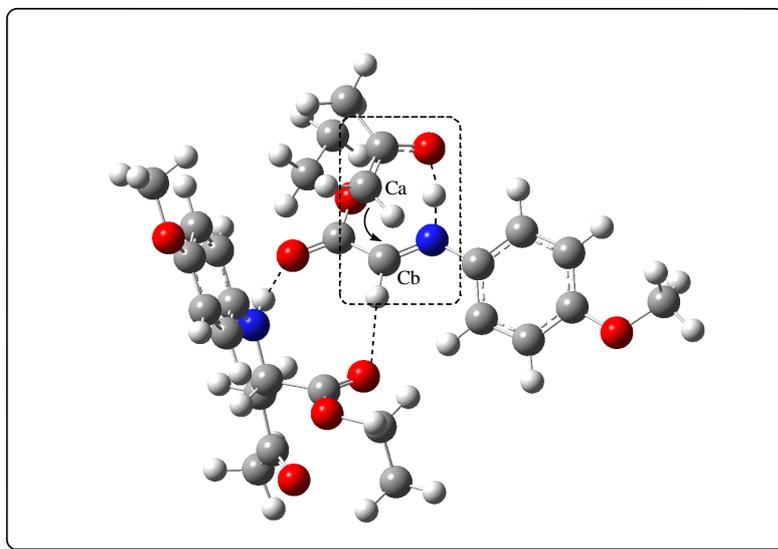


Shengwei Wei

**A. Asymmetrische Organokatalyse mit kleinen Peptiden
und neuen bifunktionellen organischen Verbindungen**

**B. Ansätze zur asymmetrischen Produktkatalyse
und zur Synthese der Naturstoffhybride**



Göttingen 2007

**A. Asymmetrische Organokatalyse mit kleinen Peptiden
und neuen bifunktionellen organischen Verbindungen**

**B. Ansätze zur asymmetrischen Produktkatalyse
und zur Synthese der Naturstoffhybride**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Shengwei Wei
aus Shannxi, V.R China

Göttingen 2007

D 7

Referent: Prof. Dr. S. B. Tsogoeva

Korreferent: Prof. Dr. L. Ackermann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.2007

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2004 bis März 2007 am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. S. B. Tsogoeva angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. S. B. Tsogoeva für die interessante Themenstellung sowie für die Unterstützung und Förderung während des Fortgangs dieser Arbeit.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. ALLGEMEINER TEIL	1
1.1 Bedeutung der Chiralität	1
1.2 Klassifizierung der Methoden zur Enantiomergewinnung.....	4
1.2.1 Trennung von Enantiomeren (Racematspaltung)	4
1.2.2 Synthese enantiomerenreiner Verbindungen	6
1.2.2.1 Synthese durch chirale Substrate	6
1.2.2.2 Katalytische Verfahren	9
1.3 Asymmetrische Synthese	10
1.3.1 Asymmetrische Synthese mithilfe des <i>Chiral Pools</i>	10
1.3.2 Asymmetrische Katalysatoren	13
2 ASYMMETRISCHE ORGANOKATALYSATOREN	17
2.1 Allgemeinfunktionen der asymmetrischen Organokatalysatoren.....	17
2.2 Asymmetrische bifunktionelle Organokatalysatoren.....	22
3 ZIEL UND PLANUNG DER ARBEIT	23
4 KLEINE PEPTIDE ALS ORGANISCHE KATALYSATOREN	25
4.1 Allgemeine Verwendung der kleinen Peptide bei der organischen asymmetrischen Synthese	25
4.2 Anwendung der kleinen Peptide für Zielreaktionen	34
4.3 Ergebnisse und Diskussion.....	35
4.3.1 Anwendung der kleinen Peptide bei der asymmetrischen direkten Aldol-Reaktion ..	35
4.3.1.1 Untersuchung von Peptiden bei der Aldol-Reaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Aceton.....	35
4.3.1.2 Entfernung der Schutzgruppe	41
4.3.1.3 Anwendung der entschützten Peptide bei der direkten Aldol-Reaktion.....	43

4.3.1.4	Untersuchung der Aktivität der Koordination von Katalysator und Co-Katalysator.....	54
4.3.2	Verwendung der Dipeptide bei der Baylis-Hillmann Reaktion.....	59
4.3.2.1	Darstellung von peptidanalogen Verbindungen 46, 47,49	60
4.3.2.2	Optimierung des Lösungsmittels durch Anwendung von Kat. 10 bei der Baylis-Hillmann Reaktion zwischen 2-Nitrobenzaldehyde und Vinylmethylketon.	65
5	SYNTHESE UND ANWENDUNG VON NEUEN BIFUNKTIONELLEN THIOHARNSTOFFHALTIGEN VERBINDUNGEN.....	70
5.1	Allgemeine Entwicklung der bifunktionellen Verbindungen für die organische Synthese.	70
5.2	Ziel der Arbeit in der Synthese und Anwendung von thioharnstoffhaltigen bifunktionellen Katalysatoren	79
5.2.1	Ergebnisse und Diskussion	81
5.2.1.1	Synthese von neuen bifunktionellen thioharnstoffhaltigen Katalysatoren	81
5.2.1.2	Anwendung neuer chiraler Thioharnstoff-Katalysatoren bei der Michael-Addition.....	84
6	ASYMMETRISCHE ORGANOAUTOKATALYTISCHE REAKTIONEN.....	111
6.1	Entwicklung der autokatalytischen Reaktionen	111
6.2	Arbeitsplan für das Gebiet der autokatalytischen asymmetrischen Reaktion.....	118
6.3	Ergebnisse und Diskussion.....	118
6.3.1	Die asymmetrische Autokatalyse bei der Mannich und Aldol-Reaktion durch Produkt-Katalysatoren.	118
6.3.2	Die asymmetrische Autokatalyse bei der Mannich und Aldol-Reaktion ohne Zusatz von Produkt-Initiator.....	130
7	SYNTHESE VON HYBRID-MOLEKÜLEN AUS NATURSTOFFEN	139
7.1	Naturstoffe spielen bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe eine wichtige Rolle. ..	139

7.2	Ziel der Arbeit	143
7.3	Darstellung von verschiedenen Hybride aus Betulin und Artesunat.....	145
7.3.1	Synthese des Artesunat-Betulin-28-Acetat-Hybrids 106	145
7.3.2	Synthese des Betulin-28-Artesunat-Hybrids 107	146
7.3.3	Synthese des Artesunat-2-Betulin-28-Artesunat-Hybrids 108	147
7.3.4	Darstellung des Artesunat-cyclohexyl-Artesunat-Hybrids 109	148
7.3.5	Darstellung des Betulin-Dimer-Hybrids 112	149
7.3.6	Darstellung des Artesunat-Propyl-Artesunat-Hybrids 114	150
8	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	151
9	EXPERIMENTELLER TEIL	161
9.1	Allgemeine Methoden	161
9.2	Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte.....	161
9.2.1	Chromatographische Methoden	162
9.3	Darstellung der Peptide für Aldol-Reaktion	163
9.3.1	H-Leu-His-OMe (19)	164
9.3.2	H-Leu-His-OH (18)	165
9.3.3	H-Lys-Leu-OH (30)	165
9.3.4	H-Lys-Tyr-OH (29)	166
9.4	Allgemeine Methoden der Durchführung der Aldol-Reaktion	167
9.4.1	(4 <i>R</i>)-4-(4-Nitrophenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (3)	167
9.4.2	(4 <i>R</i>)-4-(2-Nitrophenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (11)	168
9.4.3	(4 <i>R</i>)-4-(2-Naphtyl) 4-hydroxyl-2-butanon (15).....	168
9.4.4	(4 <i>R</i>)-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (13).....	169
9.4.5	(4 <i>R</i>)-4-(Pehnyl)-4-hydroxyl-2-butanon (16).....	169
9.4.6	(4 <i>R</i>)-4-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (12)	169
9.4.7	(4 <i>R</i>)-(4-Bromphenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (14).....	170
9.5	2-[Hydroxy-(2-nitro-phenyl)-methyl]-acryl säure methyl ester (67).....	170
9.5.1	3-(Hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)but-3-en-2-on.....	171
9.5.2	2-(Hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)cyclohex-2-enon	171

9.6	Synthese der Thioharnstoffhaltigen Katalysatoren.....	172
9.6.1	(S)-1-(2-Phenoxyacetyl) pyrrolidine-2-carbonsäure.....	172
9.6.2	1-(2-Phenoxy-acetyl)-pyrrolidine-2-carbonylchlorid (53).....	173
9.6.3	1-[1-(2-Phenoxy-acetyl)-pyrrolidine-2-carbonyl]-3-(1-phenyl-ethyl)-thioharnstoff (55)	173
9.6.4	1-(1-Phenyl-ethyl)-3-(pyrrolidine-2-carbonyl)-thioharnstoff (46)	174
9.6.5	1-Methyl-pyrrolidine-2-carbonsäure (59)	175
9.6.6	1-Methyl-pyrrolidine-2-carbonsäuramid (60).....	176
9.6.7	((S)-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-methylamin (61)	177
9.6.8	(1-Isothiocyanato-ethyl)-benzol (57)	177
9.6.9	1-(1-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-3-(1-phenyl-ethyl)-thioharnstoff (49).....	178
9.6.10	(R)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalen (77)	179
9.6.11	(S)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalene (77a)	180
9.6.12	1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-phenyl-ethyl)-thioharnstoff (64).....	180
9.6.13	2-{2-[3-(1-Phenyl-ethyl)-thioureido]-cyclohexylcarbamoyl}-pyrrolidine-1-	
	carbonsäure benzyl ester (75)	181
9.6.14	Pyrrolidine-2-carbonsäure{2-[3-(1-phenyl-ethyl)-thioureido]-cyclohexyl}amid (72)	
	182
9.6.15	1-(1-Phenyl-ethyl)-3-{2-[3-(1-phenyl-ethyl)-thioureido]-cyclohexyl}-thioharnstoff	
	(47).....	183
9.6.16	1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (73).....	184
9.6.17	1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (81).....	185
9.6.18	1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (82).....	185
9.6.19	1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (83).....	186
9.6.20	1-(2-Amino-1, 2-diphenyl-ethyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (74).....	187
9.6.21	1-(2-Amino-1, 2-diphenyl-ethyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (79).....	188
9.6.22	1-(2-Amino-1, 2-diphenyl-ethyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (80).....	188
9.6.23	1-(2-Amino-1,2-diphenyl-ethyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (78).....	189
9.7	Allgemeine Methoden für Michael-Addition.....	190
9.7.1	5-Nitro-4-phenyl-pentan-2-on (91)	190
9.7.2	2-(2-Nitro-1-phenyl-ethyl)-cyclohexanon (88).....	191
9.7.3	3-(2-Nitro-1-phenyl-ethyl)-tetrahydro-thiopyran-4-on (90)	191
9.7.4	2-(2-Nitro-1-phenyl-ethyl)-cycloheptanon (89).....	192
9.7.5	3-Methyl-5-nitro-4-phenyl-pentan-2-on (92).....	193

