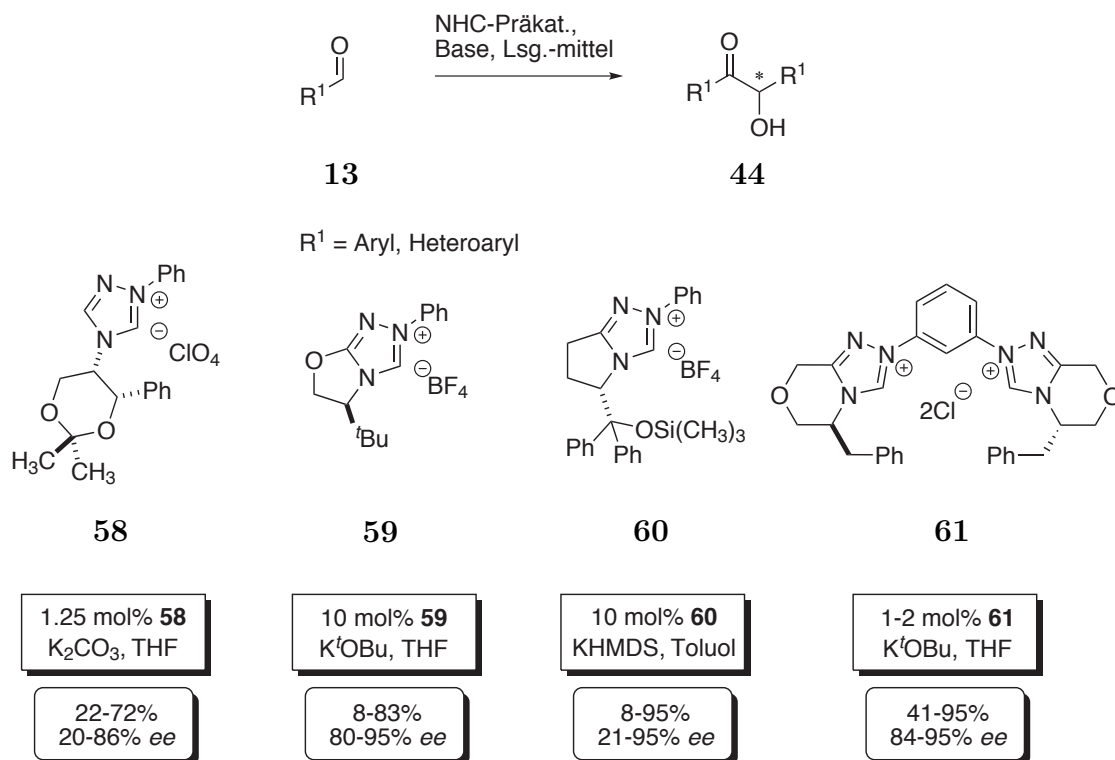
Enders *et al.* synthetisierten als erste eine Reihe chiraler Katalysatoren auf Triazoliumbasis und konnten in einer umfassenden Studie zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der

Stereoselektivität der Katalysatoren und dem Substitutionsmuster ihrer Triazoliumeinheit besteht.^[83] Der aktivste dieser Katalysatoren **58** lieferte Benzoin mit 75% *ee* und einer Ausbeute von 66% (Schema 9). Unter Verwendung elektronenreicher, aromatischer Aldehyde konnten, bei verminderter Ausbeute (20%), sogar Enantiomerenüberschüsse von bis zu 86% *ee* erzielt werden. Elektronenarme aromatische Aldehyde resultierten allerdings in wesentlich geringeren Induktionen (20-44% *ee*) bei allgemein guten Ausbeuten (48-72%). Bemerkenswert ist die äußerst geringe Katalysatorbeladung von 1.25 mol% mit der diese bislang besten Ergebnisse in einer asymmetrischen Variante der Benzoin Reaktion erzielt werden konnten. Der Einsatz von Triazoliumsalzen in dieser Transformation zeigte sich somit, im Vergleich zu den vorher genutzten Thiazoliumsalzen, als wesentlich effektiver.

Leeper *et al.* erkannten das Katalysatoren, welche ihre Chiralitätsinformation als Stickstoff Substituenten an ihrer Thiazolium- bzw. Triazoliumeinheit tragen, beschränkt in ihrer asymmetrischen Induktion sind. Dieses resultiert vermutlich aus der freien Drehbarkeit des chiralen Substituenten um seine N-C Achse und der daraus entstehenden unzureichenden Abgrenzung einer der beiden prochiralen Seiten des Breslow Intermediats. Diesbezüglich synthetisierten Leeper *et al.* 1998 eine Reihe von bizyklischen Katalysatoren (**55-57**) auf Triazoliumbasis (Abbildung 8).^[84,85] Diese neuartigen Katalysatorstrukturen sollten durch ihre Rigidität, welche durch die zyklische Grundstruktur erreicht wurde, höhere Enantioselektivitäten erzielen. Unter Verwendung von Katalysator **57** konnte Benzoin (**52**) in 45% Ausbeute und dem bis dahin besten Enantiomerenüberschuss von 80% *ee* erhalten werden.

Diese Ergebnisse unterstützten Leepers Konzept einer zyklischen Katalysatorgrundstruktur und inspirierten Enders und Mitarbeiter bei der Synthese des chiralen Triazoliumsalzes **59**, auf Basis von (*S*)-*tert*-Leucin (Schema 9).^[86] Unter Verwendung von 10 mol% **59** und KO^tBu in THF bei Raumtemperatur konnte Benzoin (**52**) in sehr guter Ausbeute (83%) und sehr guter Enantioselektivität (90% *ee*) in seiner (*S*)-Konfiguration erhalten werden.

Eine genauere Studie der Reaktionsbedingungen ergab, dass die Enantioselektivität des Katalysators **59** in Korrelation mit seiner Katalysatorbeladung bzw. mit der Menge an verwendeter Base steht. So konnten beispielsweise exzellente Enantiomerenüberschüsse von 99% *ee* erreicht werden, wenn nur 2.5 mol% Präkatalysator und eine äquimolare Menge an KO^tBu verwendet wurde. Dieses resultierte allerdings in einer signifikanten Verschlechterung der Ausbeute (33%). Katalysator **59** zeigte sich tolerant gegenüber einer Reihe unterschiedlich substituierter aromatischer Aldehyde.



SCHEMA 9 Enantioselektive intermolekulare Benzoin-Reaktionen von Enders *et al.* und You *et al.*

Generell konnte, wie schon bei vorhergehenden Arbeiten, ein Zusammenhang zwischen der elektronischen Natur der Aldehyde und der Enantioselektivität bzw. Ausbeute erkannt werden. Die Verwendung elektronenreicher Aldehyde resultierte im allgemeinen in besseren Enantioselektivitäten und schlechteren Ausbeuten, wohingegen sich bei elektronenarmen Aldehyden diese Verhältnisse allgemein umkehren.

Verbesserte Enantioselektivitäten konnte die gleiche Arbeitsgruppe 2008 durch die Synthese eines neuartigen von L-Pyroglutaminsäure abgeleiteten Katalysators **60** erzielen (Schema 9).^[87] Unter Verwendung von 10 mol% **60** in Gegenwart von KHMDS in Toluol konnte Benzoin (**52**) mit verminderter Ausbeute (66%), allerdings exzellentem Enantiomerenüberschuss (95% *ee*) in seiner (*S*)-Konfiguration erhalten werden.

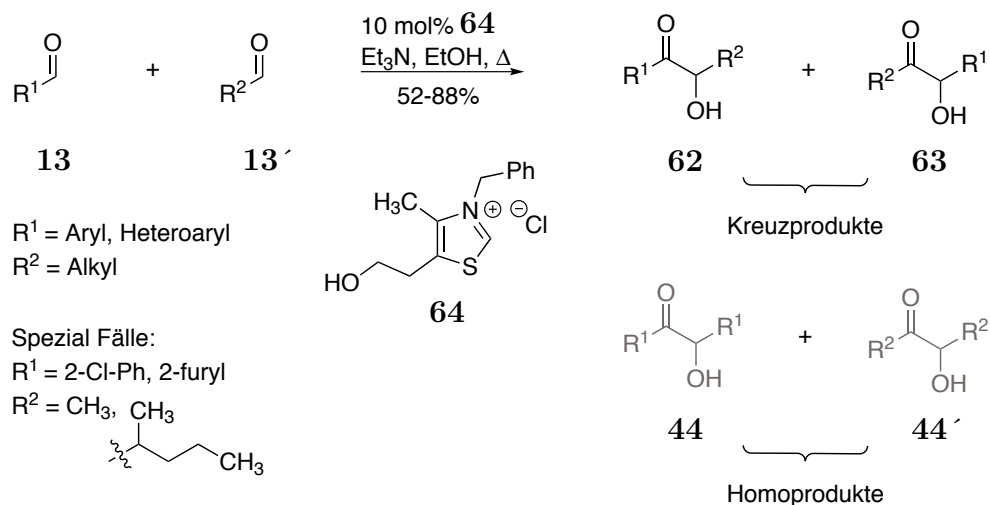
Enders *et al.* konnten bereits in ihrem in 2002 entwickelten Protokoll zeigen, dass die in der Benzoin-Reaktion erhaltenen Ausbeuten und Enantioselektivitäten stark abhängig von der Katalysatorbeladung und der damit verwendeten Menge an Base sind. Eine hohe Basenbel-

dung resultiert in einer höheren Carbenkonzentration im Reaktionsgleichgewicht, kann aber auch gleichzeitig zu einer partiellen Racemisierung des Benzoin Produktes führen. Sich diesem Problem annehmend fasste die Arbeitsgruppe um You ein bereits 1993 beschriebenes Konzept von López-Calahorra *et al.*^[81] neu auf und synthetisierte eine Reihe von Bis-Triazoliumsalzen, welche über eine *N*-Phenylideneinheit an der 2N-Position des Triazols verbrückt sind.^[88] Dichtefunktionaltheorie Berechnungen gaben You *et al.* Anlass zur Annahme, dass sich Bis-Triazolylidene energetisch stabiler als ihre monomeren Formen erweisen würden. Die daraus resultierende erhöhte Konzentration an Carbenen während des Reaktionsverlaufes, würde in einer höheren Turnover Number (TON) des Katalysators resultieren, welches eine geringere Katalysator- bzw. Basenbeladungen ermöglichte. Darüber hinaus sollten Katalysatoren mit multiplen katalytisch aktiven Zentren über eine generell verbesserte Aktivität verfügen. Tatsächlich konnte (*S*)-Benzoin unter Verwendung von 1 mol% **61** in Gegenwart von 2 mol% KO^{*t*}Bu in THF bei Raumtemperatur mit 95% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von ebenfalls 95% *ee* erhalten werden, was eine allgemeine Verbesserung des von Enders *et al.* beschriebenen Protokolls darstellt (Schema 9).

1.5.3 Gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktionen

Eine Erweiterung des Reaktionsprinzips der Benzoin-Reaktion stellt die Kreuzkupplung zweier unterschiedlicher Aldehyde und die Kreuzkupplung zwischen Aldehyden und Ketonen dar. Allerdings ist das Ergebnis einer solchen Reaktion in den meisten Fällen ein Isomerengemisch aller möglichen Homo- und Kreuzprodukte, deren Verteilung stark von ihrer relativen thermodynamischen Stabilität abhängt.^[89]

Stetter *et al.* konnten zeigen, dass ein Überschuss an aliphatischem Aldehyd in Kombination mit einem aromatischen Aldehyd in lediglich zwei der möglichen vier Acyloine resultiert.^[90] In speziellen Fällen konnte sogar ein Kreuzprodukt selektiv dargestellt werden. Diese Beobachtung lässt sich über eine bevorzugte Bildung des energieärmeren aromatischen Breslow Intermediates und dessen anschließende Reaktion mit der reaktiveren aliphatischen Aldehyd Komponente erklären (Schema 10).

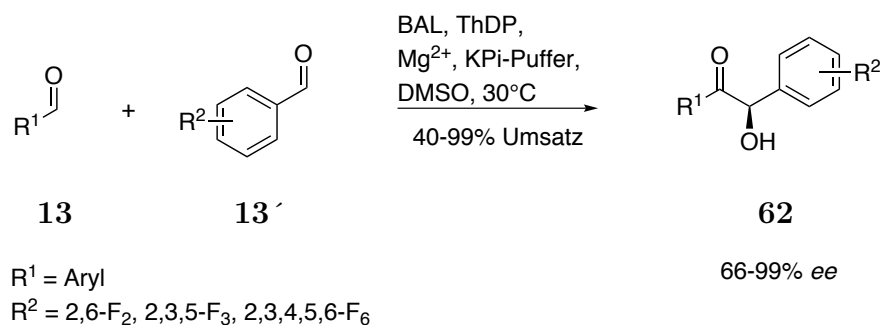


SCHEMA 10 Erste Versuche bezüglich einer gekreuzten intermolekularen Benzoin-Reaktion von Stetter *et al.*

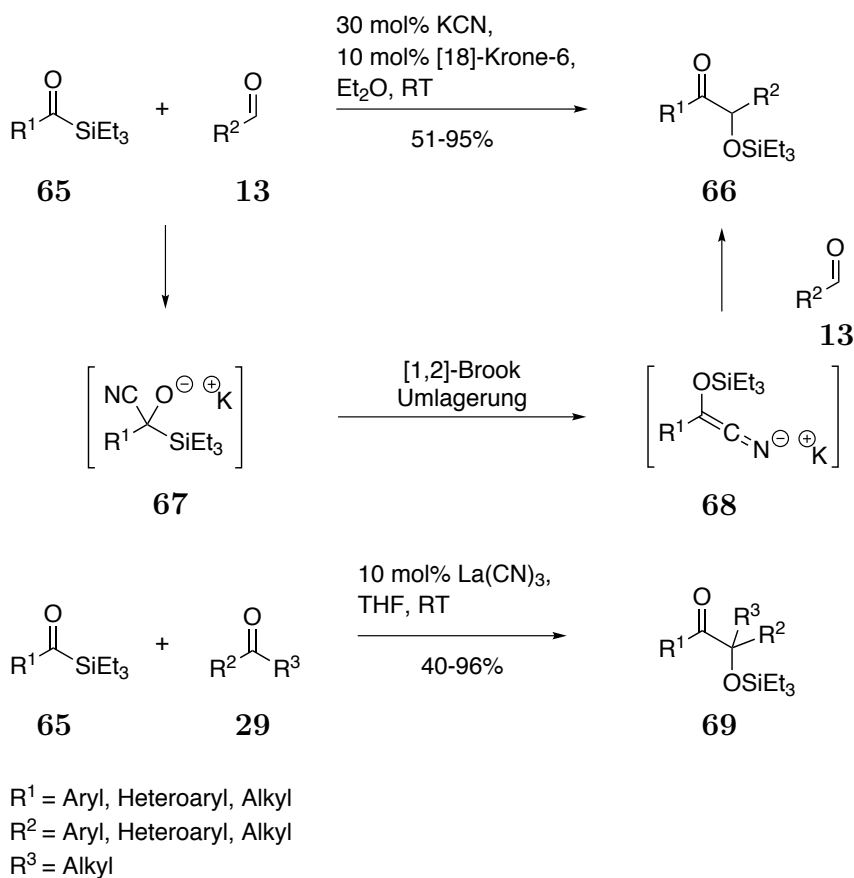
Inoue und Mitarbeiter entwickelten 1985 eine chemoselektive, gekreuzte Benzoin-Reaktion zwischen Formaldehyd und verschiedenen aromatischen und aliphatischen Aldehyden.^[91] Zwar konnten mit diesem Protokoll die entsprechenden α -Hydroxycarbonyle teilweise quantitativ mit guten bis exzellenten Chemoselektivitäten (64-100%) erhalten werden, allerdings grenzt die Notwendigkeit der Verwendung von Formaldehyd als einer der Reaktionspartner den synthetischen Nutzen dieser Transformation stark ein.

Die Arbeitsgruppe um M. Müller beschäftigte sich umfassend mit dem Gebrauch der Thiamin Diphosphat (ThDp)-abhängigen Enzyme Benzaldehyd-Lyase (BAL) und Benzoylformate-Decarboxylase (BFD) als Biokatalysatoren für die Darstellung enantiomerenreiner, gekreuzter Acyloine.^[92–94] Vorläufige Beiträge handelten meist von chemo- und enantioselektiven Kupplungen aromatischer Aldehyde mit Acetaldehyd. 2002 berichteten Müller *et al.* erstmals über die erfolgreiche Entwicklung eines Donor-Akzeptor Konzeptes für die enantioselektive, enzymatische Kreuzkupplung unterschiedlicher aromatischer Aldehyde (Schema 11).^[95] Unter optimierten Bedingungen konnte eine Reihe von Donor-Aldehyden **13** mit jeweils drei zuvor identifizierten Akzeptor-Aldehyden **13'** in guten bis exzellenten Enantioselektivitäten (66-99% *ee*) in ihre korrespondierenden (*R*)-Acyloine **62** umgesetzt werden. Müller *et al.* entwickelten in diesem Zusammenhang auch ein Protokoll für die Synthese der entgegengesetzten (*S*)-Acyloin Enantiomere. Die Verwendung des racemischen Kreuzproduktes *rac*-**62**

in Gegenwart eines Überschusses an Acetaldehyd resultierte in einer enzymatisch-kinetischen Racematspaltung aus der das (*S*)-Acyloin **ent-62** als unkonsumiertes Enantiomer zurückblieb.

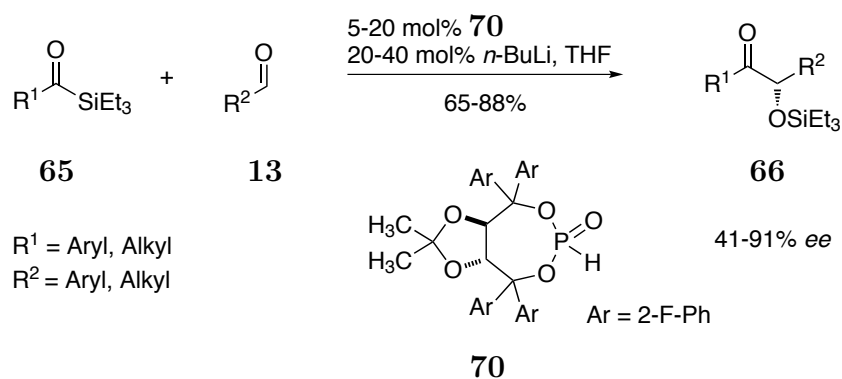


SCHEMA 11 Enantioselektive BAL-katalysierte Kreuzkupplung aromatischer Aldehyde.



SCHEMA 12 Cyanid-katalysierte gekreuzte Benzoin-Reaktionen von Acylsilanen mit Aldehyden und Ketonen.

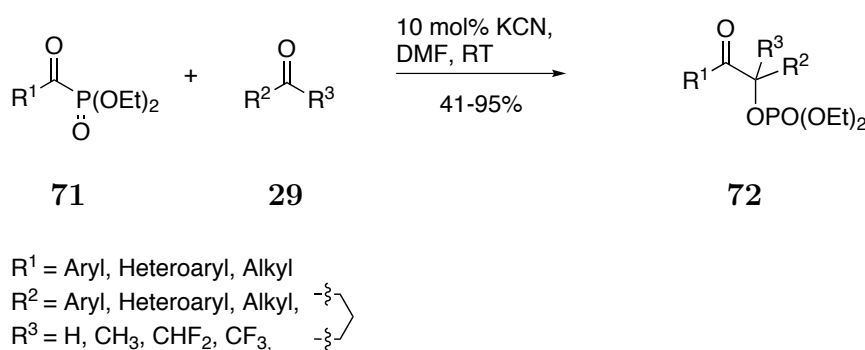
2003 berichtete die Arbeitsgruppe um Johnson von einer Cyanid-katalysierten gekreuzten intermolekularen Benzoin-Reaktion.^[96,97] Durch die Verwendung von Acylsilanen gelang es Johnson *et al.* die *in situ* Generierung des Acylanions unter eine kinetische Kontrolle zu setzen und somit die normalerweise üblichen Chemoselektivitätsprobleme zu umgehen (Schema 12). Dieses Protokoll erwies sich als tolerant gegenüber einer Reihe von aromatischen und aliphatischen Aldehyden **13** und Acylsilanen **65**, wobei sich die Ausbeuten der erhaltenen α -Siloxyketonen **66** meist bei der Verwendung einer aliphatischen Komponente verschlechterten. Kürzlich konnte durch den Einsatz von $(\text{La}(\text{CN})_3)$ als Katalysator die Substratbreite dieser Reaktion auch auf aliphatische und aromatische Ketone erweitert werden.^[98] Johnson *et al.* postulierten dass durch eine 1,2-Cyanierung des Acylsilans **67** gefolgt von einer Brook-Umlagerung das reaktive Siloxynitrilanion Intermediat **68** entsteht. Dieses greift in einem folgenden Schritt ein Aldehyd Molekül an und resultiert nach einer 1,4-Silylmigration und anschließender Eliminierung des Katalysators in dem gekreuzten α -Siloxyketon **66**.



SCHEMA 13 Metallphosphit-katalysierte enantioselective gekreuzte Benzoin-Reaktion von Acylsilanen mit Aldehyden.

Aufbauend auf diesem Konzept gelang es Johnson *et al.* 2004 durch den Einsatz chiraler Metallphosphite eine enantioselective, intermolekulare, gekreuzte Benzoin-Reaktion zu entwickeln (Schema 13).^[99] Durch Verwendung von 5 mol% des chiralen Posphits **70** und 5-20 mol% *n*-BuLi in THF konnten die korrespondierenden gekreuzten α -Siloxyketonen **66** in guten bis sehr guten Ausbeuten (65-88%) und ebenfalls guten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen (41-91% *ee*) erhalten werden. Der Mechanismus dieser Transformation verläuft hierbei analog wie bei der Cyanid-katalysierten Variante.

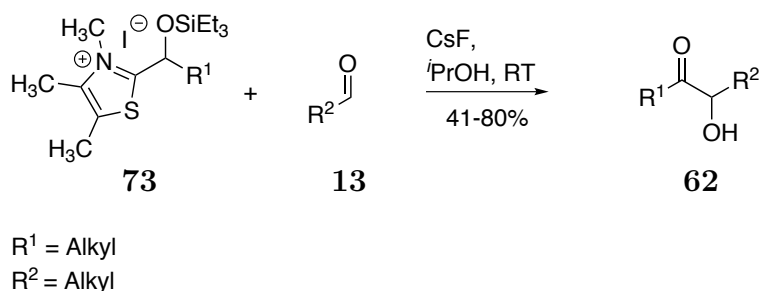
Mittels einer ähnlichen Strategie ist es neben Acylsilanen auch möglich mit Acylphosphonaten Acyl-Anion Äquivalente über eine Phosphonat-Phosphat Umlagerung unter kinetischer Kontrolle zu generieren. Die Arbeitsgruppe um Demir^[100] beschäftigte sich mit dieser Methodik und publizierte zeitgleich wie Johnson *et al.*^[101] 2005 erstmals eine Cyanid katalysierte, intermolekulare, gekreuzte Benzoin-Reaktion zwischen Aldehyden und Acylphosphonaten. Demir *et al.* konnten mit dem von ihnen entwickelten Protokoll eine Reihe von aromatischen und aliphatischen Aldehyden mit aromatischen sowie aliphatischen Acylphosphonaten in guten bis sehr guten Ausbeuten (64-95%) umsetzen. Kürzlich gelang es der gleichen Arbeitsgruppe das Substratspektrum dieser Reaktion auch auf aktivierte Ketone zu erweitern (Schema 14).



SCHEMA 14 Acylphosphonate als Acylanion-Äquivalente in der gekreuzten Benzoin-Reaktion.

Durch die Verwendung aromatischer und aliphatischer Di- bzw. Trifluormethylketone **29** konnten eine Reihe unterschiedlicher Acyloine **72** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (41-95%) dargestellt werden. Allgemein zeigten elektronenreiche Acylphosphonate **71** die besten Aktivitäten in dieser Transformation, was genutzt werden konnte um in zwei Fällen die potentielle Verwendbarkeit unaktivierter Ketone **29** ($\text{R}^2 = 2\text{-CF}_3\text{-Ph}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ und $\text{R}^2/\text{R}^3 = \text{C}_5\text{H}_{10}$) zu demonstrieren.

Vor kurzem berichteten Scheidt *et al.* von einer intermolekularen, gekreuzten, aliphatischen Acyloin-Reaktion (Schema 15).^[102] Die Reaktion verläuft in Gegenwart von Caesiumfluorid in $^i\text{PrOH}$ über eine stöchiometrische Addition eines *O*-Silylthiazoliumcarbinols **73** an unterschiedliche aliphatische Aldehyde **13** in moderaten bis guten Ausbeuten (41-80%). Obwohl nicht katalytisch, repräsentiert diese Transformation ein generelles Protokoll für die effiziente Kreuzkupplung aliphatischer Aldehyde, welches sich lange Zeit als problematisch erwies.



SCHEMA 15 Stöchiometrische Addition von *O*-Silylthiazoliumcarbinolen an aliphatische Aldehyde.

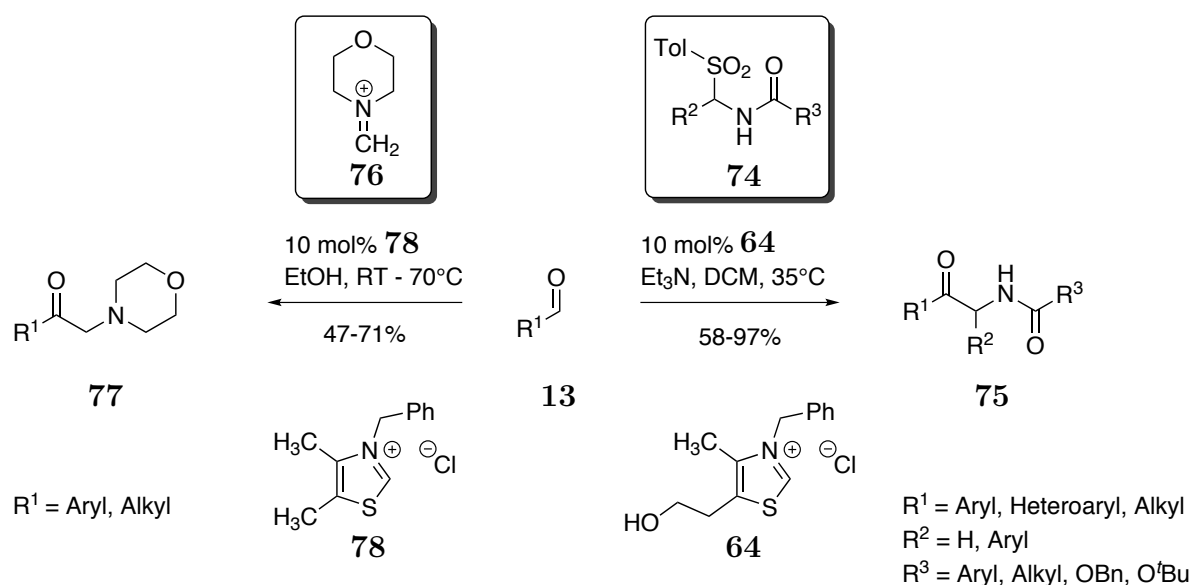
Neben den in diesem Kapitel beschriebenen Beiträgen gekreuzter, intermolekularer Benzoin-Reaktionen finden sich in der Literatur auch eine Vielzahl von Protokollen welche sich mit der intramolekularen, gekreuzten Variante dieser Reaktion auseinandersetzen. In diesem Zusammenhang müssen die Arbeiten von Suzuki *et al.*^[103–105] und unserem Arbeitskreis *et al.*^[106–109] erwähnt werden, welche in vergangenen Jahren exzellente Beiträge auf dem Gebiet der asymmetrischen, intramolekularen, gekreuzten Benzoin-Reaktion entwickelt haben, auf die hier aber nicht weiter eingegangen werden soll.

1.5.4 Gekreuzte intermolekulare *aza*-Benzoin-Reaktionen

Die gekreuzte, intermolekulare Benzoin-Reaktion ist nicht notwendigerweise limitiert auf Aldehyd-Aldehyd bzw. Aldehyd-Keton Kreuzkupplungen. In diesem Zusammenhang stellt die Verwendung von Iminen als elektrophile Kupplungspartner eine interessante Erweiterung dieser Transformation dar. Allerdings muss bei der Entwicklung einer solchen Reaktion beachtet werden, dass generell zwei Elektrophile dem Carbenkatalysator während des Reaktionsverlaufs ausgesetzt sind. Die elektronische Natur der Imin Komponente muss sorgfältig gewählt werden um einerseits reaktiv genug zu sein um mit einem weiteren Aldehyd Molekül in der Acylierung durch das Breslow Intermediat konkurrieren zu können und andererseits nicht zu reaktiv sein um eine Deaktivierung des Katalysators durch die Bildung stabiler Katalysator-Imin-Addukte zu vermeiden.

Iminiumsalze, abgeleitet von Formaldehyd und Morpholin sowie Arylsulfone als Acyliminvorstufen, sind zwei Klassen von Imin Derivaten welche bereits von López-Calahorra *et al.*^[110] und Murry *et al.*^[111] in einer Thiazolium-katalysierten, nucleophilen Acylierung erfolgreich

eingesetzt werden konnten (Schema 16). Die aus diesen Reaktionen korrespondierenden α -Aminoketone **75** und **77** wurden jeweils unter kinetischer Kontrolle gebildet. Das *in situ* gebildete Iminiumion bzw. Acylimin reagiert schneller mit dem Breslow Intermediat als letzteres mit einem weiteren Aldehyd Molekül. Gleichzeitig ist die Addition des Katalysators an die Imin-Komponente langsamer als die Bildung des Breslow Intermediats aus Aldehyd-Komponente und Katalysator.

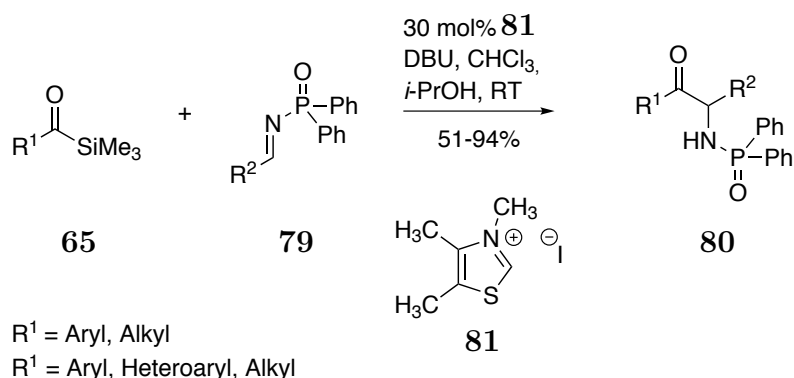


SCHEMA 16 Aza-Benzoin-Reaktionen von López-Calahorra *et al.* und Murry *et al.*

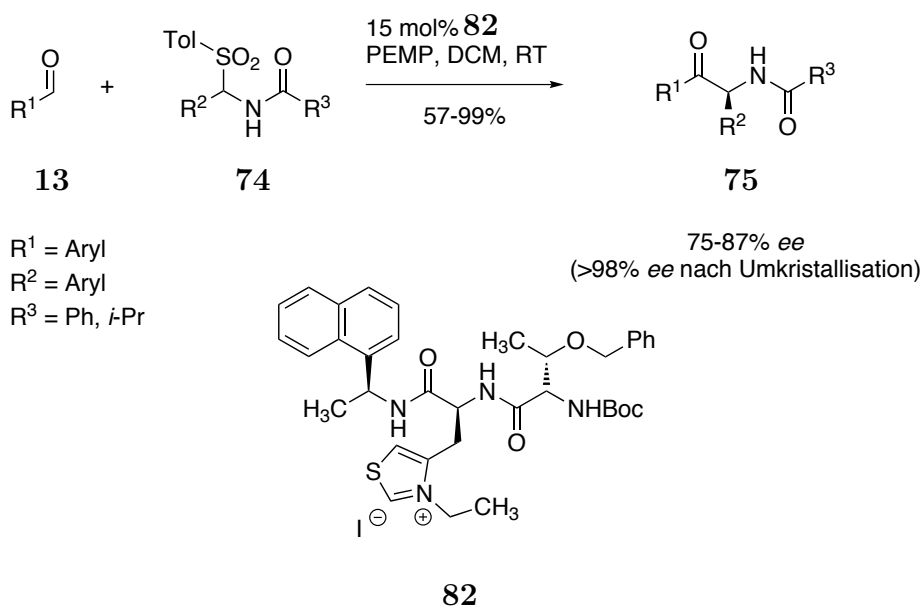
Scheidt *et al.* konnten zeigen, dass sich Acylsilane **65** ebenfalls als Acylanion-Vorstufen in Thiazolium-katalysierten Kreuzkupplungen mit *N*-Phosphonyliminen **79** eignen (Schema 17).^[112] Ähnlich wie bei den von López-Calahorra *et al.* und Murry *et al.* beschriebenen Protokollen stellen auch hier die entsprechenden *N*-geschützten α -Aminoketone **80** die kinetisch kontrollierten Reaktionsprodukte dar.

2005 berichtete die Arbeitsgruppe um Miller erstmals über die Entwicklung einer enantioselektiven, intermolekularen Variante der *aza*-Benzoin-Reaktion (Schema 17).^[113] Ähnlich wie bei dem von Murry *et al.* entwickelten Konzept einer Thiazolium-katalysierten nucleophilen Acylierung von Iminen wurden auch bei diesem Protokoll Arylsulfone **74** als Acyliminvorstufen verwendet. Darüber hinaus synthetisierten Miller *et al.* ein von Thiazoylalanin abgeleitetes Peptid **82**, welches sich in Kombination mit Pentamethylpiperidin (PEMP) in DCM als ein

exzellenter Katalysator für die enantioselektive Darstellung einer Reihe von biologisch aktiver α -Aminoketone **75** eignete. Es wurde bemerkt, dass die Struktur und Stöchiometrie der verwendeten Base einen signifikanten Einfluss auf die Enantioselektivität dieser Transformation besitzt. Die Wahl einer geeigneten Base ist demnach von entscheidender Bedeutung für das Ergebnis der Reaktion, da sie sowohl für die Bildung des Carbens, als auch für den Umsatz des Arylsulfons zum Acylimin verantwortlich ist. Sterisch anspruchsvolle Basen wie $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ und PEMP zeigten sich als geeignet für diese Rolle.

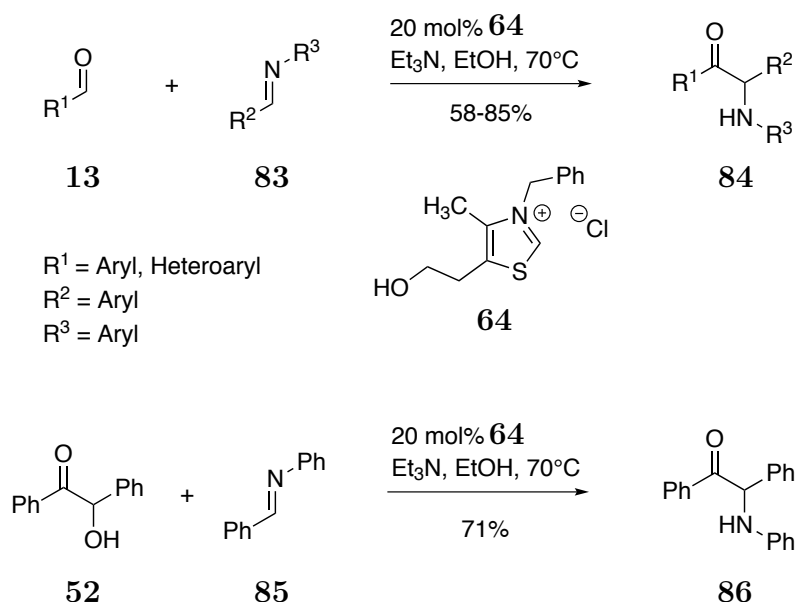


SCHEMA 17 Thiazolium-katalysierte Kreuzkupplung von Acylsilanen und N -Phosphonyliminen.



SCHEMA 18 Enantioselektive intermolekulare *aza*-Benzoin-Reaktion.

Die Arbeitsgruppe um You berichtete 2007 von einer NHC-katalysierten Kreuzkupplung zwischen Aldehyden und unaktivierten Iminen (Schema 19).^[114] You *et al.* konnten durch Verwendung von 20 mol% des Thiazoliumsalzes **64** in Gegenwart von 20 mol% Et₃N bei einer Reaktionstemperatur von 70°C in Ethanol eine Reihe von aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden **13** mit aromatischen *N*-Aryliminen **83** erfolgreich bei guten bis sehr guten Ausbeuten (64-82%) umsetzen. Eine Besonderheit bei diesem Beitrag ist, dass die resultierenden Kreuzprodukte unter thermodynamischer Kontrolle der Reaktionsbedingungen gebildet werden. Diese Aussage wurde durch ein Kontrollexperiment bestätigt, in dem Benzoin (**52**) mit *N*-Benzylidenanilin (**85**) unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ebenfalls zum korrespondierenden 1,2-Diphenyl-2-(phenylamino)ethanon (**86**) reagierte.

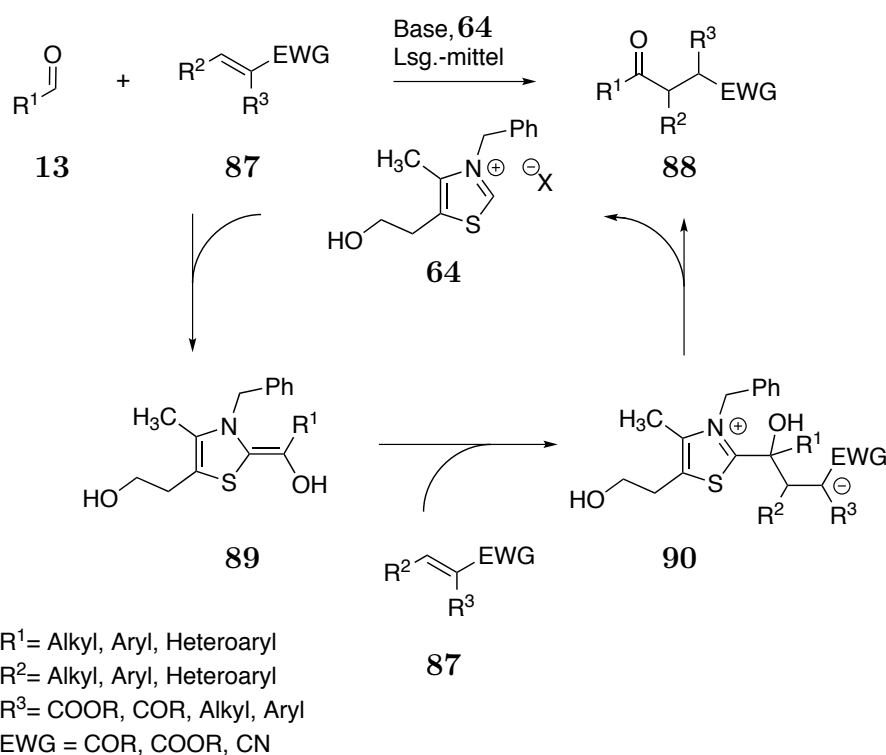


SCHEMA 19 NHC-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Aldehyden und unaktivierten Iminen von You *et al.*

1.6 Die Stetter-Reaktion

1.6.1 Intermolekulare Stetter-Reaktionen

Stetter und Mitarbeitern gelang es in den 70er Jahren das Konzept einer Thiazolium-katalysierten nucleophilen Acylierung auf die Michael-Akzeptor Substratklasse zu übertragen (Schema 20).^[115, 116]



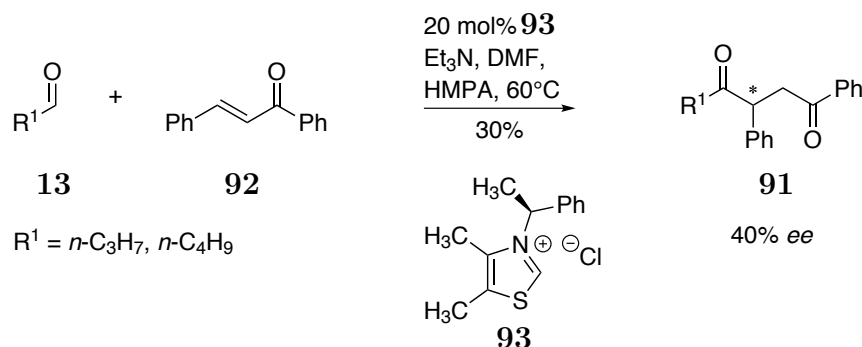
SCHEMA 20 Thiazolium-katalysierte nucleophile Acylierung von Michael-Akzeptoren nach Stetter *et al.*

Dieser Beitrag stellt eine signifikante Erweiterung des synthetischen Nutzwerts nucleophiler Acylierungen dar. Eine Vielzahl aromatischer, heteroaromatischer und aliphatischer Aldehyde können in der Stetter-Reaktion eingesetzt werden. Darüber hinaus eignen sich unterschiedliche Michael-Akzeptoren als elektrophile Additionspartner, wodurch ein einfacher katalytischer Zugang für die Synthese 1,4-bifunktioneller Moleküle wie beispielsweise 1,4-Diketone, 4-Ketoester und 4-Ketonitrile ermöglicht wird. Aufgrund dieser vielseitigen Einsatzmöglichkeiten erfreuen sich diese Transformation und ihre Variationen einer großen Beliebtheit bei der Synthese von aromatischen Heterozyklen wie Pyrrolen^[117–120] und Furanen^[121] und diversen

Naturstoffen.^[122–125] Mechanistisch betrachtet verläuft die Stetter-Reaktion analog zu dem von Breslow *et al.* beschriebenen Katalysezyklus der Benzoin-Reaktion (Abbildung 9). Nach der Bildung des Breslow Intermediats **89** greift dieses in einer 1,4-Addition den Michael-Akzeptor **87** an, was nach der Eliminierung des Katalysators zu dem Stetter-Produkt **88** führt.

1.6.2 Asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktionen

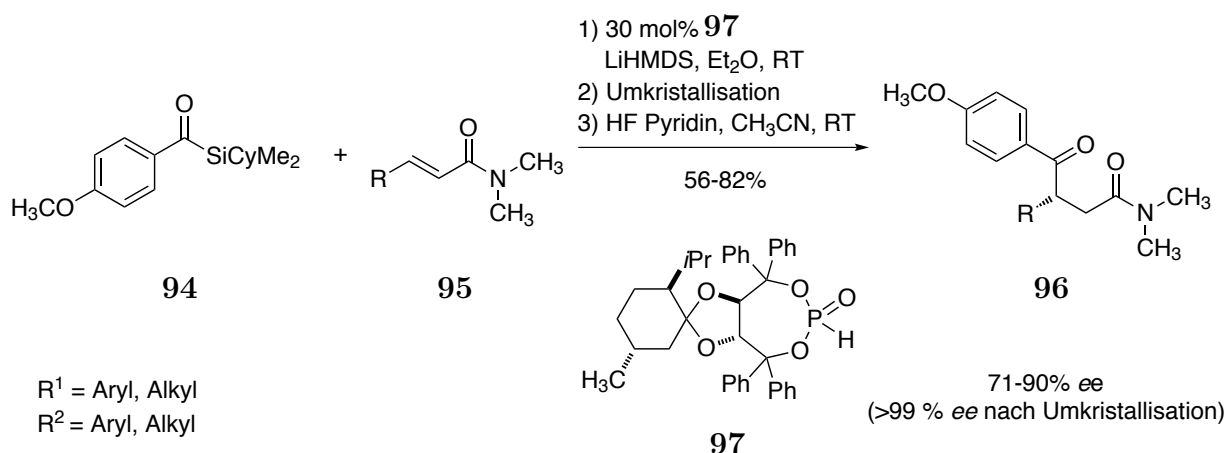
Da es auch während des Reaktionsverlaufs der Stetter-Reaktion zur Ausbildung eines neuen Stereozentrums kommt, beschäftigten sich verschiedene Arbeitsgruppen mit dem Unterfangen, enantioselektive, intermolekulare Varianten dieser Transformation zu entwickeln. Enders *et al.* berichteten erstmals 1993 von einer asymmetrischen Thiazoliumsalz **93** katalysierten Stetter-Reaktion zwischen *n*-Butanal **13** und Chalkon (**92**) (Schema 21).^[126,127] Die Reaktion dieses Zweiphasensystems resultierte in dem entsprechenden 1,4-Diketon **91** mit 30% Ausbeute und 40% *ee*.



SCHEMA 21 Erste asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktion nach Enders *et al.*

2004 konnten Scheidt *et al.* zeigen, dass sich Acylsilane hervorragend als Acylanion-Vorstufen in einer Thiazolium-katalysierten Stetter-Reaktion eignen.^[120] Aufbauend auf dieser und eigenen Arbeiten^[99], bezüglich der Entwicklung einer chiralen Metallphosphit-katalysierten gekreuzten, intermolekularen Benzoin-Reaktion, entwickelten Johnson und Mitarbeiter eine elegante Lösung für die enantioselektive Synthese von 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen (Schema 22).^[128] Unter Verwendung von 30 mol% des chiralen Metallphosphits **97** in Gegenwart von 30 mol% LiHMDS in Et₂O konnten verschiedene aromatische/heteroaromatische und

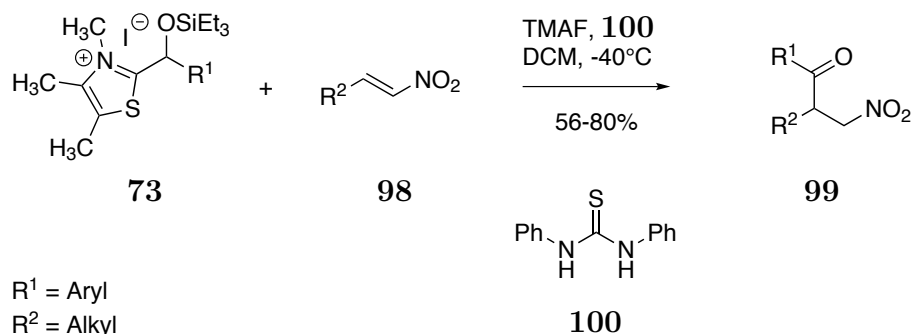
aliphatische *N,N*-Dimethylarylamide **95** in guten bis sehr guten Ausbeuten (63-80%) und guten bis exzellenten Enantioselektivitäten (71-97%) zu ihren Stetter-Produkten **96** umgesetzt werden. Anschließende Umkristallisation der enantiomerenangereicherten Produkte **96** resultierte in einigen Fällen in verbesserten Enantiomerenüberschüssen (97-99%).



SCHEMA 22 Chirale Metallphosphit-katalysierte intermolekulare Stetter-Reaktion.

Scheidt und Mitarbeiter berichteten über die Verwendung von *O*-Silyl-geschützten Thiazoliumcarbinolen als stöchiometrische Acylanion-Äquivalente für eine intermolekulare, nucleophile Acylierung von Nitroalkenen (Schema 23).^[129] Das von Scheidt *et al.* entwickelte Protokoll erwies sich als geeignet für verschiedene aromatische Thiazoliumcarbinole **73** und aliphatische Nitroalkene **98**, welche in Kombination mit einer Fluorid Quelle (TMAF) in DCM die racemischen Produkte **99** in guten bis sehr guten Ausbeuten (56-81%) ergaben. Für einen speziellen Fall konnten Scheidt *et al.* zeigen, dass das neugebildete Stereozentrum durch die Zugabe einer stöchiometrischen Menge eines chiralen Thioharnstoffs in 74% ee erhalten werden kann.

Kürzlich berichtete die Arbeitsgruppe um Rovis über die Entwicklung einer Reihe von NHC-katalysierten, asymmetrischen, intermolekularen Stetter-Reaktionen.^[130–132] Zum besseren Verständnis werden diese Beiträge in Kapitel 2.3.2 im Zusammenhang mit den eigenen Arbeiten zu diesem Thema diskutiert.

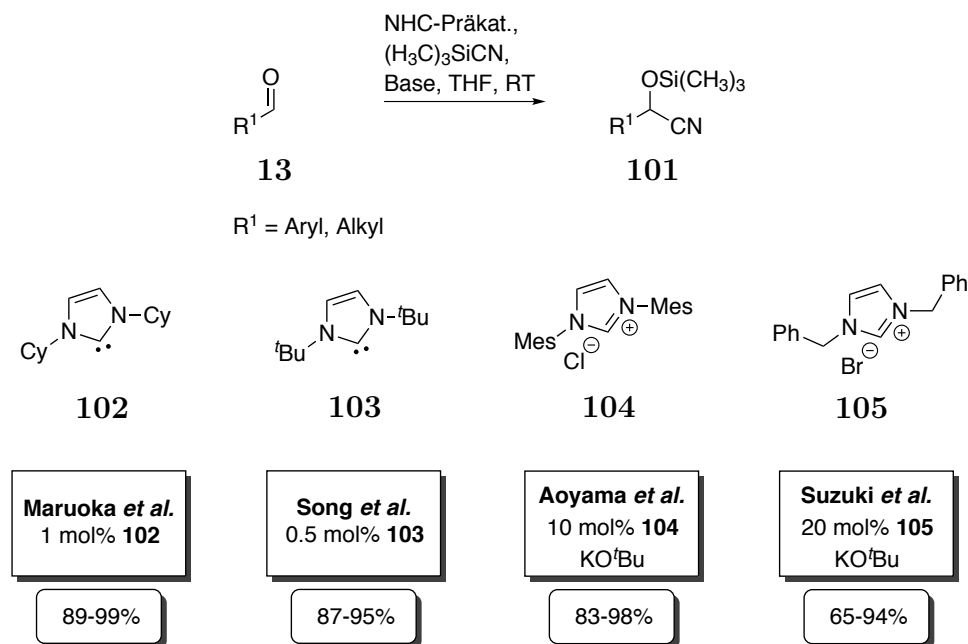


SCHEMA 23 Stöchiometrische Thiazoliumcarbinol vermittelte nucleophile Acylierung von Nitroalkenen.

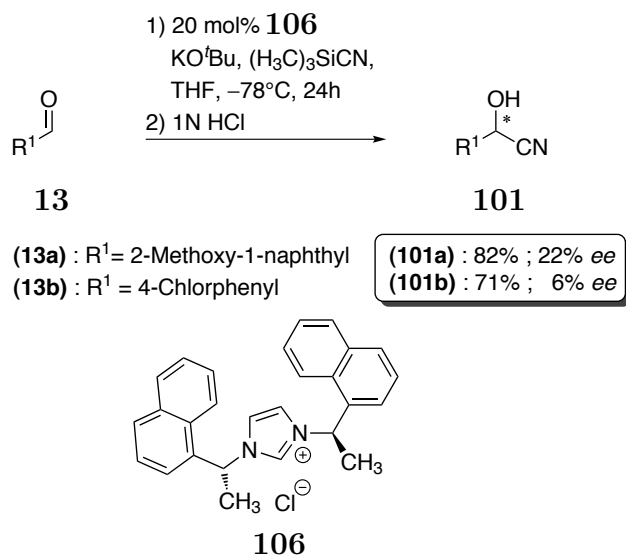
1.7 NHC-katalysierte Cyanierung von Carbonylverbindungen

Wie bereits in Kapitel 1.3 angemerkt, eignen sich neben herkömmlichen Lewis-Basen auch NHCs als effiziente Katalysatoren für die Cyanierung von Carbonylverbindungen. Der in diesem Kapitel vorgestellte Reaktionstyp einer NHC-katalysierten Cyanosilylierung unterscheidet sich von den bisher beschriebenen NHC-katalysierten Transformationen insofern, als dass der Reaktionsverlauf nicht über die Bildung eines d¹-Synthons abläuft. Die natürliche Reaktivität der Carbonylfunktion, als auch die des Cyanids bleiben in Gegenwart des Carbenkatalysators unberührt, wobei letzterer lediglich die Generierung bzw. den Angriff des Nucleophils beschleunigt.

In 2006 berichteten die Arbeitsgruppen um Aoyama,^[133] Maruoka,^[134] Song,^[135] und Suzuki,^[136] nahezu gleichzeitig von den Entwicklungen Imidazolyriden-katalysierter Cyanosilylierungen von Aldehyden mittels TMS-CN. Die verschiedenen Beiträge unterscheiden sich maßgeblich in den jeweils gewählten Reaktionsbedingungen bezüglich der Struktur des Katalysators, der Katalysatorbeladung, der Reaktionstemperatur und der getesteten Substrate. Neben diesen Unterschieden haben sie jedoch alle eine kurze Reaktionsdauer und einen vergleichbaren Ausbeutebereich gemein. Obwohl alle verwendeten Katalysatoren sehr gute Ausbeuten in dieser Transformation erzielen konnten, zeichnete sich das von Song *et al.* gewählte Imidazolyriden **103**, mit einer geringen Katalysatorbeladung von 0.5 mol% und Reaktionszeiten von nur 10 min bei allgemein sehr guten Ausbeuten (87-95%) als am effizientesten aus.



SCHEMA 24 NHC-katalysierte Cyanosilylierung von Aldehyden.

SCHEMA 25 Asymmetrische NHC-katalysierte Cyanierung von Suzuki *et al.*

Suzuki *et al.* berichteten in ihrer Veröffentlichung ebenfalls über Versuche bezüglich der Entwicklung einer asymmetrischen Variante dieses Protokolls (Schema 25).^[136] Unter Ver-

wendung von 5 mol% des chiralen Imidazoliumsalzes **106** und einer äquimolaren Menge an KO^tBu in THF konnten, bei einer Reaktionstemperatur von -78°C , die Produkte **101** in guten Ausbeuten (71% und 82%), allerdings lediglich 6% bzw. 22% *ee* im Falle des sterisch stark anspruchsvollen 2-Methoxy-1-naphthaldehyds **13a**, erhalten werden. Dieser Beitrag ist trotz der schlechten Enantioselektivitäten von Interesse, da er den bisher einzigen dokumentierten Versuch einer asymmetrischen NHC-katalysierten Cyanierung von Aldehyden darstellt.

Für die Carben-katalysierte Cyanosilylierung von Aldehyden finden sich in der Literatur zwei plausible Reaktionsmechanismen die im Folgenden vorgestellt werden sollen.

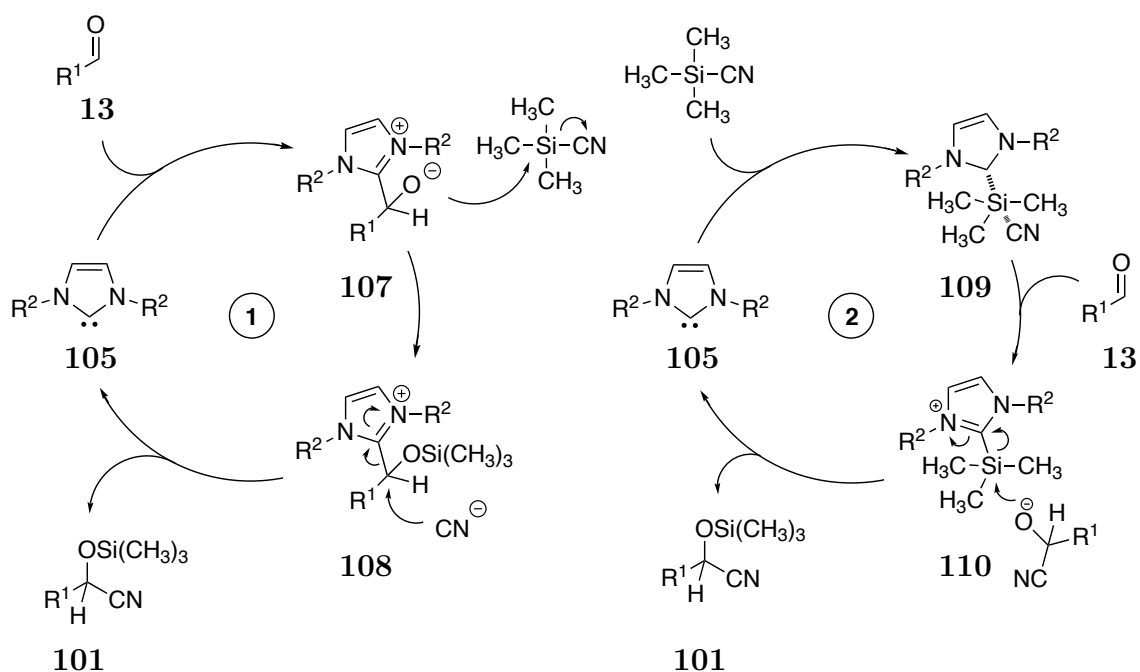


ABBILDUNG 11 Mögliche Katalysezyklen für die NHC-katalysierte Cyanosilylierung von Aldehyden.

Zyklus 1 (Abbildung 11): In diesem vorgeschlagenen Katalysezyklus greift im ersten Schritt der Katalysator **105** nucleophil den Aldehyd **13** in einer 1,2-Addition an, wodurch es zur Ausbildung des tetraedrischen Intermediats **107** kommt. Durch eine Silylierung des Alkohols wird Cyanid substituiert, welches in dem darauffolgenden Schritt den Silylether **108** unter Substitution des Katalysators angreift und das Additionsprodukt **101** entstehen lässt.

Zyklus 2 (Abbildung 11): Der Katalysezyklus beginnt mit einer Addition des Katalysators **105** an das Siliciumatom des TMSCN. Aus dem resultierenden reaktiven pentavalenten NHC-Si-Komplex **109** heraus wird der Aldehyd **13** durch das Cyanid nucleophil angegriffen, wodurch das Ionenpaar **110** entsteht. Durch eine anschließende Silylierung des Alkoholats wird der Katalysezyklus geschlossen.

Aufbauend auf dem vielversprechenden katalytischen Potential von NHCs in der 1,2-Addition von TMSCN an Aldehyde wurde der Anwendungsbereich dieser Transformation auf andere Carbonylverbindungen erweitert. Diesbezüglich finden sich in der Literatur weitere Beispiele NHC-katalysierter Cyanierungen von Ketonen,^[134, 135, 137] Aldiminen,^[134, 138] sowie Ketimininen^[134, 137] als auch ein Bericht über die Addition von TMSCF₃ an Aldehyde und Ketone.^[139]

1.8 Bifunktionelle NHC-Katalysatoren

Ein zentrales Wirkungsprinzip vieler Enzyme ist die Bifunktionalität ihres Katalysemechanismus. Die Natur zeigt uns, dass durch eine gleichzeitige Aktivierung von elektrophilen und nukleophilen Reagenzien in einer definierten asymmetrischen Umgebung die Effektivität katalytischer Prozesse beträchtlich gesteigert werden kann. Vor diesem Hintergrund stellen Katalysatoren bestehend aus einer Brønsted-sauren Harnstofffunktion und Lewis-basischen Einheiten, verbrückt über einen chiralen Linker, effektive Struktur motive zur Biomimese dieses Wirkungsmechanismus dar.^[11] Überraschenderweise existieren, neben einer Fülle hoch enantioselektiver, organokatalytischer Reaktionen die diesem Prinzip zugrunde liegen, nur einige wenige Beiträge NHC-katalysierter Transformationen welche über einen bifunktionellen Wirkungsmechanismus verfahren.

Die Arbeitsgruppe um Miller beschäftigte sich erstmalig 2005 mit dieser Thematik. In den von Ihnen entwickelten Protokollen zur asymmetrischen, intermolekularen *aza*-Benzoin-Reaktion^[113] (Kapitel 1.5.4) und asymmetrischen, intermolekularen Stetter-Reaktion^[140] schlugen sie jeweils einen bifunktionalen Mechanismus für diese Transformationen vor. Im Übergangszustand liegt die Aldehyd Komponente in einem kovalent gebundenen Zustand als Breslow Intermediat an der Thiazoliumeinheit des peptidischen Katalysators vor und greift von da aus nucleophil das *N*-Acylimin an. Dieses wird gleichzeitig durch Ausbildung von Wasserstoff-

brücken mit dem peptidischen Rückgrat des Katalysators für die bevorstehende Acylierung aktiviert und präorganisiert (Figur 12).

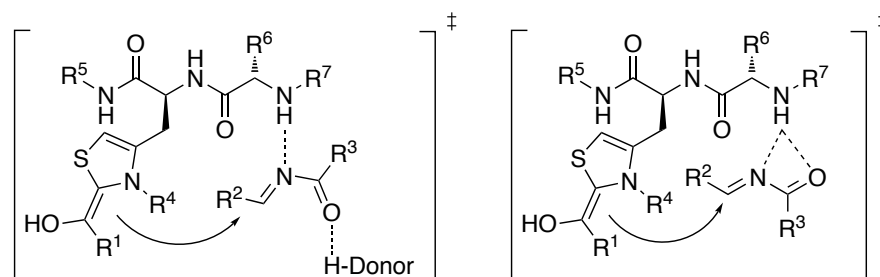
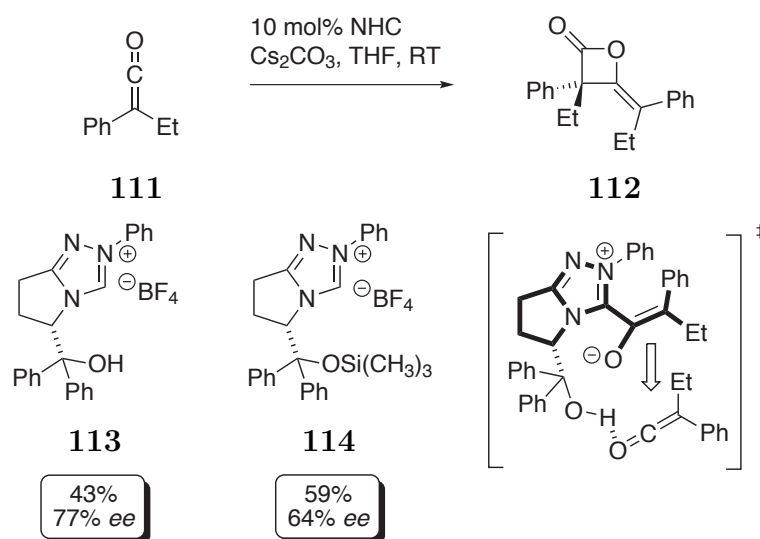


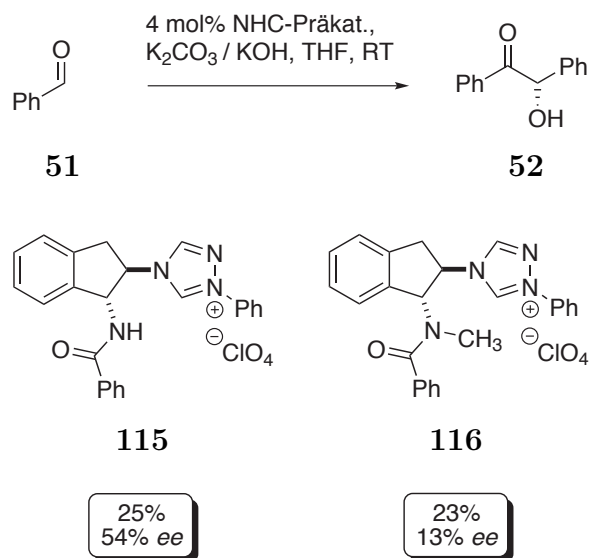
ABBILDUNG 12 Vorgeschlagenes bifunktionelles Wirkungsprinzip des von Thiazoylalanin abgeleiteten Katalysators von Miller *et al.*



SCHEMA 26 NHC-katalysierte asymmetrische Dimerisierung von Ketenen.

Ye *et al.* entwickelten 2008 eine NHC-katalysierte, asymmetrische Dimerisierung von Ketenen.^[141] Interessanterweise zeigte sich im Laufe eines Katalysatorenscreenings, dass sich das Triazoliumsalz **113** mit einer tertiären Alkoholfunktion als wesentlich aktiver und selektiver in dieser Transformation erwies als sein Silylether-Analogon **114** (Schema 26). Als Grund für diese Beobachtung wurde eine mögliche Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Substrat und dem Katalysator im Übergangszustand geäußert.

Kürzlich berichteten Connon und Mitarbeiter über Versuche den stereochemischen Ausgang einer Benzoin-Reaktion über die Ausbildung von Wasserstoffbrücken während des Reaktionsverlaufes zu steuern.^[142] Für dieses Unterfangen synthetisierten sie eine Reihe von Triazoliumsalzen auf Aminoindanol Basis und testeten diese in der intermolekularen Benzoin-Reaktion mit aromatischen Aldehyden (Schema 27).



SCHEMA 27 Asymmetrische intermolekulare Benzoin-Reaktion von Connon *et al.*

Zwar lieferte der beste dieser Katalysatoren **115** (*S*)-Benzoin nur in schlechter Ausbeute (25%) und moderater Enantioselektivität (54% *ee*) allerdings konnten Connon *et al.* im Laufe ihrer Untersuchungen zeigen, dass ein direkter Zusammenhang zwischen den beobachteten Enantioselektivitäten und der Eigenschaft des Katalysators Wasserstoffbrücken auszubilden besteht. In einem Kontrollexperiment testeten sie das *N*-methylierte Triazoliumsalz **116** unter identischen Reaktionsbedingungen und beobachteten einen signifikanten Abfall der Enantioselektivität (13% *ee*) bei gleichbleibenden Ausbeuten (23%).

2 Hauptteil

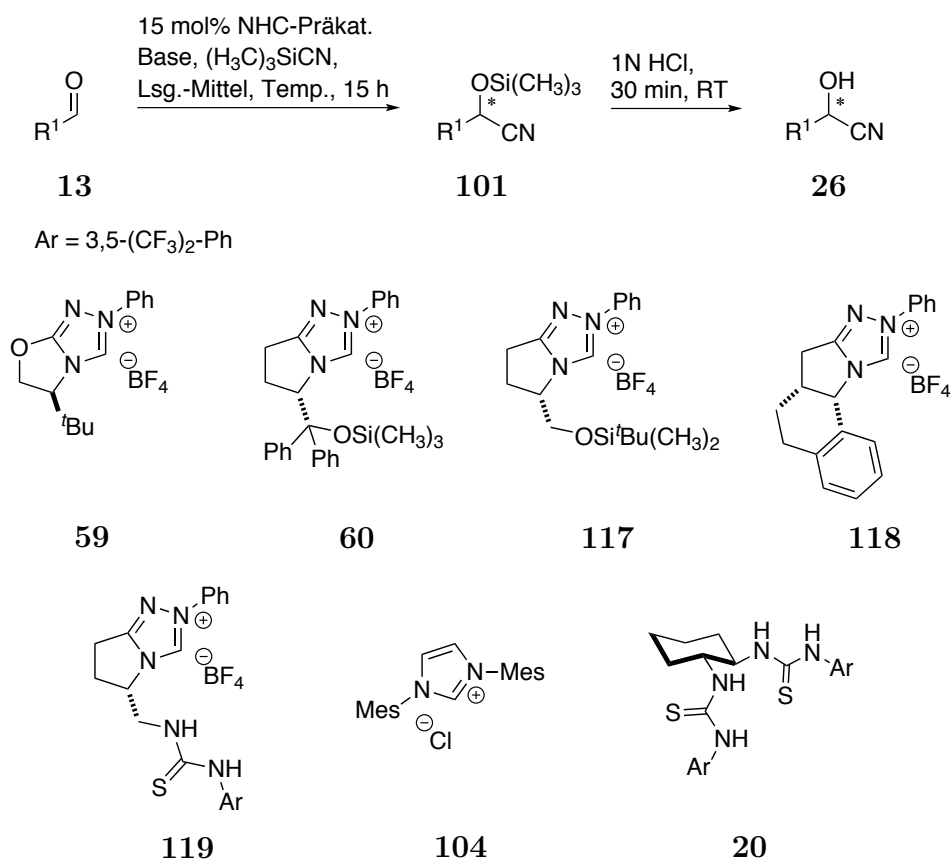
2.1 NHC-katalysierte asymmetrische Cyanierung von Aldehyden

2.1.1 Aufgabenstellung

In den vergangenen Jahren konnte durch verschiedene Beiträge der Arbeitsgruppen um Aoyama,^[133,137,138] Maruoka,^[134] Song^[135,139] und Suzuki^[136] gezeigt werden, dass es sich bei NHCs um eine effiziente Katalysatorklasse für die Cyanierung von Aldehyden, Ketonen, Aldiminen und Ketiminen handelt. Allerdings existiert bis zum heutigen Zeitpunkt kein allgemein anwendbares Protokoll einer effizienten, asymmetrischen NHC-katalysierten Variante dieser Transformationen. Eine vorläufige Arbeit diesbezüglich wurde von Suzuki *et al.* vorgestellt (Kapitel 1.7, Schema 25), welche mit dem von ihnen entwickelten Protokoll jedoch nur moderate Enantioselektivitäten (22% *ee*) mit dem sterisch anspruchsvollen Substrat 2-Methoxy-1-naphthaldehyd (**13a**) erzielen konnten.^[136] Dabei finden sich in der Literatur eine Vielzahl an Beispielen chiraler Lewis-Base-katalysierter Reaktionen, welche eine generelle Realisierbarkeit dieses Unterfangens unter Beweis stellen.^[11,33–35]

2.1.2 Versuche zur NHC-katalysierten asymmetrischen Cyanierung von Aldehyden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene im Arbeitskreis Enders entwickelte chirale Katalysatoren auf Triazoliumbasis auf ihre Stereoselektivität in einer 1,2-Addition von TMSCN an Aldehyde getestet. Die Ergebnisse der Katalyseexperimente sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefasst.



Eintrag ^a	R ¹	Präkat.	Base	Lsg.-Mittel	Temp./°C	Ausbeute/%	ee /%
1	Ph	118	Et ₃ N	THF	23	90	5
2	Ph	118	DBU	THF	23	74	0
3	4-Cl-Ph	118	KHMDS	THF	23	77	2
4	4-Cl-Ph	118	KO ^t Bu	THF	23	99	2
5	Ph	117	KO ^t Bu	THF	23	99	6
6	Ph	117	KO ^t Bu	Toluol	−78	90	0
7	Ph	59	KO ^t Bu	THF	23	71	2
8	Ph	60	KO ^t Bu	THF	23	99	0
9	Ph	119	KO ^t Bu	Toluol	−78	90	5
10	Ph	119	K ₂ CO ₃	Toluol	−78	70	2
11	Ph	104 + 20	KO ^t Bu	THF	23	99	2

TABELLE 1 Katalyseexperimente zur asymmetrischen Cyanierung von Aldehyden. ^aAlle Reaktionen wurden mit 1.2 Äq. (CH₃)₃SiCN in Gegenwart von 15 mol% Präkat. und 10 mol% Base durchgeführt.

Für die Katalysen wurden ausschließlich die kommerziell erhältlichen aromatischen Aldehyde, Benzaldehyd und 4-Chlor-Benzaldehyd verwendet. Vorhergehende Arbeiten anderer Arbeitsgruppen zeigten, dass verschiedene Lösungsmittel für diese Art von Transformation geeignet sind.^[133–139] Die besten Ergebnisse für die Addition von TMS-CN an Aldehyde wurden allerdings immer in THF erzielt, so dass hier auf ein umfassendes Lösungsmittel-Screening verzichtet wurde. Die Aktivierung der Präkatalysatoren wurde mittels unterschiedlicher Basen (Et₃N, DBU, KHMDS, KO^tBu und K₂CO₃) getestet. Wie bereits in Kapitel 1.3 angemerkt kann eine Cyanosilylierung von Carbonylverbindungen auch durch Lewis-Basen vermittelt werden. Aus diesem Grund wurde jeweils mit einem Überschuss des Präkatalysators gearbeitet, welcher für 15 min im Vorfeld der Transformation in Gegenwart der entsprechenden Base unter Schutzgas gerührt wurde. Durch diese Maßnahme sollte sichergestellt werden, dass das später erhaltene Produkt **26** nicht durch eine Lewis-Base katalysierte Nebenreaktion entsteht. Nach Ablauf der Reaktionszeit von 15 h wurde das Additionsprodukt **101** nicht isoliert, sondern direkt in das korrespondierende Cyanhydrin **26** umgewandelt.

Obwohl alle getesteten Präkatalysatoren in der obigen Transformation eine exzellente Aktivität aufwiesen, blieben hohe Induktionen in allen Fällen aus. Die beobachteten Enantioselektivitäten lagen zwischen 0–6% *ee*, bei allgemein guten bis sehr guten Ausbeuten (74–99%). Die Reaktionstemperatur schien einen unwesentlichen Einfluss auf die Enantioselektivität der Katalysatoren zu besitzen, da auch bei Temperaturen von –78°C keine verbesserten Induktionen erzielt werden konnten (Tabelle 1, Einträge 6, 9 und 10). Da sich die meisten der in der Literatur befindlichen Protokolle effizienter, asymmetrischer Cyanierungen auf einen bifunktionellen Wirkungsmechanismus berufen,^[11, 33–35] wurde ebenfalls das neuartige bifunktionelle Triazoliumsalz **119** in dieser Transformation getestet (Tabelle 1, Eintrag 9 und 10). Allerdings konnten auch unter Verwendung dieses Präkatalysators keine höheren Induktionen als 5% *ee*, bei einer sehr guten Ausbeute (90%), erhalten werden. Ebenso blieb die Kombination aus einem achiralen Präkatalysator **104** und chiralen Co-Katalysator auf Thioharnstoffbasis **20** erfolglos (Tabelle 1, Eintrag 11). Das Cyanhydrin **26** konnte quantitativ isoliert werden, resultierte jedoch nur in einem Enantiomerenüberschuss von 2%.

Mechanistisch lassen sich diese Beobachtungen wie folgt diskutieren. Für die NHC-katalysierte Cyanosilylierung von Carbonylverbindungen finden sich in der Literatur zwei mögliche Katalysezyklen (Kapitel 1.7, Abbildung 11). Diese Zyklen unterscheiden sich maßgeblich vonein-

ander durch den Reaktionsschritt welcher für den Aufbau des neuen Stereozentrum verantwortlich ist. In dem erstmöglichen Fall (Zyklus 1) wird dieses zu Beginn der Reaktion durch einen nucleophilen Angriff des chiralen Carbens **120** an das Carbonylkohlenstoffatom des Aldehyds **13** ausgebildet (Schema 13). Es wäre zu erwarten, dass die chirale Information des Katalysators durch diesen direkten Angriff auf das prochirale Zentrum des Aldehyds leicht übertragen werden könnte und das resultierende Stereozentrum des Intermediats **121** somit hoch diastereoselektiv gebildet würde. Die in allen Experimenten beobachteten sehr niedrigen Enantioselektivitäten des isolierten Cyanhydrins **26** widersprechen dieser Theorie und lassen vielmehr auf die Existenz des zweiten postulierten Zyklus schließen (Zyklus 2). Hier findet im zweiten Reaktionsschritt, welcher für die Bildung des neuen Stereozentrums verantwortlich ist, der Angriff des Nucleophils aus einem reaktiven pentavalenten NHC-Si-CN Komplex **122** heraus auf den Aldehyd **13** statt (Schema 13). Eine Übertragung der Chiralitätsinformation des Katalysators auf den Aldehyd **13** würde sich diesem Mechanismus nach, durch die räumliche Trennung von Katalysator und prochiralem Zentrum, als problematisch erweisen und in den beobachteten niedrigen Induktionen resultieren.

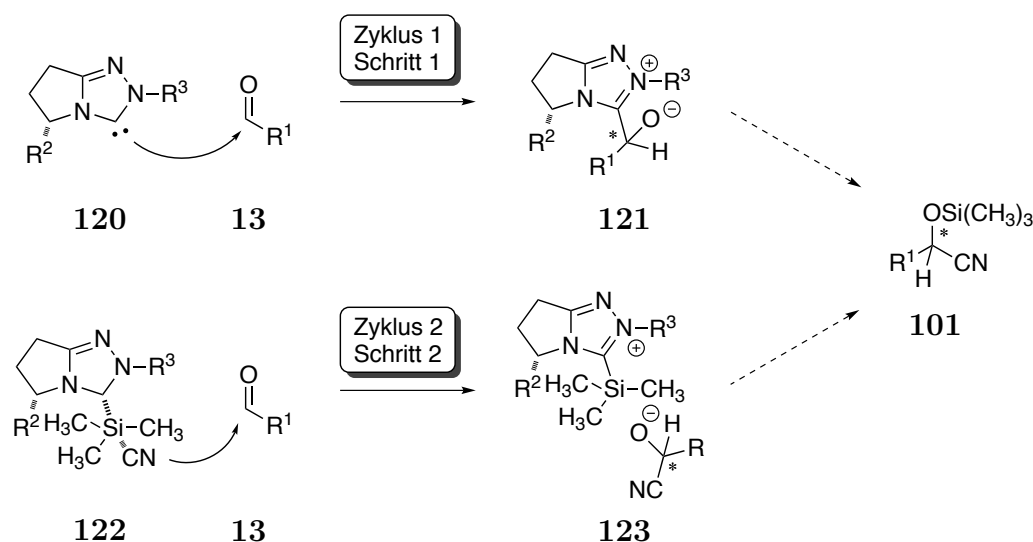


ABBILDUNG 13 Vereinfachte Darstellung der Reaktionsschritte 1 und 2 aus den möglichen Katalysezyklen NHC-vermittelter Cyanosilylierung von Aldehyden.

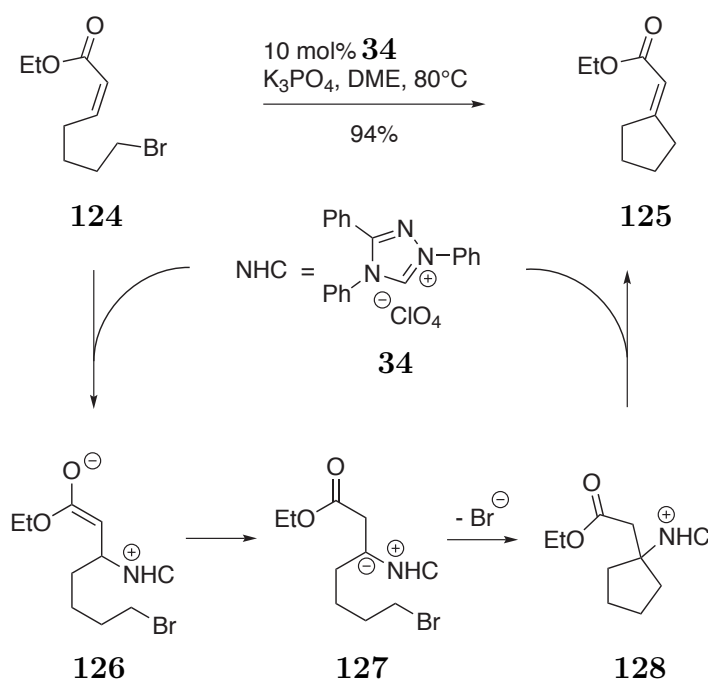
Die letztere anzunehmende Ausgangssituation würde die Bemühungen bezüglich der Entwicklung einer asymmetrischen Variante dieser Transformation deutlich erschweren. Zwar

sollte es generell unter Verwendung eines chiralen Carbens möglich sein ein höheres Maß an Induktion erzielen zu können, jedoch müssten für dieses Unterfangen neuartige Katalysatoren mit einem weitaus größeren sterischen Anspruch entwickelt werden.

2.2 NHC-katalysierte *aza*-MBH-Reaktionen

2.2.1 Aufgabenstellung

In 2006 berichteten Fu *et al.* über eine NHC-katalysierte, intramolekulare Heck-Typ-Zyklisierung (Schema 28).^[143] Der Mechanismus dieser neuartigen Transformation beinhaltet die Umpolung eines Michael-Akzeptors über eine Addition-/Tautomerisierungs-Sequenz gefolgt von einer intramolekularen β -Alkylierung.



SCHEMA 28 NHC-katalysierte intramolekulare Heck-Typ-Zyklisierung von Fu *et al.*

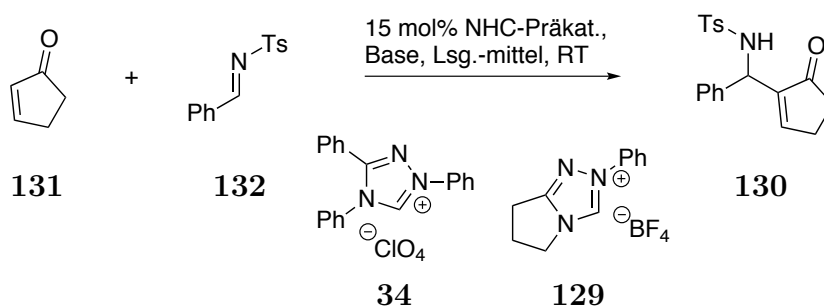
Dieser Beitrag ist von besonderem Interesse, da hier erstmalig in einer NHC-katalysierten Reaktion die Umpolung eines elektrophilen β -Kohlenstoffatoms, durch die Addition des Carbens an selbigem, beobachtet wurde. Diese von Fu *et al.* vorgeschlagene Reaktionsfolge ähnelt

stark dem Mechanismus einer Lewis-Basen-katalysierten MBH-Reaktion. Per Analogie sollte es möglich sein, diese Addition-/Tautomerisierungs-Sequenz durch eine intermolekulare 1,2-Addition einer Carbonylverbindung abzufangen. Die erfolgreiche Umsetzung würde in einer NHC-katalysierten MBH-Reaktion resultieren, welche sich durch den Einsatz chiraler NHC-Katalysatoren/Co-Katalysatoren gegebenenfalls hin zu einer asymmetrischen Variante dieser Transformation erweitern ließe.

2.2.2 Versuche zur Entwicklung einer NHC-katalysierten *aza*-MBH-Reaktion

Es wurden zunächst die beiden Triazoliumsalze **34** und **129** auf ihre katalytische Aktivität in einer *aza*-MBH-Reaktion zwischen *N*-Tosylimin **132** und Cyclopentenon (**131**) getestet. Während Triazoliumsalz **34** unter den Reaktionsbedingungen, 15 mol% Präkatalysator in Gegenwart von KO^tBu in Toluol bei Raumtemperatur, nur Spuren des *aza*-MBH-Produktes **130** lieferte, zeigte Präkatalysator **129** unter analogen Bedingungen eine wesentlich bessere Aktivität und lieferte das gewünschte Produkt **130** in einer Ausbeute von 55% (Tabelle 2, Eintrag 1 und 2).

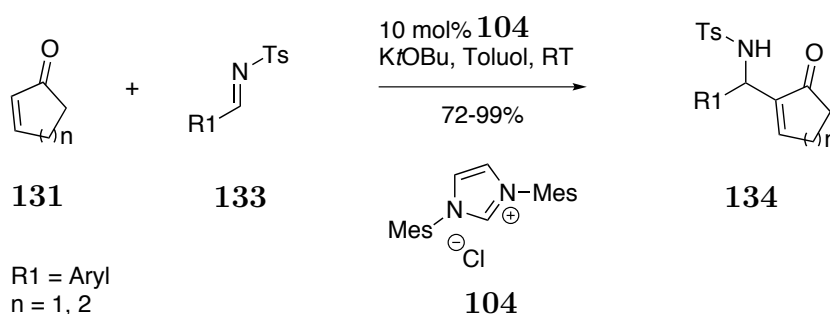
Aufbauend auf diesem vielversprechenden Ergebnis wurde in den nachfolgenden Experimenten versucht durch Variation des Lösungsmittels sowie der Base dieses System weiter zu optimieren. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wies auf eine Zersetzung der Iminkomponente unter den Reaktionsbedingungen hin, worauf in späteren Katalysen jeweils mit einem Überschuss von 0.2 Äquivalenten Imin gearbeitet wurde. Variationen des Lösungsmittels, sowie ein kurzes Basen-Screening zeigten keine Verbesserung bezüglich der Ausbeute (Tabelle 2, Einträge 3-7).



Eintrag ^a	132	131	Präkat.	Base	Lsg.-mittel	Ausbeute/%
1	1 Äq.	1 Äq.	34	KO ^t Bu	Toluol	Spuren
2	1 Äq.	1 Äq.	129	KO ^t Bu	Toluol	55
3	1.2 Äq.	1 Äq.	129	KO ^t Bu	DCM	41
4	1.2 Äq.	1 Äq.	129	KO ^t Bu	THF	26
5	1.2 Äq.	1 Äq.	129	KO ^t Bu	DMF	10
6	1.2 Äq.	1 Äq.	129	NaH	Toluol	39
7	1.2 Äq.	1 Äq.	129	KHMDS	Toluol	30

TABELLE 2 Optimierung der Reaktionsbedingungen der NHC-katalysierten *aza*-MBH-Reaktion. ^aAlle Reaktion wurden in Gegenwart von 15 mol% Präkat. und 10 mol% Base durchgeführt.

Im Laufe der hier vorgestellten Optimierungsstudie veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Ye ein Protokoll einer NHC-katalysierten *aza*-MBH-Reaktion (Schema 29).^[31]



SCHEMA 29 NHC-katalysierte *aza*-MBH-Reaktion von Ye *et al.*

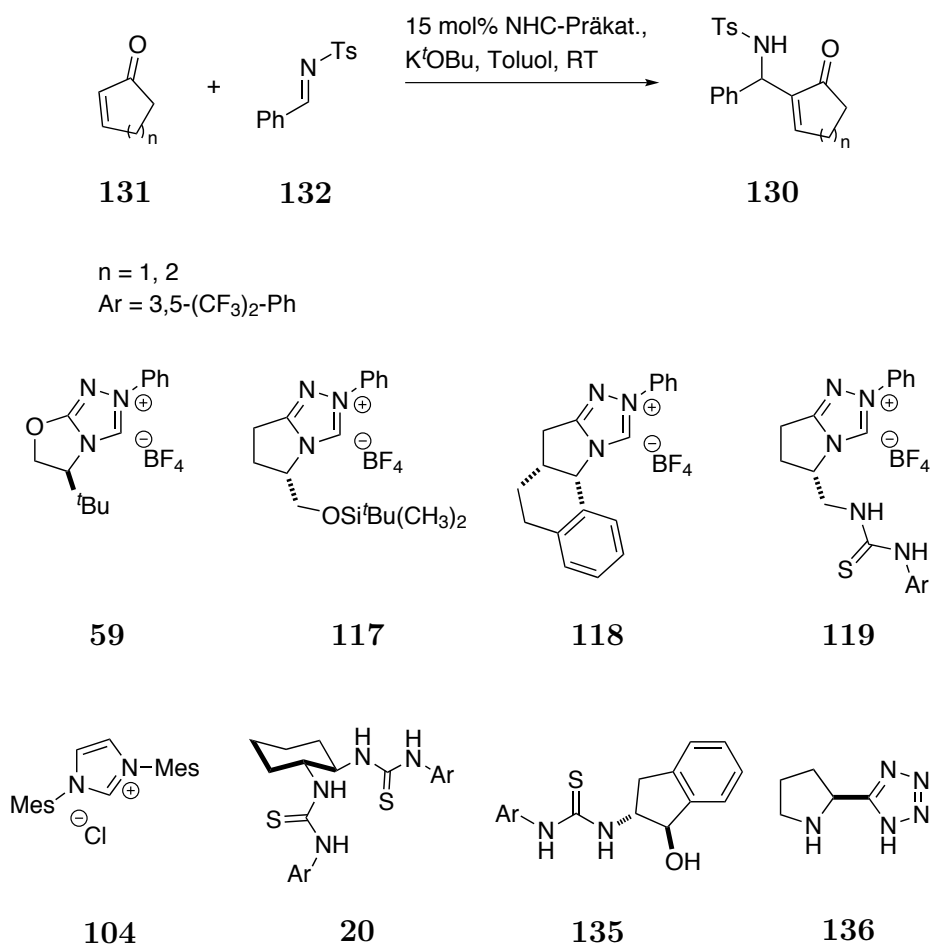
Interessanterweise wählten Ye *et al.* in diesem Protokoll analoge Reaktionsbedingungen, wie in Tabelle 2, Eintrag 2 und mit zyklischen Enonen **131** und *N*-Tosyliminen **133** auch die glei-

chen Substratklassen. Ein signifikanter Unterschied geht bei dieser Arbeit von der Wahl des Katalysators aus. Während Präkatalysator **129** das *aza*-MBH-Produkt **130** mit 55% Ausbeute lieferte (Tabelle 2, Eintrag 2), konnten Ye *et al.* in der gleichen Reaktion unter Verwendung des Imidazoliumsalzes **104** Ausbeuten von 96% erzielen. Ye *et al.* konnten dadurch zeigen, dass sich Imidazolium basierte Katalysatoren in dieser Transformation als wesentlich aktiver erweisen als Katalysatoren auf Triazolium- oder Thiazoliumbasis.