9.7.6	3-Hydroxy-5-nitro-4-phenyl pentan-2-on (93)	193
9.7.7	4-(4-Bromo-phenyl)-5-nitro-pentan-2-on (96)	194
9.7.8	4-(4-Methoxy-phenyl)-5-nitro-pentan-2-on (97)	194
9.7.9	5-Nitro-4-thiophen-2-yl-pentan-2-one (98)	195
9.7.10	2-Isopropyl-4-nitro-3-phenylbutanal (100).....	196
9.8	Allgemeine Methoden für autokatalytische Mannich Reaktionen.....	196
9.8.1	(4-Methoxy-phenylimino)-essigsäureethylester (101).....	197
9.8.2	2-(4-Methoxy-phenylamino)-4-oxo-pentylsäureethylester (102).....	197
9.9	Synthese von Hybride-Moleküle aus Naturstoffen.....	199
9.9.1	((1 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bR</i> ,11 <i>aR</i>)-icosahydro-9-hydroxy-5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,8,8,11 <i>a</i> -pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-1 <i>H</i> -cyclopenta[α]chrysen-3 <i>a</i> -yl)methylacetat (105)	199
9.9.2	Verbindung 106 (Artesunat-Betulin-28-Acetet).....	200
9.9.3	Verbindung 107 (Betulin-28-Artesunat).....	201
9.9.4	Synthese der Verbindung 108 (Artsunat-Betulin-Artesunat)	203
9.9.5	Verbindung 109	204
9.9.6	(<i>E</i>)-But-2-enyl-1,4-dimethanesulfonat (111).....	205
9.9.7	Dibetulin (112).....	206
9.9.8	Artesunatpentaflorphenylester (113)	207
9.9.9	Artesunat-propyldiamin-Peptid (114).....	208
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	209
11	PUBLIKATION.....	212
12	LITERATURVERZEICHNIS	213

1. Allgemeiner Teil

1.1 Bedeutung der Chiralität

Objekte, die nicht mit ihrem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden können, nennt man *chiral* (vom griechischen *cheir*, Hand).¹

In der Chemie wird mit Chiralität des Moleküls die räumliche Anordnung von Atomen bezeichnet, bei denen bestimmte Symmetrieoperationen, die Spiegelung an einer Molekülebene, nicht zu einer Selbstabbildung führen. Z.B ein Kohlenstoffatom mit vier verschiedenen Substituenten stellt ein Stereozentrum dar, bei dem zwei verschiedene räumliche Anordnungen möglich sind. Das zentrale Kohlenstoffatom bezeichnet man als asymmetrisch und die Anordnung der Substituenten um das Zentralatom als Konfiguration.^{1a} Neben dem Kohlenstoffatom sind auch andere Atome, zum Beispiel Phosphor und Stickstoff in der Lage, Stereozentren auszubilden. Die Hauptsache hierbei ist, dass die Substituenten ihre relative Lage zueinander nicht ändern können, was im Fall des Phosphors durch eine ausreichend große Inversionsbarriere gewährleistet sein kann. Beim Stickstoff und Phosphor als Chiralitätszentrum gilt das freie Elektronenpaar als vierter Substituent, dieser besitzt die niedrigste Priorität aller Substituenten.²

Beide unterscheidbaren spiegelbildlichen Formen eines chiralen Moleküls werden als Enantiomere bezeichnet. Die Enantiomere lassen sich durch ihre optische Aktivität der *R*-, *S*-Konfiguration zuordnen. Eine Mischung mit gleichen Anteilen beider Enantiomere wird Racemat oder racemisches Gemisch genannt. Wenn Verbindungen mit zwei (allgemein n) asymmetrischen C-Atomen in vier (2^n) optisch aktiven Formen auftreten, haben diese also Enantiomerenpaare, beispielsweise die einfachste Zuckerverbindung $\text{HOCH}_2\text{-CHOH-CHOH-CHO}$ (Tetrosen), hierbei sind (-)-und (+)-Erythrosen sowie (-)- und (+)-Threosen (Abb.1)^{1b}

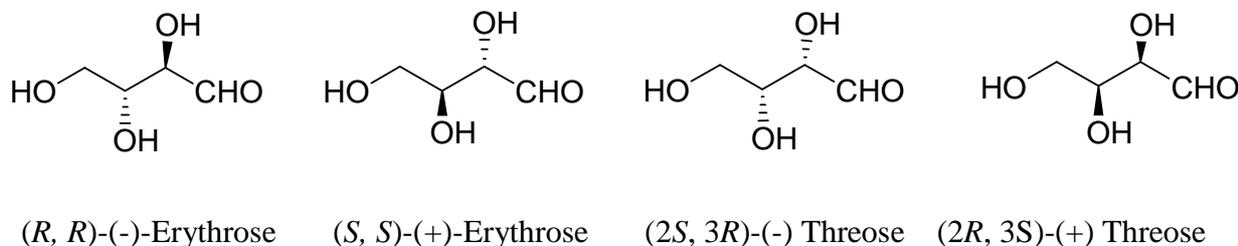


Abbildung 1. Chiralität am Beispiel der einfachsten Zuckerverbindungen

jeweils Spiegelbilder zueinander. Dagegen ist keine der Erythrosen Spiegelbild einer Threose.

Stereoisomere, die sich nicht spiegelbildlich zueinander verhalten, nennt man Diastereomere (Abb.1). Wenn ein Molekül mehrere Stereozentren aufweist, diese aber durch eine Spiegelung an einer Ebene ineinander übergeführt werden können, so ist das gesamte Molekül achiral, man spricht in diesem Fall von einer *meso*-Verbindung (z.B. *meso*-Weinsäure).^{1b}

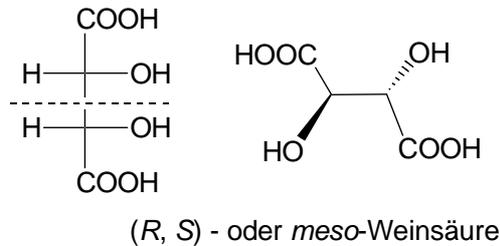


Abbildung 2. Beispiel einer *meso*-Verbindung.

Zucker und Aminosäuren werden heute noch nach der D- und L- Nomenklatur von Fischer benannt.

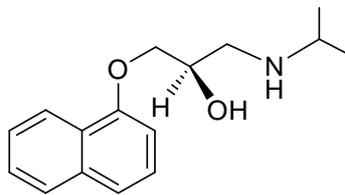
In der Natur gibt es große Menge chiraler Substanzen. Man fasst diese Substanzen in einer Gruppe zusammen, die als „*chiraler Pool*“ bezeichnet wird. Diese Substanzen liegen oftmals als reine Enantiomere vor. Beispielsweise stellt die Natur potentiell nur L-Aminosäuren und D-Zucker her. Die Chiralität wird in den aus den Molekülen zusammengesetzten Makromolekülen fortgesetzt (z. B. Peptide und Polysaccharide).

Bei genauer Betrachtung erkennt man, was für eine wichtige Bedeutung die Chiralität für die Biologie und Physiologie hat. Der Großteil der vorkommenden Stoffe im menschlichen Körper sind chirale Verbindungen. Diese Stoffe, z. B. Proteine, bestehen ausschließlich aus L-Aminosäuren und werden entweder durch Nahrung aufgenommen oder vom Körper selbst synthetisiert. Enzyme können nur D- aber nicht L-Glucose verwerten. Diese Eigenschaft spielt besonders in der Biochemie eine wichtige Rolle. Daraus ergeben sich auch für den Aufbau von DNA und RNA Konsequenzen, da Ribose und Desoxyribose aus D-Glucose synthetisiert werden.

Bei chemischen Reaktionen in biologischen Prozessen müssen die beteiligten Moleküle einander mit hoher Unterscheidungsfähigkeit erkennen. Weil die entscheidenden Strukturen wie Enzyme chiral sind, ist eine angemessene chirale Passform deshalb unerlässlich. Durch Abweichung erfolgt eine verminderte, fehlende oder sogar entgegengesetzte Wirksamkeit.^{2c}

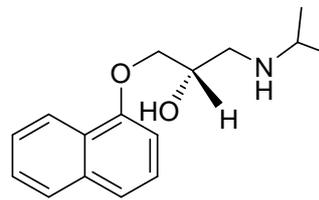
Die Chiralität ist besonders bei der Entwicklung von Arzneimitteln, die überwiegend als Stereoisomere vorkommen, von wichtiger Bedeutung. Denn die einzelnen Enantiomere können unterschiedliche Wirkungen und auch Nebenwirkungen haben. Deshalb gewinnen enantiomerenreine Wirkstoffe in der pharmazeutischen Forschung immer mehr an Bedeutung. Seit etwa zwanzig Jahren konzentriert sich die Entwicklung chiraler Arzneimittel zunehmend auf einzelne Stereoisomere.²

Eine der wichtigsten Voraussetzungen ist es, stereochemisch reine und definierte Verbindungen zu synthetisieren. Die Unterschiede in der biologischen Aktivität zahlreicher optischer Isomere sind gut dokumentiert (vgl. Abb. 3).²⁻⁴