In weiteren Experimenten wurde versucht die bislang gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der NHC-katalysierten MBH-Reaktion zu nutzen um eine asymmetrische Variante dieser Transformation zu entwickeln. Hierfür wurden verschiedene chirale Präkatalysatoren und Co-Katalysatoren getestet (Tabelle 3). Die getesteten Präkatalysatoren **59**, **117** und **118** erwiesen sich jedoch als ungeeignet, da sie die Reaktion in keiner oder nur geringer Ausbeute (10% und 32%) vermittelten und mit 3% bzw. 5% *ee* nur niedrige Stereoselektivitäten zeigten (Tabelle 3, Einträge 1-3).

Diese Ergebnisse lassen sich bei genauerer Betrachtung des Mechanismus wie folgt deuten. Wie bereits in Kapitel 1.2.1 beschrieben handelt es sich bei dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der *aza*-MBH-Reaktion um den in Reaktionsschritt 3 stattfindenden Protonentransfer vom α -Kohlenstoffatom zum Stickstoffatom des Amins (Abbildung 4). Für die erfolgreiche Entwicklung einer enantioselektiven Variante bedeutet dies, dass Katalysatoren eingesetzt werden müssen die diesen Transfer für eines der vier möglichen Diastereomere, welche aus der im Vorfeld stattfindenden Aldol-Reaktion resultieren können, unterstützen. Dies gelingt bei einer Vielzahl der in der Literatur befindlichen Beispielen durch den Einsatz von bifunktionellen chiralen Lewis-Basen, oder durch die Kombination einer achiralen Lewis-Base mit einer chiralen Brønsted-Säure als Co-Katalysator (Kapitel 1.2.2 und 1.2.3). Die in den Katalysen (Tabelle 3, Einträge 1-3) beobachteten niedrigen Enantioselektivitäten lassen sich durch die Abwesenheit einer zweiten Koordinationstelle der eingesetzten Katalysatoren **59**, **117** und **118** erklären.

In darauffolgenden Experimenten wurde versucht, durch die Verwendung chiraler Co-Katalysatoren auf Thioharnstoffbasis **20** und **135**, sowie durch den Einsatz des bifunktionellen Präkatalysators **119** diese Ergebnisse zu verbessern (Tabelle 3, Einträge 4-7).

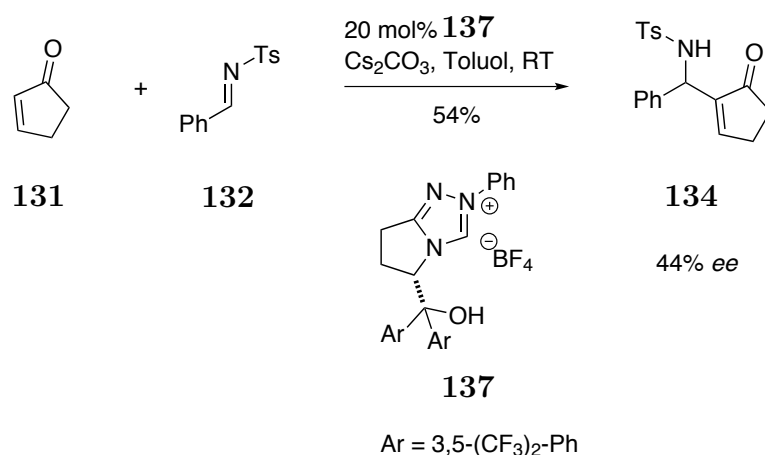


Eintrag ^a	n	132	131	Präkat.	Ausbeute/%	ee/%
1	1	1 Äq.	1 Äq.	59	0	-
2	1	1 Äq.	1 Äq.	118	32	5
3 ^b	1	1 Äq.	1 Äq.	117	10	3
4 ^c	1	1.5 Äq.	1 Äq.	117 + 135	52	4
5 ^d	1	1.5 Äq.	1 Äq.	119	53	6
6	2	1.5 Äq.	1 Äq.	104	62	-
7 ^c	2	1.5 Äq.	1 Äq.	104 + 20	82	0
8 ^c	1	1.5 Äq.	1 Äq.	104 + 136	10	5

TABELLE 3 Versuche zur Entwicklung einer asymmetrischen NHC-katalysierten *aza*-MBH-Reaktion. ^aFalls nicht anders gekennzeichnet wurden die Reaktionen in Gegenwart von 15 mol% Präkat. und 10 mol% Base durchgeführt. ^b 20 mol% Präkat.; 15 mol% Base. ^c15 mol% Präkat.; 10 mol% Base; 15 mol% Co-Kat. ^d12 mol% Präkat.; 10 mol% Base.

Obwohl in allen Fällen hohe Stereoselektivitäten ausblieben, wurde beobachtet dass der Einsatz der Co-Katalysatoren **20** und **135** zumindest eine Reaktivitätssteigerung hervorrief, was sich in verbesserten Ausbeuten ausdrückte. Abschließend wurde getestet ob sich die Stereoselektivität der Reaktion über die Bildung eines chiralen Iminiums beeinflussen lässt.^[16] Hierfür wurde die Reaktion mit Präkatalysator **104** in Gegenwart des chiralen Tetrazols **136** durchgeführt. Dieses Experiment resultierte jedoch in niedrigen Ausbeuten (10%) und ebenfalls niedrigen Enantioselektivitäten (5%) (Tabelle 3, Eintrag 8).

Ye *et al.* berichteten vor kurzem über ihre Fortschritte bezüglich der Entwicklung einer asymmetrischen *aza*-MBH-Reaktion (Schema 30).^[32] Durch die Verwendung von 20 mol% des chiralen, bifunktionellen Triazoliumsalzes **137** in Kombination mit Cs₂CO₃ in Toluol, gelang es Ye *et al.* das *aza*-MBH-Produkt **130** mit dem bislang besten Enantiomerenüberschuss von 44% *ee* bei einer Ausbeute von 54% darzustellen. Im Vergleich mit anderen Präkatalysatoren zeigte sich, dass die freie Hydroxyfunktion des bifunktionellen Präkatalysators **137** essenziell für die beobachteten Stereoselektivitäten ist.



SCHEMA 30 Asymmetrische NHC-katalysierte *aza*-MBH-Reaktion von Ye *et al.*

Diese vorläufig besten Ergebnisse geben Hinweis zur Annahme, dass weitere Fortschritte bei der Entwicklung asymmetrischer, NHC-katalysierter *aza*-MBH-Reaktionen über einen bifunktionalen Wirkungsmechanismus zu erzielen sind. Daher sollte es durch die Synthese neuartiger bifunktionaler NHC-Katalysatoren möglich sein höhere Stereoselektivitäten in dieser oder verwandter Transformationen zu erzielen. Ein weiterer Ansatzpunkt wäre die

Suche nach einer passenden Kombination aus achiralem NHC-Katalysator und einem chiralen Co-Katalysator auf Brønsted-Säure-Basis. Dies ist ein besonders vielversprechender Ansatz, da bereits eine Vielzahl von effizienten chiralen Co-Katalysatoren für die MBH-Reaktion in der Literatur dokumentiert sind, welche sich mit Präkatalysator **104** kombinieren ließen.^[16]

2.3 NHC-katalysierte asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktion

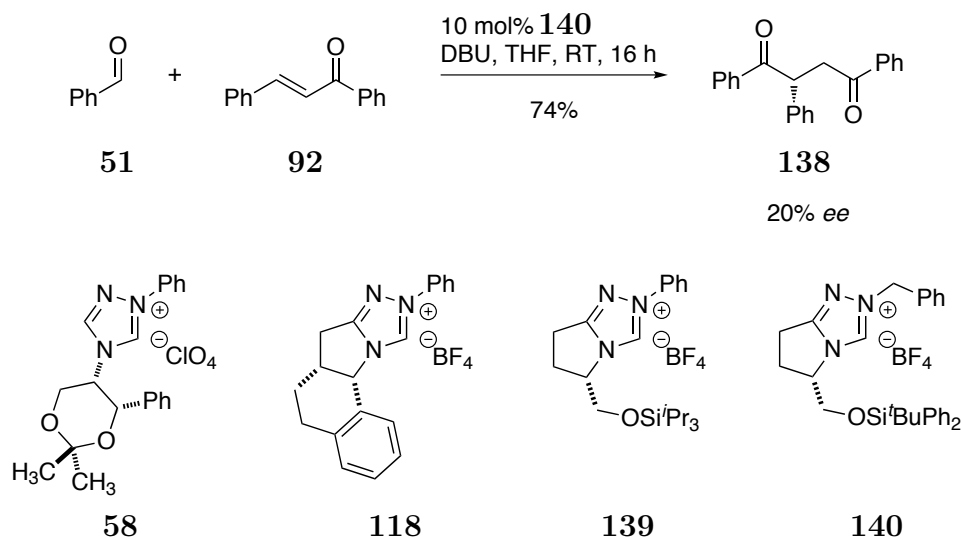
2.3.1 Aufgabenstellung

Obwohl in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte auf dem Gebiet der intramolekularen, asymmetrischen Stetter-Reaktion im einzelnen von den Arbeitsgruppen um Enders^[144] und Rovis^[145–154] gemacht wurden, findet sich in der Literatur nur ein einziges dokumentiertes Beispiel bezüglich einer NHC-katalysierten, asymmetrischen, intermolekularen Variante dieser Transformation (Kapitel 1.6.2, Schema 21).^[126,127] Im Rahmen dieser Arbeit sollte sich mit der Entwicklung eines effizienten Protokolls einer asymmetrischen intermolekularen Stetter-Reaktion auseinander gesetzt werden, dessen Realisierung nach wie vor eine Herausforderung von zentraler Bedeutung in der organokatalytischen NHC-Chemie darstellt. Darüberhinaus könnten neugewonnene Erkenntnisse bezüglich des Mechanismus dieser Transformation zum besseren Verständnis und Weiterentwicklung bereits bekannter NHC-katalysierter Prozesse genutzt werden.

2.3.2 Entwicklung einer NHC-katalysierten asymmetrischen intermolekularen Stetter-Reaktion

Zu Beginn der Untersuchungen wurden die im Arbeitskreis Enders entwickelten Präkatalysatoren **58**, **118**, **139** und **140** in der intermolekularen Stetter-Reaktion mit Benzaldehyd (**51**) und Chalkon (**92**) in Gegenwart von 10 mol% DBU in THF bei Raumtemperatur getestet (Schema 31). Interessanterweise zeigte das chirale Triazoliumsalz **58**, welches sich bereits als effizienter Katalysator in asymmetrischen, intramolekularen Stetter-Reaktionen^[144] bewährte, keinerlei katalytische Aktivität in dieser Reaktion. Ebenso konnten die bi- und tetrazyklischen Triazoliumsalze **118** und **139**, welche ursprünglich für den Einsatz in der

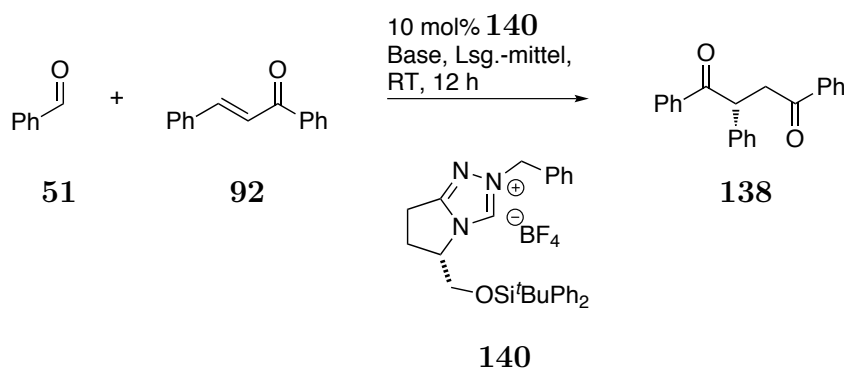
intramolekularen Benzoin-Reaktion^[107–109] entwickelt wurden, keine Aktivitäten vorweisen. Erfreulicherweise konnte allerdings unter Verwendung des neuartig entwickelten Triazoliumsalzes **140** das Stetter-Produkt **138** in guter Ausbeute (73%) und moderater Enantioselektivität (20% *ee*) isoliert werden.



SCHEMA 31 In der intermolekularen Stetter-Reaktion getestete Präkatalysatoren.

Vergleicht man die Struktur der Präkatalysatoren **139** und **140** miteinander, unterscheiden sie sich maßgeblich in zwei Punkten. Zum Einen besitzen beide Verbindungen ungleiche Silyletherfunktionen, was allerdings kaum Auswirkung auf die Reaktivitäten der Verbindungen haben dürfte und zum Anderen unterscheiden sie sich mit *N*-Benzyl und *N*-Phenyl in den Stickstoffsubstituenten ihrer Triazoliumeinheiten voneinander. Letzteres kann als Strukturmerkmal einen entscheidenden Einfluss auf die elektronischen Verhältnisse der Triazoliumfunktionalität nehmen und ein Grund für die beobachteten unterschiedlichen Reaktivitäten von **139** und **140** darstellen.

Aufbauend auf diesem ersten vielversprechenden Ergebnis wurde in nachfolgenden Experimenten versucht, die Stereoselektivität der Reaktion mit Präkatalysator **140** zu optimieren. Diesbezüglich wurden unterschiedliche Basen sowie Lösungsmittel in der intermolekularen Stetter-Reaktion mit Benzaldehyd (**51**) und Chalkon (**92**) getestet (Tabelle 4).



Eintrag ^a	Base	Lsg.-mittel	Ausbeute/%	ee/%
1	DBU	THF	73	20
2	Et ₃ N	THF	0	-
3	ⁱ Pr ₂ NEt	THF	0	-
4	KHMDS	THF	0	-
5	KO ^t Bu	THF	Spuren	n.b.
6	K ₂ CO ₃	THF	73	51
7	K ₂ CO ₃	Et ₂ O	39	15
8	K ₂ CO ₃	DCM	42	0
9	K ₂ CO ₃	DMF	55	52
10	K ₂ CO ₃	DMSO	50	33
11	K ₂ CO ₃	MeOH	60	9
12	K ₂ CO ₃	Toluol	67	31
13	Li ₂ CO ₃	THF	0	-
14	Cs ₂ CO ₃	THF	72	62
15 ^b	Cs ₂ CO ₃	THF	65	66

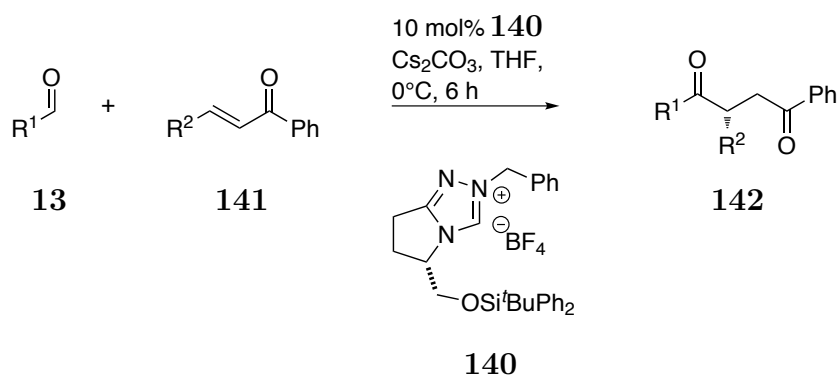
TABELLE 4 Optimierung der Reaktionsbedingungen der asymmetrischen intermolekularen Stetter-Reaktion. ^aAlle Reaktionen wurden in Gegenwart von 10 mol% Präkat. und 10 mol% Base durchgeführt. ^bReaktionen wurden für 6 h bei 0°C durchgeführt.

Die verwendeten Basen Et₃N, ⁱPr₂NEt, KHMDS und KO^tBu resultierten in keiner Reaktion oder nur in Spuren des Stetter-Produkts **138** (Tabelle 4, Einträge 2-5). Durch den Einsatz von K₂CO₃ wurde eine Verbesserung der Stereoselektivität der Reaktion beobachtet, welche

das 1,4-Diketon **138** mit 73% Ausbeute und 53% *ee* vermittelte. In weiteren Experimenten wurden unterschiedliche Lösungsmittel getestet, aus denen sich THF als am besten geeignet für diese Transformation herausstellte (Tabelle 4, Einträge 6-12). Abschließend zu dieser Optimierungsstudie wurde das Kation der Carbonat-Base variiert. Während bei Verwendung von Li_2CO_3 keine Reaktion beobachtet werden konnte, zeigte **140** in Gegenwart von Cs_2CO_3 verbesserte Enantioselektivitäten (62% *ee*) bei gleichbleibender Ausbeute (72%) (Tabelle 4, Einträge 13 und 14). Schließlich konnte durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur von 23°C auf 0°C eine weitere Verbesserung der Enantioselektivität (66% *ee*) erzielt werden, allerdings auf Kosten der Ausbeute (65%) (Tabelle 4, Eintrag 15). Bei tieferen Reaktionstemperaturen von -20°C ließ sich lediglich die Bildung von Benzoin (**52**) beobachten.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden als nächstes eine Reihe von aromatischen Aldehyden **13** und substituierten Chalkonen **141** in dieser Reaktion getestet (Tabelle 5). Die nucleophile Acylierung der α,β -ungesättigten Ketone **141** verlief in allen Fällen problemlos, so dass die korrespondierenden 1,4-Diketone **142a-i** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (43-98%) und guten Enantiomerenüberschüssen (56-78% *ee*) erhalten werden konnten. Elektronenreiche Aldehyde zeigten allgemein bessere Induktionen als elektronenärmere und der reaktive heteroaromatische Aldehyd Furfural konnte fast quantitativ (98%) bei einer mittleren Induktion (56% *ee*) umgesetzt werden. Darüberhinaus gelang es, die Enantiomerenüberschüsse einiger Produkte durch einmaliges Umkristallisieren auf ein exzellentes Niveau (90-99% *ee*) zu bringen.

Die absolute Konfiguration des 1,4-Diketons **142a** konnte durch einen Vergleich des Drehwertes mit den in der Literatur befindlichen Daten dieser Verbindung als (*R*) bestimmt werden.^[155] Das stereochemische Ergebnis der Reaktion kann über die folgenden zwei hypothetischen Übergangszustände erklärt werden (Abbildung 14). Unter der Annahme dass die Silyletherfunktion des Katalysators die *Si*-Seite des Breslow Intermediates abschirmt, findet die 1,4-Addition über die weniger gehinderte *Re*-Seite des Breslow Intermediates statt. Das Chalkon wird von seiner *Si*-Seite angegriffen wodurch das beobachtete (*R*)-konfigurierte Stetter-Produkt **142a** entsteht.



Eintrag ^a	R ¹	R ²	142	Ausbeute ^b /%	ee ^c /%
1	Ph	Ph	142a	65 (40)	66 (>99)
2	4-CH ₃ -Ph	Ph	142b	43 (31)	78 (>99)
3	3-CH ₃ -Ph	Ph	142c	50 (32)	70 (98)
4	4-Cl-Ph	Ph	142d	55	67
5	4-Br-Ph	Ph	142e	68	56
6	2-Naphthyl	Ph	142f	65 (41)	70 (90)
7	2-Furyl	Ph	142g	98	56
8	Ph	4-CH ₃ -Ph	142h	55	64
9	Ph	4-Cl-Ph	142i	57 (21)	56 (94)

TABELLE 5 Substratbreite der asymmetrischen intermolekularen Stetter-Reaktion. ^aAlle Reaktionen wurden in Gegenwart von 10 mol% Präkat. und 10 mol% Base durchgeführt. ^bWert in Klammern ist die Ausbeute nach Umkristallisation. ^cWert in Klammern ist der ee nach Umkristallisation.

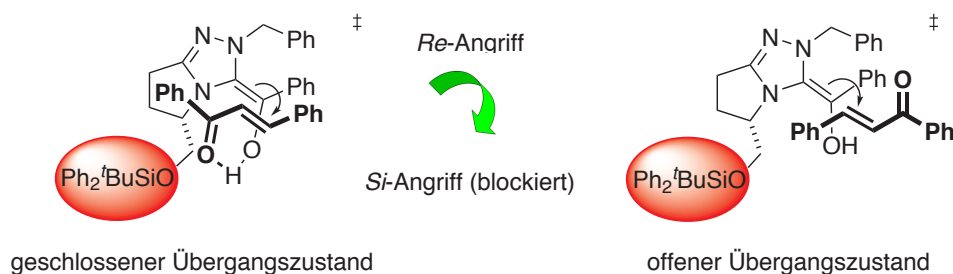


ABBILDUNG 14 Vorgeschlagene Übergangszustände.

Unter den in dieser Transformation verwendeten Reaktionsbedingungen konnte immer ein gewisses Maß an Selbstkondensation der Aldehydkomponente beobachtet werden. Um den Einfluss dieser Nebenreaktion besser verstehen zu können, wurde der Reaktionsverlauf mittels Gaschromatographie verfolgt (Kapitel 4.3). In einem frühen Stadium der Reaktion, in dem noch kein Umsatz des Chalkons (**92**) zu erkennen war, konnte bereits der Umsatz einer signifikanten Menge des Aldehyds **51** (>80%) beobachtet werden (Abbildung 15). Dies ist so zu deuten, dass unter den vorherrschenden Reaktionsbedingungen Benzaldehyd (**51**) in einer Selbstkondensation zu Benzoin (**52**) reagiert. Im weiteren Verlauf der Reaktion zeigte sich der Umsatz des gebildeten Benzoins (**52**) als eng gekoppelt an den Verbrauch des Chalkons (**92**). Desweiteren konnte eine unwesentliche Racemisierung des Stetter-Produktes während des Reaktionsverlaufes beobachtet werden ($\Delta ee = -8\%$ über 24 h). Aufbauend auf diesen experimentellen Befunden wurde vorgeschlagen, dass das Stetter-Produkt **138** durch das Zusammenwirken zweier gekoppelter Katalysezyklen gebildet wird (Abbildung 15).

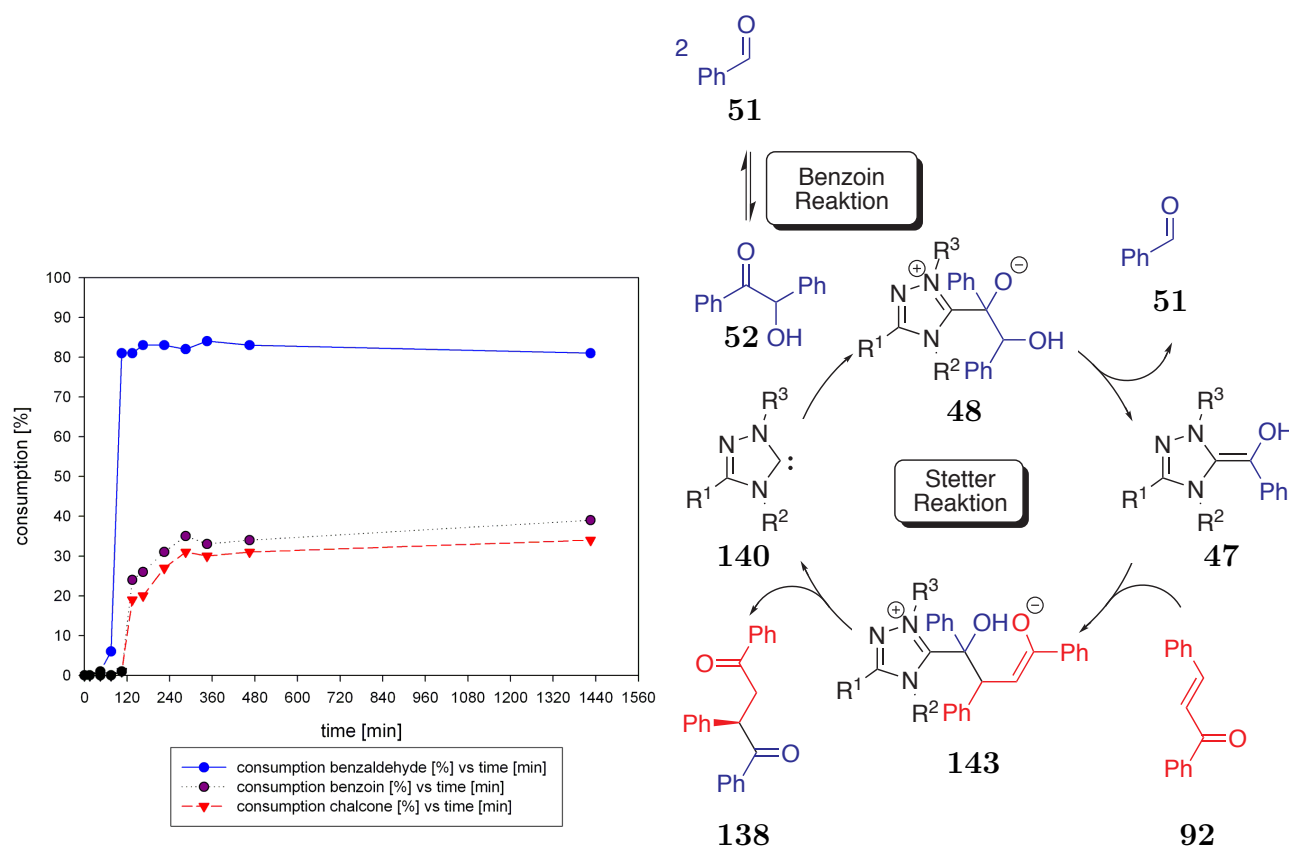
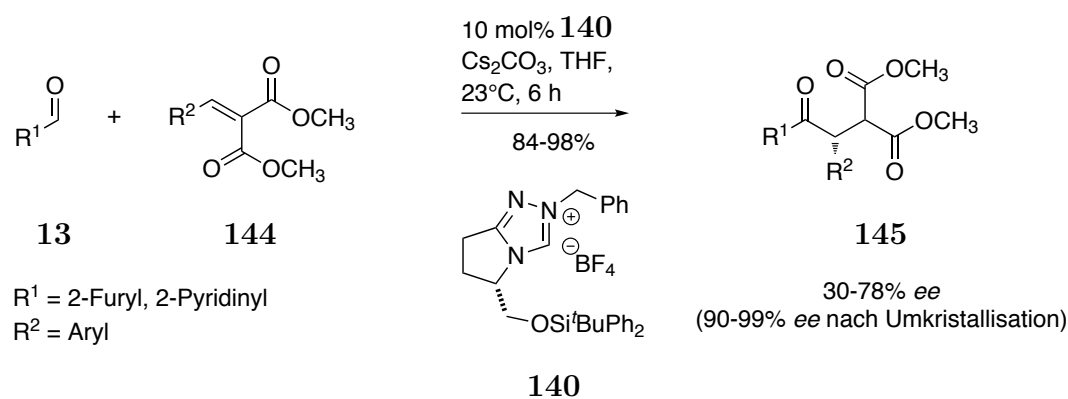


ABBILDUNG 15 Katalysezyklus für die Bildung des Stetter-Produkts.

Zunächst wird vor der eigentlichen Transformation Benzaldehyd (**51**) in einer NHC-katalysierten Reaktion schnell in Benzoin (**52**) umgewandelt.^[68] In dem darauffolgenden Katalysezyklus greift der Katalysator **140** nucleophil am Carbonylkohlenstoffatom des Benzoins (**52**) an, wodurch das tetraedrische Intermediat **48** entsteht. Dieses eliminiert Benzaldehyd (**51**) und tautomerisiert anschließend zu dem reaktiven Breslow Intermediat **47**. Letzteres greift in einer nucleophilen 1,4-Addition Chalkon (**92**) an, was in der Bildung des zwitterionischen Intermediates **143** resultiert. Eingeleitet durch einen Protonentransfer, wird im nächsten Schritt der Katalysator **140** eliminiert und das Stetter-Produkt **138** gebildet.

Der vorgeschlagene Mechanismus befindet sich im Einklang mit dokumentierten Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen. You und Mitarbeiter berichteten in ihrem Protokoll bezüglich der NHC-katalysierten Kreuzkupplung zwischen Aldehyden und unaktivierten Iminen bereits von der Möglichkeit Benzoin (**52**) als maskiertes Benzaldehyd Äquivalent, unter analogen Reaktionsbedingungen, einzusetzen (Kapitel 1.5.4 Abbildung 19).^[114]

Mit Hilfe des vorgestellten Protokolls gelang es erstmalig 1,4-Diketone mittels einer NHC-katalysierten, intermolekularen Stetter-Reaktion mit synthetisch brauchbaren Ausbeuten und Stereoselektivitäten herzustellen.^[156] Darüberhinaus konnten neue mechanistische Erkenntnisse bezüglich dieser Transformation gesammelt werden.

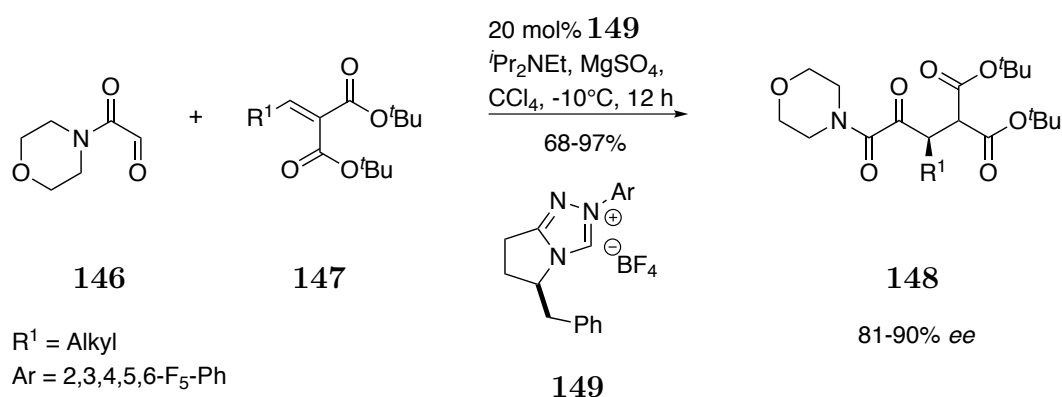


SCHEMA 32 Asymmetrische NHC-katalysierte Stetter-Reaktion mit heteroaromatischen Aldehyden und Arylidenmalonaten.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen konnte in einer nachfolgenden Arbeit von Jianwei Han das Substratspektrum dieser Transformation auf heteroaromatische Aldehyde **13** und Ary-

lidenmalonate **144** erweitert werden (Schema 32). Die Stetter-Produkte **145** wurden analog zu dem zuvor berichteten Protokoll in sehr guten Ausbeuten (84-98%) und moderaten bis guten Enantioselektivitäten (30-78% *ee*) isoliert. In einigen Fällen resultierte einfache Umkristallisation der Produkte in einer Verbesserung der Enantiomerenüberschüsse.^[157]

Nahezu zeitgleich berichtete die Arbeitsgruppe um Rovis von einer asymmetrischen, NHC-katalysierten Stetter-Reaktion von Glyoxamid **146** mit Alkylidenmalonaten **147** (Schema 33). Unter Verwendung von 20 mol% des Präkatalysators **149** in Gegenwart von einem Äquivalent an *i*Pr₂NEt und MgSO₄ in CCl₄, konnten die korrespondierenden Stetter-Produkte **148** in guten bis sehr guten Ausbeuten (68-97%) und guten bis sehr guten Enantioselektivitäten (81-90% *ee*) isoliert werden.

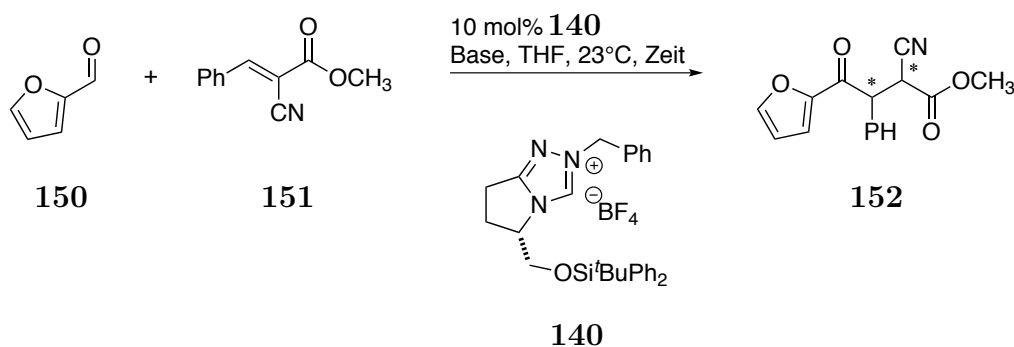


SCHEMA 33 Asymmetrische NHC-katalysierte Stetter-Reaktion mit Glyoxamid und Alkylidenmalonaten.

Unter Verwendung eines Überschusses an *i*Pr₂NEt ließen sich die Reaktionen bei –10°C ohne Ausbeuteverlust durchführen. Dies wirkte sich im allgemeinen positiv auf die Enantioselektivität des Katalysators **149** aus und es wurde trotz eines Überschusses an Base keine Racemisierung der Produkte beobachtet. Essenziell für die sehr guten Enantioselektivitäten in dieser Transformation ist die Verwendung der Di-*t*Bu-alkylidenmalonate **147**. Weniger anspruchsvolle Malonsäureester führen zu einer signifikanten Verschlechterung der Enantioselektivität.

Eine Erweiterung dieser Beiträge wäre die Entwicklung einer enantio- und diastereoselektiven Variante dieser Transformation. Dieses ließe sich beispielsweise durch den Einsatz von Cya-

noarylacrylaten in der NHC-katalysierten, intramolekularen Stetter-Reaktion realisieren. In diesem Zusammenhang wurde Furfural (**150**) mit (E)-Methyl-2-cyano-3-phenylacrylat (**151**) in Gegenwart von 10 mol% des Präkatalysators **140** in THF bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 6).



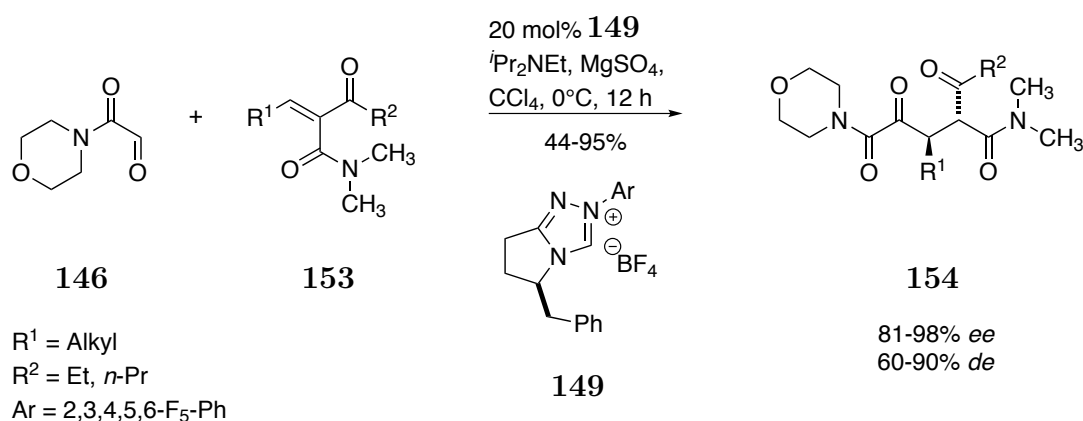
Eintrag ^a	Base	Zeit/h	Ausbeute/%	<i>ee</i> ^c /%	<i>de</i> ^d /%
1	Cs ₂ CO ₃	4	30	43 (53)	59 (92)
2	Cs ₂ CO ₃	8	40	25	76
3	Cs ₂ CO ₃	20	70	31 (63)	41 (41)
4	DBU	4	8	48	59
5	Et ₃ N	4	14	45 (58)	86 (98)
6	<i>i</i> Pr ₂ NEt	5	16	50	80
7 ^b	<i>i</i> Pr ₂ NEt	5	47	20	99
8	KHMDS	5	18	30	51

TABELLE 6 Optimierung der Reaktionsbedingungen der enantio- und diastereoselektiven intermolekularen Stetter-Reaktion. ^aFalls nicht anders gekennzeichnet wurden alle Reaktionen in Gegenwart von 10 mol% Präkat. und 10 mol% Base durchgeführt. ^bEs wurde 1 Äq. an Base verwendet. ^cWert in Klammern ist der *ee* nach Umkristallisation. ^dWert in Klammern ist der *de* nach Umkristallisation.

Erste Katalyseexperimente wurden unter den optimierten Reaktionsbedingungen der zuvor entwickelten intramolekularen Stetter-Reaktion durchgeführt (Tabelle 5). Allerdings zeigten sich diese als weniger vielversprechend, da das Produkt **152** nur in moderaten Ausbeuten (30%) und moderaten Stereoselektivitäten (43% *ee*, 59% *de*) erhalten werden konnte (Tabelle 6, Eintrag 1). Eine Umkristallisation des Produkts **152** bewirkte eine Verbesserung des *ee*- und des *de*-Wertes (53% *ee*, 92% *de*). Aus den Einträgen 1-3 geht hervor, dass die Enantiose-

lektivitäten sowie Ausbeuten stark mit der Reaktionszeit der Katalyse korrelieren. Längere Reaktionszeiten resultieren zwar in einer gesteigerten Ausbeute, führen aber auch zu einer Epimerisierung des Produkts **152**. Aus diesem Grund wurde in folgenden Experimenten die Reaktionszeit mit 4-5 h bewusst kurz gehalten. Die Verwendung verschiedener Stickstoffbasen (DBU, Et₃N, *i*Pr₂NEt, KHMDS) ergab im Allgemeinen schlechte Ausbeuten (8-18%) bei moderaten Enantioselektivitäten (20-50% *ee*) (Tabelle 6, Einträge 4 - 8). Eine Ausnahme stellt der Eintrag 7 dar. Die Reaktion wurde in Gegenwart von einem Äquivalent an *i*Pr₂NEt durchgeführt und resultierte in einer verbesserten Ausbeute (47%) allerdings auch schlechterer Enantioselektivität (20% *ee*) bei vollständiger Kontrolle der Diastereoselektivität (99% *de*).

Im Laufe dieser Untersuchungen berichtete die Arbeitsgruppe um Rovis über die Verwendung von Alkylidenketoamide **153** als Michael-Akzeptoren mit Glyoxamid **146** in einer asymmetrischen, intermolekularen Stetter-Reaktion (Schema 34).^[131]



SCHEMA 34 Enantio- und diastereoselektive NHC-katalysierte Stetter-Reaktion mit Glyoxamid und Alkylidenketoamiden.

Durch den Einsatz dieser Substanzklassen gelang Rovis *et al.* erstmals die Entwicklung einer hoch enantio- und diastereoselektiven, intermolekularen Stetter-Reaktion. Unter den Reaktionsbedingungen, 20 mol% **149**, 20 mol% *i*Pr₂NEt und MgSO₄ in CCl₄ bei 0°C, konnten die Additions Produkte **154** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (44-95%) und guten bis exzellenten Enantio- und Diastereoselektivitäten (44-95% *ee*, 60-90% *de*) isoliert werden. Das

gewählte System aus Glyoxamid **146** und Alkylidenketoamiden **153** sowie Präkatalysator **149** zeigte sich als wesentlich stereoselektiver gegenüber der Verwendung von Methyl-2-cyano-3-phenylacrylat (**151**), Furfural (**150**) und Präkatalysator **140**. Darüber hinaus erwiesen sich die von Rovis *et al.* isolierten Produkte **154** als konfigurationsstabil unter den Reaktionsbedingungen, so dass die Transformationen bis zum vollständigen Umsatz der Edukte durchgeführt werden konnten, was sich in den allgemein hohen Ausbeuten widerspiegelt.

2.4 NHC-katalysierte gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktionen

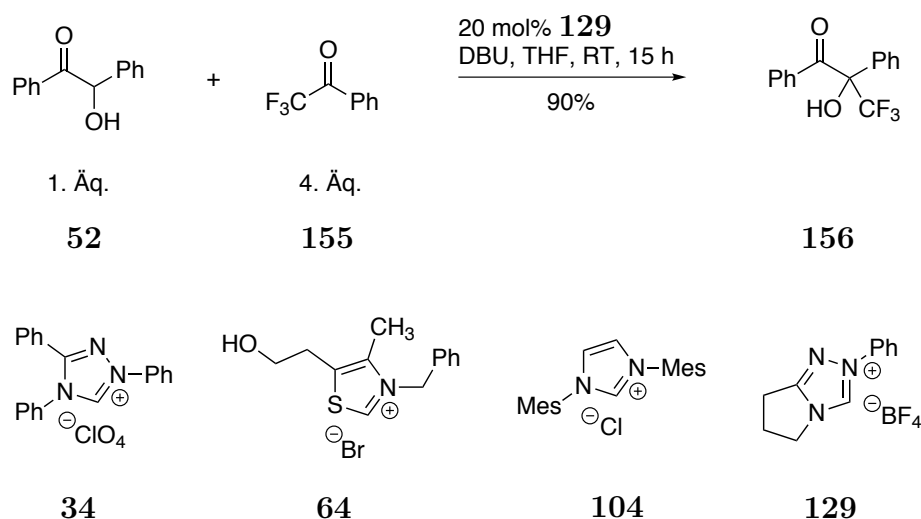
2.4.1 Aufgabenstellung

Trotz eines direkten synthetischen Zugangs, den uns NHC-katalysierte, intermolekulare Benzoin-Reaktionen zu der wichtigen Substanzklasse von α -Hydroxyketonen bieten, ist einer der gravierendsten Limitierungen dieser Transformation, dass sie in ihrem synthetischen Nutzen bislang auf die Homokupplung zweier Aldehyde beschränkt ist. Zwar konnte in den letzten Jahren durch unsere Arbeitsgruppe *et al.*^[106–109] und Suzuki *et al.*^[103–105] entscheidende Fortschritte auf dem Gebiet der intramolekularen Benzoin-Reaktion und deren asymmetrischen Version gemacht werden, dennoch findet sich in der Literatur kein Protokoll bezüglich einer NHC-katalysierten, chemoselektiven, intermolekularen Kupplung zweier unterschiedlicher Aldehyde bzw. bezüglich einer Kupplung zwischen Aldehyden und Ketonen. Die erfolgreiche Entwicklung einer solchen Reaktion würde die Überwindung eines langjährigen synthetischen Problems bedeuten und den Weg zu neuartigen NHC-katalysierten Anwendungen von a¹-d¹-Umpolungen ermöglichen.

2.4.2 Entwicklung einer NHC-katalysierten gekreuzten intermolekularen Benzoin-Reaktion

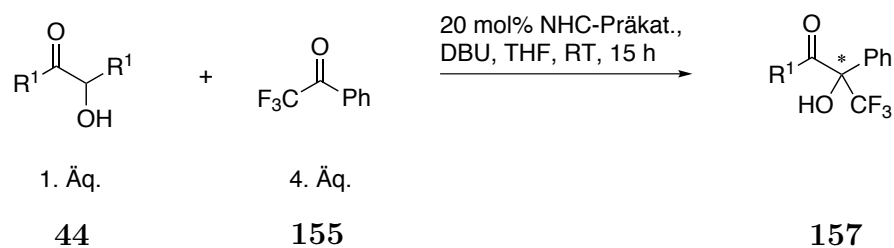
Aufbauend auf den in Kapitel 2.3.2 neugewonnenen mechanistischen Erkenntnissen, welche sich auf eine reversible Bildung des Acyloin Produktes im Vorfeld einer Stetter-Reaktion berufen, wurde der Einsatz von Benzoin (**52**) als maskiertes Benzaldehyd Äquivalent in einer NHC-katalysierten, gekreuzten, intermolekularen Benzoin-Reaktion untersucht. In die-

sem Zusammenhang wurde Trifluoracetophenon (**155**) als elektrophile Ketonkomponente gewählt, da durch den Einsatz trifluormethylierter Ketone Probleme bezüglich diverser Nebenreaktionen wie Homo-Benzoin- oder Aldolreaktionen auszuschließen sind. In erster Instanz wurden unterschiedliche NHC-Präkatalysatoren auf Triazolium-, Thiazolium- und Imidazoliumbasis in der gekreuzten, intermolekularen Benzoin-Reaktion mit Benzoin (**52**) und Trifluoracetophenon (**155**) getestet (Schema 35).

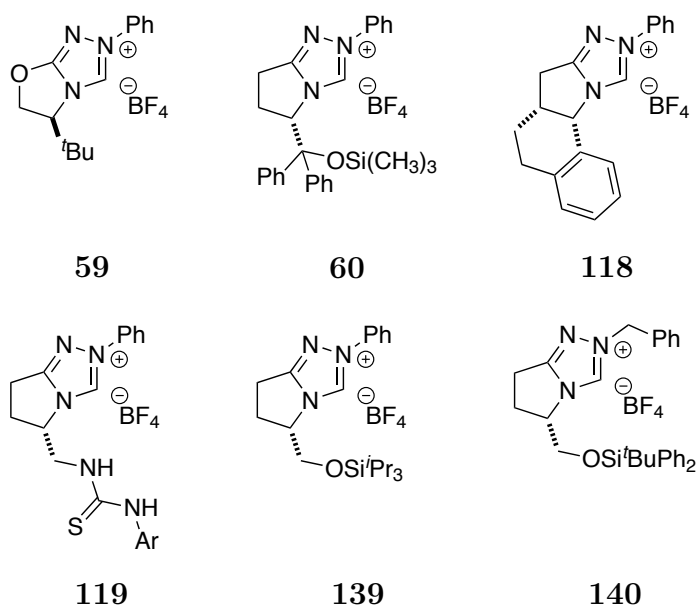


SCHEMA 35 NHC-katalysierte gekreuzte intermolekulare Benzoin Reaktion.

Während sich **34**, **64** und **104** unter den Reaktionsbedingungen, 20 mol% Präkatalysator mit einer äquimolaren Menge an DBU in THF bei Raumtemperatur, als inaktiv zeigten, vermittelte Triazoliumsalz **129** das gekreuzte Acyloin Produkt **156** auf Anhieb in einer sehr guten Ausbeute von 90%. In nachfolgenden Experimenten wurden umgehend verschiedene chirale Triazoliumsalze auf ihre Stereoselektivität unter analogen Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 7).



Ar = 3,5-(CF₃)₂-Ph



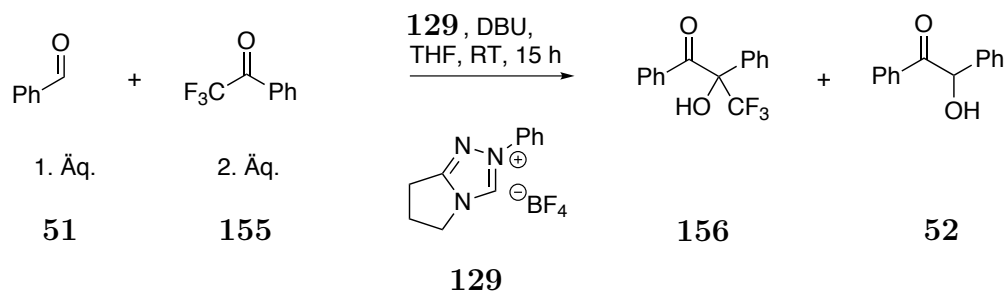
Eintrag ^a	R ¹	Präkat.	Ausbeute/%	ee/%
1	Ph	59	0	-
2	2-Furyl	59	0	-
3	2-Furyl	60	0	-
4	Ph	118	Spuren	n.b.
5	2-Furyl	119	21	8
6	2-Furyl	139	40	5
7	2-Furyl	140	11	9

TABELLE 7 Versuche zur Entwicklung einer asymmetrischen NHC-katalysierten gekreuzten intermolekularen Benzoin-Reaktion. ^aAlle Reaktionen wurden in Gegenwart von 20 mol% Präkat. und 20 mol% DBU durchgeführt.

Überraschenderweise zeigten die Triazoliumsalze **59** und **60**, welche sich bereits durch sehr gute Stereoselektivitäten in der asymmetrischen, intermolekularen Benzoin-Reaktion auszeichneten keinerlei Aktivität in dieser Transformation (Tabelle 7, Einträge 1-3). Ebenso konnten unter Verwendung des tetrazyklischen Präkatalysators **118** nur Spuren des Kreuzproduktes **157** beobachtet werden (Tabelle 7, Eintrag 4). Die Triazoliumsalze **119**, **139** und **140** erwiesen sich als katalytisch aktiv, vermittelten die Reaktionen allerdings nur in schlechten bis moderaten Ausbeuten (11-40%) und niedrigen Enantioselektivitäten (5-8% *ee*) (Tabelle 7, Einträge 5-7).

Da sich erste Versuche bezüglich der Entwicklung eines asymmetrischen Protokolls in diesem frühen Stadium des Projekts als wenig vielversprechend erwiesen, wurde sich in nachfolgenden Experimenten weiter mit der Optimierung der Reaktion unter achiralen Bedingungen beschäftigt. Ein besseres Verständnis dieser neuartigen Transformation könnte wichtige Informationen zur Entwicklung einer asymmetrischen, gekreuzten Benzoin-Reaktion zu einem späteren Zeitpunkt liefern.

Da sich das gekreuzte Acyloin Produkt **156** als das thermodynamisch bevorzugte Reaktionsprodukt gegenüber Benzoin (**52**) auszeichnete, wäre ein einfacherer und vor allem zweckmäßiger Ansatzpunkt dieses Konzeptes ein direkter Einsatz der Aldehydkomponente.

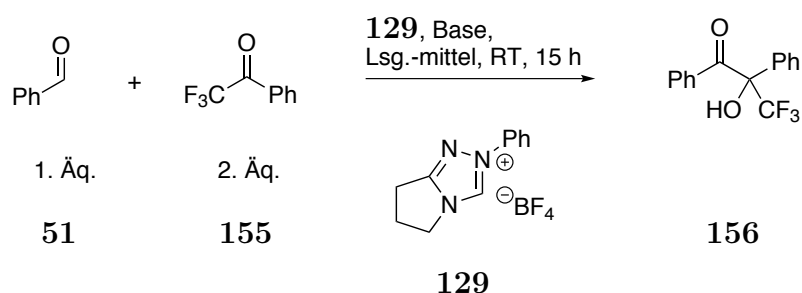


10 mol% 129 , 10 mol% DBU:	64% (156)	36% (52)
10 mol% 129 , 20 mol% DBU:	93% (156)	0% (52)
5 mol% 129 , 10 mol% DBU:	63% (156)	35% (52)

SCHEMA 36 NHC-katalysierte gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktion.

Unter den Reaktionsbedingungen, 10 mol% **129** und 10 mol% DBU in THF, war es in der Tat möglich die Bildung des Acyloin Produktes **156** in 64% Ausbeute, neben der Bildung

von Benzoin (**52**) in 36% Ausbeute, zu beobachten (Schema 36). Durch eine Erhöhung der Basenmenge auf 20 mol% bei 10 mol% Präkatalysator **129** konnte die Bildung von Benzoin (**52**) gänzlich unterdrückt und das Acyloin Produkt **156** mit einer Ausbeute von 93% isoliert werden. Die Verwendung eines Überschusses an Base führt wahrscheinlich zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes Carben/Triazoliumsalz auf Seite des Triazolyliden-Katalysators. Eine geringere Katalysatorbeladung von 5 mol% **129** bei 10 mol% DBU resultierte dagegen wieder in einer Ausbeuteverteilung von 63% Kreuzprodukt **156** zu 35% Benzoin (**52**).

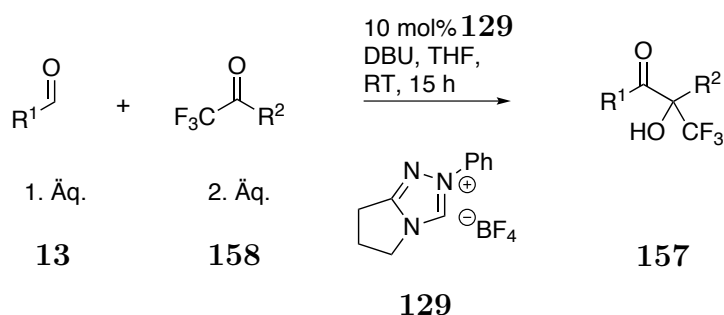


Eintrag ^a	Base	Lsg.-mittel	Umsatz ^b /%
1	DBU	THF	99 (93 ^c)
2	DBU	DMF	82
3	DBU	DCM	19
4	DBU	CCl ₄	0
5	DBU	Toluol	11
6	Et ₃ N	THF	0
7	ⁱ Pr ₂ NEt	THF	0
8	KHMDS	THF	80
9	KO ^t Bu	THF	92
10	Cs ₂ CO ₃	THF	99

TABELLE 8 Einfluss von Lösungsmittel und Base auf die NHC-katalysierte gekreuzten intermolekulare Benzoin-Reaktion. ^aAlle Reaktionen wurden in Gegenwart von 10 mol% Präkat. und 20 mol% Base durchgeführt. ^bUmsatzbestimmung mittels ¹⁹F-NMR Spektroskopie der Reaktionslösung. ^cAusbeute des isolierten Produkts **156**.

Als nächstes wurden die Einflüsse von Lösungsmittel und Base auf den Ausgang der Reaktion untersucht. In diesem Zusammenhang wurden die Katalysen mit 10 mol% Präkatalysator **129**

und 20 mol% Base bei Raumtemperatur für 15 h unter Einsatz verschiedener Lösungsmittel und Basen durchgeführt (Tabelle 8). Es zeigte sich, dass THF das Beste der getesteten Lösungsmittel für diese Transformation darstellt (Tabelle 8, Eintrag 1). Die Verwendung von DMF resultierte in einem geringfügig verringerten Umsatz und apolare Lösungsmittel wie DCM, CCl₄ und Toluol erwiesen sich als gänzlich ungeeignet (Tabelle 8, Einträge 3-5). Von den getesteten Basen waren DBU und Cs₂CO₃ am effektivsten in dieser Transformation (Tabelle 8, Einträge 1 und 10). KO^tBu und KHMDS vermittelten die Reaktion ebenfalls in guten Umsätzen, jedoch lagen diese mit 92% bzw. 80% unter den mit DBU bzw. Cs₂CO₃ erzielten Ergebnissen. Die Stickstoffbasen Et₃N und ⁱPr₂NEt zeigten sich als ungeeignet, da bei ihrer Verwendung keine Reaktion beobachtet werden konnte (Tabelle 8, Einträge 6 und 7). Im Anschluss an die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde die Substratbreite der Reaktion untersucht. Zu diesem Zweck wurden verschiedene aromatische, heteroaromatische sowie aliphatische Aldehyde **13** auf ihre Reaktivität mit aromatischen und aliphatischen Trifluormethylketonen **158** getestet (Tabelle 9). Für alle Kombinationen aus aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden mit aromatischen Trifluormethylketonen konnten gute bis sehr gute Ausbeuten (64-99%) der gekreuzten Acyloine **157a-l** erzielt werden. Aldehyde und Ketone mit elektronenziehenden Gruppen zeigten geringfügig bessere Aktivitäten (88-92%, Tabelle 9, Einträge 2-6) als elektronenreiche Aldehyde (66-84%, Tabelle 9, Einträge 8-10). Eine Ausnahme dieser Regel stellt der elektronenarme Aldehyd 2,4,6-Trifluorbenzaldehyd dar, mit welchem das Kreuzprodukt **157g** in einer Ausbeute von 64% isoliert werden konnte (Tabelle 9, Eintrag 7). Dieses schlechtere Ergebnis ist auf die Sensibilität der Benzoin-Reaktion auf *ortho*-substituierte Aldehyde zurückzuführen.^[83,86] Heteroaromatische Aldehyde zeigten hingegen eine exzellente Reaktivität (91-99%, Tabelle 9, Einträge 11 und 12). Interessanterweise wiesen aliphatische Aldehyde und Trifluormethylketone eine stark verminderte bzw. keine Reaktivität auf (Tabelle 9, Einträge 13 und 14). Das reaktive Hexafluoracetone zeigte ebenfalls keine Reaktivität in dieser Transformation (Tabelle 9, Eintrag 15). Es ist naheliegend, dass es sich bei den Kreuzprodukten **157m-o** nicht um die thermodynamisch bevorzugten Reaktionsprodukte im Vergleich mit den jeweiligen Homo-Benzoin Produkten handelt. Eine Bildung letzterer konnte in allen Fällen während des Reaktionsverlaufes beobachtet werden.

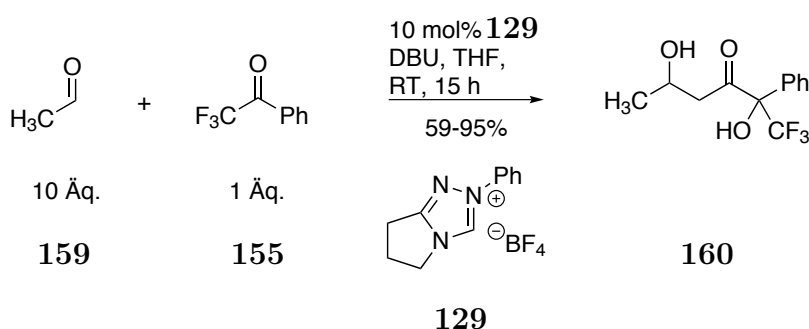


Eintrag ^a	R ¹	R ²	157	Ausbeute ^b / ^o %
1	Ph	Ph	157a	93
2	4-Cl-Ph	Ph	157b	88
3	Ph	4-Cl-Ph	157c	89
4	Ph	4-F-Ph	157d	89
5	4-Cl-Ph	4-F-Ph	157e	90
6	4-CF ₃ -Ph	Ph	157f	92
7	2,4,6-F ₃ -Ph	Ph	157g	64
8	4-CH ₃ -Ph	Ph	157h	81
9	4-CH ₃ O-Ph	Ph	157i	84
10	4-(CH ₃) ₂ N-Ph	Ph	157j	66
11	2-Furyl	Ph	157k	99
12	2-Thienyl	Ph	157l	91
13	<i>n</i> -Propyl	Ph	157m	8
14	Ph	<i>c</i> -Hexyl	157n	-
15	Ph	CF ₃	157o	-

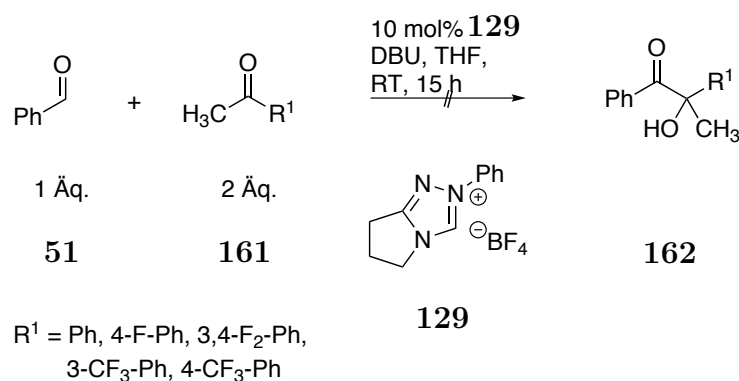
Tabelle 9 Substratbreite der NHC-katalysierten gekreuzten intermolekularen Benzoin-Reaktion. ^aAlle Reaktionen wurden in Gegenwart von 10 mol% Präkat. und 20 mol% Base durchgeführt.

Eine interessante Beobachtung konnte im Lauf dieser Experimente gemacht werden als der Einsatz von Acetaldehyd (**159**) untersucht wurde. Während der Reaktion eines erheblichen Überschusses (10 Äq.) an **159** mit Trifluoracetophenon (**155**) konnte Verbindung **160** als Hauptprodukt einer komplexen Reaktionsmischung isoliert werden (Schema 37). Das α,β -

Dihydroxy- α -trifluormethylketon **160** entsteht höchstwahrscheinlich durch einer Reaktionssequenz aus gekreuzter Benzoin-Reaktion und einer anschließenden Aldol-Reaktion mit einem weiteren Molekül Acetaldehyd (**159**). Hierbei ist nicht auszuschließen, dass die oben genannte Reaktionsfolge in umgekehrter Reihenfolge abläuft. Die Ausbeute dieser Reaktion ist in einem Bereich von 59-95% angegeben, da es sich aufgrund der komplexen Reaktionmischung als schwierig erwies diese säulenchromatographisch aufzutrennen und Verbindung **160** nur mit einem gewissen Maß an Verunreinigungen isoliert werden konnte.



SCHEMA 37 NHC-katalysierte gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktion mit Acetaldehyd und Trifluoracetophenon.



SCHEMA 38 NHC-katalysierte gekreuzte intermolekulare Benzoin Reaktion mit Benzaldehyd und Acetophenon Derivaten.

Im Laufe weiterer Experimente stellte sich heraus, dass die Verwendung trifluormethylierter Ketone essenziell für die Reaktion ist. Diverse elektronenarme Acetophenon Derivate **161**

wurden unter den Standardbedingungen in einer Reaktion mit Benzaldehyd (**51**) getestet (Schema 38). Es konnte jedoch bei keinem Ansatz die Bildung der entsprechenden Kreuzprodukte **162** beobachtet werden.

Die reversible Natur der Benzoin-Reaktion unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen und die zuvor gewonnenen Erkenntnisse bezüglich des Mechanismus der Stetter-Reaktion (Kapitel 2.3.2, Figur 15) gaben Anlass zur Annahme, dass zwei gekoppelte Katalysezyklen für die Bildung der gekreuzten Acyloin-Produkte **156** verantwortlich sind (Abbildung 16).

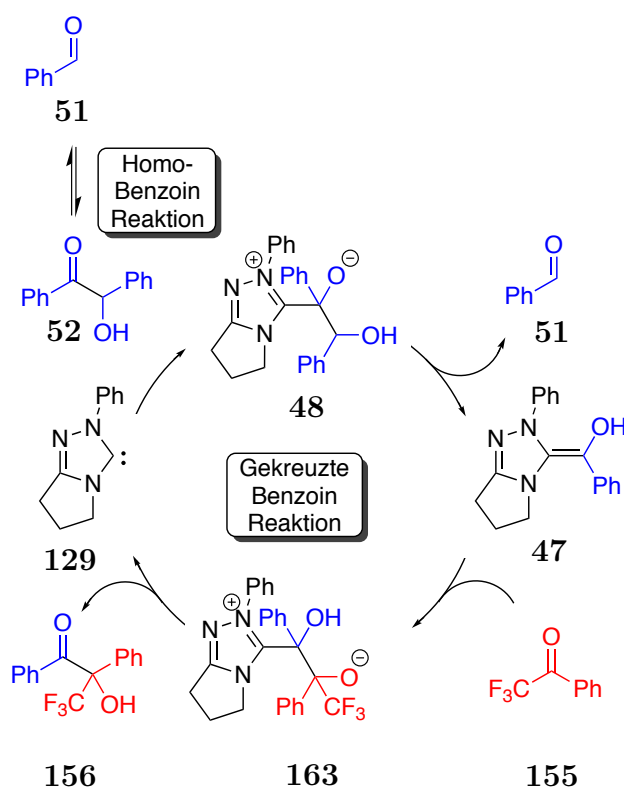


ABBILDUNG 16 Gekoppelte Katalysezyklen der NHC-katalysierten gekreuzten intermolekularen Benzoin Reaktion.

Zunächst findet eine schnelle und reversible NHC-katalysierte Transformation von Benzaldehyd (**51**) zu Benzoin (**52**) statt. Im darauffolgenden Zyklus greift der Katalysator **129** nucleophil am Carbonylkohlenstoffatom des Benzoins (**52**) an, wodurch das tetraedrische Intermediat **48** entsteht. Unter Eliminierung von Benzaldehyd (**51**) tautomerisiert Verbindung

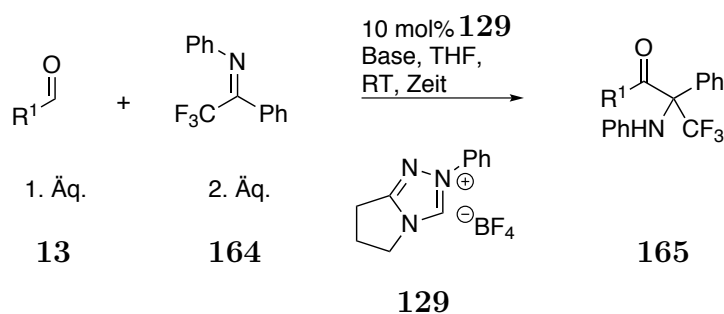
48 zum reaktiven Breslow Intermediat **47** welches im darauffolgenden Schritt nucleophil Trifluoracetophenon (**155**) angreift. Das aus diesem Angriff resultierende zwitterionische Intermediat **163** eliminiert, eingeleitet durch einen Protonentransfer, den Katalysator **129**, wodurch das gekreuzte Acyloin-Produkt **156** entsteht.

Die entwickelte Methode stellt die erste direkte NHC-katalysierte Kreuzkupplung von aromatischen Aldehyden mit aromatischen trifluormethylierten Ketonen dar.^[158] Die resultierenden α -Trifluormethyl- α -hydroxyketone mit einem quartären Stereozentrum konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten mit einer exzellenten Chemoselektivität dargestellt werden. Diese Methode bietet einen direkten Zugang zu einer Substanzklasse von vielfältig einsetzbaren synthetischen Bausteinen und wichtigen pharmazeutischen Intermediaten.

Als nächstes wurde untersucht ob sich diese chemoselektive Methode einer direkten NHC-katalysierten, intermolekularen, gekreuzten Benzoin-Reaktion auch auf andere trifluormethylierte Carbonylverbindungen erweitern ließe. In diesem Zusammenhang erschien die Entwicklung einer *aza*-Benzoin-Reaktion unter Verwendung trifluormethylierter Ketimine als besonders vielversprechend. Zwar finden sich bezüglich NHC-katalysierter *aza*-Benzoin-Reaktionen in der Literatur bereits eine Vielzahl von exzellenten Beiträgen (Kapitel 1.5.4) allerdings konnte bis dato noch keine direkte Kreuzkupplung zwischen Aldehyden und Ketiminen realisiert werden. Die Arbeitsgruppe um You berichtete 2007 von einer NHC-katalysierten Kreuzkupplung zwischen Aldehyden und unaktivierten *N*-Phenyliminen welche zur Bildung der entsprechenden Kreuzprodukte unter thermodynamischer Kontrolle führte (Kapitel 1.5.4, Schema 19).^[114]

In Anlehnung daran wurden in erster Instanz unterschiedliche aromatische und heteroaromatische Aldehyde **13**, in Gegenwart von 10 mol% **129** und 20 mol% Base in THF bei Raumtemperatur, auf ihre Reaktivität mit aromatischen Trifluormethylketiminien **164** getestet (Tabelle 10). Überraschenderweise erwies sich Benzaldehyd (**51**) als ungeeignet in dieser Transformation. In Gegenwart von DBU und Cs₂CO₃ konnte sogar nach einer verlängerten Reaktionszeit von 72 h, keine Bildung des Kreuzproduktes **165** beobachtet werden (Tabelle 10, Einträge 1-3). Allerdings zeigte der reaktivere heteroaromatische Furfural vielversprechendere Resultate. In Gegenwart von DBU konnte das α -Amino- α -trifluormethylketon **165** in 45% Ausbeute erhalten werden und ein anschließender Wechsel der Base nach Cs₂CO₃

sorgte für eine signifikante Verbesserung dieses Ergebnisses (87%)(Tabelle 10, Einträge 4 und 5). Subsequent wurden andere heteroaromatische Aldehyde wie 2-Thiophencarbaldehyd und 2-Indolcarbaldehyd getestet, welche allerdings keine Reaktivität zeigten (Tabelle 10, Einträge 6 und 7).



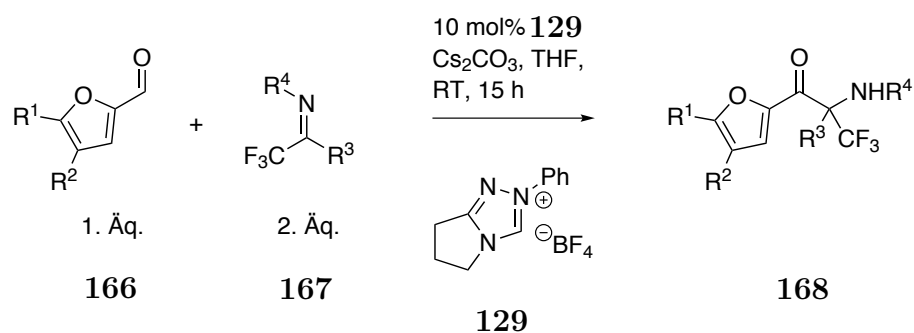
Eintrag ^a	R ¹	Base	Reaktionszeit/h	Ausbeute/%
1	Ph	DBU	15	0
2	Ph	Cs ₂ CO ₃	15	0
3	Ph	DBU	72	Spuren
4	2-Furyl	DBU	15	45
5	2-Furyl	Cs ₂ CO ₃	15	87
6	2-Thiophenyl	Cs ₂ CO ₃	15	0
7	2-Indonyl	Cs ₂ CO ₃	15	0

TABELLE 10 Substratscreening der NHC-katalysierten gekreuzten intermolekularen *aza*-Benzoin-Reaktion. ^aAlle Reaktionen wurden in Gegenwart von 10 mol% Präkat. und 20 mol% Base durchgeführt.

Im Anschluss wurden weitere *N*-Aryl-Trifluormethylketimine **167** und Furfural Derivate **166** unter den Reaktionsbedingungen, 10 mol% **129** und 20 mol% Cs₂CO₃ in THF bei Raumtemperatur, auf ihre Reaktivität getestet (Tabelle 11).

Neben Furfural konnten die besten Ausbeuten bezüglich der Furancarbaldehydkomponente mit 5-(4-Chlorphenyl)furan-2-carbaldehyd (**168j**; 72%) gefolgt von 4,5-Dimethylfuran-2-carbaldehyd (**168i**; 59%) und Benzofuran-2-carbaldehyd (**168k**; 52%) erreicht werden (Tabelle 11, Einträge 9-11). Der Einsatz von 5-Methylfuran-2-carbaldehyd in Kombination mit Trifluorketimin **164** ergab eine signifikante Verschlechterung der Ausbeute (**168f**; 32%) (Tabelle 11,

Eintrag 5). 5-Bromfuran-2-carbaldehyd zeigte in der gleichen Reaktion keinerlei Reaktivität (Tabelle 11, Eintrag 6). Ein Wechsel des Ketiminsubstituenten R^4 von *N*-Phenyl hin zu dem elektronenreicheren *N*-4-Methoxyphenyl resultierte in einem allgemeinen Rückgang der Ausbeuten in den Produkten **168b** (66%) und **168g** (Spuren) (Tabelle 11, Einträge 2 und 7). Ein ähnlicher Effekt ließ sich durch Austausch von R^3 mit der elektronenärmeren 4-Chlorphenylgruppe beobachten (**168c**; 69%) (Tabelle 11, Eintrag 3). Wurden beide Substituenten R^3 und R^4 durch 4-Halophenyl- bzw. 4-Methoxyphenylgruppen ausgetauscht, resultierten die Kreuzprodukte **168bd** und **168h** ebenfalls in geringeren Ausbeuten (Tabelle 11, Einträge 4 und 8).



Eintrag ^a	R^1	R^2	R^3	R^4	168	Ausbeute/%
1	H	H	Ph	Ph	168a	87
2	H	H	Ph	4- CH_3O -Ph	168b	66
3	H	H	4-Cl-Ph	Ph	168c	69
4	H	H	4-Br-Ph	4- CH_3O -Ph	168d	55
5	Br	H	Ph	Ph	168e	0
6	CH_3	H	Ph	Ph	168f	32
7	CH_3	H	Ph	4- CH_3O -Ph	168g	Spuren
8	CH_3	H	4-Br-Ph	4- CH_3O -Ph	168h	22
9	CH_3	CH_3	Ph	Ph	168f	59
10	4-Cl-Ph	H	Ph	Ph	168j	72
11	C_4H_4	-	Ph	Ph	168k	52

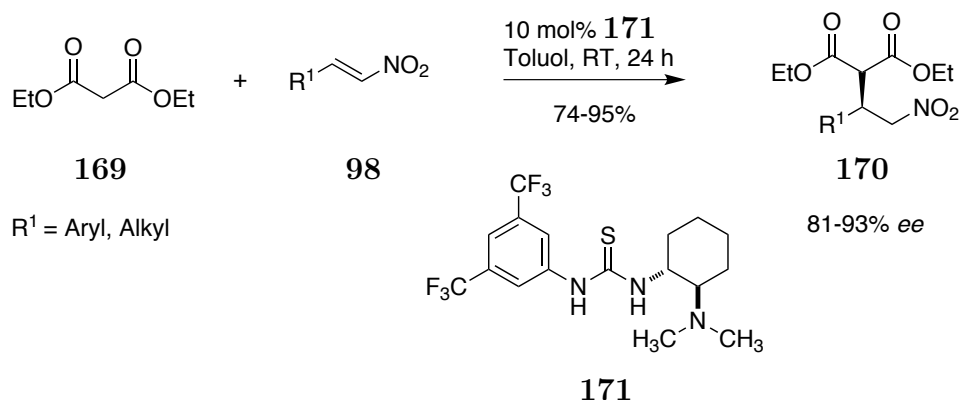
TABELLE 11 Substratbreite der NHC-katalysierten gekreuzten intermolekularen *aza*-Benzoin Reaktion. ^aAlle Reaktionen wurden in Gegenwart von 10 mol% Präkat. und 20 mol% Base durchgeführt.

Anhand der oben vorgestellten Methode gelang erstmalig eine chemoselektive NHC-katalysierte, intramolekulare Kreuzkupplung heteroaromatischer Aldehyde mit aromatischen trifluormethylierten Ketimininen.^[159] Dieses Protokoll bietet einen direkten synthetischen Zugang zu α -Amino- α -trifluormethylketonen welche eine bekannte biologische Aktivität besitzen und wertvolle synthetische Bausteine für die Entwicklung pharmazeutisch relevanter Substanzen darstellen.^[160]

2.5 Entwicklung neuartiger chiraler bifunktioneller NHC-Katalysatoren

2.5.1 Aufgabenstellung

Aufbauend auf dem Konzept eines bifunktionellen Wirkungsmechanismus konnten in den letzten Jahren eine Vielzahl effizienter, organokatalytischer Transformationen entwickelt werden.^[11] Eines der bekanntesten Beispiele unter ihnen ist die von der Arbeitsgruppe um Takemoto vorgestellte enantioselektive Michael-Addition von Malonaten **169** an Nitroolefine **98** (Schema 39).^[161]



SCHEMA 39 Organokatalytische enantioselektive Michael-Addition von Malonaten an Nitroolefine.

In Analogie zu dem von Takemoto *et al.* entwickelten bifunktionellen Katalysatorkonzept sollten im Rahmen dieser Arbeit neuartige NHC-Katalysatoren dargestellt werden, deren

Lewis-basische Carben Funktionalität über ein chirales Gerüst mit einer Brønsted-sauren Thioharnstoffeinheit verbrückt ist. Diese bifunktionellen NHC-Katalysatoren sollten, nach ihrer Synthese, in erster Instanz in der intramolekularen Benzoin-Reaktion auf ihre katalytische Aktivität, Stereoselektivität und eventuell weitere positive Eigenschaften getestet werden. Im Vergleich zu den von Takemoto *et al.* entwickelten Katalysatoren würde die Aktivierung des Nucleophils über die Ausbildung eines kovalent gebundenen Breslow Intermediates ablaufen, wobei die Aktivierung der elektrophilen Komponente weiterhin über die Wasserstoffbrücken der Thioharnstofffunktion stattfinden soll (Abbildung 17).

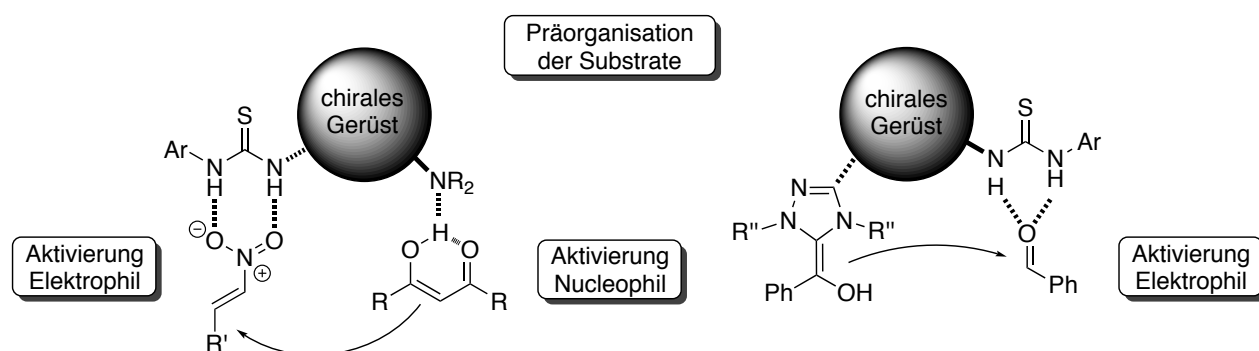


ABBILDUNG 17 Bifunktionelle Katalysatorkonzepte.

Erfolgreich synthetisierte bifunktionelle NHC-Katalysatoren sollten neben der intermolekularen Benzoin-Reaktion, auch in den in Kapiteln 2.1.2 und 2.2 vorgestellten Projekten getestet werden.

2.5.2 Synthese chiraler bifunktioneller NHC-Katalysatoren

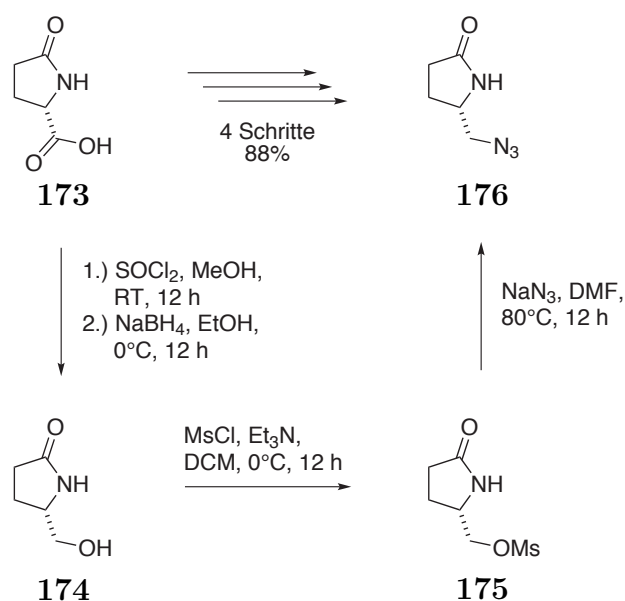
Ausgehend von der kommerziell erhältlichen L-Pyroglutaminsäure (**173**) wurde diese zuerst in ihren Methylester überführt und anschließend zu dem Hydroxymethylactam **174** reduziert. Nach Mesylierung der Hydroxygruppe wurde Verbindung **175** im nächsten Syntheseschritt zu dem Azid **176** umgesetzt. Die einzelnen Reaktionen ließen sich alle problemlos durchführen, sodass Lactam **176** in vier Syntheseschritten mit einer Gesamtausbeute von 88% erhalten werden konnte (Schema 40).

Als nächstes wurde die Thioharnstofffunktion mittels einer Zweistufen-Eintopf-Sequenz, durch Reduktion des Azids zum Amin und anschließender Behandlung mit 3,5-Bis(Trifluorme-

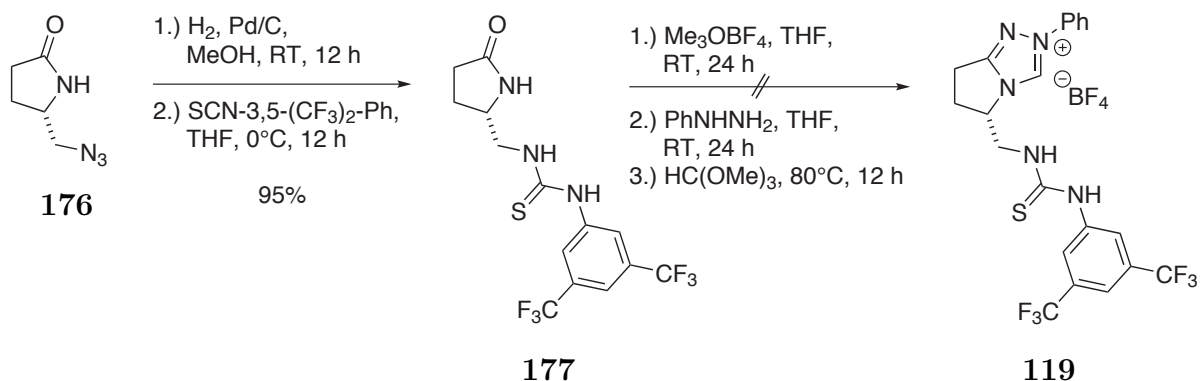
thyl)-phenylisothiocyanat bei 0°C, eingeführt. Verbindung **177** konnte nach diesem Protokoll mit sehr guten Ausbeuten (95%) dargestellt werden. Die anschließende Transformation des Lactams **177** zum Triazoliumsalz **119** erwies sich allerdings als problematisch. Nach einer modifizierten Dreistufen-Eintopf-Synthese beschrieben von Rovis *et al.* konnte lediglich ein schwarzes Öl erhalten werden, aus dem jegliche Versuche Präkatalysator **119** durch Ausfällen zu isolieren fehlschlagen. Ein Grund hierfür könnte sicherlich die Thioharnstofffunktion in **177** sein, welche im ersten Reaktionsschritt mögliche Chemoselektivitätsprobleme des Meerweinsalzes verursacht.

Um dieses Problem zu umgehen wurde in dem nachfolgenden Syntheseansatz zuerst das Azid **176** in das entsprechende Triazoliumsalz **172** überführt. Eine anschließende Transformation der Azidgruppe in die Thioharnstofffunktionalität gelang ebenfalls und resultierte in dem gewünschten bifunktionellen NHC-Präkatalysator **119** in guten Ausbeuten (73%) nach Umkristallisation.

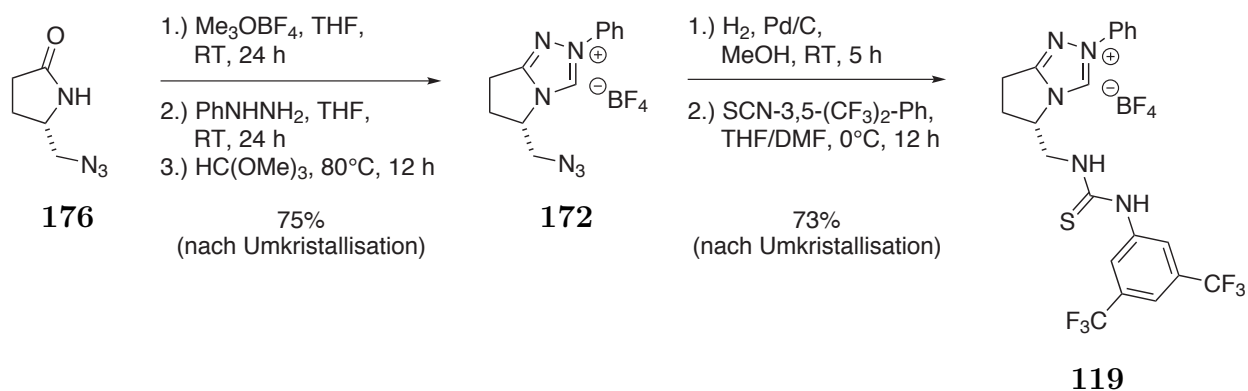
Mittels des gleichen Protokolls konnte der Präkatalysator **178** dargestellt werden. Die erhaltenen Ausbeuten dieser Verbindung waren mit 23% signifikant schlechter, was darauf zurückzuführen ist, dass die Isolierung des Triazoliumsalzes **178** durch Ausfällen aus der Reaktionslösung nur mit einem erheblichen Maß an Verunreinigungen gelang. Diese ließen sich trotz mehrmaligem Umkristallisieren nur erschwert entfernen.



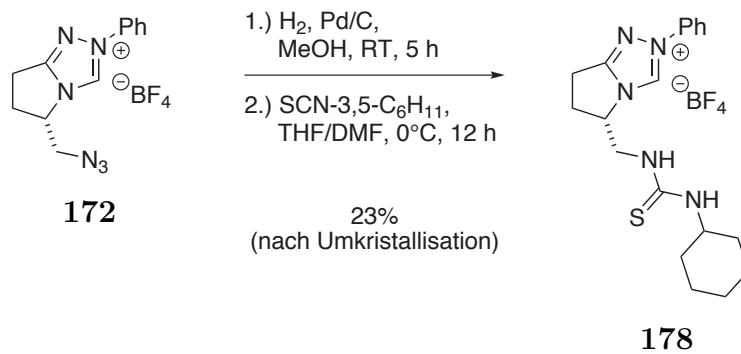
SCHEMA 40 Vierstufige Synthese des Azids **176**.



SCHEMA 41 Versuch zur Synthese des bifunktionellen NHC-Präkatalysator **119**.



SCHEMA 42 Synthese des bifunktionellen NHC-Präkatalysators **119**.