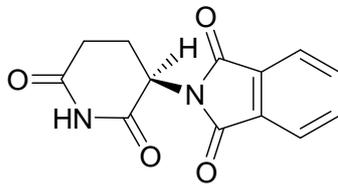
(*R*)-Propranolol

kontrazeptiv und Blutdruck-senkend^{3,4}



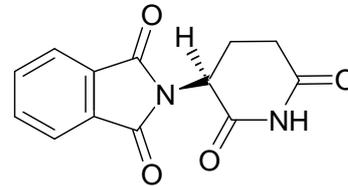
(*S*)-Propranolol

anti-arrhythmisch^{3,4}



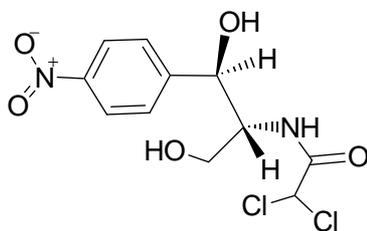
(*R*)-Thalidomid

nicht teratogen^{2,4}



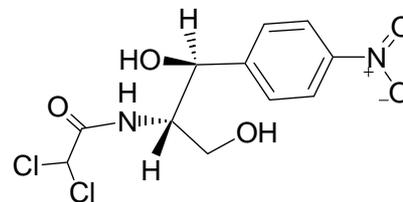
(*S*) -Thalidomid

extrem teratogen^{2,4}



(*R,R*) - Chloramphenicol

antibakteriell^{3,4}



(*S,S*) - Chloramphenicol

inaktiv^{3,4}

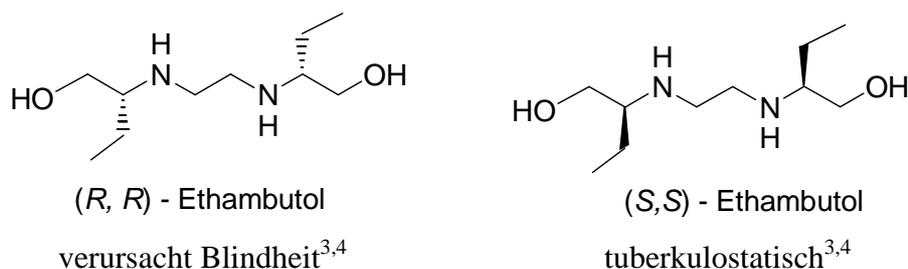


Abbildung 3. Biologische aktive Verbindungen, deren Enantiomere unterschiedliche Wirkung haben

1.2 Klassifizierung der Methoden zur Enantiomerengewinnung

Es ist heutzutage völlig klar, dass optische Isomere der pharmakologisch aktiven Verbindungen sehr unterschiedliche Eigenschaften in Bezug auf ihre physiologische Aktivität, ihren Wirkungsmechanismus, ihre Toxizität und Nebenwirkungen haben können. Deshalb wird es von Produzenten immer mehr verlangt, dass die optischen Isomere so rein herzustellen sind, dass die unerwünschten Nebenwirkungen in den Arzneimitteln festgestellt werden können.

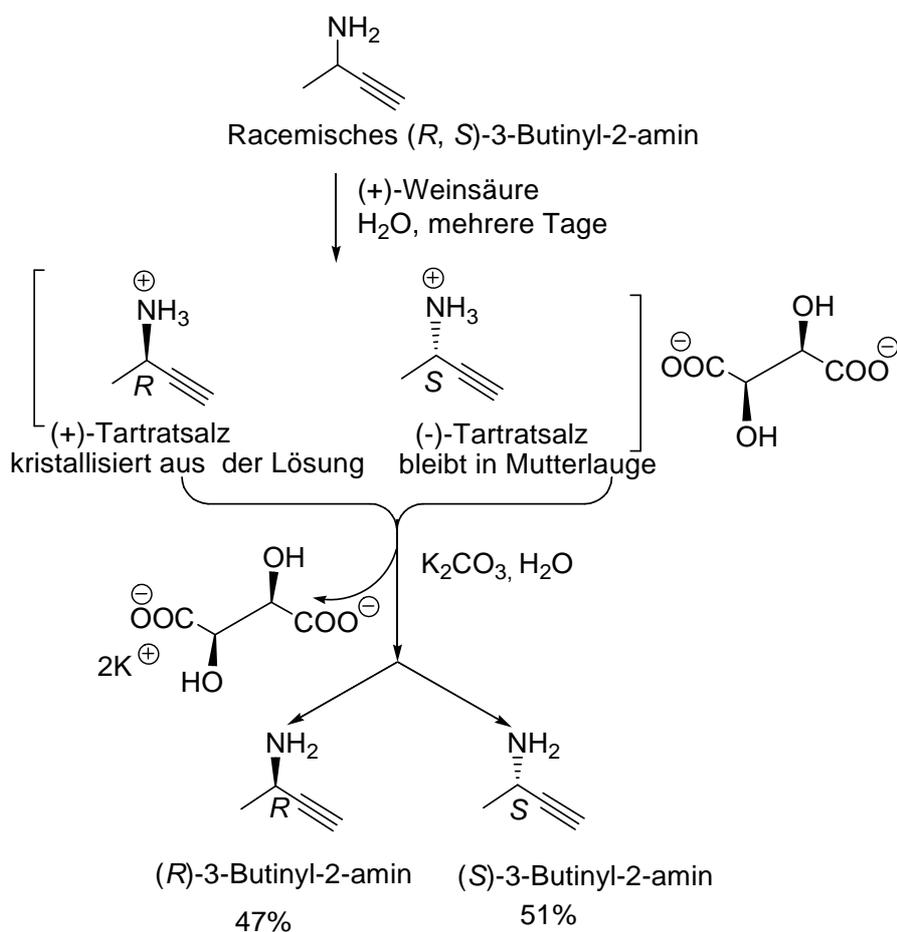
Die enantiomerenreinen Arzneistoffe können aus dem chiralen Pool der Natur gewonnen oder aus Naturstoffen isoliert werden. Eine racemische Synthese mit anschließender Trennung der Enantiomere ist eine weitere Möglichkeit, stereoisomerenreine Produkte zu gewinnen. Zusammenfassend kann man folgende Methoden zur Enantiomerengewinnung klassifizieren.⁵

1.2.1 Trennung von Enantiomeren (Racematspaltung)

a. *Mechanische Enantiomerentrennung*: Die beiden Enantiomere bilden unterschiedliche (spiegelsymmetrische) Kristalle, welche manuell ausgelesen werden können.

Dem französischen Wissenschaftler und Pionier auf dem Gebiet der Mikrobiologie, Louis Pasteur, gelang im Jahr 1848 die Racematspaltung für die Enantiomere eines Salzes der D- und L-Weinsäure. Sie unterschieden sich für ihn lediglich darin, dass ihre Kristalle spiegelbildlich aufgebaut waren. Nach sorgfältiger Kristallisation konnte er die verschiedenen Kristalle manuell trennen und er leitete damit die Erforschung der Enantiomere ein. Auch bei der Zusammenführung von optischer Aktivität einer Substanz und der absoluten Konfiguration der Moleküle durch Bijvoet spielte Weinsäure eine wichtige Rolle.⁶

b. *Racematspaltung nach Überführen in Diastereomere*: Durch Salzbildung mit einer chiralen Säure oder Base entstehen Diastereomere, welche aufgrund ihrer unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften getrennt werden können. Anschließend wird die Säure oder Base freigesetzt. Es lässt sich durch folgendes Schema 1 eine fraktionierte Kristallisation verdeutlichen.⁷



Schema 1. Racematspaltung von rac-3-Butinyl-2-amin mit (+)-Weinsäure

In diesem Beispiel lässt sich durch eine Behandlung mit (+)-Weinsäure gezielt ein Diastereomer als

Salz ((+)-Tartratsalz) (Schema 1) auskristallisieren und das andere (-)-Tartratsalz (Schema 1) verbleibt in der Mutterlauge. Nach Filtration und Behandlung mit einer K₂CO₃-Lösung erfolgt eine optimale Trennung der Diastereomere. Die als enantiomerenreine Komponente eingesetzte (+)-Weinsäure wird nach der Filtration von den beiden abgespalteten Enantiomeren abgetrennt. Man erhält dann zwei enantiomerenreine Verbindungen.

Kovalente Derivatisierung mit chiralen Reagenzien führt auch zu Diastereoisomeren. Die entstandene Verbindungen werden ebenfalls aufgrund der unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften voneinander getrennt. Danach wird das Derivat abgespalten. Bei der Komplexbildung mit chiralen Partnern entstehen je nach Enantiomer unterschiedliche stabile Komplexe. Die Trennung erfolgt chromatographisch durch GC, HPLC oder DC, wobei der chirale Komplexbildungspartner die stationäre Phase bildet.

c. *Biochemische Racemattrennung*: Da viele Enzyme Substrate enantioselektiv umsetzen, werden Mikroorganismen eingesetzt, welche das eine Enantiomer zersetzen; das erwünschte Enantiomer bleibt dann erhalten.

d. *Kinetische Enantiomerentrennung*: Enantiomere reagieren mit chiralen Reaktionspartnern mit unterschiedlicher Reaktionsgeschwindigkeit. Die Reaktion wird abgebrochen, wenn das eine Enantiomer umgesetzt ist.