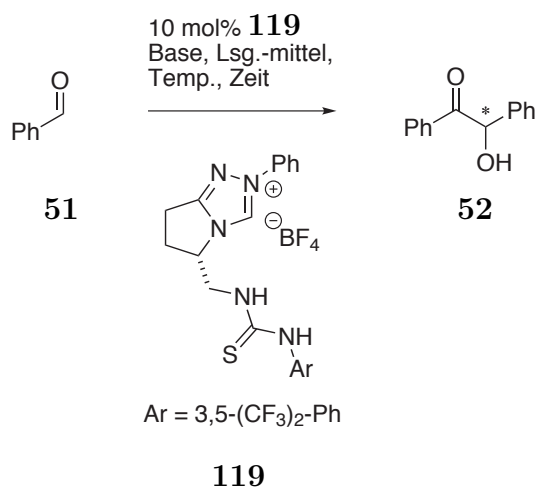


SCHEMA 43 Synthese des bifunktionellen NHC-Präkatalysators **178**.

Als nächstes wurde Präkatalysator **119** auf seine Aktivität und Stereoselektivität, unter dem Einfluss unterschiedlicher Basen, Lösungsmittel und Reaktionstemperaturen, in der intermolekularen Benzoin-Reaktion mit Benzaldehyd (**51**) getestet (Tabelle 12).

Die Verwendung von DBU und Toluol bei Raumtemperatur zeigte bereits in dem ersten Katalyseexperiment vielversprechende Ergebnisse. Benzoin (**52**) konnte unter dem Einsatz von 10 mol% **119** bei diesen Bedingungen mit sehr guten Ausbeuten (92%) und moderaten Enantioselektivitäten (48% *ee*) isoliert werden (Tabelle 12, Eintrag 1). DCM zeigte unter analogen Bedingungen in einer schnelleren Reaktion (3 h) mit leicht verringerter Enantioselektivität (43% *ee*) (Tabelle 12, Eintrag 2). Die besten Ausbeuten (99%) konnten mittels THF erzielt werden, was sicherlich auf eine verbesserte Löslichkeit des Präkatalysators **119** in diesem Medium zurückzuführen ist. Allerdings gelang dies nur auf Kosten der Stereoselektivität (38% *ee*) (Tabelle 12, Eintrag 3). Interessanterweise wurde unter Verwendung von Acetonitril Benzoin in guten Ausbeuten, allerdings komplett racemisch erhalten. Die Fähigkeit dieses Lösungsmittels Wasserstoffbrücken mit der Thioharnstofffunktion des Katalysators auszubilden könnte ein Grund für das Ausbleiben von Enantioselektivität in dieser Reaktion sein (Tabelle 12, Eintrag 4). Von den getesteten Lösungsmitteln wurde Toluol als am besten geeignet evaluiert und in den nachfolgenden Katalysen in Kombination mit unterschiedlichen Basen (Cs_2CO_3 , KHMDs, KO^tBu) getestet (Tabelle 12, Einträge 5-7). KO^tBu zeigte bezüglich der Ausbeute und Stereoselektivität die besten Ergebnisse in dieser Testreihe (92%, 53% *ee*). Als nächstes wurde der Einfluss der Reaktionstemperatur untersucht. Hierbei zeigte sich, eine enge Korrelation zwischen der Reaktionstemperatur und der Enantioselektivität des Präkatalysators **119**.

Eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf 0°C bzw. -23°C zeigte eine signifikante Steigerung der Enantioselektivitäten (74% *ee* bzw. 84% *ee*) bei verringerten Ausbeuten (76% bzw. 29%) (Tabelle 12, Einträge 9 und 10). Verlängerte Reaktionszeiten (72 h) bei tiefen Temperaturen (-20°C) zeigten eine geringfügige Steigerung der Ausbeute (35%) bei einem Rückgang der Selektivität (73% *ee*) (Tabelle 12, Eintrag 10). Wurde die Reaktion bei -20°C in Gegenwart von einem Äquivalent KO^tBu durchgeführt, konnte Benzoin (**52**) nach 24 h quantitativ, allerdings nur racemisch erhalten werden (Tabelle 12, Eintrag 11). Diese letzten beiden Ergebnisse sind ein starker Hinweis darauf, dass das gebildete Produkt während des Reaktionsverlaufes racemisiert. Es konnten die beiden neuartigen bifunktionellen NHC-Präkatalysatoren **119** und **178** dargestellt werden.



Eintrag ^a	Lsg.-mittel	Base	Temp./°C	Zeit/h	Ausbeute/%	ee/%
1	DBU	Toluol	23	12	92	48
2	DBU	DCM	23	3	86	43
3	DBU	THF	23	12	99	38
4	DBU	CH ₃ CN	23	12	84	0
5	Cs ₂ CO ₃	Toluol	23	23	52	43
6	KHMDS	Toluol	23	5	70	0
7	KO ^t Bu	Toluol	23	12	92	53
8	KO ^t Bu	Toluol	0	20	76	74
9	KO ^t Bu	Toluol	−20	23	29	84
10	KO ^t Bu	Toluol	−20	72	35	73
11 ^b	KO ^t Bu	Toluol	−20	24	99	0

TABELLE 12 Einflüsse von Base, Lösungsmittel und Reaktionstemperatur auf Aktivität und Stereoselektivität von **119**. ^aAlle Reaktionen wurden in Gegenwart von 10 mol% Präkat. und 10 mol% Base durchgeführt. ^bEs wurde 1 Äq. an Base verwendet.

Diese Verbindungen sind die ersten Beispiele der erfolgreichen Kombination einer Lewis-basischen NHC-Funktionalität mit einer Brønsted-sauren Thioharnstofffunktion. Präkatalysator **119** zeigte in der intermolekularen Benzoin-Reaktion gute Ausbeuten (76%) und gute Enantioselektivitäten (74% ee). Unter Verringerung der Reaktionstemperatur konnte die Selektivität sogar auf 84% ee gesteigert werden, allerdings auf Kosten der Ausbeute (29%). Im

Vergleich mit dem einzigen Literaturbeispiel, welches sich mit dem Einsatz bifunktioneller NHCs einer asymmetrischen, intermolekularen Benzoin-Reaktion beschäftigt (Kapitel 1.8, Schema 27),^[142] stellt dieser Beitrag eine signifikante Verbesserung in Hinsicht auf Ausbeute und Enantioselektivität dar.

3 Zusammenfassung und Ausblick

3.1 Versuche zur NHC-katalysierten asymmetrischen Cyanierung von Aldehyden

3.1.1 Zusammenfassung

Für die Entwicklung einer asymmetrischen NHC-katalysierten Cyanierung von Aldehyden wurden die chiralen Präkatalysatoren auf Triazoliumbasis **59**, **60**, **117-119** und in einem Fall eine Kombination aus achiralem Triazoliumsalz **104** und chiraler Brønsted-Säure auf Thioharnstoffbasis **20** unter alternierenden Reaktionsbedingungen getestet. Alle Katalysatoren zeigten gute bis sehr gute Produktausbeuten 70-99%, jedoch nur schlechte Enantioselektivitäten (0-6% *ee*) (Kapitel 2.1.2, Tabelle 1).

Die beobachteten niedrigen Stereoselektivitäten aller Katalysatoren weisen auf einen Mechanismus hin in dem der Aldehyd aus einem chiralen, pentavalenten NHC-Silicium-Komplex heraus cyaniert wird (Kapitel 2.1.2, Abbildung 13). Die Chiralitätsinformation des Katalysators befindet sich in der Peripherie zum prochiralen Zentrum des Aldehyds und kann so nur einen unzureichenden Einfluss auf die Bildung des neuen Stereozentrums nehmen.

3.1.2 Ausblick

Die erfolgreiche Realisierung dieses Projektes könnte über die Synthese neuartiger sterisch stark anspruchsvoller NHC-Präkatalysatoren gelingen. Hierfür würden sich als Leitstrukturen die C2-symmetrische Imidazoliumsalze **179** und **180** auf Binol-Basis anbieten (Abbildung 18). Präkatalysatoren dieser Art könnten vielversprechende Stereoselektivitäten in dieser Transformation aufweisen, da neben den bereits raumausfüllenden Binaphthyl-Gruppen

gegebenenfalls eine weitere Optimierung des sterischen Anspruchs über die R¹-Position möglich ist.

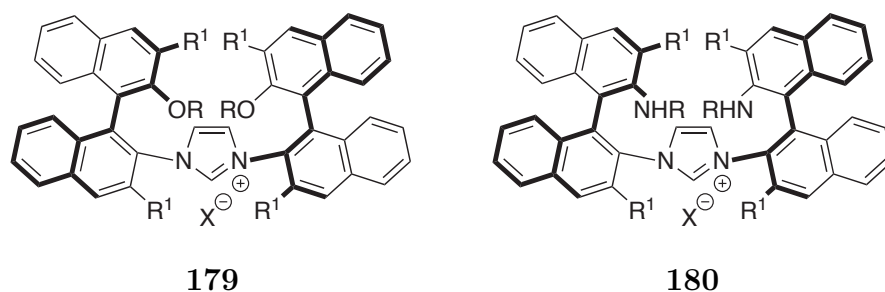
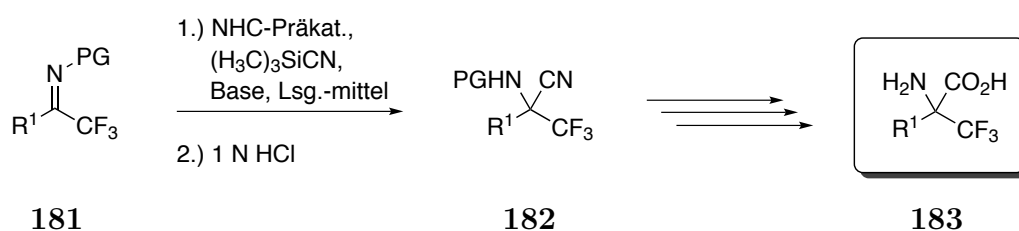


ABBILDUNG 18 Potentielle NHC-Präkatalysatoren auf Binol-Basis.

Ein weiteres interessantes Projekt in diesem Zusammenhang würde die Entwicklung einer NHC-katalysierten Strecker-Reaktion unter Verwendung trifluormethylierter Ketiminen darstellen (Schema 44). Die aus dieser Transformation resultierenden Additions-Produkte **182** ließen sich durch Abspaltung der Amin-Schutzgruppe sowie Hydrolyse der Nitrilgruppe in die α -Trifluormethyl- α -aminosäuren **183** überführen. Diese Verbindungen repräsentieren eine wichtige Substanzklasse in der Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe und ließen sich über diese Route in wenigen Schritten darstellen.^[160,162]



SCHEMA 44 NHC-katalysierte Strecker-Reaktion mit Trifluormethylketiminen.

3.2 Versuche zur Entwicklung einer NHC-katalysierten *aza*-MBH-Reaktion

3.2.1 Zusammenfassung

Die in der MBH-Reaktion getesteten chiralen Präkatalysatoren **59**, **117** und **118** zeigten keine bzw. nur geringe Aktivitäten (10-32%) sowie schlechte Stereoselektivitäten (3-5% *ee*) (Kapitel 2.2.2, Tabelle 3). Durch die Verwendung des bifunktionellen Katalysators **119** und der Kombination aus achiralem NHC-Präkatalysator **104** und bifunktionellen Co-Katalysatoren **20** und **135** konnten eine signifikante verbesserung der Ausbeuten beobachtet werden (52-82%) bei weiterhin niedrigen Enantiomerenüberschüssen (4-6% *ee*) der Produkte **130** (Kapitel 2.2.2, Tabelle 3).

Die Arbeitsgruppen um Aggarwal,^[18] McQuade,^[19,20] Jacobsen^[21] und Leitner^[22] identifizierten durch ihre mechanistischen Studien den Protonentransfer als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der MBH-Reaktionssequenz (Kapitel 1.2.1, Abbildung 4, Schritt 3). Bifunktionelle Katalysatoren, welche den Übergangszustand dieses Prozesses für eines der im Vorfeld gebildeten Diastereomere stabilisieren weisen eine höhere Stereoselektivitätsrate auf als andersartige Katalysatoren. Dieses konnte auch von der Arbeitsgruppe um Ye *et al.* für die NHC-katalysierte MBH-Reaktion während des Einsatzes des bifunktionellen Triazoliumsalzes **113** beobachtet werden (Kapitel 2.2.2, Schema 30).^[32]

3.2.2 Ausblick

Die Synthese weiterer neuartiger bifunktioneller NHC-Präkatalysatoren würde sich als ein vielversprechender Ansatzpunkt für die erfolgreiche Entwicklung einer asymmetrischen NHC-katalysierten MBH-Reaktion erweisen. Hierfür würden sich die in Abbildung 19 gezeigten Katalysatorstrukturen anbieten. Ebenfalls wäre eine Kombination aus achiralem NHC-Präkatalysator und chiralem Co-Katalysator denkbar. Co-Katalysator Strukturen, welche sich bereits in diversen Lewis-Basen-katalysierten MBH-Reaktionen als stereoselektiv erwiesen haben und mit dem NHC-Präkatalysator **104** gemeinsam eingesetzt werden könnten, sind in Abbildung 20 aufgeführt.

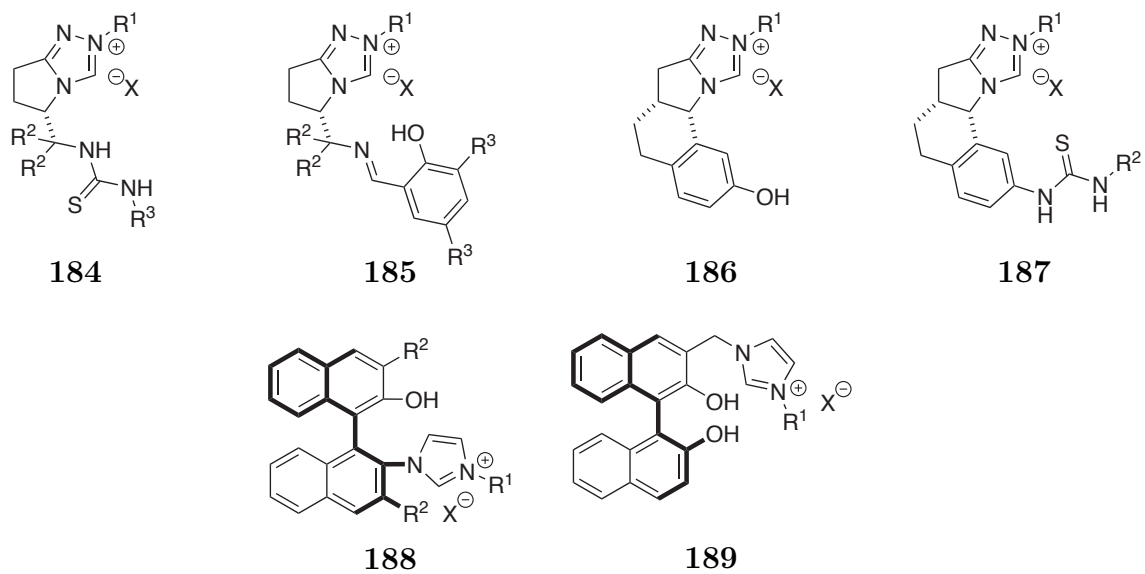


ABBILDUNG 19 Potentielle bifunktionelle NHC-Präkatalysatoren.

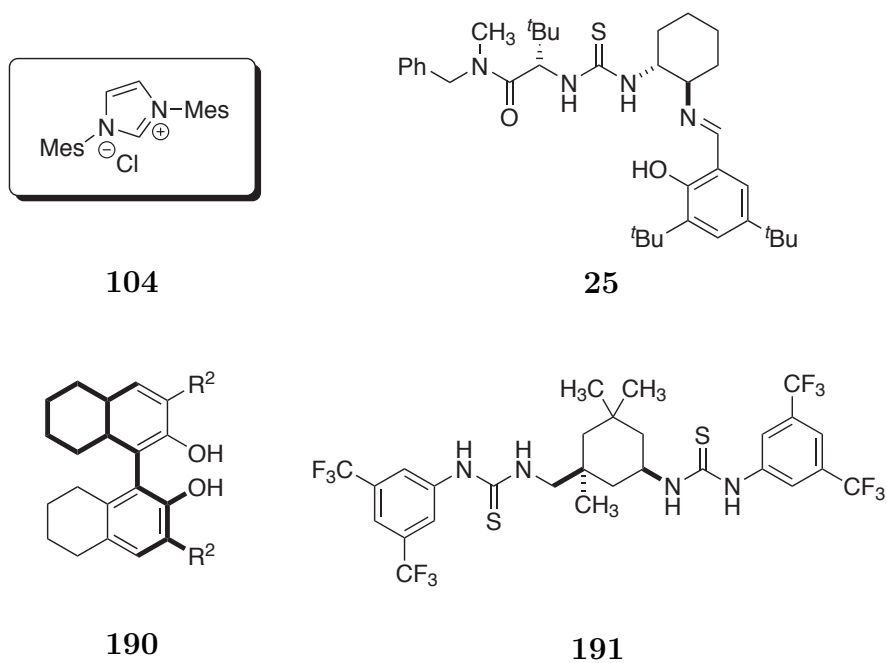
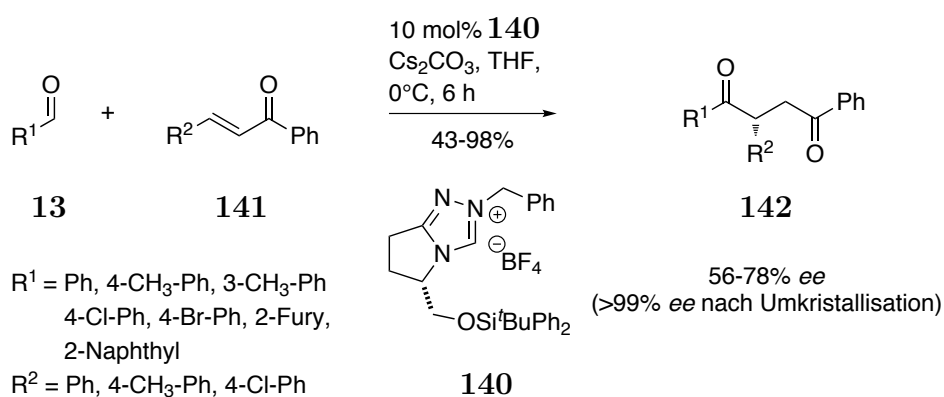


ABBILDUNG 20 Potentielle bifunktionelle Co-Katalysatoren.

3.3 Entwicklung einer NHC-katalysierte asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktion

3.3.1 Zusammenfassung

Durch den Einsatz des neuartigen chiralen Triazoliumsalz **140** konnte eine asymmetrische, intermolekulare Stetter-Reaktion mit aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden **13** und aromatischen Chalkonen **141** entwickelt werden (Schema 45).^[156] Die resultierenden (*R*)-konfigurierten 1,4-Diketone **142** wurden in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (43-98%) und moderaten bis guten Enantiomerenüberschüssen (56-78% *ee*) erhalten. Durch einmaliges Umkristallisieren konnten diese bis auf 99% *ee* gesteigert werden. Mechanistische Untersuchungen ergaben, dass die entsprechenden 1,4-Diketone Produkte zweier aneinander gekoppelter Katalysezyklen sind.



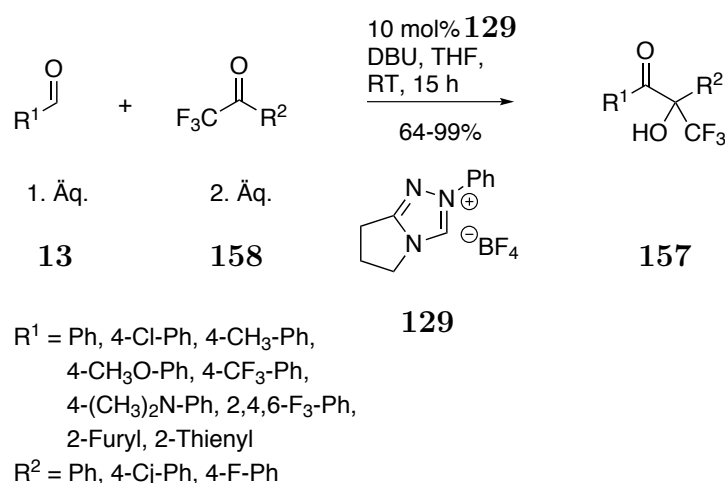
SCHEMA 45 NHC-katalysierte asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktion.

Die entwickelte Reaktion repräsentiert das erste generelle Protokoll einer asymmetrischen, intermolekularen Stetter-Reaktion für aromatische und heteroaromatische Aldehyde und aromatische Chalkone über die das korrespondierenden Stetter-Produkte mit synthetisch brauchbaren Ausbeuten sowie Enantioselektivitäten dargestellt werden können.

3.4 Entwicklung einer NHC-katalysierten gekreuzten intermolekularen Benzoin-Reaktion

3.4.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmalig eine NHC-katalysierte, gekreuzte, intermolekulare Benzoin-Reaktion mit aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden **13** und aromatischen trifluormethylierten Ketonen **158** entwickelt werden (Schema 46).^[158] Die aus dieser Reaktion resultierenden α -Hydroxy- α -trifluormethylketone **157** mit einem quartären Stereozentrum wurden mit exzellenter Chemoselektivität und guten bis sehr guten Ausbeuten (64-99%) erhalten.

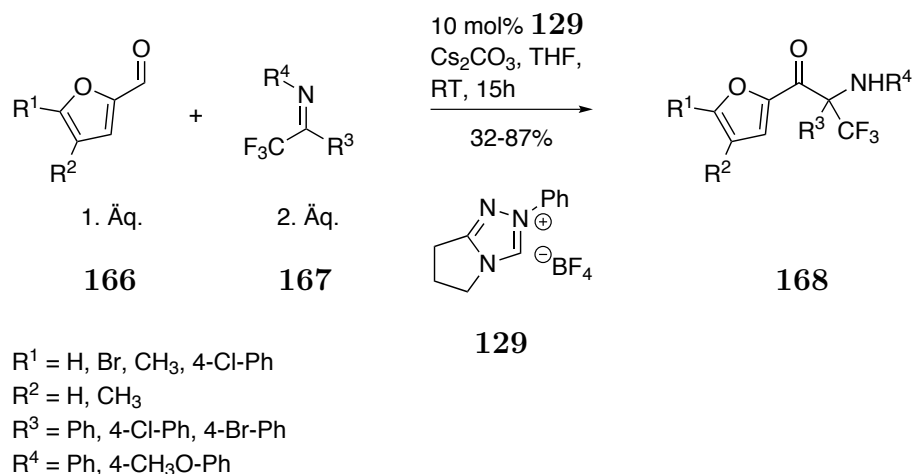


SCHEMA 46 NHC-katalysierte gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktion.

Aufbauend auf diesem Protokoll konnte zusätzlich eine NHC-katalysierte nucleophile Acylierung von Trifluormethylketiminen entwickelt werden (Schema 47). Durch die Kombination aus *N*-Aryltrifluormethylketiminen **167** und Furan-2-carbaldehyden **166** in Gegenwart des Präkatalysators **129** konnten die α -Amino- α -trifluormethylketone **168** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (32-87%) dargestellt werden.

Die aus diesen gekreuzten Benzoin-Reaktionen resultierenden α -Hydroxy- bzw. α -Amino- α -trifluormethylketone **157** und **168** sind wertvolle Synthese Bausteine für die Entwicklung

pharmazeutisch relevanter Substanzen, welche durch die vorgestellten Protokolle direkt synthetisch zugänglich sind.^[160]

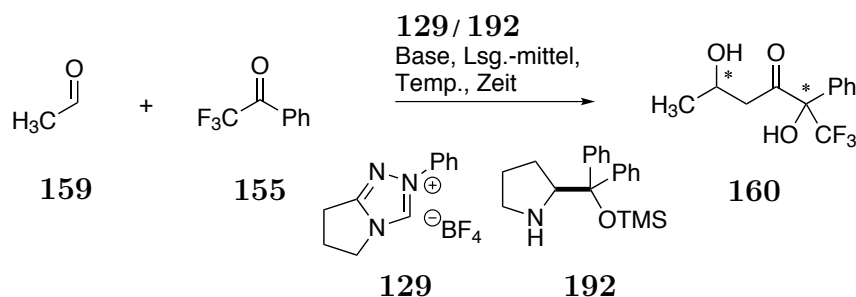


SCHEMA 47 NHC-katalysierte gekreuzte intermolekulare *aza*-Benzoin-Reaktion.

3.4.2 Ausblick

Eine Erweiterung der vorgestellten Methode ließe sich durch die Entwicklung einer enantioselektiver Varianten dieser Transformationen erzielen. Hierfür müssten weitere chirale NHC-Präkatalysatoren getestet und gegebenenfalls neuentwickelt werden.

Während den Untersuchungen bezüglich der Substratbreite dieser Reaktionen führte der Einsatz von Acetaldehyd (**159**) in Kombination mit Trifluoracetophenon **155** zu einer interessanten Beobachtung (Kapitel 2.4.2, Schema 37). Anstatt des erwarteten Kreuzproduktes **157** wurde Verbindung **160** als Hauptprodukt gebildet. Dieses Ergebnis ist durch eine Reaktionssequenz, bestehend aus einer gekreuzten Benzoin- und einer Aldol-Reaktion zu erklären. Unter der Annahme, dass die Aldol-Reaktion im Vorfeld der Carben-katalysierten Transformation abläuft ließe sich durch den Einsatz eines chiralen sekundärenamins der enantioselektive Bildung beider Stereozentren beeinflussen (Schema 48). Die Arbeitsgruppe um Rovis berichtete kürzlich von der Entwicklung einer ähnlichen sekundären Amin-/NHC-katalysierte Kaskaden Sequenz welche über eine Iminium-Ion aktivierte 1,4-Addition gefolgt von einer intramolekularen gekreuzten Benzoin Reaktion abläuft.^[163]



SCHEMA 48 Sekundäres Amin-/NHC-katalysierte Reaktionssequenz mit Acetaldehyd und Trifluoroacetophenon.

3.5 Synthese chiraler bifunktioneller NHC-Katalysatoren

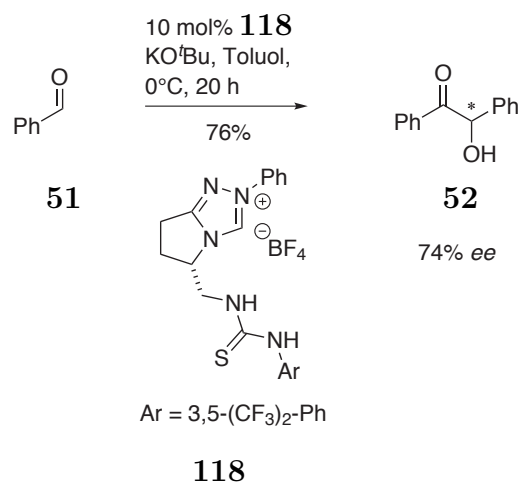
3.5.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit gelang, ausgehend von der kommerziell erhältlichen L-Pyroglutaminsäure (**173**), die Synthese des neuartigen chiralen bifunktionellen NHC-Präkatalysators **118**. Diese Katalysatorstruktur repräsentiert das erste Beispiel einer Kombination aus NHC-Präkatalysator auf Triazoliumbasis und einer Brønsted-sauren Thioharnstofffunktion. Präkatalysator **118** wurde auf seine Aktivität und Selektivität in den unterschiedlichen Projekten (Kapitel 2.1.2; 2.2.2 und 2.4.2) dieser Arbeit getestet und zeigte die besten Ergebnisse in der intermolekularen Benzoin-Reaktion mit Benzaldehyd (**51**) (Kapitel 2.5.2, Tabelle 12). Unter Verwendung von 10 mol% **118** und einer äquimolaren Menge an KO^tBu in Toluol bei 0°C konnte Benzoin (**52**) in guter Ausbeute (76%) mit einem Enantiomerenüberschuss von 74% *ee* erhalten werden. Letzterer ließ sich durch erniedrigung der Reaktionstemperatur (-20°C) bis auf 84% *ee* steigern allerdings auf Kosten der Ausbeute (29%) (Abbildung 50).

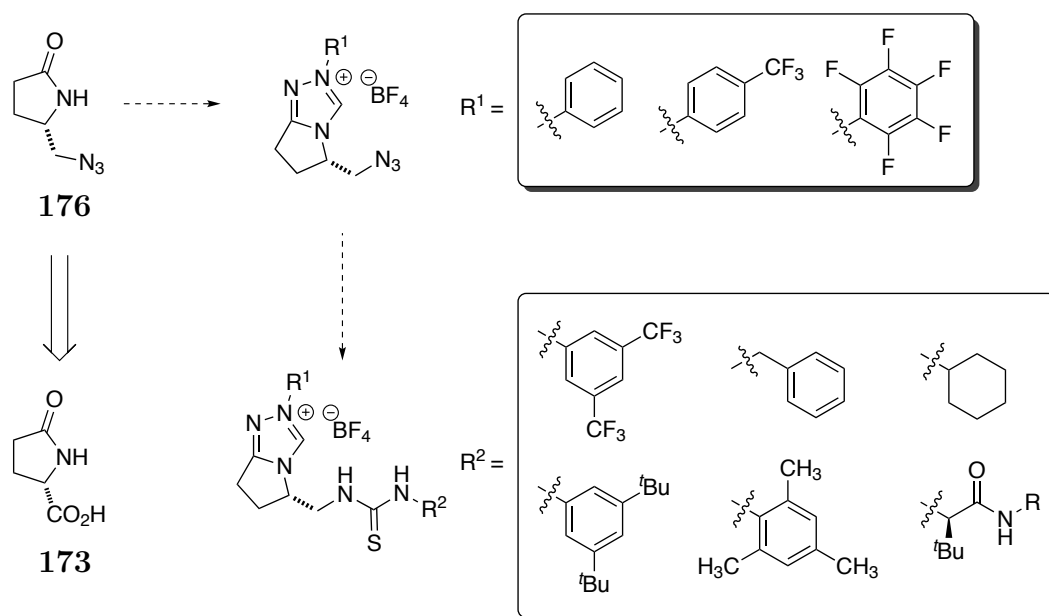
3.5.2 Ausblick

Aufbauend auf dem vielversprechenden, katalytischen Potential des bifunktionellen Triazoliumsalzes **118** würden sich weitere Variationen dieser Struktur als sinnvoll erweisen. Ausgehend von dem Lactam **176** könnte dies in einer zwei Stufen Synthese durch den Einsatz verschiedener Hydrazine und Thioisocyanate realisiert werden, wodurch sich so ein hohes

Maß an struktureller Diversität aufbauen ließe (Schema 50). Erfolgreich synthetisierte bifunktionelle Katalysatoren würden sich anschließend für Tests in diversen NHC-katalysierten Transformationen anbieten.



SCHEMA 49 Modulare Syntheseroute zu bifunktionellen NHC-Präkatalysatoren.



SCHEMA 50 Modulare Syntheseroute zu bifunktionellen NHC-Präkatalysatoren.

4 Experimenteller Teil

4.1 Anmerkungen zum präparativen Arbeiten und zur Analytik

4.1.1 Arbeiten unter Schutzgas

Alle Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in evakuierten, ausgeheizten und mit Septen verschlossenen Schlenk-Kolben unter Argonatmosphäre mit einem leichten Überdruck (0.1 - 0.3 bar) durchgeführt. Flüssige Reaktanden und Lösungsmittel wurden mit Hilfe von Kunststoffspritzen mit Stahlkanülen zugegeben. Das Abfüllen von Feststoffen erfolgte im Argongegenstrom.

4.1.2 Verwendete Kältemischungen

Bei Tieftemperaturreaktionen wurden die entsprechenden Reaktionsgefäße in Flach-Dewar-Behältern der Firma Isotherm, Karlsruhe, abgekühlt, die mit folgenden Kältemischungen gefüllt wurden:

0°C	Eis/Wasser
-78°C	Aceton/Trockeneis

4.1.3 Reaktionskontrolle

Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel beschichteten Glasplatten mit Fluoreszenzindikator (Merck, Kieselgel 60, Schicht 0.25 mm) verfolgt. Die Detektion von UV-aktiven Reaktanden und Produkten erfolgte durch Fluoreszenzlöschung (Absorption von UV-Licht der Wellenlänge 254 nm). Nicht UV-aktive Substanzen ließen sich

durch Eintauchen in eine basische Kaliumpermanganatlösung (40 g K_2CO_3 , 6 g KMnO_4 in 600 mL Wasser und 5 mL einer 10 % NaOH Lösung) und anschließendes Erhitzen im Heißluftstrom detektieren.

4.1.4 Produktreinigung

Reinigung von Substanzen erfolgte in den meisten Fällen mittels Säulenchromatographie in Glassäulen mit eingebauter Glasfritte mit Kieselgel 60, (Firma Merck, Korngröße 0.040 - 0.063 nm). Dabei wurde mit einem Überdruck von 0.3 - 0.5 bar gearbeitet. Das Eluent wurde dabei so gewählt, dass die R_f -Werte der zu isolierenden Substanzen zwischen 0.3 - 0.4 lagen. Die Zusammensetzung der Lösungsmittelgemische wurde volumetrisch abgemessen. Der Durchmesser und Länge der Säule wurden dem Trennproblem und der Substanzmenge angepasst.

Destillationen wurden in Abhängigkeit von Substanzmengen und Eigenschaften mit Kurzweg- oder Kugelrohrdestillationsapparaturen (Büchi, Modell GKR-50) unter reduziertem Druck, durchgeführt. Die angegebenen Siedetemperaturen wurden mit Quecksilberthermometern innerhalb der Apparatur gemessen und sind unkorrigiert.

Kristalline Produkte wurden durch Umkristallisation in geeigneten Lösungsmitteln bzw. Lösungsmittelgemischen gereinigt.

4.1.5 Verwendete Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden wie folgt gereinigt und getrocknet:

Dichlormethan	Zweistündiges Refluxieren über Calciumhydrid mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.
abs. Dichlormethan	Ausschütteln des vorbehandelten DCM mit konz. Schwefelsäure und zweistündiges Refluxieren über Calciumhydrid unter Argon mit anschließender Destillation.

Diethylether	Zweistündiges Refluxieren über Calciumhydrid mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.
abs. Diethylether	Zweistündiges Refluxieren des vorbehandelten Diethylethers über Natrium-Blei-Legierung unter Argon mit anschließender Destillation.
Ethanol	Zweistündiges Refluxieren über Magnesium mit anschließender Destillation über eine Vigreux-Kolonne.
Methanol	Zweistündiges Refluxieren über Magnesium mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.
abs. Methanol	Einstündiges Refluxieren des vorbehandelten Methanols über Magnesium unter Argon mit anschließender Destillation und Lagerung über Molekularsieb 3 Å.
Pentan	Zweistündiges Refluxieren über Calciumhydrid mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.
Tetrahydrofuran	Vierstündiges Refluxieren über KOH mit anschließender Destillation.
abs. Tetrahydrofuran	Vierstündiges Refluxieren des vorbehandelten THF über Natrium-Blei-Legierung unter Argon mit anschließender Destillation.
Toluol	Einstündiges Refluxieren über Calciumhydrid mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.
abs. Toluol	Einstündiges Refluxieren des vorbehandelten Toluols über Calciumhydrid unter Argon mit anschließender Destillation.

4.1.6 Chemikalien

Alle Chemikalien wurden bei den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *Fluka*, *Merck* und *Sigma* bezogen und direkt eingesetzt oder gegebenenfalls durch Standardmethoden gereinigt. Die Lagerung der Chemikalien erfolgte im Kühlschrank bei +4°C.

4.1.7 Geräte

Gaschromatographie	Analytische Filmgaschromatographie: Siemens Sichromat 2 u. 3; Detektor: FID; Säulen (achiral): CP-Sil-8 (0.25μ, 30 m $\times$ 0.32 mm, ID); Säulen (chiral): CP-Chirasil-dex (0.25μ, 25 m $\times$ 0.25 mm, ID); Trägergas: Stickstoff, p = 1 bar.
HPLC	Analytische HPLC: Hewlett-Packard 1050 und 1100; Detektor: UV (DAD), RI; Säulen (chiral): Chiralpak IA (5 μ, 250 mm $\times$ 4.6 mm), Chiralpak AS (10 μ, 250 mm $\times$ 4.6 mm), Chiralpak AD (10 μ, 250 mm $\times$ 4.6 mm), Chiralpak OD (10 μ, 250 mm $\times$ 4.6 mm), Chiralpak OJ (10 μ, 250 mm $\times$ 4.6 mm), Whelk 01 (5 μ, 250 mm $\times$ 4 mm).
IR-Spektroskopie	Perkin-Elmer FT/IR Spectrum 100 spectrophotometer.
^1H -NMR-Spektroskopie	Gemini 300 (300 MHz); Mercury 300 (300 MHz); Varian Inova 400 (400 MHz).
^{13}C -NMR-Spektroskopie	Gemini 300 (75 MHz); Mercury 300 (75 MHz); Varian Inova 400 (100 MHz).
^{19}F -NMR-Spektroskopie	Mercury 300 (282 MHz); Varian Inova 400 (376 MHz).
Massenspektrometrie	GC-MS: Varian 3700; Säule OV-1-CB (fused silica, 25 m $\times$ 0.25 mm); MS: Finnigan MAT 212, CI 100 eV, EI 70 eV, 1 mA; HRMS: Finnigan MAT 95.
Elementaranalyse	Vario EL element analyzer
Analysenwaage	Mettler, Zürich
Schmelzpunkt	Tottoli-Schmelzpunktbestimmungsapparatur Büchi 510

4.1.8 Anmerkungen zu den analytischen Daten

Ausbeuten	Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten, gereinigten Produkte.
^1H -NMR	Alle chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm, bezogen auf den internen Standard TMS angegeben. Abkürzungen zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, dt = Doppeltriplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breit, nJ = Kopplungskonstante in Hz über n -Bindungen.
^{13}C -NMR	Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm mit TMS als internem Standard angegeben. Abkürzungen zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten: d = Dublett, dd = Doppeldublett, ddd = Doppel-(Doppeldublett), t = Triplett, dt = Doppeltriplett, q = Quartett, m = Multiplett, nJ = Kopplungskonstante in Hz über n -Bindungen.
^{19}F -NMR	Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm mit TMS als internem Standard angegeben. Abkürzungen zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten: s = Singulett, m = Multiplett.
Elementaranalyse	Die Angaben erfolgen in Massenprozenten (%) der angegebenen Elemente. Die Substanzprobe wurde für $\Delta(\text{C,H,N}) \leq 0.5\%$ als authentisch betrachtet.
Gaschromatographie	Es wird die Retentionszeit in Minuten der unzersetzten Verbindungen wiedergegeben. Danach werden die Angaben über die Messbedingungen aufgelistet: verwendete Säule, Starttemperatur-Temperaturgradient-Endtemperatur (in °C) und die Injektionstemperatur T_s , falls diese von der Standardtemperatur abweicht (Sil 8: $T_s = 270^\circ\text{C}$).
IR-Spektroskopie	Die Lage der Absorptionsbanden ist in cm^{-1} angegeben. Zur Charakterisierung der Banden werden folgende Abkürzungen verwendet: s = stark, m = mittel, w = schwach.

Massenspektrometrie	Die Angabe der Massen der Fragmentionen (m/z) erfolgt als dimensionslose Zahl, deren Intensität prozentual zum Basispeak ist (rel. Int.). Es werden Signale mit hoher Intensität ($> 5\%$) oder charakteristische Signale angegeben.
Schmelzpunkte	Die Angabe der Schmelzpunkte erfolgt in Grad Celsius [$^{\circ}\text{C}$]. Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1

NHC-katalysierte asymmetrische Cyanierung von Aldehyden:

Synthese von 2-Hydroxy-2-arylacetonitrilen

In einem trockenen mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben wurden Präkatalysator (0.15 mmol, 15 mol%) und Base (0.10 mmol, 10 mol%) in absolutem THF oder Toluol (3 mL) gelöst und für 15 min gerührt (Kapitel 2.1.2, Tabelle 1). Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Aldehyd (1.00 mmol, 1.0 Äq.) und TMSCN (1.20 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und bei der angegebenen Reaktionstemperatur für 15 h gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde die Lösung mit 1N HCl (1 mL) gequenchet, mit EtOAc ausgeschüttelt und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum entfernt und der ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan / EtOAc = 9:1) gereinigt. Die Synthese der entsprechenden racemischen 2-Hydroxy-2-arylacetonitrile erfolgte analog unter Verwendung von DBU (0.50 mmol, 50 mol%) als Katalysator in absolutem THF bei Raumtemperatur.

AAV 2

NHC-katalysierte *aza*-MBH-Reaktionen: Synthese von

N-Tosyl- β -aminoketonen

In einem trockenen mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben wurden in folgender Reihenfolge Präkatalysator (0.12 - 0.20 mmol, 12 - 20 mol%), gegebenenfalls Co-Katalysator (0.15 mmol,

15 mol%), Enon (1.00 mmol, 1.0 Äq.), *N*-Benzyliden-4-methylbenzolsulfonamid (1.00 - 1.50 mmol, 1.0 - 1.5 Äq.) und Base (0.10 - 0.15 mmol, 10 - 15 mol%) zu einem absolutierten Lösungsmittel gegeben (5 ml) (Kapitel 2.2.2, Tabellen 2 und 3). Die Reaktion wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend direkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan / EtOAc = 6:4) gereinigt. Die Synthese der entsprechenden racemischen Produkte erfolgte analog unter Verwendung von DABCO (0.5 mmol, 50 mol%) als Katalysator in absolutem Toluol bei Raumtemperatur.

AAV 3

NHC-katalysierte asymmetrische intermolekulare

Stetter-Reaktionen: Enantioselektive Synthese von 1,4-Diketonen

In einem trockenen mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben wurden in folgender Reihenfolge Präkatalysator (0.05 mmol, 10 mol%), Aldehyd (0.60 mmol, 1.2 Äq.), Chalkon (0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Base (0.05 mmol, 10 mol%) zu einem absolutierten Lösungsmittel (1 mL) gegeben (Kapitel 2.3.2, Tabellen 4 und 5). Die Reaktionsmischung wurde für 6 - 12 h bei der angegebenen Reaktionstemperatur gerührt und anschließend direkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan / Diethylether = 9:1) gereinigt. Die korrespondierenden 1,4-Diketone konnten nach dieser Vorschrift als farblose Feststoffe oder Öle erhalten werden. Das Umkristallisieren der Feststoffe erfolgte in Diethylether bei +4°C. Die Synthese der entsprechenden racemischen 1,4-Diketone erfolgte analog unter Verwendung von 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-3-iumbromid (0.05 mmol, 10 mol%) als Präkatalysator und DBU (0.05 mmol, 10 mol%) in absolutem THF bei Raumtemperatur.

AAV 4

NHC-katalysierte asymmetrische intermolekulare

Stetter-Reaktionen: Synthese von 2-Cyano-1,4-Diketonen

In einem trockenen mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben wurden in folgender Reihenfolge Präkatalysator (0.05 mmol, 10 mol%), Furfural (0.60 mmol, 1.2 Äq.), Methyl-2-cyano-3-phenylacrylat (0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Base (0.05 mmol, 10 mol%) zu absolutierten THF (3 mL) gegeben (Kapitel 2.3.2, Tabelle 6). Die Reaktionsmischung wurde für die angegebene

ne Reaktionszeit bei Raumtemperatur gerührt und anschließend direkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan / Diethylether = 9:1) gereinigt. Die korrespondierenden 2-Cyano-1,4-diketone konnten nach dieser Vorschrift als farblose Feststoffe erhalten werden. Die Umkristallisation erfolgte in Diethylether bei +4°C. Die Synthese des racemischen 2-Cyano-1,4-diketons erfolgte analog unter Verwendung von 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-3-iumbromid (0.05 mmol, 10 mol%) als Präkatalysator und DBU (0.05 mmol, 10 mol%) bei Raumtemperatur.

AAV 5

NHC-katalysierte gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktionen:

Synthese von α -Hydroxy- α -trifluormethylketonen

In einem trockenen mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben wurden in folgender Reihenfolge Präkatalysator (0.05 - 0.10 mmol, 5 - 10 mol%), Aldehyd (1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluormethylketon (2.00 mmol, 2.0 Äq.) und Base (0.05 - 0.20 mmol, 5 - 20 mol%) zu einem absolutierten Lösungsmittel (3 mL) gegeben (Kapitel 2.4.2, Tabellen 8 und 9). Die Reaktionsmischung wurde für 15 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend direkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan / Diethylether = 9:1) gereinigt. Die korrespondierenden α -Hydroxy- α -trifluormethylketone konnten nach dieser Vorschrift als farblose Feststoffe oder gelbe Öle erhalten werden.

AAV 6

NHC-katalysierte gekreuzte intermolekulare Benzoin-Reaktionen:

Synthese von α -Amino- α -trifluormethylketonen

In einem trockenen mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben wurden in folgender Reihenfolge Präkatalysator (0.10 mmol, 10 mol%), Aldehyd (1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluormethylketimin (2.00 mmol, 2.0 Äq.) und Base (0.20 mmol, 20 mol%) zu einem absolutierten Lösungsmittel (3 mL) gegeben (Kapitel 2.4.2, Tabellen 10 und 11). Die Reaktionsmischung wurde für 15 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend direkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan / Diethylether = 8:2) gereinigt. Die korrespondierenden α -Amino- α -trifluormethylketone konnten nach dieser Vorschrift als farblose oder gelbe Feststoffe erhalten werden.

AAV 7

Synthese von *N*-Aryl- α -trifluormethylketiminen

In einem trockenen und mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben wurden α -Trifluormethylketon (5.00 - 20.00 mmol, 1.0 Äq.) und Triphenylphosphinphenylimin bzw. Triphenylphosphin-4-methoxyphenylimin (5.50 - 22.00 mmol, 1.1 Äq.) in Toluol (25 - 100 mL) gelöst und für 24 h bei 120°C refluxiert. Anschließend wurde die Reaktionslösung mehrmals mit *n*-Pentan titriert bis kein Triphenylphosphinoxid mehr ausfiel. Das Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und anschließend mittels Kugelrohrdestillation (Sdp 100° - 126°C, 0.1 bar) gereinigt. Die korrespondierenden *N*-Aryl- α -trifluormethylketimine konnten nach dieser Vorschrift als gelbe Öle erhalten werden.

AAV 8

NHC-katalysierte asymmetrische intermolekulare Benzoin

Reaktionen: Enantioselektive Synthese von 2-Hydroxy-1,2-diphenylethanon

In einem trockenen mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben wurden in folgender Reihenfolge Präkatalysator (0.05 mmol, 10 mol%), Benzaldehyd (1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Base (0.05 mmol, 10 mol%) zu einem absolutierten Lösungsmittel (3 mL) gegeben (Kapitel 2.5.2, Tabelle 12). Die Reaktionsmischung wurde bis zum vollständigen Umsatz (Reaktionskontrolle *via* GC) bei der angegebenen Reaktionstemperatur gerührt und anschließend direkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan / Diethylether = 6:4) gereinigt. Die korrespondierenden 2-Hydroxy-1,2-diphenylethanone konnten nach dieser Vorschrift als farblose Feststoffe erhalten werden. Die Synthese des entsprechenden racemischen 2-Hydroxy-1,2-diphenylethanon erfolgte analog unter Verwendung von 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-3-iumbromid (0.05 mmol, 10 mol%) als Carben Präkatalysator und DBU (0.05 mmol, 10 mol%) bei Raumtemperatur.

4.3 Spezielle Arbeitsvorschriften

NHC-katalysierte asymmetrische intermolekulare Stetter-Reaktionen: Reaktionskontrolle mittels Gas-Chromatographie

In einem trockenen mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben wurden in folgender Reihenfolge Triazoliumsalz **140** (111 mg, 0.20 mmol, 10 mol%), Benzaldehyd (**51**) (212 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.), Chalkon (**92**) (416 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) und Cs_2CO_3 (0.20 mmol, 10 mol%) zu absolutierten THF (4 mL) bei 0°C gegeben und gerührt. Zu definierten Zeitpunkten wurden Aliquote (0.2 mL) aus der Reaktionslösung entnommen, über eine kurze Silica Säule filtriert (5 mL, *n*-Pentan / Diethylether = 1:1) und mittels chiraler HPLC und GC analysiert.

Die Berechnung des Umsatzes der einzelnen Reaktionspartner aus den Gas-Chromatogrammen erfolgte unter Zuhilfenahme theoretischer Korrekturfaktoren und soll im folgenden kurz erläutert werden.^[164–166]

Die Stärke des aufgenommenen Signals eines Flamm-Ionisationsdetektors (FID) in einem Gas-Chromatographen ist bei einfachen Kohlenwasserstoff Verbindungen proportional zu der Anzahl von Kohlenstoffatomen in der gemessenen Substanz. In Gegenwart von Heteroatomen nimmt die Stärke dieses Signals jedoch, abhängig von der Art des Heteroatoms und der Bindung, ab. Verbindungen die beispielsweise Sauerstoff-, Stickstoff- oder Halogen-Atome enthalten zeigen demzufolge andere Resonanzen, als ihre Kohlenwasserstoff Analoga mit gleicher Summe an Kohlenstoffatomen. Dennoch können solche Substanzen durch den FID quantifiziert werden wenn entsprechende Korrekturen für die Signalstärke vorgenommen werden. Diese Korrekturen werden durch die *effective carbon-atom number* (*ECN*) beschrieben, welche sich aus der Anzahl der Kohlenstoffatome (n_{Carbon}) minus der Summe aller *effective carbon-atom number increments* (ECN_{inc}), also Art und Anzahl der im Molekül auftretenden funktionellen Gruppen ergibt.

$$ECN = n_{\text{Carbon}} - \sum ECN_{\text{inc}} \quad (4.1)$$

Mittels Kenntnis der *theoretischen* ECN_{inc} -Werte der in einem Molekül befindlichen funktionellen Gruppen läßt sich nach der oberen Gleichung ein *theoretischer* ECN -Wert einer zu untersuchenden Substanzen nur aufgrund ihrer Struktur bestimmen und kann in Korrelation mit der vom FID aufgenommenen Signalstärke gesetzt werden. Die für diese Berechnung benötigten *theoretischen* ECN_{inc} -Werte können experimentell durch Analyse einer Reihe authentischer Standards bestimmt werden. Für die hier vorgenommen Reaktionskontrolle wurden die Folgenden *theoretischen* ECN_{inc} -Werte verwendet (Tabelle 13).^[164–166]

Atom	Inkrement	<i>theo.</i> ECN_{inc}
C	Aliphatisch / Aromatisch	1
O	Carbonyl	-1
O	sek. Alkohol	-0.75

TABELLE 13 Verwendete *theoretische* ECN_{inc} -Werte.

Mit den in Tabelle 13 gelisteten *theoretischen* ECN_{inc} -Werte lassen sich die *theoretischen* ECN -Werte für alle Verbindungen berechnen die während des Reaktionsverlaufes beobachtet wurden.

Benzaldehyd

Summenformel: C_7H_6O

GC: $R_t = 1.90$ min (Sil-8, 120-10-300)

Theo. ECN -Wert: $ECN_{\text{Benzaldehyd}} = n_{\text{carbon}} - ECN_{\text{Carbonyl}} = 6$

Benzoin

Summenformel: $C_{14}H_{12}O_2$

GC: $R_t = 8.85$ min (Sil-8, 120-10-300)

Theo. ECN -Wert: $ECN_{\text{Benzoin}} = n_{\text{Carbon}} - ECN_{\text{Carbonyl}} - ECN_{\text{sek. Alkohol}} = 12.25$

Chalkon

Summenformel: $C_{15}H_{12}O$

GC: $R_t = 10.78$ min (Sil-8, 120-10-300)

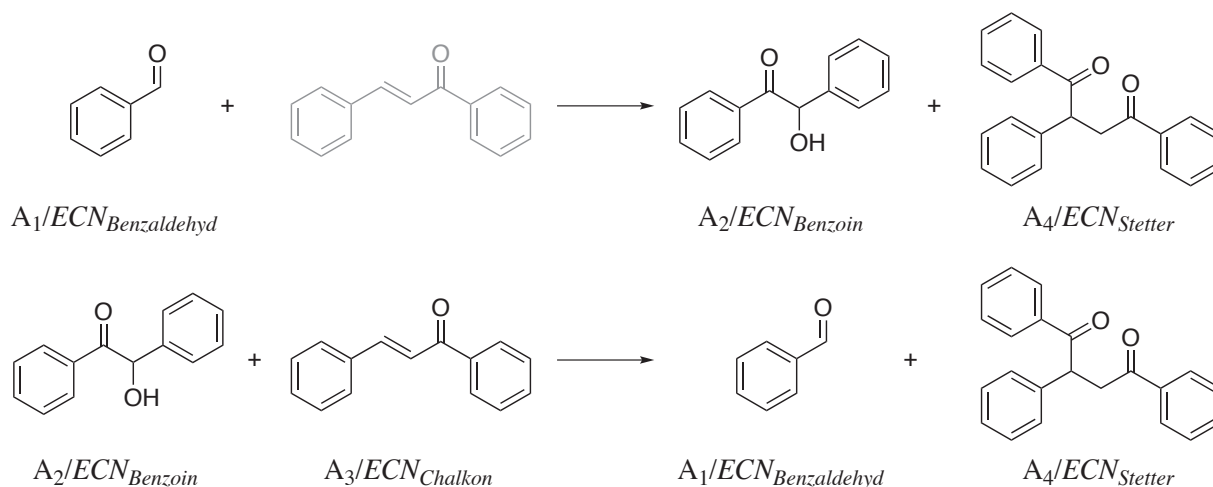
Theo. ECN -Wert: $ECN_{\text{Chalkon}} = n_{\text{Carbon}} - ECN_{\text{Carbonyl}} = 14$

1,2,4-Triphenylbutan-1,4-dionSummenformel: $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$ GC: $R_t = 1.90 \text{ min}$ (Sil-8, 100-10-300)chirale HPLC: $R_t = 12.94 \text{ min}, 16.47 \text{ min}$ (Whelk 01)Theo. ECN -Wert: $ECN_{Stetter} = n_{Carbon} - 2ECN_{Carbonyl} = 20$

Normiert man die aus den Gas-Chromatogrammen erhaltenen Peakflächen (A_{1-4}) der einzelnen Edukte, Zwischenprodukte und Produkte mit ihren jeweiligen *theoretischen* ECN -Werten, erhält man die in Tabelle 14 gelisteten Wertepaare.

Zeit [h]	$A_1/ECN_{\text{Benzaldehyd}}$	A_2/ECN_{Benzoin}	A_3/ECN_{Chalkon}	A_4/ECN_{Stetter}
0	95090.17	0	53851.86	0
0.5	76051.00	436.57	45222.57	0
1	65325.67	3891.51	40821.21	0
1.5	8234.17	35382.61	49023.71	348.50
2	5032.67	20355.59	27089.93	1250.20
2.5	6055.17	24170.45	29633.50	5015.75
3.5	5278.66	19321.63	23206.36	5216.80
4.5	7640.50	31214.04	36318.50	7978.25
5.5	5819.83	22678.69	25331.43	6066.30
7.5	13502.50	42219.67	52887.43	13956.80
24	61708.00	138429.55	228696.50	52282.25

TABELLE 14 Normierte Peakflächen der im Reaktionsverlauf beobachteten Substanz.

**ABBILDUNG 21** Netto-Reaktionsgleichungen

Betrachtet man nun die Netto-Reaktionsgleichungen (Abbildung 21) lassen sich daraus in Kombination mit den normierten Peakflächen die Umsätze der an der Reaktion teilnehmenden Edukte und Zwischenprodukte wie folgt berechnen.

$$U_{\text{Benzaldehyd}} = \frac{A_2/ECN_{\text{Benzoin}} + A_4/ECN_{\text{Stetter}}}{A_1/ECN_{\text{Benzaldehyd}} + A_2/ECN_{\text{Benzoin}} + A_4/ECN_{\text{Stetter}}} \quad (4.2)$$

$$U_{\text{Benzoin}} = \frac{A_1/ECN_{\text{Benzaldehyd}} + A_4/ECN_{\text{Stetter}}}{A_1/ECN_{\text{Benzaldehyd}} + A_2/ECN_{\text{Benzoin}} + A_4/ECN_{\text{Stetter}}} \quad (4.3)$$

$$U_{\text{Chalkon}} = \frac{A_1/ECN_{\text{Benzaldehyd}} + A_4/ECN_{\text{Stetter}}}{A_1/ECN_{\text{Benzaldehyd}} + A_3/ECN_{\text{Chalkon}} + A_4/ECN_{\text{Stetter}}} \quad (4.4)$$

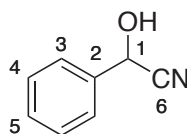
Zeit [h]	U _{Benzaldehyd} [%]	U _{Benzoin} [%]	U _{Chalkon} [%]	ee _{Stetter} [%]
0	0	0	0	0
0.5	1	0	0	0
1	6	0	0	0
1.5	81	1	1	0
2	81	24	19	73
2.5	83	26	20	72
3.5	83	31	27	69
4.5	82	35	31	68
5.5	84	33	30	66
7.5	83	34	31	67
24	81	39	34	65

TABELLE 15 Umsätze der Edukte und Zwischenprodukte sowie *ee*-Werte des Produkts.

4.4 Substanzen

4.4.1 Synthese von 2-Hydroxy-2-arylacetonitrilen

2-Hydroxy-2-phenylacetonitril



26a

Die Synthese von 2-Hydroxy-2-phenylacetonitril (**26a**) erfolgte nach AAV1 unter Verwendung von Triazoliumsalz **117** (33 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), Benzaldehyd (**51**) (106 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), TMSCN (119 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) und KO^tBu (11 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) in abs. THF (3 mL) bei Raumtemperatur.

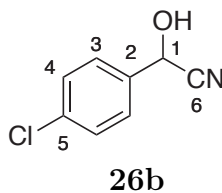
Ausbeute:	m = 132 mg	(0.99 mmol, 99 %)
GC:	R _t = 6.74 min	(Sil-8, 80-10-300)
ee:	6 %	
Chirale HPLC:	R _t = 25.19 min, 32.68 min	(Chiralpak OJ)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 7.40 - 7.55 (m, 5H, CH_{arom.}), 5.55 (s, 1H, H-1), 2.98 (br s, 1H, OH) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[135]

2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxyacetonitril



Die Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxyacetonitril (**26b**) erfolgte nach AAV1 unter Verwendung von Triazoliumsalz **118** (38 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), 4-Chlorbenzaldehyd (**13b**) (141 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), TMSCN (119 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) und KO^tBu (11 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) in abs. THF (3 mL) bei Raumtemperatur.

Ausbeute:	m = 165 mg	(0.99 mmol, 99 %)
Schmelzpunkt:	38°C	(farbloser Feststoff)
GC:	R _t = 9.40 min	(Sil-8, 80-10-300)
ee:	2 %	
Chirale HPLC:	R _t = 12.09 min, 13.55 min	(Chiralpak IA)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 7.46 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, H-4), 7.41 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, H-3), 5.52 (s, 1H, H-1), 3.16 (br s, 1H, OH) ppm.

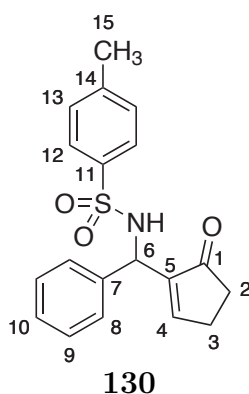
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 136.1$ (C-5), 133.6 (C-2), 129.5 (C-3), 128.1 (C-4), 118.5 (C-6), 63.0 (C-1) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[136]

4.4.2 Synthese von *N*-Tosyl- β -aminoketonen

4-Methyl-*N*-((5-oxocyclopent-1-enyl)(phenyl)methyl)benzolsulfonamid



Die Synthese von 4-Methyl-*N*-((5-oxocyclopent-1-enyl)(phenyl)methyl)benzolsulfonamid (**130**) erfolgte nach AAV2 unter Verwendung des Triazoliumsalzes **119** (58 mg, 0.12 mmol, 12 mol%), Cyclopent-2-enon (82 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), *N*-Benzyliden-4-methylbenzolsulfonamid (389 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äq.) und KO^tBu (11 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) in abs. Toluol (5 mL) bei Raumtemperatur.

Ausbeute: $m = 181$ mg (0.53 mmol, 53 %)
Schmelzpunkt: $124 - 125^\circ\text{C}$ (farbloser Feststoff)
ee: 6 %
Chirale HPLC: $R_t = 26.56$ min, 33.74 min (Chiralpak OJ)

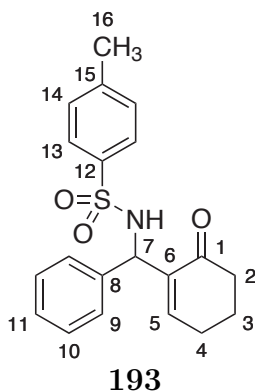
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.62$ (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, H-12), $7.19 - 7.22$ (m, 8H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$, H-4), 6.12 (d, $^3J = 8.6$

Hz, 1H, *NH*), 5.29 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-6), 2.15 - 2.47 (m, 7H, H-2, H-3, H-15) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[31]

4-Methyl-*N*-((6-oxocyclohex-1-enyl)(phenyl)methyl)benzolsulfonamid



Die Synthese von 4-Methyl-*N*-((6-oxocyclohex-1-enyl)(phenyl)methyl)benzolsulfonamid (**193**) erfolgte nach AAV2 unter Verwendung von Imidazoliumsalz **104** (51 mg, 0.15 mmol, 15 mol%), Cyclohex-2-enon (96 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), *N*-Benzyliden-4-methylbenzolsulfonamid, (389 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äq.) und KO^{*t*}Bu (11 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) in abs. Toluol (5 mL) bei Raumtemperatur.

Ausbeute: m = 220 mg (0.62 mmol, 62 %)

Schmelzpunkt: 149 - 149°C (farbloser Feststoff)

Chirale HPLC: R_t = 14.55 min, 17.61 min (Chiralpak AD)

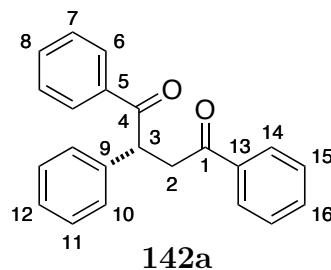
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.64 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, H-13), 7.22 - 7.24 (m, 7H, CH_{arom.}), 6.80 (t, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-5), 6.00 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, *NH*), 5.10 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-7), 2.40 (s, 3H, H-16), 1.60 - 2.39 (m, 6H, H-2 - H-4) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[31]

4.4.3 Enantioselektive Synthese von 1,4-Diketonen

(*R*)-1,2,4-Triphenylbutan-1,4-dion



Die Synthese von (*R*)-1,2,4-Triphenylbutan-1,4-dion (**142a**) erfolgte nach AAV3 unter Verwendung von Triazoliumsalz **140** (27 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), Benzaldehyd (**51**) (64 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), Chalkon (**92**) (104 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (16 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in abs. THF (1 mL).

Ausbeute:	m = 102 mg	(0.33 mmol, 65 %)
Drehwert:	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -291.1$	(c = 1.01 mg/ml, CHCl ₃)
GC:	R _t = 12.91 min	(Sil-8, 100-10-300)
ee:	65 %	(99 % nach Umkristallisation)
Chirale HPLC:	R _t = 12.94 min, 19.47 min	(Whelk 01)

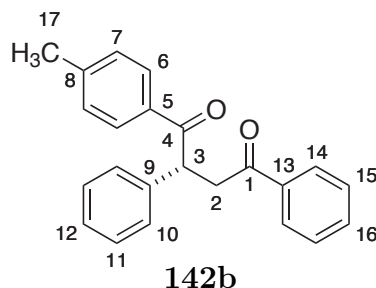
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.90 - 8.22 (m, 3H, CH_{arom.}), 7.12 - 7.64 (m, 12H, CH_{arom.}), 5.24 (dd, ³J = 9.8 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H, H-3), 4.14 (dd, ²J = 18.3 Hz, ³J = 10.2 Hz, 1H, H-2), 3.22 (dd, ²J = 18.2 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-2') ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 198.8 (C-1), 197.9 (C-4), 138.5, 136.3, 133.2, 132.8, 129.9, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.3 (C-5 - C-16), 48.6 (C-3), 43.8 (C-2) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

(*R*)-2,4-Diphenyl-1-*p*-tolylbutan-1,4-dion

Die Synthese von (*R*)-2,4-Diphenyl-1-*p*-tolylbutan-1,4-dion (**142b**) erfolgte nach AAV3 unter Verwendung von Triazoliumsalz **140** (27 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), 4-Methylbenzaldehyd (72 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), Chalkon (**92**) (104 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (16 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in abs. THF (1 mL).

Ausbeute:	m = 69 mg	(0.21 mmol, 43 %)
Drehwert:	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -251.4$	(c = 1.01 mg/ml, CHCl ₃)
GC:	R _t = 13.33 min	(Sil-8, 100-10-300)
ee:	78 %	(99 % nach Umkristallisation)
Chirale HPLC:	R _t = 30.68 min, 33.04 min	(Chiralpak IA)

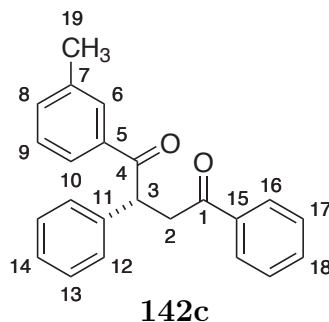
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.82 - 8.04 (m, 4H, CH_{arom.}), 7.11 - 7.56 (m, 10H, CH_{arom.}), 5.23 (dd, ³J = 9.9 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-3), 4.12 (dd, ²J = 18.1 Hz, ³J = 9.9 Hz, 1H, H-2), 3.20 (dd, ²J = 17.7 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-2'), 2.26 (s, 3H, H-17) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 198.5 (C-1), 198.1 (C-4), 137.4, 136.7, 135.8, 133.5, 133.1, 130.2, 129.2, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3 (C-5 - C-16), 48.6 (C-3), 43.8 (C-2), 21.6 (C-17) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

(*R*)-2,4-Diphenyl-1-*m*-tolylbutan-1,4-dion

Die Synthese von (*R*)-2,4-Diphenyl-1-*m*-tolylbutan-1,4-dion (**142c**) erfolgte nach AAV3 unter Verwendung von Triazoliumsalz **140** (27 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), 3-Methylbenzaldehyd (72 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), Chalkon (**92**) (104 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (16 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in abs. THF (1 mL).

Ausbeute:	m = 28 mg	(0.25 mmol, 50 %)
Drehwert:	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -334.1$	(c = 1.01 mg/ml, CHCl ₃)
GC:	R _t = 13.78 min	(Sil-8, 100-10-300)
ee:	70 %	(98 % nach Umkristallisation)
Chirale HPLC:	R _t = 11.03 min, 18.39 min	(Whelk 01)

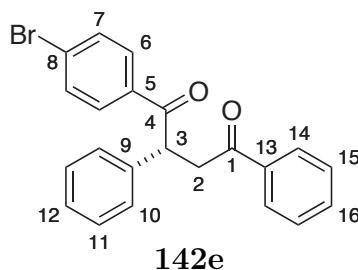
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.88 - 7.94 (m, 2H, CH_{arom.}), 7.74 - 7.78 (m, 2H, CH_{arom.}), 7.12 - 7.54 (m, 10H, CH_{arom.}), 5.25 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-3), 4.13 (dd, ²J = 18.1 Hz, ³J = 9.9 Hz, 1H, H-2), 3.22 (dd, ²J = 17.7 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1H, H-2'), 2.28 (s, 3H, H-19) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 199.1 (C-1), 198.1 (C-4), 138.7, 138.3, 136.5, 134.1, 133.7, 133.2, 129.4, 129.2, 129.0, 128.6, 128.4, 128.2, 127.3, 126.2 (C-5 - C-18), 48.7 (C-3), 43.9 (C-2), 21.4 (C-19) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

(*R*)-1-(4-Bromphenyl)-2,4-diphenylbutan-1,4-dion

Die Synthese von (*R*)-1-(4-Bromphenyl)-2,4-diphenylbutan-1,4-dion (**142e**) erfolgte nach AAV3 unter Verwendung von Triazoliumsalz **140** (27 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), 4-Brombenzaldehyd (111 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), Chalkon (**92**) (104 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (16 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in abs. THF (1 mL).

Ausbeute: m = 130 mg (0.34 mmol, 68 %)

ee: 56 %

Chirale HPLC: R_t = 15.76 min, 18.04 min (Chiralpak IA)

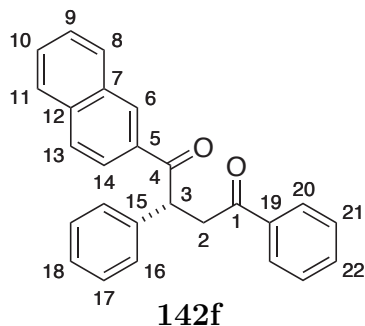
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.88 - 7.93 (m, 2H, H-6), 7.80 - 7.84 (m, 2H, H-7), 7.12 - 7.58 (m, 10H, CH_{arom.}), 5.17 (dd, ³J = 10.4 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H, H-3), 4.13 (dd, ²J = 18.2 Hz, ³J = 10.5 Hz, 1H, H-2), 3.22 (dd, ²J = 18.1 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-2')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 197.9 (C-1), 197.8 (C-4), 139.3, 138.2, 136.3, 135.2, 133.3, 131.8, 130.4, 129.3, 128.8, 128.6, 128.1, 127.5 (C-5 - C-16), 48.8 (C-3), 43.9 (C-2) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

(*R*)-1-(Naphthalen-2-yl)-2,4-diphenylbutane-1,4-dion

Die Synthese von (*R*)-1-(Naphthalen-2-yl)-2,4-diphenylbutane-1,4-dion (**142f**) erfolgte nach AAV3 unter Verwendung von Triazoliumsalz **140** (27 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), 2-Naphthaldehyd (94 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), Chalkon (**92**) (104 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (16 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in abs. THF (1 mL).

Ausbeute:	m = 118 mg	(0.32 mmol, 65 %)
Drehwert:	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -106.7$	(c = 1.01 mg/ml, CHCl ₃)
GC:	R _t = 12.78 min	(Sil-8, 100-10-300)
ee:	70 %	(90 % nach Umkristallisation)
Chirale HPLC:	R _t = 9.08 min, 10.11 min	(Chiralpak IA)

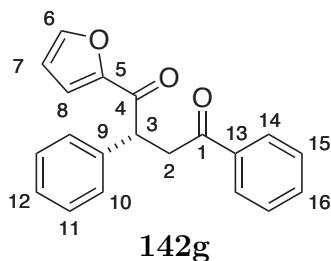
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 8.51 (s, 1H, CH_{arom.}), 7.65 - 8.05 (m, 6H, CH_{arom.}), 7.50 - 7.69 (m, 10H, CH_{arom.}), 5.40 (dd, ³J = 9.9 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-3), 4.19 (dd, ²J = 18.1 Hz, ³J = 9.8 Hz, 1H, H-2), 3.26 (dd, ²J = 18.1 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H, H-2') ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 198.8 (C-1), 198.0 (C-4), 138.7, 136.5, 135.5, 133.8, 133.3, 132.5, 130.7, 129.7, 129.2, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 127.3, 126.5, 124.6 (C-5 - C-22), 48.8 (C-3), 43.9 (C-2) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

(*R*)-1-(Furan-2-yl)-2,4-diphenylbutan-1,4-dion

Die Synthese von (*R*)-1-(Furan-2-yl)-2,4-diphenylbutan-1,4-dion (**142g**) erfolgte nach AAV3 unter Verwendung von Triazoliumsalz **140** (27 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), Furan-2-carbaldehyd (**150**) (58 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), Chalkon (**92**) (104 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (16 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in abs. THF (1 mL).

Ausbeute: m = 148 mg (0.49 mmol, 98 %)

GC: R_t = 12.76 min (Sil-8, 100-10-300)

ee: 56 %

Chirale HPLC: R_t = 11.41 min, 12.49 min (Chiralpak IA)

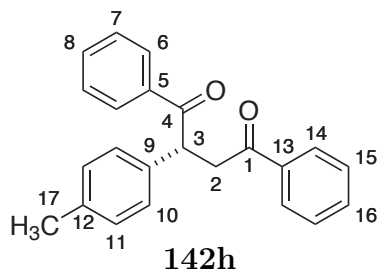
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.80 - 7.98 (m, 2H, H-14), 7.10 - 7.50 (m, 10H, H-6, H-8, CH_{arom.}), 6.38 (m, 1H, H-7), 5.04 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-3), 4.09 (dd, ²J = 18.1 Hz, ³J = 10.1 Hz, 1H, H-2), 3.24 (dd, ²J = 18.0 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H, H-2') ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 197.8 (C-1), 187.7 (C-4), 146.5 (C-6), 138.4, 136.4, 133.3, 129.0, 128.8, 128.6, 128.3, 127.5 (C-9 - C-16), 118.0 (C-8), 112.3 (C-7), 48.7 (C-3), 42.8 (C-2) ppm, C-5 konnte nicht detektiert werden.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

(*R*)-1,4-Diphenyl-2-*p*-tolylbutan-1,4-dion

Die Synthese von (*R*)-1,4-Diphenyl-2-*p*-tolylbutan-1,4-dion (**142h**) erfolgte nach AAV3 unter Verwendung von Triazoliumsalz **140** (27 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), Benzaldehyde (**51**) (64 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), (*E*)-1-Phenyl-3-*p*-tolylprop-2-en-1-on (111 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (16 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in abs. THF (1 mL).

Ausbeute: m = 123 mg (0.37 mmol, 75 %)

ee: 66 %

Chirale HPLC: R_t = 9.05 min, 13.81 min (Whelk 01)

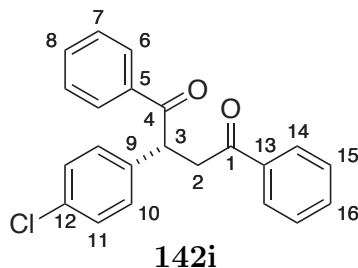
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.88 - 7.97 (m, 4H, CH_{arom.}), 7.04 - 7.51 (m, 10H, CH_{arom.}), 5.21 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-3), 4.11 (dd, ²J = 18.1 Hz, ³J = 10.1 Hz, 1H, H-2), 3.20 (dd, ²J = 17.8 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-2'), 2.21 (s, 3H, H-17) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 199.1 (C-1), 198.2 (C-4), 137.1, 136.5, 135.6, 133.2, 132.8, 129.9, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1 (C-5 - C-16), 48.3 (C-3), 43.9 (C-2), 21.0 (C-17) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

(*R*)-2-(4-Chlorphenyl)-1,4-diphenylbutan-1,4-dion

Die Synthese von (*R*)-2-(4-Chlorphenyl)-1,4-diphenylbutan-1,4-dion (**142i**) erfolgte nach AAV3 unter Verwendung von Triazoliumsalz **140** (27 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), Benzaldehyd (**51**) (64 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), (*E*)-3-(4-Chlorphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on (121 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (16 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in abs. THF (1 mL).

Ausbeute: m = 99 mg (0.26 mmol, 57 %)
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -220.0$ (c = 1.01 mg/ml, CHCl₃)
ee: 56 % (94 % nach Umkristallisation)
Chirale HPLC: R_t = 10.02 min, 15.63 min (Whelk 01)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.87 - 7.96 (m, 4H, CH_{arom.}), 7.14 - 7.52 (m, 10H, CH_{arom.}), 5.23 (dd, ³J = 9.8 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H, H-3), 4.08 (dd, ²J = 17.9 Hz, ³J = 9.8 Hz, 1H, H-2), 3.22 (dd, ²J = 18.2 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1H, H-2') ppm.

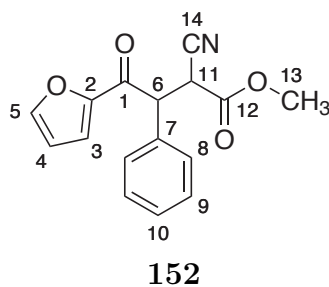
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 198.5 (C-1), 197.6 (C-4), 137.3, 136.5, 136.4, 133.6, 133.5, 133.3, 129.8, 129.6, 129.1, 128.8, 128.4 (C-5 - C-16), 48.0 (C-3), 43.8 (C-2) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

4.4.4 Synthese von 2-Cyano-1,4-Diketonen

Methyl-2-cyano-4-(furan-2-yl)-4-oxo-3-phenylbutanoat



Die Synthese von Methyl-2-cyano-4-(furan-2-yl)-4-oxo-3-phenylbutanoat (**152**) erfolgte nach AAV4 unter Verwendung von Triazoliumsalz **140** (27 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), Furan-2-carbaldehyd **150** (58 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.) Methyl-2-cyano-3-phenylacrylat (**151**) (93 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq) und Cs_2CO_3 (16 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute:	m = 42 mg (farbloser Feststoff)	(0.15 mmol, 30 %)
GC:	$R_t = 13.69$ min	(Sil-8, 100-10-300)
ee:	43%	(53 % nach Umkristallisation)
de:	59%	(92 % nach Umkristallisation)
Chirale HPLC:	Hauptdia.: $R_t = 9.88$ min, 16.53 min	(Chiralpak OD)
	Nebendia.: $R_t = 7.96$ min, 8.92 min	(Chiralpak OD)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.46$ (dd, $^3J = 1.8$ Hz, $^5J = 0.8$ Hz, 1H, H-5), 7.24 - 7.31 (m 5H, H-8, H-9, H-10), 7.13 (dd, $^3J = 3.7$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-3), 6.40 (dd, $^3J = 3.7$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H-4), 4.93 (d, $^3J = 10.7$ Hz, 1H, H-6), 4.51 (d, $^3J = 10.7$ Hz, 1H, H-11), 3.73 (s, 3H, H-13) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 184.1$ (C-1), 165.3 (C-2), 147.7 (C-5), 133.1 (C-7), 128.9, 128.8, 128.7 (C-8 - C-10), 119.6 (C-3), 115.1 (C-14), 112.7 (C-4), 53.7 (C-13), 52.7 (C-6), 39.9 (C-11) ppm, C-12 konnte nicht detektiert werden.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 284.0 (7, $M^+ + 1$), 283.0 (19, M^+), 251.0 (9), 129.1 (5), 128.1 (6), 95.0 (100), 51.3 (5).

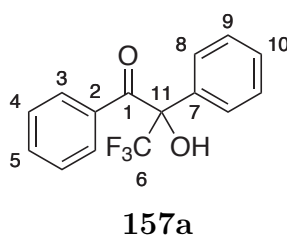
IR - Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3852 (w), 3746 (w), 3459 (s), 3138 (s), 3022 (s), 2957 (s), 2625 (w), 2545 (w), 2417 (w), 2358 (s), 2339 (m), 2254 (m), 2112 (w), 1965 (w), 1892 (w), 1738 (s), 1568 (s), 1462 (m), 1385 (m), 1254 (m), 1166 (m), 1087 (w), 1007 (m), 916 (w), 881 (w), 830 (w), 772 (m), 702 (m), 663 (m), 591 (m), 500 (m), 458 (w) cm^{-1} .

HRMS (EI): $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4]$

berechnet: m/z (+) = 283.0845

gefunden: m/z (+) = 283.0844

4.4.5 Synthese von α -Hydroxy- α -trifluormethylketonen**3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-1,2-diphenylpropan-1-on**

Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-1,2-diphenylpropan-1-on (**157a**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), Benzaldehyd (**51**) (106 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (348 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute:	$m = 260 \text{ mg}$	(farbloser Feststoff)	(0.93 mmol, 93 %)
GC:	$R_t = 9.44 \text{ min}$		(Sil-8, 100-10-300)
Chirale GC:	$R_t = 46.09 \text{ min}, 46.45 \text{ min}$		(Chirasil-Dex CB)
Chirale HPLC:	$R_t = 6.60 \text{ min}, 7.89 \text{ min}$		(Chiralpak OD)

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.68 - 7.71$ (m, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), $7.42 - 7.56$ (m, 6H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), $7.25 - 7.32$ (m, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 4.73 (s, 1H, OH) ppm.

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 193.8$ (C-1), 134.1 (C-7), 133.8 (C-5), 133.1 (C-2), 130.8 (C-9), 129.5 (C-10), 129.0 (C-8), 128.2 (C-3), 126.7 (C-4), 123.4 (q, $^1J(\text{CF}_3) = 286.7 \text{ Hz}$, C-6) ppm, C-11 konnte nicht detektiert werden.

 $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -73.11$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 263.1 (13), 175.1 (10), 106.3 (28), 105.1 (100), 78.2 (20), 77.2 (80), 69.2 (10), 51.2 (53), 50.2 (17).

MS (CI, 100 eV):

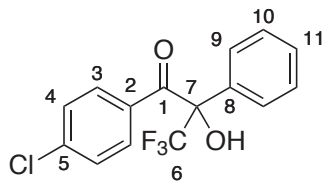
m/z (%) = 281.1 (11, $\text{M}+\text{H}^+$), 264.1 (16), 263.1 (100), 175.1 (10), 105.1 (36), 85.1 (13), 83.1 (19).

IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3443$ (s), 3178 (w), 3069 (w), 2981 (w), 2882 (w), 2103 (w), 1979 (w), 1821 (w), 1674 (s), 1595 (m), 1494 (w), 1450 (m), 1376 (w), 1324 (w), 1275 (s), 1162 (s), 1129 (s), 1056 (s), 948 (m), 890 (w), 850 (s), 793 (w), 761 (m), 725 (s), 701 (s), 666 (s) cm^{-1} .

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[167]

1-(4-Chlorphenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroxy-2-phenylpropan-1-on



157b

Die Synthese von 1-(4-Chlorphenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroxy-2-phenylpropan-1-on (**157b**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), 4-Chlorbenzaldehyd (**13b**) (141 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (348 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: $m = 277 \text{ mg}$ (gelbes Öl) (0.88 mmol, 88 %)

GC: $R_t = 11.19 \text{ min}$ (Sil-8, 100-10-300)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.67 \text{ (d, } ^3J = 8.7 \text{ Hz, 2H, H-3)}, 7.51 - 7.53 \text{ (m, 2H, H-9)}, 7.42 - 7.44 \text{ (m, 3H, H-10, H-11)}, 7.26 \text{ (d, } ^3J = 8.6 \text{ Hz, 2H, H-4)}, 4.70 \text{ (s, 1H, OH)}$ ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 192.3 \text{ (C-1)}, 140.4 \text{ (C-5)}, 133.5 \text{ (C-8)}, 132.1 \text{ (C-3)}, 131.2 \text{ (C-2)}, 129.6 \text{ (C-11)}, 129.0 \text{ (C-10)}, 128.5 \text{ (C-4)}, 126.4 \text{ (C-9)}, 123.2 \text{ (q, } ^1J(\text{CF}_3) = 285.5 \text{ Hz, C-6)}, 82.1 \text{ (q, } ^2J(\text{C-CF}_3) = 27.9 \text{ Hz, C-7)}$ ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -73.58 \text{ (s, 3F)}$ ppm.

MS (EI, 70 eV):

$m/z \text{ (\%)} = 175.2 \text{ (5)}, 141.2 \text{ (68)}, 140.2 \text{ (23)}, 139.1 \text{ (100)}, 113.2 \text{ (16)}, 111.2 \text{ (45)}, 105.2 \text{ (23)}, 77.3 \text{ (12)}, 75.3 \text{ (14)}.$

MS (CI, 100 eV):

m/z (%) = 315.2 (31, $M+H^+$), 291.1 (100), 269.2 (30), 175.1 (50), 139.1 (90), 105.2 (13).

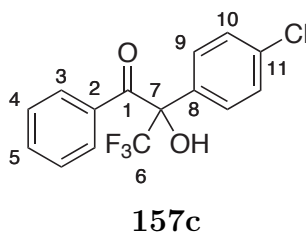
IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3673 (w), 3423 (s), 3066 (w), 3037 (w), 2920 (m), 2851 (m), 2763 (w), 2568 (w), 2436 (w), 2401 (w), 2323 (w), 2256 (w), 2104 (w), 2028 (w), 1963 (m), 1934 (m), 1915 (m), 1813 (w), 1676 (s), 1584 (s), 1489 (m), 1453 (m), 1399 (m), 1382 (m), 1276 (s), 1216 (w), 1166 (s), 1126 (w), 1092 (m), 1073 (w), 1053 (w), 1033 (w), 1012 (m), 962 (w), 937 (s), 918 (m), 853 (s), 755 (s), 704 (s), 669 (m), 627 (m), 598 (m), 560 (m), 507 (s), 486 (m) cm^{-1} .

HRMS (Ei): $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_2]$

berechnet: m/z (+) = 315.03942

gefunden: m/z (+) = 315.03989

2-(4-Chlorphenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-phenylpropan-1-on

Die Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-phenylpropan-1-on (**157c**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), Benzaldehyd (**51**) (106 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), 1-(4-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethanon (417 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 280 mg (farbloser Feststoff) (0.89 mmol, 89 %)

GC: R_t = 11.18 min (Sil-8, 100-10-300)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.70 - 7.72$ (m, 2H, H-3), $7.48 - 7.53$ (m, 3H, H-4, H-5), $7.38 - 7.42$ (m, 2H, H-9), $7.29 - 7.33$ (m, 2H, H-10), 4.75 (s, 1H, OH) ppm.

 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 193.1$ (C-1), 135.7 (C-11), 133.9 (C-5), 132.7 (C-8), 132.4 (C-2), 130.6 (C-4), 129.2 (C-10), 128.3 (C-3), 128.0 (C-9), 123.1 (q, $^1J(\text{CF}_3) = 286.0$ Hz, C-6), 81.7 (q, $^2J(\text{C}-\text{CF}_3) = 28.0$ Hz, C-7) ppm.

 ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -73.71$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 315.2 (1, $\text{M}+\text{H}^+$), 297.1 (17), 139.1 (12), 105.1 (100), 77.2 (39), 51.3 (18).