1.2.2 Synthese enantiomerenreiner Verbindungen

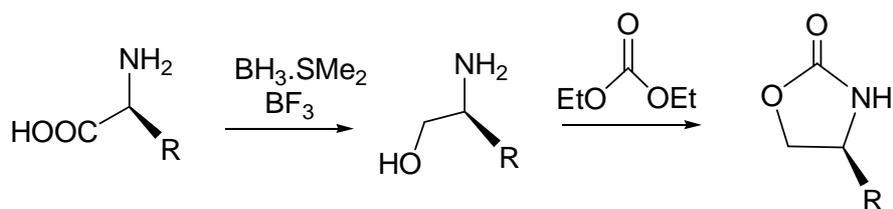
Enantiomerenreine Verbindungen kann man auch durch synthetische Methoden erhalten, hierbei wird ein achirales oder prochirales Molekül durch eine chemische Reaktion in ein chirales Molekül überführt. Es werden ungleiche Mengen von beiden Enantiomeren oder Diastereomeren produziert. Bei der asymmetrischen Synthese sollte man diese unter dem Aspekt der eingesetzten Menge betrachten. Bei der Umsetzung von achiralen Ausgangsprodukten mit chiralen Reagenzien und Auxiliaren werden gleiche molare Mengen der Ausgangsprodukte verwendet. Der Vorteil dieser Vorgehensweise liegt im großen Anwendungsbereich und der Flexibilität der Substrate und Produkte. Das asymmetrische synthetische Verfahren lässt sich durch Folgendes verdeutlichen:

1.2.2.1 Synthese durch chirale Substrate

a. *Synthese mit chiralen Auxiliaren* (reagenzkontrolliert):⁶ Durch die Anwendung eines chiralen Auxiliars kann der Verlauf einer nicht stereoselektiven Reaktion so gesteuert werden, dass nach Abspaltung des Auxiliars dennoch bevorzugt ein Enantiomer erhalten wird. Ein chirales Auxiliar wird an die Substanz kovalent gebunden und bildet eine chirale Zwischenstufe. Diese

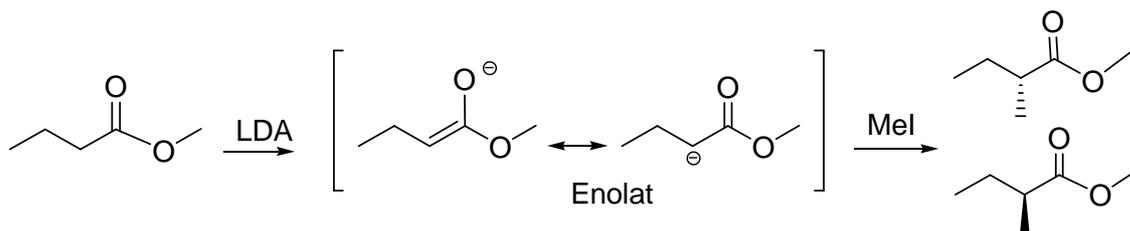
Zwischenstufe reagiert mit einem weiteren Partner, wobei das Auxiliar die Diastereoselektivität der Reaktion bedingt und anschließend abgespalten wird. Es ist auch möglich, ein chirales Reagenz mit einem achiralen Substrat zu einem chiralen Produkt reagieren zu lassen.

Eines der bekanntesten Beispiele eines chiralen Auxiliars ist das Evans-Auxiliar (ein chirales Oxazolidinon).^{6d} Evans-Auxiliare leiten sich von den entsprechenden Aminosäuren (Schema 2) ab. Diese werden zuerst zum Aminoalkohol reduziert und anschließend zum Oxazolidinon kondensiert.



Schema 2. Darstellung von Evans-Auxiliaren.

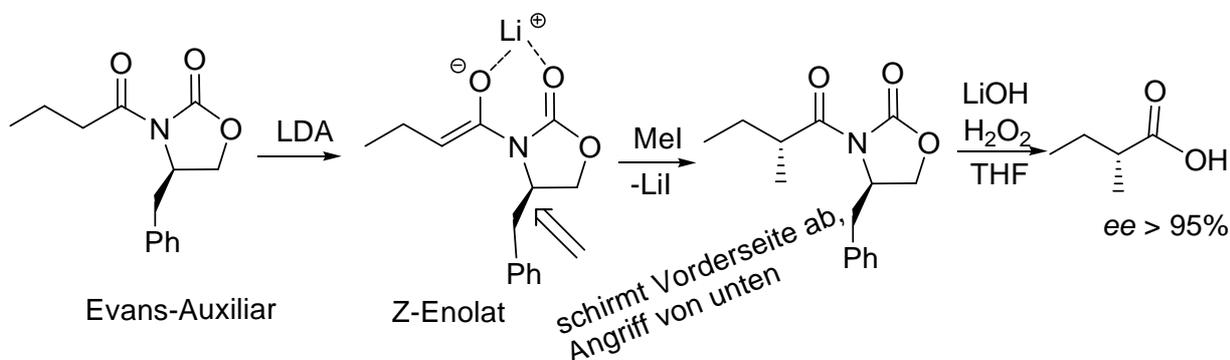
Ohne die Anwendung eines Auxiliars erfolgt der Angriff eines Elektrophils, beispielsweise Methyljodid, auf ein Enolat unselektiv von beiden Seiten der Doppelbindung, wodurch beide Enantiomere im gleichen Verhältnis (racemisch) gebildet werden (Schema 3). Durch die stärkere Base LDA wird Edukt deprotoniert, dabei bildet sich das Enolat. Ein weiterer nucleophiler Angriff von Enolat an Methyljodid führt dazu, dass ohne räumliche Hinderung am Enolat durch ein chirales Auxiliar, Nucleophil von beiden Seiten substituieren kann. Es bildet sich deswegen ein racemisches Produkt.



Schema 3. Ohne die Anwendung eines Auxiliars bei der Methylierung

Verwendet man jedoch statt des Methylesters das Evans-Auxiliar (Schema 4), das über eine Amid-Bindung an das Molekül gebunden ist, bildet sich mithilfe der stärkeren Base LDA ein chirales Enolat Anordnung, sodass der Angriff von der sterisch weniger gehinderten Seite des Moleküls erfolgt. Durch das Stereozentrum im Auxiliar erfolgt die Reaktion jetzt diastereoselektiv. Die Vorderseite des Z-Enolats wird durch den Substituenten des Evans-

Auxiliars abgeschirmt, sodass der Angriff von Methyljodid jedoch nur von der Unterseite des Enolates wahrscheinlich ist, So kann ein optisch hochreines Produkt erhalten werden. Nach der Abspaltung des Auxiliars erhält man das gewünschte enantiomere Produkt ($ee > 95\%$). Die sterische Information ist hier aber vom Evans-Auxiliar zu Produkt übertragen worden.

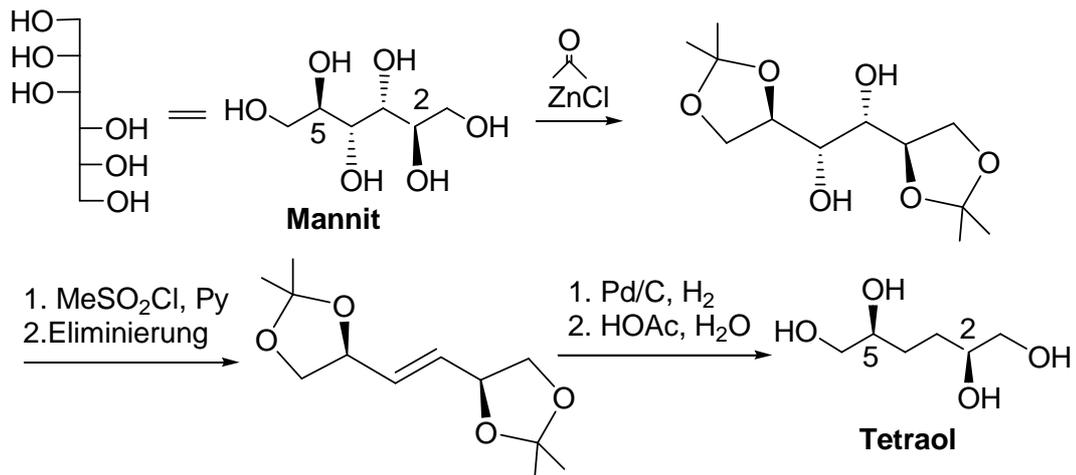


Schema 4. Anwendung des Evans-Auxiliars bei der Methylierung von Enolaten

b. *Bausteinsynthese* (Substratkontrolliert): Hier geht die Synthese von nachwachsenden chiralen Naturstoffen aus, eine Vielzahl von preiswerten optisch aktiven Ausgangsverbindungen wird von der Natur in großen Mengen angeboten. Diese Startmaterialien werden unter Erhaltung der Stereochemie modifiziert.^{7,8}

Verbindungen direkt aus dem chiralen Pool sind sehr preiswerte Bausteine, sie können gut stöchiometrisch eingesetzt werden und eine Racemisierung ausschließen. So lassen sich Chiralitätszentren in bestehende Verbindungen einführen, oder die chiralen Bausteine können zu Reagenzien zweiter Klasse modifiziert werden.

Beispielsweise kann Zuckeralkohol Mannit als Baustein für die Synthese eines Tetraols dienen (Schema 5). Nachdem Mannit in das Diacetonid überführt worden ist, werden die beiden ungeschützten Alkoholfunktionen zuerst in das Mesylat umgewandelt, welches dann eine Eliminierung eingeht, wobei sich eine Doppelbindung im Diacetonid bildet. Nach Hydrierung der Doppelbindung und anschließender Entschützung der beiden Acetale entsteht das Tetraol. Die Chiralitätszentren von C₂ und C₅ bleiben also in ihrer Konfiguration erhalten, weil sie vorher durch Ketalisierung geschützt wurden.



Schema 5. Beispiel zur Bausteinsynthese mit dem Naturstoff-Mannit.⁹

1.2.2.2 Katalytische Verfahren

a. *Synthetische Katalysatoren:* In der industriellen Synthese werden zunehmend Metallkatalysatoren mit chiralen Liganden eingesetzt. Die chirale Information wird aus den enantiomerenreinen Liganden bezogen. Eine im großen technischen Maßstab genutzte Reaktion ist der MONSANTO-Prozess für die L-DOPA-Herstellung. Dabei wird bei einem katalytischen Zwischenschritt ein asymmetrischer Rhodiumkatalysator eingesetzt, um ein chirales Zwischenprodukt zu gewinnen.

b. *Enzyme:* Enzyme setzen mit hoher Selektivität nur ein Enantiomer um. Ihr Nachteil liegt vor allem in den eingeschränkten Anwendungsmöglichkeiten, denn sie reagieren nur mit dem komplementären Substrat und unter annähernd physiologischen Reaktionsbedingungen. Enzyme spielen eine tragende Rolle im Stoffwechsel aller lebenden Organismen und sind spezifisch für bestimmte Enantiomere, da das aktive Zentrum eines Enzyms vielfach das eine Enantiomer leichter aufnehmen kann als das andere (das so genannte Schlüssel-Schloss-Prinzip, Substratspezifität). Daher sind viele natürlich vorkommende chirale Stoffe keine Racemate. Die Biosynthese führt überwiegend oder ausschließlich zu einem Enantiomer. Beispielsweise sind fast alle Aminosäuren in Lebewesen mit L-Konfiguration.