IR - Spektrum (Film):

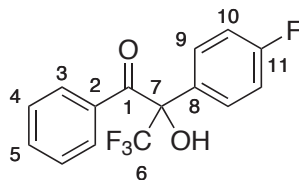
$\tilde{\nu} = 3445$ (m), 3068 (w), 2924 (w), 2100 (w), 1910 (w), 1719 (w), 1675 (s), 1594 (m), 1491 (m), 1451 (w), 1409 (m), 1370 (w), 1274 (s), 1164 (s), 1094 (s), 1057 (m), 1015 (m), 943 (m), 859 (m), 818 (s), 792 (m), 760 (w), 730 (s), 713 (m), 690 (s), 664 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse (CHN): $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_2]$

berechnet: C = 57.25% H = 3.20%

gefunden: C = 57.40% H = 3.13%

3,3,3-Trifluor-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1-phenylpropan-1-on

**157d**

Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1-phenylpropan-1-on (**157d**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), Benzaldehyd (**51**) (106 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), 1-(4-Fluorphenyl)-2,2,2-trifluorethanon (384 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 257 mg (farbloser Feststoff) (0.89 mmol, 89 %)

GC: R_t = 9.07 min (Sil-8, 100-10-300)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ = 7.69 - 7.71 (m, 2H, H-3), 7.49 - 7.56 (m, 3H, H-4, H-5), 7.30 - 7.34 (m, 2H, H-9), 7.12 (t, 3J = 8.7 Hz, 2H, H-10), 4.70 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 193.3 (C-1), 163.1 (d, $^1J(\text{C-F})$ = 249.6 Hz, C-11), 133.8 (C-5), 132.8 (C-2), 130.7 (C-3), 129.8 (d, $^4J(\text{CH-CH-CH-CF})$ = 3.6 Hz, C-8), 128.7 (d, $^3J(\text{CH-CH-CF})$ = 8.4 Hz, C-9), 128.2 (C-4), 123.3 (q, $^1J(\text{CF}_3)$ = 286.0 Hz, C-6), 116.1 (d, $^2J(\text{CH-CF})$ = 21.8 Hz, C-10), 81.7 (q, $^2J(\text{C-CF}_3)$ = 28.1 Hz, C-7) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3):

δ = -111.21 (s, 1F), -73.58 (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 281.1 (1), 123.1 (11), 105.1 (100), 77.2 (43), 51.3 (16).

MS (CI, 100 eV):

m/z (%) = 299.2 (22, $M+H^+$), 281.2 (100), 277.2 (12), 105.2 (56).

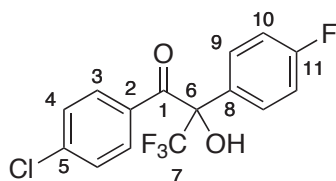
IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3458 (m), 3085 (w), 1907 (w), 1722 (w), 1677 (s), 1599 (m), 1580 (w), 1509 (s), 1450 (w), 1418 (w), 1371 (w), 1275 (s), 1232 (m), 1197 (m), 1160 (s), 1128 (m), 1094 (m), 1057 (m), 1016 (w), 1001 (w), 944 (w), 927 (w), 909 (m), 860 (m), 827 (s), 789 (w), 734 (s), 714 (m), 700 (s), 685 (m), 663 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse (CHN): $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{O}_2]$

berechnet: C = 60.41% H = 3.38%

gefunden: C = 60.44% H = 3.39%

1-(4-Chlorphenyl)-3,3,3-trifluor-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxypropan-1-on**157e**

Die Synthese von 1-(4-Chlorphenyl)-3,3,3-trifluor-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxypropan-1-on (**157e**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), 4-Chlorbenzaldehyd (**13b**) (141 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), 1-(4-Fluorphenyl)-2,2,2-trifluoethanon (384 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 299 mg (gelbes Öl) (0.90 mmol, 90 %)

GC: R_t = 10.91 min (Sil-8, 100-10-300)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.66 - 7.69 (m, 2H, H-3), 7.50 - 7.53 (m, 2H, H-4), 7.26 - 7.30 (m, 2H, H-9), 7.09 - 7.15 (m, 2H, H-9), 4.66 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 192.1 (C-1), 163.1 (d, $^1J(C-F)$ = 249.9 Hz, C-11), 140.5 (C-5), 132.1 (C-3), 131.6 (C-2), 129.3 (C-8), 128.5 (C-9), 128.6 (C-4), 123.1 (q, $^1J(CF_3)$ = 286.1 Hz, C-7), 116.2 (d, $^2J(CH-CF)$ = 21.6 Hz, C-10), 81.6 (q, $^2J(C-CF_3)$ = 28.0 Hz, C-6) ppm.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃):

δ = -110.83 (s, 1F), -74.09 (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 333.2 (2, M+H⁺), 315.2 (12), 141.2 (35), 139.2 (100), 123.2 (14), 111.1 (23), 95.2 (7), 75.2 (14).

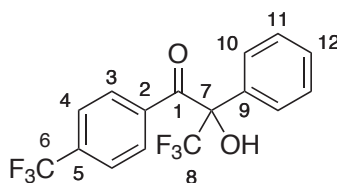
IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3464 (m), 3084 (w), 2924 (w), 2854 (w), 2576 (w), 1909 (w), 1789 (w), 1691 (s), 1589 (s), 1511 (s), 1488 (m), 1402 (m), 1378 (w), 1275 (s), 1238 (s), 1167 (s), 1094 (s), 1056 (m), 1014 (m), 934 (m), 896 (w), 861 (m), 830 (s), 757 (m), 732 (m), 696 (m), 677 (m), 620 (w), 583 (w), 525 (w), 492 (m) cm⁻¹.

HRMS (EI): [C₁₅H₉ClF₄O₂ - OH]

berechnet: m/z (+) = 315.01943

gefunden: m/z (+) = 315.01939

3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-phenyl-1-(4-(trifluormethyl)phenyl)-propan-1-on**157f**

Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-phenyl-1-(4-(trifluormethyl)phenyl)propan-1-on (**157f**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsals **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (174 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (348 mg, 2.00 mmol, 2.0) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 320 mg (gelbes Öl) (0.92 mmol, 92 %)

GC: R_t = 8.60 min (Sil-8, 100-10-300)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.81 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 0.6 Hz, 2H, H-3), 7.55 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 0.6 Hz, 4H, H-4, H-10), 7.43 - 7.44 (m, 3H, H-11, H-12), 4.61 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 192.7 (C-1), 135.9 (C-9), 134.5 (q, ²J(C-CF₃) = 32.8 Hz, C-5), 132.8 (C-2), 130.8 (C-11), 129.7 (C-12), 129.0 (C-3), 126.3 (C-10), 125.1 (q, ³J(CH-C-CF₃) = 3.7 Hz, C-4), 123.17 (q, ¹J(CF₃) = 286.0 Hz, C-8), 123.15 (q, ¹J(CF₃) = 272.4 Hz, C-6) 82.2 (q, ²J(C-CF₃) = 27.9 Hz, C-7) ppm.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃):

δ = -63.57 (s, 3F), -74.09 (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 348.3 (2, M^+), 329.3 (5), 173.1 (100), 145.2 (84), 127.2 (10), 105.2 (64), 95.2 (20), 77.3 (29), 69.2 (10), 51.3 (12).

IR - Spektrum (Film):

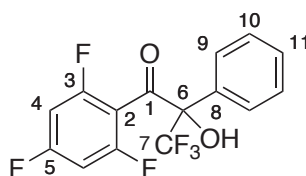
$\tilde{\nu}$ = 3474 (m), 3072 (w), 2919 (w), 2850 (w), 1941 (w), 1816 (w), 1700 (s), 1580 (w), 1541 (w), 1509 (w), 1454 (w), 1410 (w), 1368 (w), 1327 (s), 1276 (s), 1234 (w), 1171 (s), 1133 (s), 1070 (m), 1017 (s), 940 (m), 856 (s), 773 (s), 758 (s), 724 (m), 701 (m), 673 (w), 633 (w), 602 (w), 539 (w), 507 (w), 468 (w) cm^{-1} .

HRMS (EI): [$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_2 - 1\text{F}$]

berechnet: m/z (+) = 329.06010

gefunden: m/z (+) = 329.05980

3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-phenyl-1-(2,4,6-trifluorphenyl)propan-1-on



157g

Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-phenyl-1-(2,4,6-trifluorphenyl)propan-1-on (**157g**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), 2,4,6-Trifluorbenzaldehyd (160 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (348 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 214 mg (farbloser Feststoff) (0.64 mmol, 64 %)

GC: R_t = 8.18 min (Sil-8, 100-10-300)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.45 - 7.54$ (m, 7H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 4.26 (s, 1H, OH) ppm.

 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 189.7$ (C-1), 150.5 (ddd, $^1J(\text{C-F}) = 252.1$ Hz, $^3J(\text{CF-CH-CF}) = 10.2$ Hz, $^3J'(\text{CF-CH-CF}) = 3.3$ Hz, C-3), 143.3 (dt, $^1J(\text{C-F}) = 262.1$ Hz, $^3J(\text{CF-CH-CF}) = 15.3$ Hz, C-5), 132.3 (C-8), 130.0 (C-11), 129.2 (C-10), 128.4 - 128.5 (m, C-2), 126.1 (C-9), 123.0 (q, $^1J(\text{CF}_3) = 286.1$ Hz, C-7), 115.4-115.6 (m, C-4), 82.1 (q, $^2J(\text{C-CF}_3) = 27.9$ Hz, C-6) ppm.

 ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -74.76$ (s, 3F), $-132.01 - -132.08$ (m, 2F), $-150.22 - -150.33$ (m, 1F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 335.2 (3, $\text{M}+\text{H}^+$), 317.2 (10), 175.2 (41), 159.1 (100), 131.1 (32), 105.2 (52), 81.2 (10), 77.2 (17), 69.3 (5), 51.4 (8).

IR - Spektrum (Film):

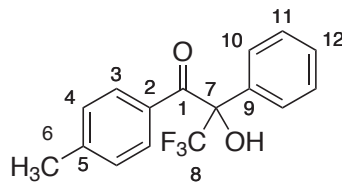
$\tilde{\nu} = 3406$ (m), 3096 (w), 2927 (w), 2323 (w), 2164 (w), 1893 (w), 1687 (s), 1621 (m), 1596 (m), 1530 (s), 1494 (w), 1435 (s), 1345 (s), 1288 (m), 1262 (s), 1172 (s), 1122 (s), 1078 (m), 1062 (m), 1042 (s), 1002 (m), 951 (m), 939 (m), 917 (m), 880 (m), 870 (m), 813 (m), 769 (m), 735 (m), 704 (s), 679 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse (CHN): $[\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_2]$

berechnet: C = 53.91% H = 2.41%

gefunden: C = 53.55% H = 2.37%

3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-phenyl-1-*p*-tolylpropan-1-on



157h

Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-phenyl-1-*p*-tolylpropan-1-on (**157h**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), 4-Methylbenzaldehyd (120 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (348 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 238 mg (farbloser Feststoff) (0.81 mmol, 81 %)

GC: R_t = 10.71 min (Sil-8, 100-10-300)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ = 7.61 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H, H-3), 7.51 - 7.53 (m, 2H, H-10), 7.40 - 7.44 (m, 3H, H-11, H-12), 7.10 (d, 3J = 8.2 Hz, 2H, H-4), 4.87 (s, 1H, OH), 2.33 (s, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 193.0 (C-1), 145.1 (C-5), 134.5 (C-9), 131.0 (C-11), 130.2 (C-2), 129.3 (C-12), 128.9 (C-3, C-4), 126.6 (C-10), 123.3 (q, $^1J(\text{CF}_3)$ = 286.1 Hz, C-8), 21.7 (C-6) ppm, C-7 konnte nicht detektiert werden.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3):

δ = -72.76 (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 119.1 (100), 105.1 (6), 91.2 (33), 65.3 (11).

MS (CI, 100 eV):

m/z (%) = 295.2 (49, $M+H^+$), 277.2 (100), 249.2 (48), 175.2 (15), 119.2 (75).

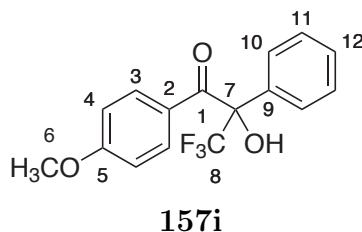
IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3683 (w), 3575 (w), 3403 (w), 3021 (m), 2965 (w), 2923 (m), 2401 (w), 1930 (w), 1685 (s), 1606 (m), 1571 (w), 1499 (w), 1451 (w), 1370 (w), 1272 (s), 1215 (s), 1183 (s), 1099 (m), 1056 (w), 999 (w), 939 (w), 895 (w), 857 (m), 757 (s), 699 (m), 669 (m), 614 (w), 543 (w), 477 (w) cm^{-1} .

HRMS (EI): $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2 - \text{C}_8\text{H}_8\text{O}]$

berechnet: m/z (+) = 175.03653

gefunden: m/z (+) = 175.03678

3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylpropan-1-on

Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylpropan-1-on (**157i**) erfolgte nach AVV5 unter Verwendung von Triazoliumsals **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), 4-Methoxybenzaldehyd (136 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (348 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 261 mg (gelbes Öl) (0.84 mmol, 84 %)

GC: R_t = 12.59 min (Sil-8, 100-10-300)

 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ = 7.71 (d, 3J = 9.1 Hz, 2H, H-3), 7.50 - 7.52 (m, 2H, H-10), 7.38 - 7.43 (m, 3H, H-11,

H-12), 6.75 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 2H, H-4), 5.07 (s, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, H-6) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 191.5$ (C-1), 163.9 (C-5), 134.8 (C-9), 133.6 (C-3), 129.2 (C-12), 128.9 (C-11), 126.6 (C-10), 125.3 (C-2), 124.8 (q, $^1J(\text{CF}_3) = 286.0$ Hz, C-8), 113.5 (C-4), 81.8 (q, $^2J(\text{C}-\text{CF}_3) = 27.9$ Hz, C-7), 55.4 (C-6) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -72.69$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 135.1 (100), 107.1 (8), 92.1 (10), 77.2 (16), 64.3 (4), 51.4 (3).

MS (CI, 100 eV):

m/z (%) = 311.2 (65, $\text{M}+\text{H}^+$), 293.2 (20), 265.2 (100), 175.1 (10), 135.1 (84), 109.2 (10).

IR - Spektrum (Film):

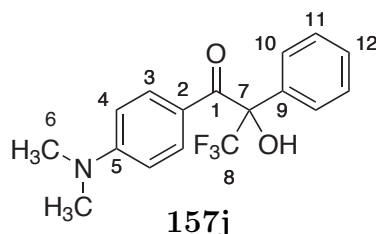
$\tilde{\nu} = 3437$ (m), 3071 (w), 3013 (w), 2971 (m), 2919 (m), 2847 (w), 2580 (w), 2046 (w), 1965 (w), 1904 (w), 1679 (s), 1599 (s), 1574 (m), 1510 (m), 1455 (m), 1423 (w), 1368 (w), 1313 (m), 1265 (s), 1175 (s), 1126 (m), 1058 (m), 1027 (m), 989 (w), 938 (m), 916 (w), 859 (s), 842 (m), 815 (w), 791 (w), 770 (m), 753 (w), 719 (s), 699 (m), 671 (m), 641 (w), 615 (m), 517 (w) cm^{-1} .

HRMS (EI): $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3 - \text{C}_8\text{H}_7\text{O}]$

berechnet: $m/z (+) = 175.03653$

gefunden: $m/z (+) = 175.03598$

1-(4-(Dimethylamino)phenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroxy-2-phenylpropan-1-on



Die Synthese von 1-(4-(Dimethylamino)phenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroxy-2-phenylpropan-1-on (**157j**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), 4-(Dimethylamino)benzaldehyd (149 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (348 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 213 mg (gelbes Öl) (0.66 mmol, 6 %)

GC: R_t = 15.65 min (Sil-8, 100-10-300)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.67 (d, ³J = 9.2 Hz, 2H, H-3), 7.48 - 7.50 (m, 2H, H-10), 7.34 - 7.41 (m, 3H, H-11, H-12), 6.46 (d, ³J = 9.2 Hz, 2H, H-4), 5.60 (s, 1H, OH), 3.00 (s, 6H, H-6) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 189.8 (C 1), 153.5 (C-5), 136.2 (C-9), 133.7 (C-3), 128.7 (C-12), 128.6 (C-11), 126.7 (C-10), 123.6 (q, ¹J(CF₃) = 286.0 Hz, C-8), 119.2 (C-2), 110.0 (C-4), 39.7 (C-6) ppm, C-7 konnte nicht detektiert werden.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃):

δ = -72.40 (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 323.3 (45, M^+), 148.2 (100), 119.2 (12), 105.2 (25), 91.2 (7), 77.2 (23), 51.3 (6).

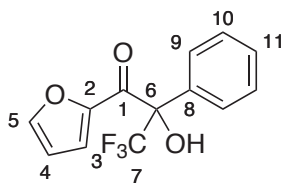
IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3398 (m), 3094 (w), 3004 (w), 2914 (w), 2866 (w), 2827 (w), 2675 (w), 2532 (w), 2324 (w), 2208 (w), 2173 (w), 2110 (w), 1992 (w), 1898 (w), 1704 (w), 1638 (m), 1593 (s), 1539 (m), 1486 (m), 1443 (w), 1382 (s), 1314 (w), 1288 (m), 1256 (s), 1182 (s), 1150 (s), 1111 (s), 1070 (w), 1040 (m), 997 (m), 950 (m), 931 (s), 849 (s), 814 (s), 769 (s), 746 (m), 708 (s), 669 (s) cm^{-1} .

HRMS (EI): $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2 - 1\text{H}]$

berechnet: m/z (+) = 322.10549

gefunden: m/z (+) = 322.10494

3,3,3-Trifluor-1-(furan-2-yl)-2-hydroxy-2-phenylpropan-1-on**157k**

Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-1-(furan-2-yl)-2-hydroxy-2-phenylpropan-1-on (**157k**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), Furan-2-carbaldehyd (**150**) (96 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (348 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 267 mg (gelber Feststoff) (0.99 mmol, 99 %)

GC: R_t = 7.90 min (Sil-8, 100-10-300)

Chirale GC: R_t = 40.26 min, 43.23 (Chirasil-Dex CB)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.53 - 7.57$ (m, 3H, H-5, H-9), $7.39 - 7.41$ (m, 3H, H-10, H-11), 6.97 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-3), 6.42 (dd, $^3J = 3.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, H-4), 5.06 (s, 1H, OH) ppm.

 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 180.9$ (C-1), 148.5 (C-2), 148.3 (C-5), 134.2 (C-8), 129.4 (C-3), 128.7 (C-10), 126.8 (C-9), 124.0 (C-11), 123.1 (q, $^1J(\text{CF}_3) = 286.0$ Hz, C-7), 112.6 (C-4), 81.2 (q, $^2J(\text{C}-\text{CF}_3) = 28.6$ Hz, C-6) ppm.

 ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -72.81$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 271.2 (5, $\text{M}+\text{H}^+$), 270.1 (31, M^+), 175.1 (15), 105.2 (30), 95.1 (100), 77.2 (22), 69.2 (9), 67.2 (6), 51.3 (9).

IR - Spektrum (Film):

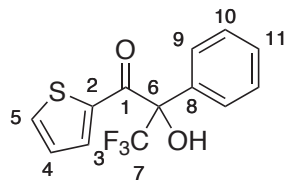
$\tilde{\nu} = 3355$ (m), 3144 (w), 2776 (w), 2197 (w), 2112 (w), 1977 (w), 1835 (w), 1642 (s), 1556 (w), 1495 (w), 1455 (s), 1390 (m), 1303 (m), 1267 (m), 1233 (w), 1176 (s), 1020 (s), 935 (s), 883 (m), 824 (s), 766 (s), 714 (s), 669 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse (CHN): $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3]$

berechnet: C = 57.79% H = 3.36%

gefunden: C = 57.79% H = 3.37%

3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)propan-1-on

**1571**

Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)propan-1-on (**1571**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), Thiophen-2-carbaldehyd (112 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (348 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 260 mg (gelber Feststoff) (0.91 mmol, 91 %)

GC: R_t = 8.14 min (Sil-8, 100-10-300)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ = 7.65 (dd, 3J = 4.9 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H, H-5), 7.55 - 7.57 (m, 2H, H-9), 7.40 - 7.43 (m, 4H, H-3, H-10, H-11), 6.95 - 6.97 (m, 1H, H-4), 4.94 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 186.0 (C-1), 138.3 (C-2), 137.0 (C-5), 136.3 (C-3), 134.2 (C-8), 129.5 (C-4), 128.8 (C-10), 128.2 (C-11), 127.0 (C-9), 123.2 (q, $^1J(\text{CF}_3)$ = 286.2 Hz, C 7), 81.8 (q, $^2J(\text{C-CF}_3)$ = 28.3 Hz, C-6) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3):

δ = -72.83 (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 287.1 (42, $\text{M}+\text{H}^+$), 286.1 (32, M^+), 269.1 (63), 241.1 (36), 216.1 (9), 188.1 (27), 175.1 (11), 171.1 (6), 160.1 (5).

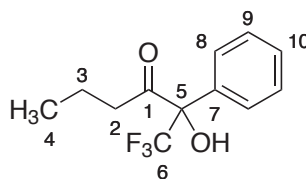
IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3320 (m), 3087 (w), 2167 (w), 2110 (w), 1897 (w), 1835 (w), 1771 (w), 1700 (m), 1647 (s), 1584 (w), 1501 (m), 1452 (m), 1409 (s), 1379 (w), 1336 (m), 1267 (s), 1248 (s), 1208 (s), 1165 (s), 1125 (m), 1070 (m), 1032 (m), 939 (s), 859 (m), 834 (s), 794 (m), 767 (m), 710 (s), 674 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse (CHN): $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2]$

berechnet: C = 54.54% H = 3.17%

gefunden: C = 54.33% H = 3.29%

1,1,1-Trifluor-2-hydroxy-2-phenylhexan-3-on**157m**

Die Synthese von 1,1,1-Trifluor-2-hydroxy-2-phenylhexan-3-on (**157m**) erfolgte nach AAV5 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), Butyraldehyd (72 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (348 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 21 mg (gelbes Öl) (0.08 mmol, 8 %)

 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ = 7.55 - 7.57 (m, 2H, H-8), 7.41 - 7.42 (m, 3H, H-9, H-10), 5.04 (s, 1H, OH), 2.47 - 2.64 (m, 2H, H-2), 1.43 - 1.66 (m, 2H, H-3), 0.79 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H, H-4) ppm.

 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

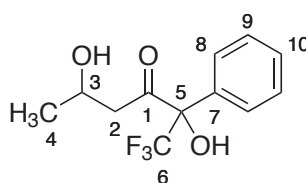
δ = 186.6 (C-1), 133.2 (C-7), 129.2 (C-8), 128.7 (C-9), 121.9 (C-10), 123.4 (q, $^1J(\text{CF}_3)$ =

285,6 Hz, C-6), 39.1 (C-2), 17.2 (C-3), 13.20 (C-4) ppm, C-5 konnte nicht detektiert werden.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -72.30$ (s, 3F) ppm.

1,1,1-Trifluor-2,5-dihydroxy-2-phenylhexan-3-on



160

Die Synthese von 1,1,1-Trifluor-2,5-dihydroxy-2-phenylhexan-3-on (**160**) erfolgte nach AAV1 unter Verwendung von Triazoliumsals **129** (27 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), Acetaldehyd (**159**) (881 mg, 20.00 mmol, 20.0 Äq.), Trifluoracetophenon (**155**) (174 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und DBU (30 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 ml). Die Reaktionsmischung wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Pentan / Diethylether = 6:1) aufgetrennt, das Produkt konnte jedoch nur verunreinigt isoliert werden.

Rohausbeute: $m = 249$ mg (gelbes Öl) (0.95 mmol, 95 %)

GC: $R_t = 4.19$ min (Sil-8, 100-10-300)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.42 - 7.47$ (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 4.79 - 4.85 (m, 1H, H-3), 4.22 (s, 1H, OH), 2.68 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 2.12 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 9.6$ Hz, 1H, H-2'), 1.41 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 3H, H-6) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 132.8$ (C-7), 129.2 (C-10), 128.8 (C-9), 127.9 (C-8), 123.3 (q, $^1J(\text{CF}_3) = 282,3$ Hz, C-6),

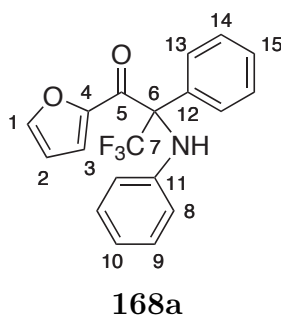
92.4 (C-3), 79.1 (q, $^2J(\text{C}-\text{CF}_3) = 29,8 \text{ Hz}$, C-5), 38.0 (C-2), 20.2 (C-4) ppm, C-1 konnte nicht detektiert werden.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -73.15 \text{ (s, 3F) ppm}$.

4.4.6 Synthese von α -Amino- α -trifluormethylketonen

3,3,3-Trifluor-1-(furan-2-yl)-2-phenyl-2-(phenyl-amino)propan-1-on



Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-1-(furan-2-yl)-2-phenyl-2-(phenyl-amino)propan-1-on (**168a**) erfolgte nach AAV6 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (14 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), Furan-2-carbaldehyd (**150**) (48 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(2,2,2-trifluor-1-phenylethylidene)-anilin (249 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Cs_2CO_3 (33 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 150 mg (0.44 mmol, 87 %)

Schmelzpunkt: 152°C (farbloser Feststoff)

GC: $R_t = 14.04 \text{ min}$ (Sil-8, 100-10-300)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.44 - 7.46 \text{ (m, 2H, H-14)}, 7.40 - 7.41 \text{ (m, 1H, H-1)}, 7.30 - 7.34 \text{ (m, 3H, H-13, H-15)}, 6.89 - 6.93 \text{ (m, 2H, H-8)}, 6.60 \text{ (t, } ^3J = 7.3 \text{ Hz, 1H, H-10)}, 6.56 \text{ (d, } ^3J = 3.7 \text{ Hz, 1H, H-3)},$

6.44 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H-9), 6.25 - 6.24 (m, 1H, H-2), 5.78 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 180.2$ (C-5), 149.3 (C-4), 147.3 (C-1), 143.1 (C-11), 133.5 (C-12), 128.9 (C-13), 128.7 (C-14), 128.5 (C-9), 124.3 (q, $^1J(\text{CF}_3) = 289.4$ Hz, C-7), 123.0 (C-3), 120.0 (C-10), 116.7 (C-15), 112.3 (C-8), 111.5 (C-2), 72.3 (q, $^2J(\text{C}-\text{CF}_3) = 26.9$ Hz, C-6) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -67.20$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 345.2 (3, M^+), 251.2 (14), 250.1 (100), 180.2 (29), 172.1 (16), 95.2 (34), 77.3 (50), 51.3 (16).

IR - Spektrum (Film):

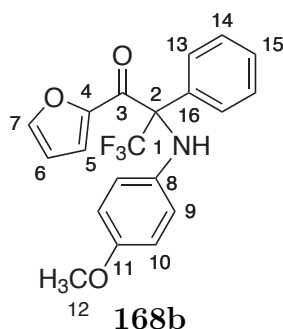
$\tilde{\nu} = 3432$ (m), 3127 (w), 3061 (w), 2927 (w), 2738 (w), 2927 (w), 2320 (w), 2110 (w), 2029 (w), 1989 (w), 1744 (w), 1666 (s), 1601 (s), 1555 (w), 1500 (s), 1455 (s), 1434 (m), 1390 (m), 1312 (s), 1265 (s), 1236 (s), 1199 (s), 1165 (s), 1086 (m), 1023 (s), 999 (m), 956 (w), 924 (m), 880 (m), 843 (w), 817 (s), 749 (s), 691 (s) cm^{-1} .

HRMS (EI): $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2]$

berechnet: $m/z (+) = 345.0977$

gefunden: $m/z (+) = 345.0973$

3,3,3-Trifluor-1-(furan-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl-amino)-2-phenylpropan-1-on



Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-1-(furan-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl-amino)-2-phenylpropan-1-on (**168b**) erfolgte nach AAV6 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (14 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), Furan-2-carbaldehyd (**150**) (48 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), 4-Methoxy-*N*-(2,2,2-trifluor-1-phenylethylidene)anilin (279 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (33 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 124 mg (0.33 mmol, 66 %)
Schmelzpunkt: 183°C (farbloser Feststoff)
GC: R_t = 16.26 min (Sil-8, 100-10-300)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.40 - 7.42 (m, 3H, H-7, H-14), 7.28 - 7.31 (m, 3H, H-13, H-15), 6.54 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-5), 6.49 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H-9), 6.41 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H-10), 6.24 (dd, ³J = 3.7 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H-6), 5.45 (s, 1H, NH), 3.58 (s, 3H, H-12) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 186.4 (C-3), 153.8 (C-11), 153.5 (C-4), 147.4 (C-7), 136.7 (C-8), 133.8 (C-16), 129.0 (C-13), 128.8 (C-14), 128.5 (C-15), 124.3 (q, ¹J(CF₃) = 289.3 Hz, C-1), 122.8 (C-5), 119.5 (C-9), 113.9 (C-10), 112.3 (C-6), 73.1 (q, ²J(C-CF₃) = 31.0 Hz, C-2), 55.4 (C-12) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -67.22$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 375.2 (15) $[\text{M}^+]$, 281.2 (17), 280.1 (100), 210.2 (20), 202.1 (13), 95.1 (22).

IR - Spektrum (Film):

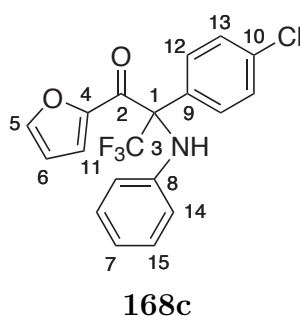
$\tilde{\nu} = 3415$ (m), 3157 (w), 3124 (w), 3065 (w), 3009 (w), 2964 (w), 2913 (w), 2841 (w), 2321 (w), 2160 (w), 2067 (w), 1989 (w), 1955 (w), 1744 (w), 1659 (s), 1587 (w), 1556 (w), 1513 (s), 1453 (s), 1386 (s), 1330 (w), 1294 (m), 1251 (s), 1150 (s), 1081 (m), 1037 (s), 1011 (s), 954 (w), 926 (m), 883 (w), 819 (s), 767 (s), 701 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse (CHN): $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3]$

berechnet: C = 64.00% H = 4.30% N = 3.73%

gefunden: C = 64.20% H = 4.32% N = 3.83%

2-(4-Chlorphenyl)-3,3,3-trifluor-1-(furan-2-yl)-2-(phenylamino)-propan-1-on



Die Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-3,3,3-trifluor-1-(furan-2-yl)-2-(phenylamino)propan-1-on (**168c**) erfolgte nach AAV6 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (14 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), Furan-2-carbaldehyd (**150**) (48 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(1-(4-chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethylidene)-aniline (284 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Cs_2CO_3 (33 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 141 mg (0.35 mmol, 69 %)
Schmelzpunkt: 182°C (farbloser Feststoff)
GC: R_t = 15.39 min (Sil-8, 100-10-300)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.39 - 7.42 (m, 3H, H-5, H-13), 7.29 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H-12), 6.91 - 6.95 (m, 2H, H-15), 6.71 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-11), 6.64 (t, ³J = 7.3 Hz, 1H, H-7), 6.42 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, H-14), 6.30 (dd, ³J = 3.7 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H-6), 5.75 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 179.6 (C-2), 149.3 (C-4), 147.8 (C-5), 147.7 (C-8), 135.2 (C-9), 132.0 (C-10), 129.9 (C-12), 129.7 (C-13), 129.2 (C-15), 124.2 (q, ¹J(CF₃) = 289.3 Hz, C-3), 123.1 (C-11), 119.5 (C-7), 116.9 (C-14), 112.5 (C-6), 72.0 (q, ²J(C-CF₃) = 27.4 Hz, C-1) ppm.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃):

δ = -67.28 (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 379.1 (3, M⁺), 286.1 (20), 285.1 (12), 284.1 (58), 216.1 (12), 214.2 (38), 172.1 (18), 95.1 (63), 77.3 (100), 51.3 (35).

IR - Spektrum (Film):

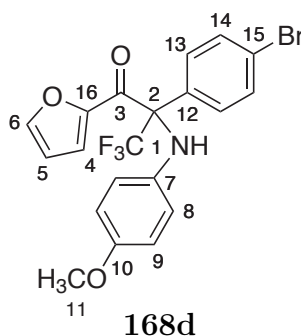
$\tilde{\nu}$ = 3430 (m), 3126 (w), 3057 (w), 2925 (w), 2845 (w), 2543 (w), 2323 (w), 2172 (w), 2105 (w), 2020 (w), 1907 (w), 1834 (w), 1798 (w), 1735 (w), 1665 (s), 1603 (s), 1556 (w), 1499 (s), 1456 (s), 1436 (w), 1409 (w), 1390 (m), 1316 (s), 1266 (s), 1237 (s), 1200 (s), 1165 (s), 1098 (s), 1021 (s), 956 (w), 921 (m), 877 (m), 830 (w), 806 (s), 764 (s), 736 (s), 689 (s), 666 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse (CHN): [C₁₉H₁₃ClF₃NO₂]

berechnet: C = 60.09% H = 3.45% N = 3.69%

gefunden: C = 59.99% H = 3.40% N = 3.69%

2-(4-bromphenyl)-3,3,3-trifluor-1-(furan-2-yl)-2-(4-methoxyphenylamino)propan-1-on



Die Synthese von 2-(4-bromphenyl)-3,3,3-trifluor-1-(furan-2-yl)-2-(4-methoxyphenylamino)propan-1-on (**168d**) erfolgte nach AVV6 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (14 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), Furan-2-carbaldehyd (**150**) (48 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(1-(4-bromphenyl)-2,2,2-trifluorethylidene)-4-methoxyanilin (358 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (33 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 125 mg (0.28 mmol, 55 %)

Schmelzpunkt: 117°C (gelber Feststoff)

GC: R_t = 18.26 min (Sil-8, 100-10-300)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.47 - 7.50 (m, 3H, H-6, H-14), 7.36 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, H-13), 6.76 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-4), 6.58 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H-8), 6.47 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H-9), 6.37 (dd, ³J = 3.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, H-5), 5.47 (s, 1H, NH), 3.66 (s, 3H, H-11) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 180.1 (C-3), 153.7 (C-6), 149.4 (C-16), 149.3 (C-10), 144.2 (C-7), 135.6 (C-12), 131.9 (C-14), 130.2 (C-13), 128.4 (C-15), 124.1 (q, ¹J(CF₃) = 289.2 Hz, C-1), 123.0 (C-8), 119.7 (C-4), 114.0 (C-9), 112.4 (C-5), 72.8 (q, ²J(C-CF₃) = 26.5 Hz, C-2), 55.4 (C-11) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -67.32$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 453.0 (5, M^+), 360.0 (60), 358.0 (69), 290.1 (11), 288.0 (13), 202.1 (13), 135.1 (26), 123.1 (13), 12.1 (26), 108.1 (20), 107.1 (32), 95.1 (100), 92.1 (24), 77.2 (35), 64.2 (11).

IR - Spektrum (Film):

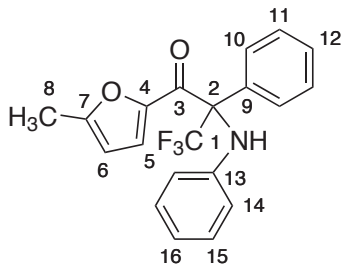
$\tilde{\nu} = 3401$ (s), 3143 (w), 3126 (w), 3066 (w), 3033 (w), 3001 (w), 2957 (w), 2930 (w), 2899 (w), 2833 (w), 2324 (w), 2161 (w), 2082 (w), 2011 (w), 1989 (w), 1969 (w), 1859 (w), 1782 (w), 1736 (w), 1666 (s), 1590 (w), 1555 (w), 1513 (s), 1491 (s), 1455 (s), 1406 (m), 1389 (s), 1315 (m), 1289 (m), 1254 (s), 1231 (s), 1201 (s), 1164 (s), 1118 (w), 1104 (w), 1083 (s), 1026 (s), 1012 (s), 954 (m), 923 (m), 883 (m), 821 (s), 805 (s), 768 (s), 730 (s), 710 (m), 688 (s), 667 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse (CHN): $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{NO}_3]$

berechnet: C = 52.88% H = 3.33% N = 3.08%

gefunden: C = 52.99% H = 3.04% N = 3.07%

3,3,3-Trifluor-1-(5-methylfuran-2-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-propan-1-on



168f

Die Synthese von 3,3,3-Trifluor-1-(5-methylfuran-2-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)propan-1-on (**168f**) erfolgte nach AAV6 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (14 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), 5-Methylfuran-2-carbaldehyd (55 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(2,2,2-Trifluor-1-phenylethylidene)anilin (249 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (33 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 58 mg (0.16 mmol, 32 %)

Schmelzpunkt: 151°C (farbloser Feststoff)

GC: R_t = 14.79 min (Sil-8, 100-10-300)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.43 - 7.45 (m, 2H, H-11), 7.28 - 7.31 (m, 3H, H-10, H-12), 6.89 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, H-14), 6.60 (t, ³J = 7.3 Hz, 1H, H-16), 6.41 - 6.43 (m, 3H, H-6, H-15), 5.89 - 5.87 (m, 2H, H-5, NH), 2.43 (s, 3H, H-8) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 180.1 (C-3), 179.1 (C-3), 159.5 (C-7), 148.1 (C-4), 143.2 (C-13), 133.9 (C-9), 128.9 (C-10), 128.8 (C-11), 128.5 (C-12), 127.3 (q, ¹J(CF₃) = 289.7 Hz, C-1), 125.9 (C-15), 125.3 (C-16), 119.0 (C-5), 116.8 (C-14), 109.5 (C-6), 72.4 (q, ²J(C-CF₃) = 27.7 Hz, C-2), 14.1 (C-8) ppm.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃):

δ = -67.04 (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 359.1 (10, M⁺), 251.1 (15), 250.1 (100), 180.1 (17), 109.1 (10), 77.2 (12).

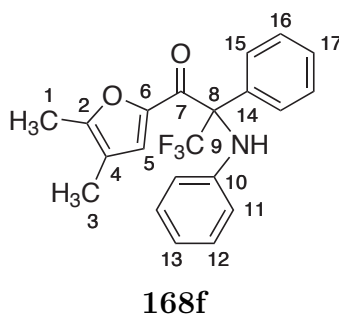
IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3645 (w), 3433 (m), 3122 (w), 3062 (w), 2923 (w), 2858 (w), 2197 (w), 2162 (w), 2114 (w), 1987 (w), 1658 (s), 1600 (s), 1498 (s), 1434 (m), 1366 (w), 1306 (s), 1263 (s), 1234 (m), 1199 (m), 1166 (s), 1087 (m), 1026 (s), 993 (w), 970 (w), 938 (w), 913 (w), 878 (w), 844 (w), 816 (s), 797 (s), 751 (s), 692 (s), 654 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse (CHN): [C₂₀H₁₆F₃NO₂]

berechnet: C = 66.85% H = 4.49% N = 3.90%

gefunden: C = 66.88% H = 4.54% N = 3.95%

1-(4,5-Dimethylfuran-2-yl)-3,3,3-trifluor-2-phenyl-2-(phenylamino)-propan-1-on**168f**

Die Synthese von 1-(4,5-Dimethylfuran-2-yl)-3,3,3-trifluor-2-phenyl-2-(phenylamino)propan-1-on (**168f**) erfolgte nach AAV6 unter Verwendung von Präkatalysator **129** (14 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), 4,5-Dimethylfuran-2-carbaldehyd (62 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(2,2,2-Trifluor-1-phenylethylidene)anilin (249 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (33 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 110 mg (0.30 mmol, 59 %)**Schmelzpunkt:** 180°C (gelber Feststoff)**GC:** R_t = 15.69 min (Sil-8, 100-10-300)**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):**

δ = 7.42 - 7.44 (m, 2H, H-16), 7.27 - 7.31 (m, 3H, H-15, H-17), 6.87 - 6.91 (m, 2H, H-12), 6.59 (t, ³J = 7.3 Hz, 1H, H-13), 6.42 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H-11), 6.30 (s, 1H, H-5), 5.91 (s, 1H, NH), 2.11 (s, 3H, H-1), 1.72 (s, 3H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 178.8$ (C-7), 155.9 (C-2), 146.8 (C-10), 143.2 (C-6), 134.0 (C-14), 128.8 (C-12), 128.8 (C-15), 128.4 (C-16), 126.9 (C-17), 124.5 (q, $^1J(\text{CF}_3) = 289.5$ Hz, C-9) 123.0 (C-4), 118.9 (C-13), 118.3 (C-5), 116.7 (C-11), 72.0 (q, $^2J(\text{C}-\text{CF}_3) = 26.9$ Hz, C-8), 12.1 (C-1), 9.6 (C-3) ppm.

 ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -67.01$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 374.2 (19), 373.2 (60, M^+), 251.1 (67), 250.1 (100), 180.2 (45), 172.1 (29), 123.1 (46), 77.2 (47).

IR - Spektrum (Film):

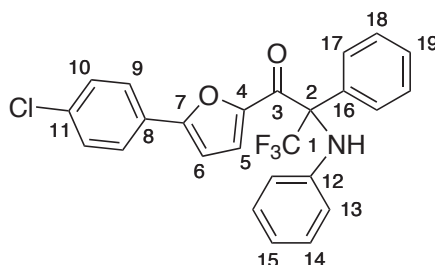
$\tilde{\nu} = 3647$ (w), 3418 (m), 3122 (w), 3021 (w), 2924 (w), 2857 (w), 2322 (w), 2120 (w), 1991 (w), 1944 (w), 1743 (w), 1651 (s), 1602 (s), 1501 (s), 1437 (m), 1370 (w), 1311 (s), 1287 (w), 1262 (m), 1234 (s), 1147 (s), 1076 (m), 1035 (w), 987 (m), 949 (s), 877 (m), 832 (s), 741 (s), 693 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse (CHN): $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2]$

berechnet: C = 67.55% H = 4.86% N = 3.75%

gefunden: C = 67.25% H = 4.78% N = 3.76%

1-(5-(4-Chlorphenyl)furan-2-yl)-3,3,3-trifluor-2-phenyl-2-(phenylamino)propan-1-on

**168j**

Die Synthese von 1-(5-(4-Chlorphenyl)furan-2-yl)-3,3,3-trifluor-2-phenyl-2-(phenylamino)propan-1-on (**168j**) erfolgte nach AAV6 unter Verwendung von Triazoliumsals **129** (14 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), 5-(4-Chlorphenyl)furan-2-carbaldehyd (103 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(2,2,2-Trifluor-1-phenylethyliden)anilin (249 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (33 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 164 mg (0.36 mmol, 72 %)

Schmelzpunkt: 119°C (gelber Feststoff)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.49 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{arom.}), 7.43 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{arom.}), 7.28 - 7.35 (m, 6H, CH_{arom.}), 6.88 - 6.92 (m, 2H, CH_{arom.}), 6.81 (d, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, H-5), 6.60 (t, ³*J* = 6.0 Hz, 1H, CH_{arom.}), 6.49 (d, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, H-6), 6.44 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 2H, CH_{arom.}), 5.87 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 179.4 (C-3), 157.6 (C-7), 148.7 (C-4), 143.0 (C-12), 135.6 (C-16), 133.7 (C-11), 129.1 (C-17), 129.0 (C-14), 128.9 (C-10), 128.4 (C-18), 128.4 (C-19), 127.1 (C-8), 126.3 (C-15), 125.2 (C-9), 124.5 (q, ¹*J*(CF₃) = 288.6 Hz, C-1), 119.2 (C-5), 116.9 (C-13), 107.9 (C-6), 72.4 (q, ²*J*(C-CF₃) = 27.2 Hz, C-2) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -67.09$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 455.2 (34, M^+), 251.2 (47), 250.2 (100), 205.1 (12), 180.2 (31), 172.2 (22), 149.2 (19), 77.3 (32).