Um großen Menge eines chiralen Produktes zu erhalten, muss man Enzyme oder chirale Übergangsmetallkatalysatoren einsetzen. Der Nachteil ist der hohe Preis einiger Katalysatoren oder Enzyme und ihrer Cofaktoren und die Toxizität einiger Übergangsmetalle.

1.3 Asymmetrische Synthese

1.3.1 Asymmetrische Synthese mithilfe des *Chiral Pools*

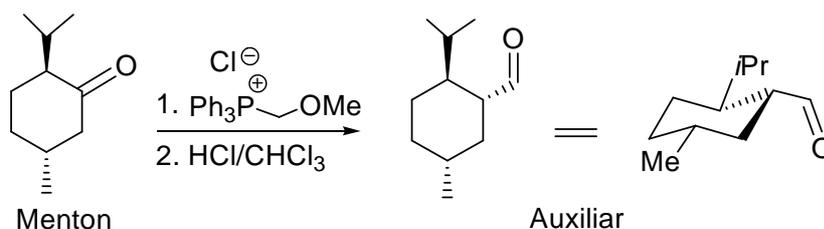
Durch die Racematspaltung eines Salzes der *Para*-Weinsäure entdeckte und legte Pasteur die Grundlagen der Stereochemie.⁶ Bei der asymmetrischen Synthese wird ein achirales- oder prochirales Molekül durch eine chemische Reaktion in ein chirales Molekül überführt. Die beiden Enantiomere oder Diastereomere entstehen in ungleichen Mengen. Als Maß für den Erfolg der asymmetrischen Synthese wird der Enantiomeren- bzw. Diastereomereüberschuß angegeben.¹⁰ *R* und *S* beziehen sich auf den prozentualen Anteil der jeweiligen Stereoisomere.

$$ee (\%) = |(R-S)/(R+S)| * 100$$

Die asymmetrische Synthese, ausgehend von enantiomerenreinen Naturstoffen (z.B. Aminosäuren, Kohlenhydraten, Alkaloiden usw.) aus dem „*Chiral Pool*“, die Herstellung durch gezielte Synthese oder über enzymatische Prozesse ist eine klassische Methode.

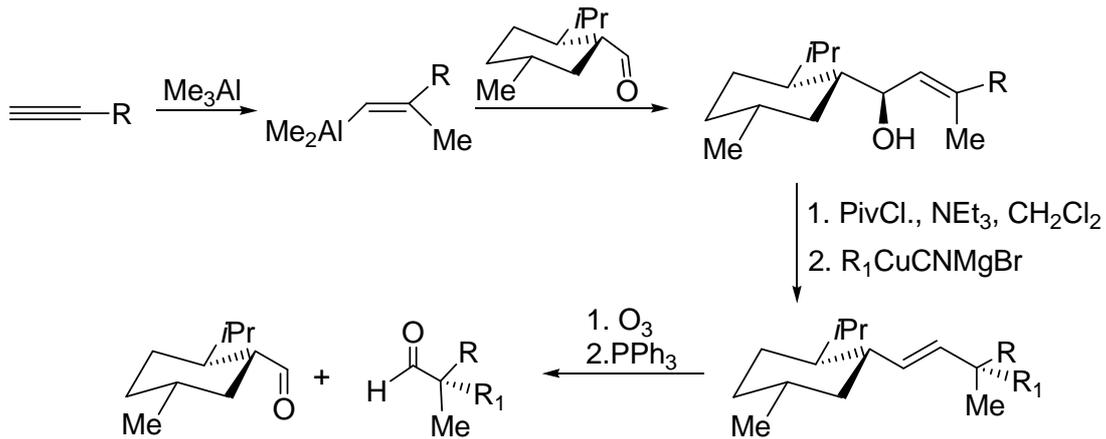
Bei einer Anwendung von Menthon als Auxiliar hat Spino ein quartäres Stereozentrum durch S_N2^1 -Reaktion aufgebaut (Schema 6).¹⁰

Nach der Modifizierung von Menton (Schema 6) mittels einer Wittig-Reaktion lässt es sich als chirales Auxiliar einsetzen.



Schema 6. Synthese des chiralen Auxiliars aus Menton

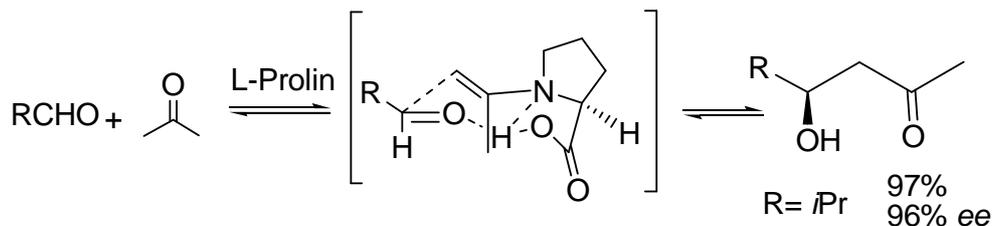
Aluminiumhaltiges Alken wird aus ein Alkin durch eine Carboaluminierung durchgeführt. Diese metallorganische Spezies wird durch vorher dargestelltes chirales Auxiliar (Schema 7) diastereoselektiv zum Alkohol umgesetzt.



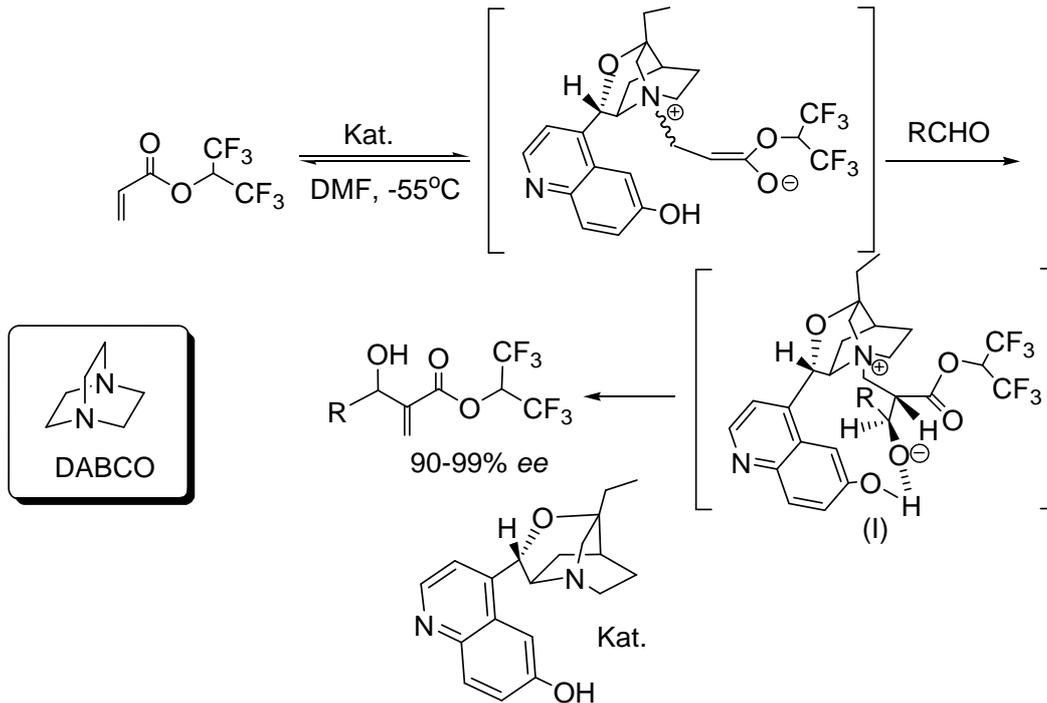
Schema 7. Aufbau eines quartären Stereozentrums mittels $\text{S}_{\text{N}}2^1$ -reaktion nach Spino durch ein chirales Auxiliar¹⁰

Hier wird durch Verwendung des chiralen Auxiliars die Diastereoselektivität gesichert. Die Hydroxyl-Gruppe kann nach Umsetzung mit PivCl und mit einem Cuprat (Schema 7) in einer $\text{S}_{\text{N}}2^1$ Reaktion umgesetzt werden. Das gebildete Verbindung enthält nun das quartäre Stereozentrum. Durch die sterische Anordnung des Auxiliars wird der Angriff so ermöglicht, dass sich das Nucleophil nur in *anti*-Position zur Hydroxyl-Gruppe annähern kann. Das chirale Auxiliar wird durch Ozonolyse wieder reagiert und das gewünschte Produkt enantioselektiv erhalten.

Das in der Natur vorkommende L-Prolin hat sich beispielsweise als effizienter Katalysator für die Aldol-Reaktion und verwandte Reaktionen wie Mannich- oder Michael-Reaktionen bewährt (Schema 8). Es wird postuliert, dass hierbei als zentrales Intermediat ein Enamin gebildet wird, welches aufgrund einer dirigierenden Wasserstoffbrückenbildung seitenselektiv nucleophil angreifen kann.¹¹



Schema 8. Intermolekulare asymmetrische Aldol-Reaktion mit L-Prolin als Katalysator



Schema 9. Die durch das China-Alkaloid-Derivat katalysierte asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktionen

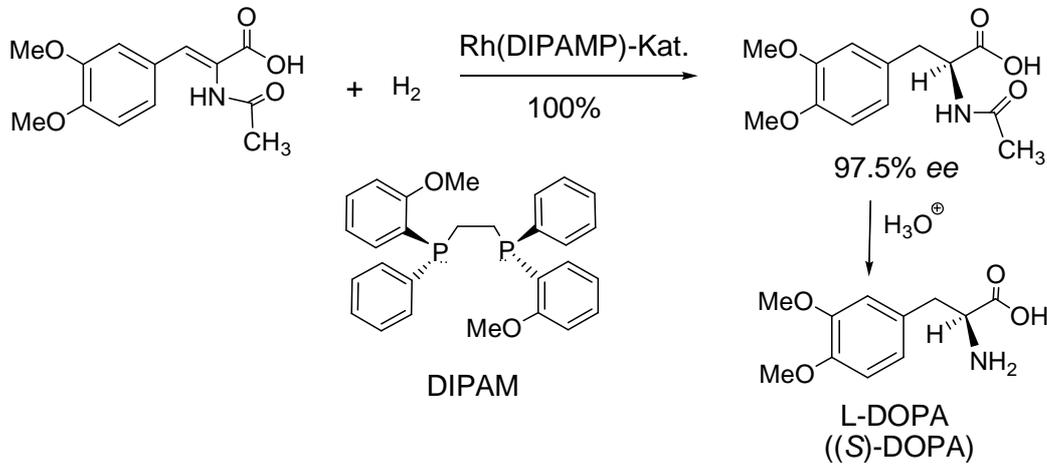
1.3.2 Asymmetrische Katalysatoren

Bis vor relativ kurzer Zeit beschränkten sich die chiralen Verbindungen hauptsächlich auf in der Natur vorkommende Strukturen. Heute wird diese große Vielfalt nicht nur durch natürliche Startmaterialien ergänzt, sondern auch mithilfe der asymmetrischen Synthese durch chirale Katalysatoren.

Die asymmetrischen Katalysatoren spielen eine wichtige Rolle bei der asymmetrischen Synthese. Der Zusatz von Katalysatoren ist auf kleine Mengen beschränkt, aber mit deren Mithilfe können stereogene Zentren oder Elemente in nicht-racemischer Form erzeugt werden. Die Entwicklung der homogenen enantioselektiven metallorganischen Katalysatoren hat einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der enantioselektiven organokatalytischen Reaktionen.

Im Jahr 1986 wurde ein chirales rhodiumhaltiges Molekül, das asymmetrische Hydrierungen katalysieren kann, vom US-Chemiker William S. Knowles entdeckt. Für die weitere Verwendung hat er rasch eine industrielle Synthese der Aminosäure L-DOPA (Schema 10), die

sich für die Behandlung der Parkinson-Krankheit als nützlich erwiesen hat, entwickelt. Es war die erste industrielle katalytische asymmetrische Synthese.¹⁶



Schema 10. Erste industriell verwendete katalytische asymmetrische Synthese der Aminosäure L-DOPA

Ryoji Noyori erkannte den Bedarf an selektiveren Katalysatoren mit einem breiteren Anwendungsbereich. Unter anderem entwickelte er den Katalysator Ru-BINAP, der zur Synthese von (*R*)-1,2-Propandiol eingesetzt wird. Einen Ausgangsstoff für die Herstellung des Antibiotikums Levofloxacin. Noyoris Katalysatoren finden große Anwendung in der Synthese von Feinchemikalien, pharmazeutischen Produkten und hoch entwickelten Materialien.¹⁶

Ryoji Noyori verbesserte die Systeme von Knowles und entwickelte an der Universität Nagoya Katalysatoren, mit denen an viele verschiedene Moleküle zwei Wasserstoffatome spezifisch in einer bestimmten räumliche Anordnung angelagert werden können. Seine Ruthenium-Reaktionsbeschleuniger werden heute in der Synthese von vielen Substanzen, beispielsweise von Antibiotika, verwendet (Schema 11).¹⁷

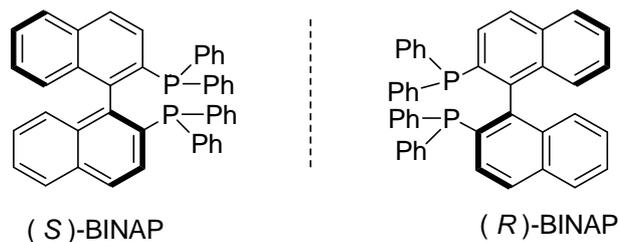
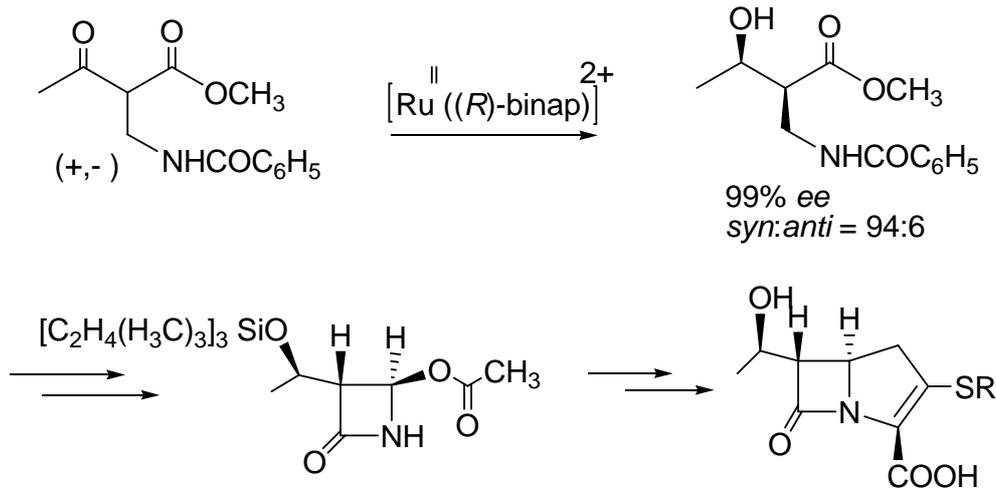
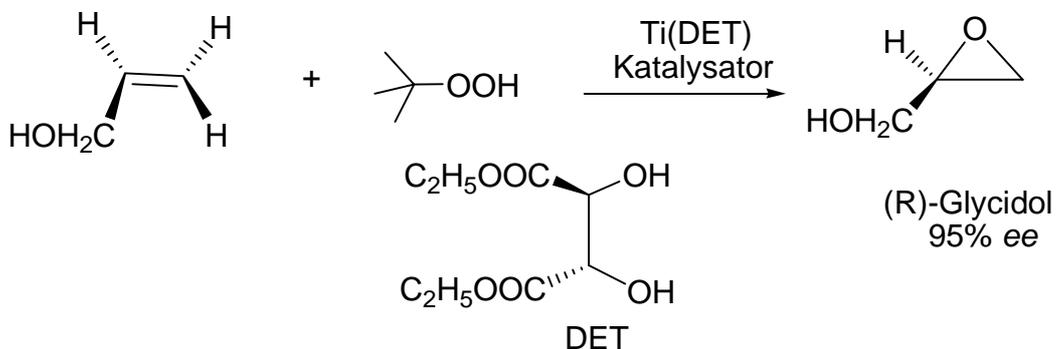


Abbildung 5. Die Struktur von (*S*)-; (*R*)-BINAP



Schema 11. Stereoslektive Synthese von Carbapenem-Antibiotika mit einem Ru-BINAP-Komplex

K. Barry Sharpless hat zu den Fortschritten der katalytischen Hydrierung der chiralen Synthese eine weitere Reaktionsart hinzugefügt. Ihm ist es als Erstem gelungen, Moleküle asymmetrisch zu oxidieren. Außerdem machte er viele wichtige Entdeckungen, darunter die katalytische asymmetrische Epoxidierung (Schema 12) durch einen chiralen, titanhaltigen Komplex. Epoxide sind wichtige Zwischenprodukte für eine ganze Synthesereihe, sowie die Herstellung von Blutdruck senkenden Wirkstoffen. Nach seiner Methode werden auch Herzmedikamente, so genannte Beta-Blocker hergestellt.¹⁸



Schema 12. Epoxidierung durch Sharpless-Katalysator

Sind aber Metalle wirklich für diese katalytischen Prozesse unerlässlich? Oder können einige ihrer Funktionen von einem Kohlenstoffsystem übernommen werden? Im Unterschied zu den meisten Synthesemethoden besteht in der Natur eine feine Balance zwischen metallfreien und metallvermittelten Prozessen. Metalle haben erhebliche Vorteile gegenüber organischen Substanzen wie eine höhere molekulare und strukturelle Derivation und sehr verschiedene Reaktivitäten, die leicht durch unterschiedliche Liganden kontrolliert werden können. Neben den beachtlichen Vorteilen haben Metallderivate aber auch Nachteile wie einen hohen Preis und Toxizität, Umweltverschmutzung, komplizierte Abfallbeseitigung und Produktverunreinigung.^{19,20}

2 Asymmetrische Organokatalysatoren

2.1 Allgemeinfunktionen der asymmetrischen Organokatalysatoren.

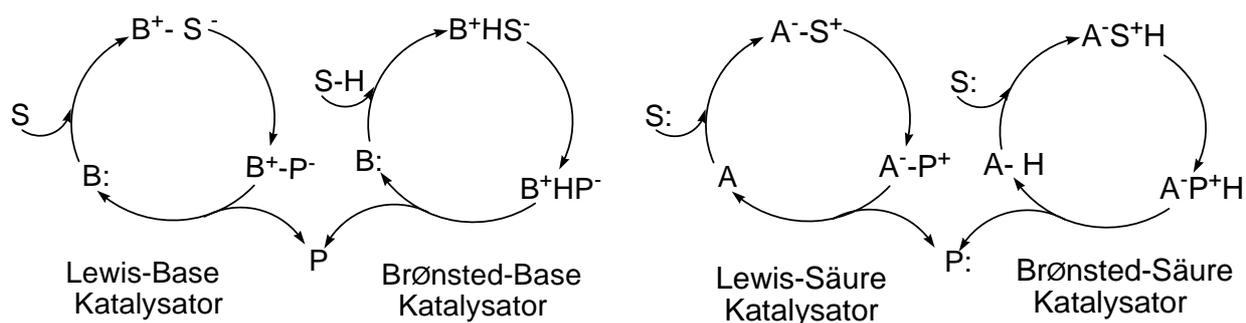
Die letzten Jahre waren geprägt von spektakulären Entwicklungen neuer katalytischer Methoden unter Einsatz metallfreien organischen kleinen Verbindungen, die hauptsächlich aus den Elementen Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Schwefel und Phosphor aufgebaut sind. Der Vorteil der Organokatalyse gegenüber metallkatalysierten Verfahren besteht darin, dass die verwendeten Katalysatoren meist einfach, preiswert, unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit, in den meisten Lösungsmitteln löslich und leicht von der Reaktionsmischung abzutrennen sind.²¹⁻²² Außerdem werden die Produkte nicht durch Spuren von Metallionen verunreinigt, was bei der Synthese von pharmazeutischen Präparaten von Interesse sein kann. Die Katalysatoren sind einfache niedermolekulare organische Verbindungen und leichter als metallorganische oder bioorganische Analoga an einer festen Phase zu verankern und können somit wieder verwendet werden. Sie sind viel versprechende Reagenzien für das Hochdurchsatzscreening und industrielle Prozesse. In vielen Fällen verhelfen diese zu extrem hohen Enantioselektivitäten. Die Entwicklung organokatalytischer Verfahren ist ein aktuelles Forschungsgebiet der organischen Synthese und besitzt nicht nur akademisches, sondern auch großes industrielles Interesse.^{21,22}