IR - Spektrum (Film):

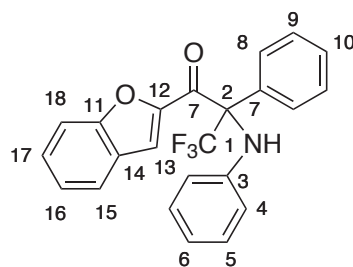
$\tilde{\nu} = 3636$ (w), 3371 (s), 3059 (m), 2958 (m), 2920 (m), 2852 (w), 2541 (w), 2342 (w), 2118 (w), 1906 (w), 1712 (s), 1666 (s), 1602 (s), 1560 (w), 1503 (s), 1468 (s), 1435 (s), 1414 (m), 1362 (s), 1312 (m), 1267 (s), 1213 (s), 1170 (s), 1122 (w), 1095 (s), 1029 (s), 945 (m), 924 (w), 883 (m), 820 (s), 800 (s), 751 (s), 709 (s), 670 (w), 645 (w), 597 (w), 531 (m), 503 (w), 463 (w) cm^{-1} .

HRMS (EI): $[\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_2]$

berechnet: m/z (+) = 455.0899

gefunden: m/z (+) = 455.0895

1-(Benzofuran-2-yl)-3,3,3-trifluor-2-phenyl-2-(phenylamino)propan-1-on



168k

Die Synthese von 1-(Benzofuran-2-yl)-3,3,3-trifluor-2-phenyl-2-(phenylamino)propan-1-on (**168k**) erfolgte nach AAV6 unter Verwendung von Triazoliumsalz **129** (14 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),

Benzofuran-2-carbaldehyd (73 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(2,2,2-Trifluor-1-phenylethyliden)-anilin (249 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Cs₂CO₃ (33 mg, 0.10 mmol, 20 mol%) in abs. THF (3 mL).

Ausbeute: m = 103 mg (0.26 mmol, 52 %)

Schmelzpunkt: 196°C (gelber Feststoff)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.49 - 7.53 (m, 2H, CH_{arom.}), 7.40 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, CH_{arom.}), 7.30 - 7.36 (m, 5H, CH_{arom.}), 7.08 - 7.14 (m, 1H, H-13), 6.88 - 6.92 (m, 3H, CH_{arom.}), 6.59 (t, ³J = 7.3 Hz, 1H, CH_{arom.}), 6.49 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, CH_{arom.}), 5.75 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 182.6 (C-11), 155.3 (C-19), 149.2 (C-12), 143.1 (C-3), 133.4 (C-7), 129.4 (C-5), 129.1 (C-8), 128.6 (C-9), 126.5 (C-10), 125.8 (C-14), 124.3 (q, ¹J(CF₃) = 289.5 Hz, C-1), 123.9 (C-17), 123.6 (C-16), 120.7 (C-6), 119.5 (C-15), 112.2 (C-4), 111.0 (C-18), 105.6 (C-13), 72.5 (q, ²J(C-CF₃) = 27.2 Hz, C-2) ppm.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃):

δ = -67.12 (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 395.2 (27, M⁺), 251.2 (42), 250.2 (100), 180.2 (33), 172.1 (22), 145.2 (22, 89.2 (12), 77.3 (35).

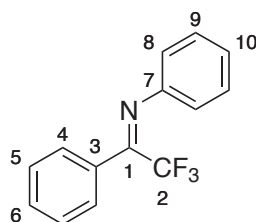
IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3645 (w), 3431 (w), 3144 (w), 3060 (w), 2924 (w), 2855 (w), 2324 (w), 2173 (w), 2107 (w), 1976 (w), 1950 (w), 1913 (w), 1817 (w), 1665 (s), 1604 (s), 1544 (s), 1524 (m), 1501 (s), 1476 (w), 1436 (m), 1348 (w), 1314 (s), 1286 (s), 1260 (s), 1232 (s), 1165 (s), 1111 (w), 1081 (w), 1060 (m), 1035 (w), 1001 (w), 954 (w), 937 (s), 913 (w), 889 (s), 873 (m), 845 (s), 742 (s), 689 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse (CHN): $[C_{23}H_{16}F_3NO_2]$

berechnet: C = 69.87% H = 4.08% N = 3.54%

gefunden: C = 70.30% H = 4.16% N = 3.35%

4.4.7 Synthese von *N*-Aryl- α -trifluormethylketiminen***N*-(2,2,2-Trifluor-1-phenylethyliden)anilin****164**

Die Synthese von *N*-(2,2,2-Trifluor-1-phenylethyliden)anilin (**164**) erfolgte nach AAV7 unter Verwendung von Trifluoracetophenon (**155**) (1.74 g, 10.00 mmol, 1.0 Äq.) und Triphenylphosphinphenylimin (3.89 g, 11.00 mmol, 1.1 Äq.).

Ausbeute: m = 1.19 g (7.9 mmol, 79 %)**Siedepunkt:** 100°C (0.1 bar) (gelbes Öl) **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 7.09 - 7.29 (m, 7H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 6.96 (t, 3J = 7.5 Hz, 1H, H-10), 6.66 (d, 3J = 7.7 Hz, 2H, H-9) ppm. **^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 156.9 (q, $^2J(\text{C}(\text{N})-\text{CF}_3)$ = 33.7 Hz, C-1), 146.9 (C-7), 130.1 (C-8), 129.9 (C-3), 128.6 (C-5), 128.5 (C-6), 128.4 (C-9), 125.2 (C-10), 120.4 (C-4), 119.7 (q, $^1J(\text{CF}_3)$ = 278.6 Hz, C-2) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -70.03$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

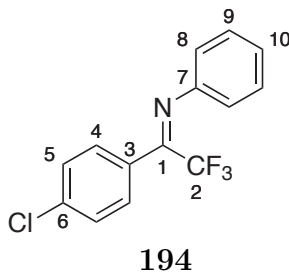
m/z (%) = 250.1 (11, $\text{M}+\text{H}^+$), 249.1 (66), 181.1 (18), 180.1 (100), 77.3 (26), 51.3 (11).

IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3065$ (w), 3032 (w), 2918 (w), 2850 (w), 1959 (w), 1884 (w), 1809 (w), 1667 (m), 1594 (w), 1540 (w), 1486 (m), 1446 (w), 1386 (w), 1332 (s), 1279 (w), 1231 (s), 1196 (s), 1133 (s), 1073 (w), 1028 (w), 971 (s), 917 (w), 830 (w), 773 (m), 739 (w), 697 (s), 613 (w), 563 (w), 518 (w) cm^{-1} .

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[168]

***N*-(1-(4-chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyliden)anilin**



Die Synthese von *N*-(1-(4-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyliden)anilin (**194**) erfolgte nach AAV7 unter Verwendung von 1-(4-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluoethanon (1.25 g, 6.00 mmol, 1.0 Äq.) und Triphenylphosphinphenylimin (2.33 g, 6.60 mmol, 1.1 Äq.).

Ausbeute: $m = 1.50$ g (5.28 mmol, 88 %)

Siedepunkt: 120°C (0.1 bar) (gelbes Öl)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.04 - 7.19$ (m, 6H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 6.96 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, H-10), 6.64 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, H-9) ppm.

 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 155.5$ (q, $^2J(\text{C}(\text{N})\text{-CF}_3) = 34.1$ Hz, C-1), 146.7 (C-7), 136.5 (C-6), 130.0 (C-9), 128.9 (C-5), 128.9 (C-4), 128.2 (C-3), 125.5 (C-10), 120.3 (C-8), 119.6 (q, $^1J(\text{CF}_3) = 278.6$ Hz, C-2) ppm.

 ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -69.93$ (s, 3F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 283.1 (46, M^+), 262.2 (12), 216.2 (31), 215.1 (15), 214.1 (100), 139.1 (28), 118.2 (21), 77.3 (57), 51.3 (25).

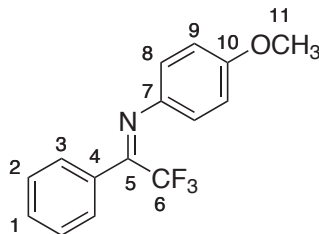
IR - Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3441$ (w), 3066 (w), 2918 (m), 2850 (w), 1941 (w), 1906 (w), 1789 (w), 1715 (w), 1660 (m), 1593 (s), 1540 (w), 1489 (s), 1450 (w), 1400 (w), 1384 (w), 1330 (s), 1266 (w), 1232 (s), 1198 (s), 1135 (s), 1094 (s), 1018 (w), 971 (s), 903 (w), 836 (m), 776 (w), 750 (s), 693 (s), 637 (w), 578 (w), 546 (w), 495 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse (CHN): $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}]$

berechnet: C = 59.28% H = 3.20% N = 4.94%

gefunden: C = 59.07% H = 2.99% N = 5.28%

4-Methoxy-*N*-(2,2,2-trifluor-1-phenylethyliden)anilin (195**)****195**

Die Synthese von 4-Methoxy-*N*-(2,2,2-trifluor-1-phenylethyliden)anilin (**195**) erfolgte nach AAV7 unter Verwendung von Trifluoracetophenon (**155**) (3.48 g, 20.00 mmol, 1.0 Äq.) und Triphenylphosphin-4-methoxyphenylimin (8.44 g, 22.00 mmol, 1.1 Äq.).

Ausbeute: m = 3.32 g (11.8 mmol, 59 %)

Siedepunkt: 115°C (0.1 bar) (gelbes Öl)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.22 - 7.30 (m, 3H, CH_{arom.}), 7.14 - 7.17 (m, 2H, CH_{arom.}), 6.62 - 6.67 (m, 4H, CH_{arom.}), 3.66 (s, 3H, H-11) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

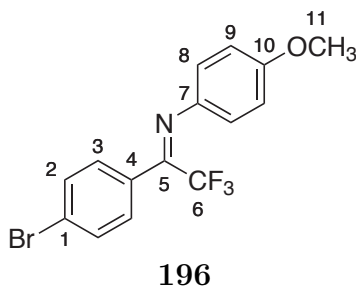
δ = 157.6 (C-10), 155.2 (q, $^2J(C(N)-CF_3) = 33.4$ Hz, C-5), 139.5 (C-7), 130.6 (C-4), 130.0 (C-1), 128.6 (C-2), 128.5 (C-3), 123.5 (C-8), 119.9 (q, $^1J(CF_3) = 278.2$ Hz, C-6), 113.9 (C-9), 55.3 (C-11) ppm.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃):

δ = -69.96 (s, 3F) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[168]

***N*-(1-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluorethyliden)-4-methoxyanilin**



Die Synthese von *N*-(1-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluorethyliden)-4-methoxyanilin (**196**) erfolgte nach AAV7 unter Verwendung von 1-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluorethanon (1.27 g, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) und Triphenylphosphin-4-methoxyphenylimin (2.11 g, 5.50 mmol, 1.1 Äq.).

Ausbeute: $m = 1.75 \text{ g}$ (4.9 mmol, 97 %)

Siedepunkt: 126°C (0.1 bar) (gelbes Öl)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.48$ (d, $^3J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 7.11 (d, $^3J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, H-2), $6.71 - 6.76$ (m, 4H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) 3.75 (s, 3H, H-11) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 157.87$ (C-10), 139.26 (C-7), 132.04 (C-2), 130.16 (C-3), 129.35 (C-4), 124.72 (C-1), 123.17 (C-8), 114.11 (C-9), 55.38 (C-11) ppm, C-5 und C-6 konnten nicht detektiert werden.

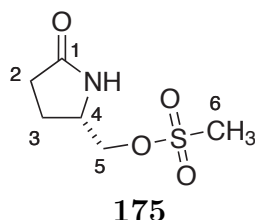
$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3):

$\delta = -69.90$ (s, 3F).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[168]

4.4.8 Synthese bifunktioneller Triazoliumsalze

(*S*)-(5-Oxopyrrolidin-2-yl)methyl-methansulfonat



Zu einer Lösung von (*S*)-5-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on (**174**) (8.00 g, 70.00 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (100 mL) wurden Et₃N (14.16 g, 140.00 mmol, 2.0 Äq.) und MsCl (12.03 g, 105.00 mmol, 1.5 Äq.) bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bis zum vollständigen Umsatz (Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie EtOAc / EtOH = 6:4) bei 0°C gerührt und anschließend mit H₂O (1.5 mL) versetzt. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / EtOH = 6:4) gereinigt. Das resultierende (*S*)-(5-Oxopyrrolidin-2-yl)methylmethansulfonat (**175**) konnte nach dieser Vorschrift als farbloser Feststoff erhalten werden.

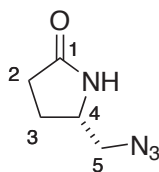
Ausbeute: m = 12.17 g (63 mmol, 91 %)

Schmelzpunkt: 78.0°C (farbloser Feststoff)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 6.97 (br s, 1H, NH), 4.27 (dd, ²J = 10.1 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, H-5), 3.99 - 4.12 (m, 2H, H-4, H-5'), 2.89 (s, 3H, H-6), 2.24 - 2.48 (m, 3H, H-2, H-3), 1.82 - 1.93 (m, 1H, H-3') ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[169]

(S)-5-(Azidomethyl)pyrrolidin-2-on**176**

Zu einer Lösung von (*S*)-(5-Oxopyrrolidin-2-yl)methyl-methansulfonat (**175**) (9.92 g, 51.39 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (100 mL) wurde unter rühren sukzessive NaN₃ (16.84 g, 259.10 mmol, 5.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 36 h bei 80°C gerührt und anschließend das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl₃ (250 mL) aufgenommen, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittel Säulenchromatographie (Kieselgel, CHCl₃ / MeOH = 19:5) gereinigt um das resultierende (*S*)-5-(Azidomethyl)pyrrolidin-2-on (**176**) als gelbes Öl zu erhalten.

Ausbeute: m = 5.18 g (36.96 mmol, 72 %)

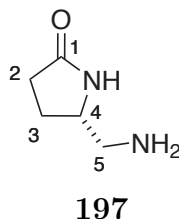
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 3.80 - 3.86 (m, 1H, H-4), 3.45 - 3.50 (m, 1H, H-5), 3.31 (dd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, H-5'), 2.23 - 2.47 (m, 3H, H-2, H-3), 1.79 - 1.87 (m, 1H, H-3) ppm, NH konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 178.5 (C-1), 55.5 (C-4), 53.4 (C-5), 29.6 (C-2), 23.6 (C-3) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[169]

(S)-5-(Aminomethyl)pyrrolidin-2-on.

(S)-5-(Azidomethyl)pyrrolidin-2-on (**176**) (1.40 g, 10.00 mmol, 1.0 Äq.) wurden in abs. MeOH (50 mL) gelöst mit 10% Palladium auf Kohle (200 mg) versetzt und für 3 h mit Hilfe eines Wasserstoffballons hydriert. Die Reaktionslösung wurde anschließend über Celite filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit um das resultierende (S)-5-(Aminomethyl)pyrrolidin-2-on (**197**) als gelbes Öl zu erhalten.

Ausbeute: $m = 1.14 \text{ g}$ (10.00 mmol, quant.)

GC: $R_t = 9.40 \text{ min}$ (Sil-8, 60-10-300)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

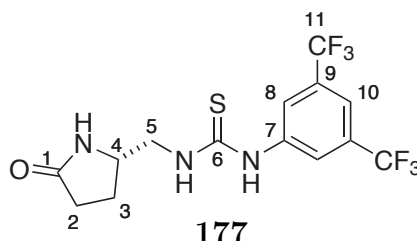
$\delta = 6.80$ (br s, 1H, NH), 3.63 - 3.69 (m, 1H, H-4), 2.86 (dd, $^2J = 12.9 \text{ Hz}$, $^3J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 2.66 (dd, $^2J = 12.8 \text{ Hz}$, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, H-5'), 2.34 - 2.39 (m, 2H, H-2), 2.17 - 2.24 (m, 1H, H-3), 1.72 - 1.79 (m, 2H, H-3'), 1.45 (br s, 2H, NH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 178.2$ (C-1), 55.6 (C-4), 47.3 (C-5), 30.1 (C-2), 24.2 (C-3) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[169]

(*S*)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-((5-oxopyrrolidin-2-yl)-methyl)thioharnstoff.



(*S*)-5-(Aminomethyl)pyrrolidin-2-on (**197**) (1.14 g, 10.00 mmol, 1.0 Äq.) wurden in abs. THF (50 mL) gelöst und bei 0°C mit 1-Isothiocyanat-3,5-bis(trifluormethyl)benzol (3.25 g, 12.00 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei RT für 16 h gerührt wonach das Lösungsmittel am Vakuum entfernt wurde. Der resultierende gelbe Feststoff wurde in wenig heißem Et₂O aufgenommen und mit *n*-Pentan überschichtet woraufhin *S*-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-((5-oxopyrrolidin-2-yl)methyl)thioharnstoff (**177**) als farbloser kristalliner Feststoff ausfiel.

Ausbeute: $m = 1.00 \text{ g}$ (2.79 mmol, 28 %)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD):

$\delta = 8.18$ (s, 2H, H-8), 7.63 (s, 1H, H-10), 3.99 - 4.06 (m, 1H, H-4), 3.68 - 3.80 (m, 2H, H-5), 2.19 - 2.36 (m, 3H, H-2, H-3), 1.87 - 1.92 (m, 1H, H-3') ppm.

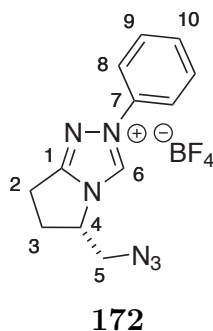
¹⁹F-NMR (376 MHz, CD₃OD):

$\delta = -64.57$ (s, 6F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 272.0 (11), 270.9 (100), 251.9 (24), 228.9 (17), 212.1 (24), 201.9 (16), 181.9 (7), 162.9 (17), 142.9 (9), 69.0 (10).

(S)-5-(Azidomethyl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrol[2,1-c][1,2,4]-triazol-2-ium-tetrafluorborat.



(S)-5-(Azidomethyl)pyrrolidin-2-on (**176**) (420 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in absolutem DCM (5 mL) gelöst, mit Me₃OBF₄ (555 mg, 3.75 mmol, 1.25 Äq.) versetzt und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Phenylhydrazin (357 mg, 3.3 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und erneut für 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum entfernt, der Rückstand in HC(OMe)₃ (7 mL) aufgenommen und für 12 h bei 80°C refluxiert woraufhin das HC(OMe)₃ unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der ölige Rückstand wurde in heißem *iso*-Propanol aufgenommen und bei +4°C umkristallisiert um (S)-5-(Azidomethyl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrol[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium-tetrafluorborat (**172**) als gelborangen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: m = 738 mg (2.25 mmol, 75 %)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD):

δ = 7.89 - 7.92 (m, 2H, H-9), 7.62 - 7.68 (m, 3H, H-8, H-10), 4.92 - 4.99 (m, 1H, H-4), 4.08 (dd, ²J = 13.1 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H, H-5), 3.83 (dd, ²J = 13.0 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 3.21 - 3.36 (m, 2H, H-2), 2.97 - 3.07 (m, 1H, H-3), 2.56 - 2.65 (m, 1H, H-3') ppm, N=CH-N konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO):

δ = 175.0 (C-1), 138.2 (C-6), 135.2 (C-7), 130.4 (C-10), 130.1 (C-8), 120.7 (C-9), 59.4 (C-4), 51.9 (C-5), 29.9 (C-2), 20.9 (C-3) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 241.0 (7, M^+), 239.9 (7), 221.0 (18), 216.9 (28), 212.1 (21), 211.1 (37), 200.1 (23), 199.3 (14), 198.2 (11), 197.1 (35), 196.0 (52), 194.0 (14), 185.1 (23), 184.0 (65), 171.8 (19), 159.0 (53), 158.2 (13), 157.1 (14), 144.0 (25).

IR - Spektrum (KBr):

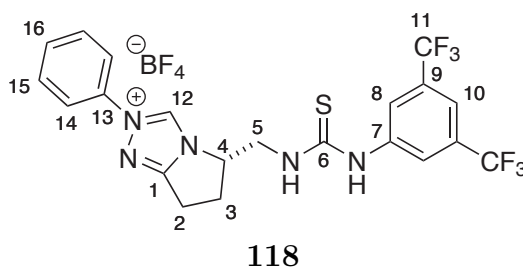
$\tilde{\nu}$ = 3431 (s), 3120 (w), 2931 (w), 2114 (s), 1590 (s), 1516 (w), 1439 (w), 1386 (m), 1295 (m), 1226 (w), 1016 (s), 967 (w), 913 (w), 873 (w), 832 (w), 768 (m), 690 (w), 615 (w), 527 (w), cm^{-1} .

HRMS (EI): $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BF}_4\text{N}_6]$

berechnet: m/z (+) = 241.11962

gefunden: m/z (+) = 241.11884

(S)-5-((3-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)thioharnstoff)methyl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrol[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium-tetrafluorborat.



(S)-5-(Azidomethyl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrol[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium-tetrafluorborat (**172**) (329 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. MeOH (10 mL) gelöst, mit 10% Palladium auf Kohle (25 mg) versetzt und für 3 h mit Hilfe eines Wasserstoffballons hydriert. Die Reaktionslösung wurde anschließend über Celite filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus absolutem THF / DMF = 7:3 (10 mL) aufgenommen und bei 0°C mit 1-Isothiocyanat-3,5-bis(trifluormethyl)benzol (406 mg,

1.50 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in heißem *iso*-Propanol gelöst, mehrmals über Aktivkohle abfiltriert und bei +4°C umkristallisiert um (*S*)-5-((3-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)thioharnstoff)methyl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrol[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium-tetrafluorborat (**118**) als gelben Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: $m = 418 \text{ mg}$ (0.73 mmol, 73 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD):

$\delta = 10.43$ (s, 1H, H-12), 8.15 (s, 1H, C(S)-NH-C_{Ar}), 7.81 - 7.84 (m, 2H, H-14), 7.66 (s, 1H, CH₂-NH-C(S)), 7.59 - 7.61 (m, 3H, H-15, H-16), 5.16 - 5.22 (m, 1H, H-4), 4.15 - 4.27 (m, 2H, H-5), 3.22 - 3.39 (m, 2H, H-2), 3.01 - 3.10 (m, 1H, H-3), 2.67 - 2.75 (m, 1H, H-3') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD):

$\delta = 184.5$ (C-6), 164.1 (C-1), 142.6 (C-7), 139.2 (C-12), 137.2 (C-13), 132.6 (q, $^2J(\text{C-CF}_3) = 33.0 \text{ Hz}$, C-9), 131.8, 131.1, 124.6, 122.3 (C-8, C-14 - C-16), 118.5 (C-10), 61.9 (C-4), 47.1 (C-5), 31.6 (C-2), 22.1 (C-3) ppm, C-9 konnte nicht detektiert werden.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CD_3OD):

$\delta = -64.46$ (s, 6F), -153.66 (s, 4F) ppm.

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 487.2 (16.8, $\text{M}^+ + 1$), 486.2 (58, M^+), 485.1 (73), 466.1 (29), 452.1 (17), 327.0 (49), 314.1 (9), 313.0 (35), 271.0 (46), 258.1 (12), 257.1 (65), 252.0 (12), 242.6 (11), 229.0 (11), 213.0 (28).

IR - Spektrum (KBR):

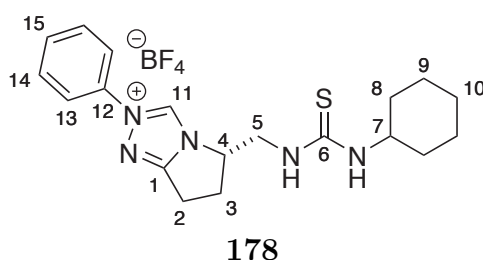
$\tilde{\nu} = 3854$ (w), 3744 (w), 3362 (m), 3139 (w), 2963 (w), 2435 (w), 2362 (w), 1663 (m), 1594 (s), 1536 (m), 1471 (m), 1385 (s), 1337 (w), 1280 (s), 1179 (s), 1060 (s), 886 (m), 844 (w), 764 (s), 684 (m), 605 (w), 520 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse (CHN): $[C_{15}H_{10}ClF_3O_2]$

berechnet: C = 45.19% H = 3.43% N = 12.55%

gefunden: C = 44.78% H = 4.12% N = 12.38%

(*S*)-5-((3-Cyclohexylthioharnstoff)methyl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrol[2,1-*c*][1,2,4]triazol-2-ium-tetrafluorborate



(*S*)-5-(Azidomethyl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrol[2,1-*c*][1,2,4]triazol-2-ium-tetrafluorborat (**172**) (656 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. MeOH (25 mL) gelöst mit 10% Palladium auf Kohle (50 mg) versetzt und für 3 h mit Hilfe eines Wasserstoffballons hydriert. Die Reaktionslösung wurde anschließend über Celite filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus abs. THF / DMF = 7:3 (20 mL) aufgenommen und bei 0°C mit Isothiocyanatcyclohexan (565 mg, 4.00 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in heißem *iso*-Propanol gelöst mehrmals über Aktivkohle abfiltriert und bei +4°C umkristallisiert um (*S*)-5-((3-Cyclohexylthioharnstoff)methyl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrol[2,1-*c*][1,2,4]triazol-2-iumtetrafluorborate (**178**) als ein schaumartiges Produkt zu erhalten. Trotz mehrmaligem Wiederholen des letzten Schrittes wies das so erhaltene Produkt immer noch leichte Verunreinigungen auf.

Rohausbeute: m = 204 mg (0.46 mmol, 23 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO):

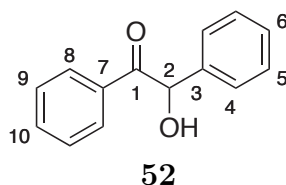
δ = 10.78 (s, 1H, H-11), 7.87 - 7.89 (m, 2H, H-14), 7.61 - 7.72 (m, 3H, H-13, H-15), 5.01 (br s, 1H, H-4), 4.08 - 4.12 (m, 1H, H-5), 3.89 - 3.98 (m, 1H, H-5'), 3.21 - 3.25 (m, 3H, H-2, H-3), 2.84 - 2.93 (m, 1H, H-3'), 2.60 (br s, 1H, H-7), 1.77 - 1.83 (br m, 2H, CHH_{c-Hex}), 1.62 - 1.64 (br m, 2H, CHH_{c-Hex}), 1.52 - 1.55 (br m, 1H, CHH_{c-Hex}), 1.10 - 1.28 (br m, 6H, CHH_{c-Hex})ppm, NH-C(S)-NH konnten nicht detektiert werden.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃):

δ = -148.37 (4F) ppm.

4.4.9 Versuche zur enantioselektiven Synthese von 2-Hydroxy-1,2-diphenylethanon.

2-Hydroxy-1,2-diphenylethanon



Die Synthese von 2-Hydroxy-1,2-diphenylethanon (**52**) erfolgte nach AAV8 unter Verwendung von Triazoliumsalz **118** (29 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), Benzaldehyd (**51**) (53 mg, 0.50 mmol, 1.2 Äq.) und KO^tBu (6 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in abs. THF (3 mL) bei 0°C.

Ausbeute:	m = 81 mg	(0.38 mmol, 76 %)
Schmelzpunkt:	137°C	(farbloser Feststoff)
GC:	R _t = 8.79 min	(Sil-8, 100-10-300)
ee:	74 %	
Chirale HPLC:	R _t = 13.68 min, 20.06 min	(Chiralpak OD)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.25 - 8.00$ (m, 10H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 5.98 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, H-2), 4.55 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, OH)ppm.

 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 200.4$ (C-1), 140.5 (C-7), 135.4 (C-3), 130.6, 130.5, 130.3, 130.2, 130.0, 129.2 (C-4 - C-6, C-8 - C-9), 77.6 (C-2) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[86]

Abkürzungsverzeichnis

δ	Delta = Chemische Verschiebung
abs.	absolut
Äq.	Äquivalente
CI	Chemische Ionisation
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
<i>de</i>	diastereomeric excess
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	enantiomeric excess
ESI	electron spray ionization
GC	Gaschromatographie
HFIP	Hexafluorisopropanol
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan

Mes	Mesityl
MS	Massenspektroskopie
n.b.	nicht bestimmt
NMR	nuclear magnetic resonanz
PMA	Polymolybdato-phosphorsäure
ppm	parts per million
quant.	quantitativ
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit
sek.	sekundär
THF	Tetrahydrofuran
TMAF	Tetramethylammoniumfluorid
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl

Literaturverzeichnis

- [1] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.
- [2] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *16*, 106.
- [3] T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* **2002**, *27*, 566.
- [4] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *102*, 5974.
- [5] M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8.
- [6] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- [7] A. Berkessel, H. Gröger, in *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH: Weinheim **2005**.
- [8] R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575.
- [9] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
- [10] M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596.
- [11] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- [12] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- [13] B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.
- [14] F. Wöhler, J. von Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249.
- [15] V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1.

-
- [16] G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614.
- [17] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.
- [18] V. K. Aggarwal, S. Y. Fulford, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1734; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706.
- [19] K. E. Price, S. J. Broadwater, B. J. Walker, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980.
- [20] K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2004**, *7*, 147.
- [21] I. Raheem, E. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701.
- [22] P. Buskens, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16762.
- [23] A. Lu, X. Xu, P. Gao, Z. Zhou, H. Song, C. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1886.
- [24] M. Calmès, R. Akkari, N. Barthes, F. Escalé, J. Martinez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2179.
- [25] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.
- [26] M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507.
- [27] M. Shi, Y.-M. Xu, Y.-L. Shi, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1794.
- [28] D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2521.
- [29] S. Kawahara, A. Nakano, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103.
- [30] Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.

-
- [31] L. He, T. Y. Jian, S. Ye, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7466.
- [32] L. He, Y. R. Zhang, X. L. Huang, S. Ye, *Synthesis* **2008**, 2825.
- [33] J. Gawronski, N. Wascinska, J. Gajewy, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5227.
- [34] J.-M. Brunel, I. P. Holmes, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2810; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752.
- [35] R. J. H. Gregory, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649.
- [36] S. E. Denmark, W.-J. Chung, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4002.
- [37] K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **2002**, *55*, 181.
- [38] H. Danda, *Synlett* **1991**, *1991*, 263.
- [39] Y. Shvo, M. Gal, Y. Becker, A. Elgavi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 911.
- [40] H. Danda, H. Nishikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.* **2002**, *56*, 6740.
- [41] D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964.
- [42] A. J. Arduengo, R. Krafczyk, *Chem. unserer Zeit* **1998**, *32*, 6.
- [43] M. Gomberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3150.
- [44] F. O. Rice, A. L. Glasebrook, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *56*, 2381.
- [45] H. Meerwein, H. Rathjen, H. Werner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, *75*, 1610.
- [46] E. Buchner, T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2377.
- [47] H. Staudinger, O. Kupfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 501.
- [48] H.-W. Wanzlick, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 129.
- [49] H.-W. Wanzlick, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 1204.
- [50] A. Igau, H. Grutzmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *110*, 6463.

- [51] A. Igau, A. Baceiredo, G. Trinquier, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 617; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 621.
- [52] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *113*, 361.
- [53] A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *114*, 5530.
- [54] D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1021.
- [55] J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Gehrler, W. Harder, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61.
- [56] A. J. Arduengo, L. I. Iconaru, *Dalton Trans.* **2009**, 6903.
- [57] T. Rovis, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 2.
- [58] N. Marion, S. Díez-González, S. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988.
- [59] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
- [60] K. Zeitler, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7506.
- [61] M. Christmann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2688; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2632.
- [62] D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534.
- [63] D. Enders, A. A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857.
- [64] S. Mizuhara, P. Handler, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 571.
- [65] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239.
- [66] U. Nilsson, L. Meshalkina, Y. Lindqvist, G. Schneider, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 1864.
- [67] T. Ugai, S. Tanaka, S. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296.
- [68] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.

- [69] D. M. Lemal, R. A. Lovald, K. I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2518.
- [70] J. Castells, F. López-Calahorra, F. Geijo, R. Perezdolz, M. Bassedas, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 715.
- [71] J. Castells, F. López-Calahorra, L. Domingo, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4433.
- [72] J. Castells, L. Domingo, F. López-Calahorra, J. Marti, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 517.
- [73] R. Breslow, R. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 699.
- [74] R. Breslow, C. Schmuck, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8241.
- [75] G. M. Coppola, H. F. Schuster, in *Alpha-Hydroxy Acids in Enantioselective Synthesis Wiley-VCH: Weinheim* **1997**.
- [76] S. Hanessian, in *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press: New York **1983**.
- [77] J. C. Sheehan, T. Hara, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196.
- [78] J. C. Sheehan, Hunneman.Dh, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666.
- [79] C. A. Dvorak, V. H. Rawal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2925.
- [80] W. Tagaki, Y. Tamura, Y. Yano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 478.
- [81] J. Marti, J. Castells, F. López-Calahorra, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 521.
- [82] K. Yamashita, S.-I. Sasaki, T. Osaki, M. Nango, K. Tsuda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4817.
- [83] D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217.
- [84] R. L. Knight, F. J. Leeper, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3611.
- [85] A. U. Gerhard, F. J. Leeper, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3615.
- [86] U. Kallfass, D. Enders, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743.

- [87] D. Enders, J. W. Han, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1367.
- [88] Y. J. Ma, S. P. Wei, J. Wu, F. Yang, B. Liu, J. B. Lan, S. Y. Yang, J. S. You, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2645.
- [89] J. S. W. S. Ide, Buck, *Org. React.* **1948**, *4*, 269.
- [90] H. Stetter, G. Dambkes, *Synthesis* **1977**, 403.
- [91] T. Matsumoto, M. Ohishi, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 603.
- [92] H. Iding, T. Dunnwald, L. Greiner, A. Liese, M. Müller, P. Siegert, J. Grotzinger, A. S. Demir, M. Pohl, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1483.
- [93] A. S. Demir, M. Pohl, E. Janzen, M. Müller, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 633.
- [94] A. S. Demir, O. Sesenoglu, E. Eren, B. Hosrik, M. Pohl, E. Janzen, D. Kolter, R. Feldmann, P. Dunkelmann, M. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 96.
- [95] P. Dunkelmann, D. Kolter-Jung, A. Nitsche, A. S. Demir, P. Siegert, B. Lingen, M. Baumann, M. Pohl, M. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12084.
- [96] X. Linghu, J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2534.
- [97] X. Linghu, C. C. Bausch, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1833.
- [98] J. C. Tarr, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3870.
- [99] L. H. Xin, J. R. Potnick, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3070.
- [100] A. S. Demir, O. Reis, A. C. Igdir, I. Esiringu, S. Eymur, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10584.
- [101] C. C. Bausch, J. S. Johnson, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1207.
- [102] A. K. Mathies, A. E. Mattson, K. A. Scheidt, *Synlett* **2009**, 377.
- [103] Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8432.

- [104] Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1097.
- [105] H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3572; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3492.
- [106] D. Enders, O. Niemeier, *Synlett* **2004**, 2111.
- [107] D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1463.
- [108] D. Enders, O. Niemeier, G. Raabe, *Synlett* **2006**, 2431.
- [109] D. Enders, O. Niemeier, L. Straver, *Synlett* **2006**, 3399.
- [110] J. Castells, F. López-Calahorra, M. Bassedas, P. Urrios, *Synthesis* **1988**, 314.
- [111] J. A. Murry, D. E. Frantz, A. Soheili, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9696.
- [112] A. E. Mattson, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4363.
- [113] S. M. Mennen, J. D. Gipson, Y. R. Kim, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1654.
- [114] G. Q. Li, L. X. Dai, S. L. You, *Chem. Commun.* **2007**, 852.
- [115] H. Stetter, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 639.
- [116] H. Stetter, H. Kuhlmann, *Org. React.* **1991**, 79, 2033.
- [117] T. J. J. Müller, M. Ansorge, D. Aktah, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1253.
- [118] R. U. Braun, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3297.
- [119] A. R. Bharadwaj, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2465.
- [120] A. E. Mattson, A. R. Bharadwaj, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2314.
- [121] A. E. Mattson, A. R. Bharadwaj, A. M. Zuhl, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5715.

- [122] H. Stetter, H. Kuhlmann, *Synthesis* **1975**, 379.
- [123] P. E. Harrington, M. A. Tius, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 649.
- [124] C. C. Galopin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5589.
- [125] S. Anjaiah, S. Chandrasekhar, R. Gree, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1329.
- [126] D. Enders, *In Stereoselective Synthesis, Springer-Verlag: Heidelberg* **1993**.
- [127] D. Enders, B. Blocksiegel, H. Dyker, U. Jegelka, H. Kipphardt, D. Kownatka, H. Kuhlmann, D. Mannes, J. Tiebes, K. Papadopoulos, *in Dechema-Monographies, Wiley-VCH: Weinheim* **1993**.
- [128] M. R. Nahm, J. R. Potnick, P. S. White, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2751.
- [129] A. E. Mattson, A. M. Zuhl, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4932.
- [130] Q. Liu, S. Perreault, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066.
- [131] Q. Liu, T. Rovis, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2856.
- [132] D. A. DiRocco, K. M. Oberg, D. M. Dalton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872.
- [133] Y. Fukuda, Y. Maeda, S. Ishii, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2006**, 589.
- [134] T. Kano, K. Sasaki, T. Konishi, H. Mii, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4615.
- [135] J. J. Song, F. Gallou, J. T. Reeves, Z. L. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1273.
- [136] Y. Suzuki, A. Bakar, K. Muramatsu, M. Sato, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4227.
- [137] Y. Fukuda, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2006**, 2649.
- [138] Y. Fukuda, Y. Maeda, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2006**, 1937.

-
- [139] J. J. Song, Z. L. Tan, J. T. Reeves, F. Gallou, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2193.
- [140] S. M. Mennen, J. T. Blank, M. B. Tran-Dube, J. E. Imbriglio, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2005**, 195.
- [141] H. Lv, Y. R. Zhang, X. L. Huang, S. Ye, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2715.
- [142] S. E. O'Toole, S. J. Cannon, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3584.
- [143] C. Fischer, S. W. Smith, D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1472.
- [144] D. Enders, K. Breuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899.
- [145] M. S. Kerr, J. R. de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298.
- [146] M. S. Kerr, T. Rovis, *Synlett* **2003**, 1934.
- [147] M. S. Kerr, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876.
- [148] J. R. de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284.
- [149] N. T. Reynolds, T. Rovis, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6368.
- [150] Q. Liu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552.
- [151] J. L. Moore, M. S. Kerr, T. Rovis, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11477.
- [152] Q. Liu, T. Rovis, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 598.
- [153] J. R. de Alaniz, M. S. Kerr, J. L. Moore, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2033.
- [154] J. R. de Alaniz, T. Rovis, *Synlett* **2009**, 1189.
- [155] G. Blay, I. Fernandez, B. Monje, M. C. Munoz, J. R. Pedro, C. Vila, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9174.
- [156] D. Enders, J. W. Han, A. Henseler, *Chem. Commun.* **2008**, 3989.
- [157] D. Enders, J. W. Han, *Synthesis* **2008**, 3864.

- [158] D. Enders, A. Henseler, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1749.
- [159] D. Enders, A. Henseler, S. Lowins, *Synthesis* **2009**, 4125.
- [160] M. L. D. Gioia, A. Leggio, A. Liguori, A. Napoli, C. Siciliano, G. Sindona, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7002.
- [161] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- [162] H. Groger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795.
- [163] S. P. Lathrop, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13628.
- [164] R. L. Grob, E. F. Barry, in *Modern Practice of Gas Chromatography*, Wiley-VCH: Weinheim **2004**.
- [165] A. D. Jorgensen, K. C. Picel, V. C. Stamoudis, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 683.
- [166] M. Kallai, J. Balla, *Chromatographia* **2002**, *56*, 357.
- [167] R. P. Singh, J. M. Leitch, B. Twamley, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1436.
- [168] S. R. Stauffer, J. Sun, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1293.
- [169] A. G. M. Barrett, J. Head, M. L. Smith, N. S. Stock, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6005.
- [170] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, in *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim **1996**.
- [171] J. von Liebig, *Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113*, 246.
- [172] P. I. Dalko, in *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH: Weinheim **2007**.
- [173] K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680.
- [174] S.-K. Tian, R. Hong, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900.
- [175] D. A. Dixon, K. D. Dobbs, A. J. Arduengo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *113*, 8782.

-
- [176] M. Soleilhavoup, A. Baceiredo, O. Treutler, R. Ahlrichs, M. Nieger, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *114*, 10959.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Vielen Dank an die GC-Damen Sabine Drehsen und Désirée Gilliam für all die gemessenen Gaschromatogramme und all die durchgeführten HPLCs. Frau Anette Müller und Herrn Dr. Jan Runsink danke ich für die gemessenen NMR-Spektren sowie spezielle Problemlösungen. Ich danke Frau Silke Küpper, Frau Gertrud Schellenberg und Frau Christel Dittmer für die Anfertigung von Massen- und Infrarot-Spektren. Herrn Hasso Jussen danke ich für die Anfertigung und Reparatur von Glasgeräten. Bei Frau Karin Risse und Herrn Dr. Wolfgang Bettray möchte ich mich für ihre Hilfe bei Alltagsproblemen bedanken. Auch für die Hilfsbereitschaft bei der Interpretationen diverser MS-Spektren gilt mein Dank Herrn Dr. Wolfgang Bettray.

Allen ehemaligen und jetzigen Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die sehr gute Arbeitsatmosphäre während der letzten drei Jahre. Im einzelnen Danke ich Herrn Dr. Krysztof „Hoffmansen“ für spontane Rollsport Touren nach Vaals und Herrn Dr. Arun Narine für die interessanten Eindrücke bezüglich Chemie und seiner Person, welche er mir bei unseren all monatlichen Seminaren vermitteln konnte. Bei den ehemaligen „Carbenisten“ des AKs, namentlich Herrn Dr. Oliver Niemeier und Herrn Dr. Jian Wei Han, möchte ich mich für die gelungene Zusammenarbeit bedanken. Meinem Laborkollegen und Freund Herrn Ralf Krüll gilt ein ganz besonderer Dank für drei Jahre exzellentes Arbeitsklima und seinen hervorragenden Musikgeschmack.

Herrn Stefan Beschnitt und Herrn Sebastian Lowins danke ich für die engagierte Mitarbeit während ihrer Forschungspraktika. Herrn Marek Weiler möchte ich für die tatkräftige Unterstützung während seiner Ausbildung zum Chemielaboranten danken.

Allen Korrektoren dieser Arbeit, namentlich Tom Bisschops, Bastian Wirges und Ralf Krüll gebührt großer Dank für die akribische Durchsicht des Manuskriptes. Desweiteren möchte ich Herrn Jan Schliebusch meinen Dank aussprechen welcher mir bei der Lösung diverser graphischer Probleme behilflich war.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für den grenzenlosen Rückhalt in jeglicher Lebenssituation bedanken, als auch für ihre materielle und ideelle Unterstützung, ohne die ich diesen Weg nicht hätte gehen können.

Curriculum Vitae

Name	Alexander Henseler
Geburtsdatum	01. August 1979
Geburtsort	Bonn
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

Juni 1999 Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife, Gymnasium am Ölberg, Königswinter.

Akademische Ausbildung

Okt. 1999 - Jan. 2006 Studium der Chemie (Diplom) an der Universität zu Köln. Diplomarbeit unter der Anleitung von Prof. Dr. Albrecht Bessel am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln; Titel: "Synthese von (*S*)-3-Amino-3,4-dihydrochromen-2-on als Baustein Bifunktionaler Organokatalysatoren und Darstellung von 1,3-Oxazepinon Derivaten zur enantioselektiven Synthese von γ -Aminosäuren mittels kinetischer Racematspaltung."

Aug. 2006 - Heute Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. Dieter Enders am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen; Titel: "Entwicklung von Carben-katalysierten asymmetrischen intermolekularen Stetter-Reaktionen und direkt gekreuzter intermolekularer Benzoin-Reaktionen"