Die rein organischen Katalysatoren unterscheiden sich grundlegend sowohl von metallorganischen als auch von bioorganischen Katalysatoren hinsichtlich ihrer Reaktivitäten und ihrer Anwendungsgebiete. Sie stellen ein neuartiges Konzept dar und eröffnen neue Perspektiven für die Synthese.

Die meisten Organokatalysatoren lassen sich nach ihrer Funktionalität so klassifizieren:

- a. Lewis-Base (B:)
- b. Lewis-Säure (A)
- c. Brønsted-Base (B:)
- d. Brønsted-Säure (A-H)

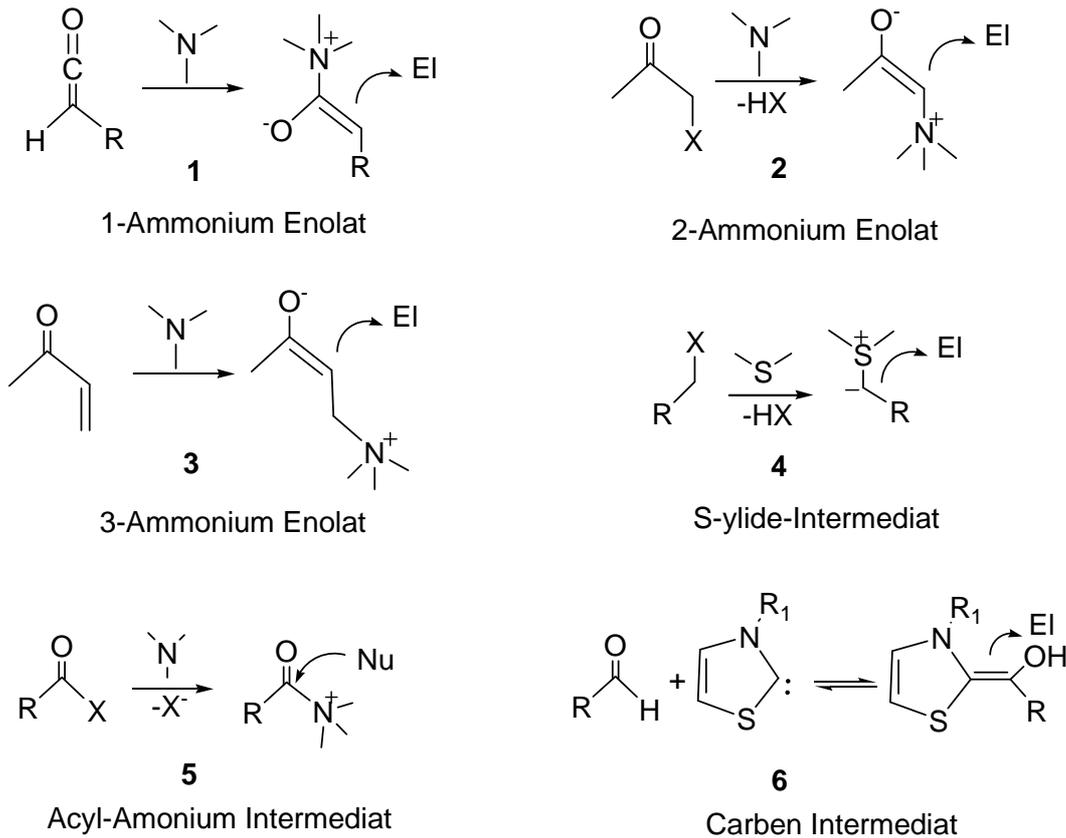
Den katalytischen Zyklus kann man durch folgendes Schema 13 verdeutlichen (S: Substanz, P: Produkt):²²



Schema 13. Organokatalytischer Zyklus

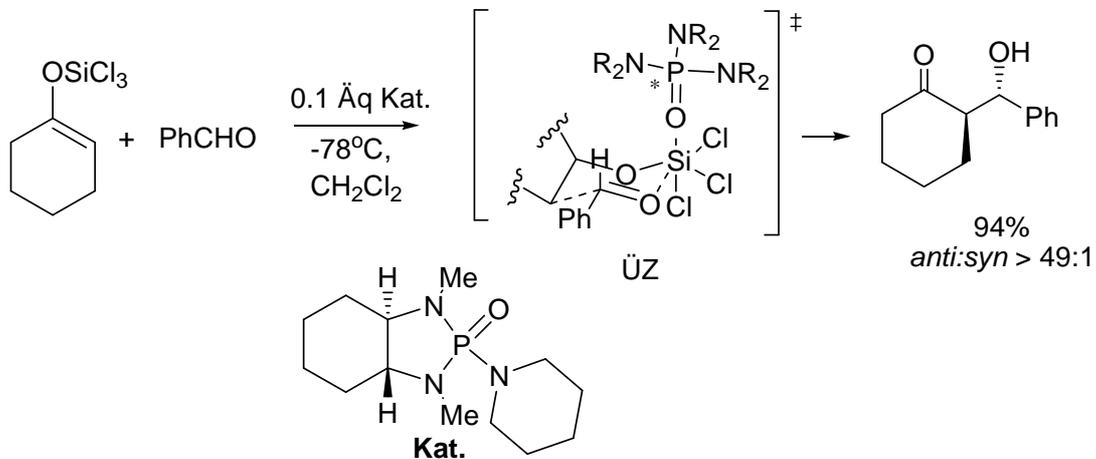
Eine Lewis-Base (B:) als Katalysator initiiert den katalytischen Zyklus (Schema 13) durch seine nucleophile Eigenschaft gegenüber der Substanz (S), wobei sich ein Komplex zwischen Katalysator und Substanz sowie Katalysator und Produkt als Übergangszustand bilden kann, nach der Aufarbeitung wird der Katalysator regeneriert.²³

Als Lewis-Base funktionierende asymmetrische Organokatalysatoren sind meistens N-, C-, O-, P-, und S- haltige chirale Substanzen, in denen freie Elektronpaare vorliegen, bei dem katalytischen Prozess können die Substanzen entweder als nucleophile (1-4, 6, Schema 14) oder elektrophile (5, Schema 14) Zwischenprodukte gebildet werden, weitere elektronische Angriffe an einer anderen Substanz werden elektrophil oder nucleophil stattfinden. Typische reaktive Intermediate sind Iminiumion; Enamin; Acylammoniumion usw. als Reaktion bestimmende Katalysatoren.²³ sie werden in Schema 14 zusammen dargestellt, eine absolute Intermediatform ist abhängig von der bei der Reaktion vorkommenden Substanz (als Elektrophil).



Schema 14. Die durch Lewis-Base-Katalysatoren gebildeten reaktiven Intermediate

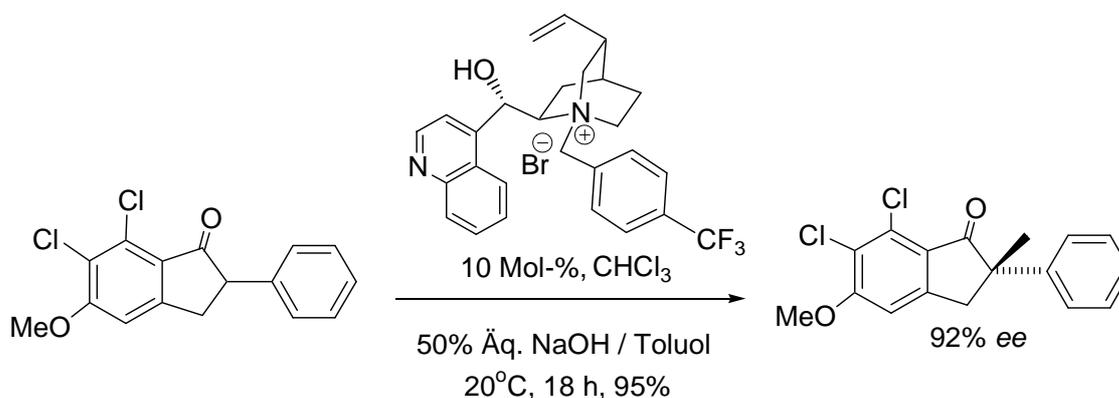
Sauerstoff- und Phosphor-Atome können direkt durch ihre Nucleophil mit der Substanz einen Übergangszustand bilden. Beispielsweise Phosphoramide stellen als Lewis-Basen einen konzeptionell neuen Ansatz bei der katalytischen Aldol Reaktion zwischen Aldehyden und aktivierten Ketonen dar (Schema 15).



Schema 15. Durch ein chirales Phosphoramidat katalysierte asymmetrische Aldol-Reaktion²⁴

Der Übergangszustand (ÜZ. Schema 15) zeigt, dass die Koordination außer in einem sechsgliedrigen Ring zwischen aktiviertem Keton und Benzaldehyd auch in einer elektrostatischen Wechselwirkung zwischen dem elektronärmeren Siliziumatom und Sauerstoff im Phosphoramid (Kat. Schema 15) stattfindet, sodass sich die Reaktion nach einer guten sterischen Richtung orientieren kann.

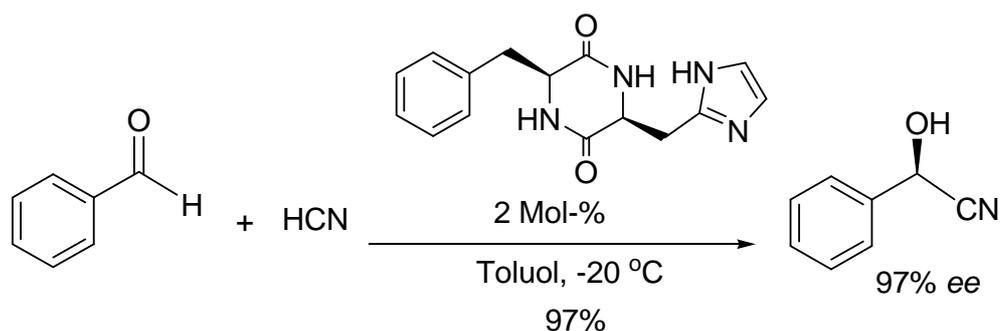
Lewis-Säuren (A) (Schema 13) als Katalysatoren können eine nucleophile Substanz (S:) aktivieren, der katalytische Zyklus verläuft ähnlich wie bei der Lewis-Base. Organische Lewis-Säuren dienen als wichtige Phasen-Transfer Katalysatoren. Die Merck Gruppe entwickelte einen ersten Katalysator, ein N-Substituiertes Cinchoninium Salz (Schema 16) für die asymmetrische α -Methylierung von Indanon in 95% Ausbeute und 92% *ee*.²⁵



Schema 16. Lewis-Säure als Phase-Transfer Katalysator

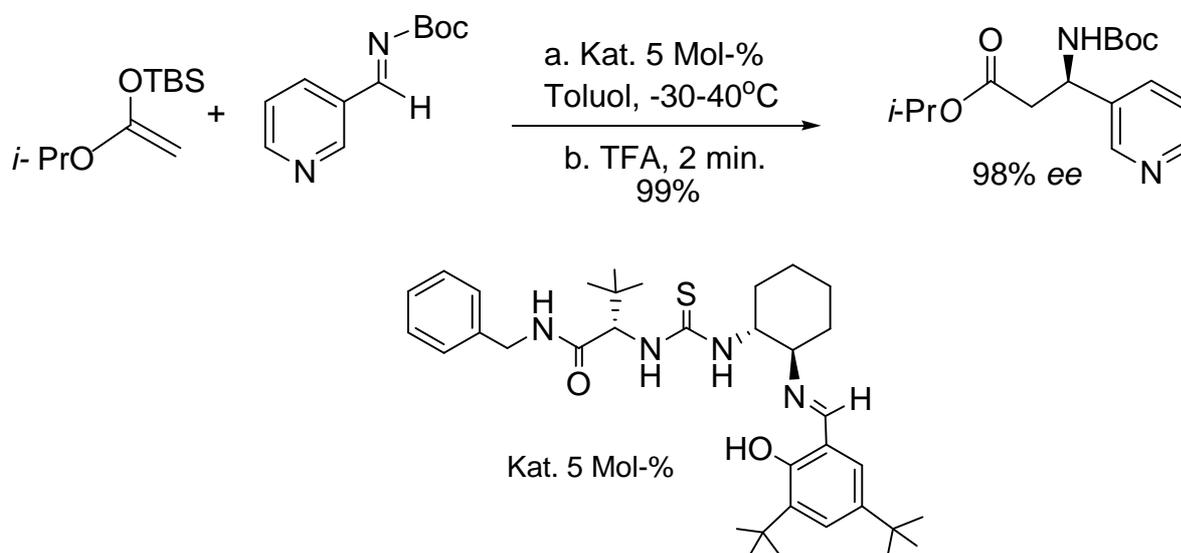
Brønsted-Basen (B:) (Schema 13) und Brønsted Säuren (A-H) (Schema 13) initiieren den katalytischen Zyklus durch Deprotonierung- bzw. Protonierungsprozesse.

Typische chirale organische Brønsted-Basen (B:) katalysieren Hydrocyanierungen und die Strecker-Reaktion. Inoue und Mitarbeiter entwickelten die Addition von HCN an Aldehyd mithilfe von Cyclopeptiden (Schema 17).²⁶



Schema 17. Beispiel für Brønsted-Basen (B:) als Katalysator

Thioharnstoff- und harnstoffhaltige chirale organische Moleküle wirken als Donatoren der Wasserstoffbrückenbindungen, also gehören sie zu Brønsted-Säure (A-H)-Katalysatoren. Jacobsen und Mitarbeiter entwickelten solche Katalysatoren für Stecke,²⁷ Mannich (Schema 18),²⁸ Hydrophosphonilierungs-²⁹ und Pictet-Spengler-Reaktion³⁰ von Iminen.



Schema 18. Beispiel einer Mannich-Reaktion durch einen Brønsted-Säure (A-H)-Katalysator

2.2 Asymmetrische bifunktionelle Organokatalysatoren

Seit Mitte der neunziger Jahre wurde eine neue katalytische alternative Vorgehensweise für Organokatalysatoren entwickelt, bei der parallel das Elektrophil und das Nucleophil vom Katalysator aktiviert werden können. So entsteht eine doppelte Aktivierung.³¹

Beispielsweise wurden Katalysatoren hergestellt, die ein Zentrum mit einer Lewis-Säure als funktioneller Gruppe für die Koordination elektrophiler Substrate und ein anderes Zentrum für die Aktivierung elektrophiler Reagenzien enthalten. Die Reaktionspartner werden durch den Katalysator zusammen und räumlich günstig miteinander fixiert. Die beiden Effekte wirken so gut zusammen, dass die Reaktion ähnlich wie bei Enzymen erleichtert wird. Das Prinzip der doppelten Aktivierung lässt sich umfangreich beschreiben.³²

Alle grundlegenden Informationen zu diesem Thema lassen sich im Folgenden zusammenfassen.³⁰

1. Ein bifunktioneller Katalysator mit unterschiedlichen aktiven Einheiten wirkt gemeinsam in einem Molekül.
2. Zwei getrennte Katalysatoren lassen sich erfolgreich zu einem katalytischen System kombinieren, bzw. Co-Katalysator.
3. Die Aktivierung der Elektrophile (oder Nucleophile) entsteht durch einen Katalysator, daraus entwickelt sich ein reaktiver Übergangszustand, der wiederum Nucleophile (bzw. Elektrophile) aktivieren kann. Diese Strategie wurde mehrfach in der metallorganischen asymmetrischen Katalyse der asymmetrischen Synthese verwendet.

Einen rein organobifunktionellen asymmetrischen Organokatalysator zu synthetisieren sollte nicht ausgeschlossen werden.

3 Ziel und Planung der Arbeit

1) Die asymmetrische Robinson-Anellierung, die durch die Aminosäure L-Prolin katalysiert wird, wurde von zwei Forschungsgruppen (Hajos, Parrish und Sauer, Wiechert) unabhängig voneinander entdeckt. Das riesige Potential der enantioselektiven Prolin-Katalyse ist dabei erst im Jahr 2000 erfasst und intensiv erforscht worden. Neue asymmetrische Aldol-, Mannich- und Michael-Reaktionen sowie Alkylierungs- und Aminierungsreaktionen wurden entdeckt und realisiert.

Die Verwendung kurzer Peptide in der organischen Katalyse zeigt ein großes Potential. Die strukturelle Vielfalt, die selbst Peptide mit Dipeptid-Sequenzen ermöglicht, macht diese Klasse von Molekülen vielversprechend für die Entwicklung neuer effektiver chiraler Organokatalysatoren. Wir haben uns daher sowohl mit der Synthese, als auch mit der Verwendung von linearen und zyklischen Dipeptiden für asymmetrische C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen Aldol-, Michael-, Baylis-Hillman- und Allylierungsreaktionen beschäftigt.

2) Chirale organische Katalysatoren, welche sowohl saure als auch basische bzw. nukleophile funktionelle Gruppen besitzen, gewinnen heute im Bereich der asymmetrischen Synthese zunehmend an Bedeutung.

Eines der Ziele dieser Doktorarbeit war die gezielte Planung, Darstellung und Bewertung neuer und effektiver katalytischer Systeme für die asymmetrische Synthese, die bifunktionelle Strukturen aufweisen.

Weitere Interessensschwerpunkte waren die Optimierung der katalytischen Prozesse und die Erweiterung der entwickelten Methode auf weitere organische Reaktionen.

3) Durch Zugabe von chiralen Katalysatoren kann einerseits die Reaktion beschleunigt werden, andererseits können Produkte enantioselektiv gebildet werden.

Ohne Zugabe von chiralen Katalysatoren kann eine Reaktion auch von den eigenproduzierten Produkten katalysiert werden. Unser Interesse liegt insbesondere darin, die asymmetrische organische Autokatalyse bei den Aldol- und Mannich-Reaktionen zu untersuchen.

4) Ein bedeutsames Ziel in der organischen Chemie ist die Entwicklung neuer Typen pharmakologisch wirksamer Substanzen. Eine der neuesten Methoden, dieses Ziel zu erreichen, ist die Entwicklung von Hybriden, gebildet aus verschiedenen Naturstoffen. Da dieser Ansatz

ziemlich neu ist, sind nur einige wenige Beispiele in der Literatur bekannt, hauptsächlich für die Entwicklung von neuen Antitumor-Agenzien und Antibiotika.³³

Des Weiteren ist die Therapie der Malaria eine der großen Herausforderungen der modernen Medizin. Ein möglicher und vielversprechender Ansatz hierzu ist die Entwicklung von hochwirksamen Hybridmolekülen auf Basis von bekannten Naturstoffanaloga.

Artesunate (semisynthetisches Derivat des Artemisins), eines Medikaments, die bereits gegen Malaria angewandt werden, zeigen darüber hinaus auch zytotoxische Aktivität in Krebszellen.

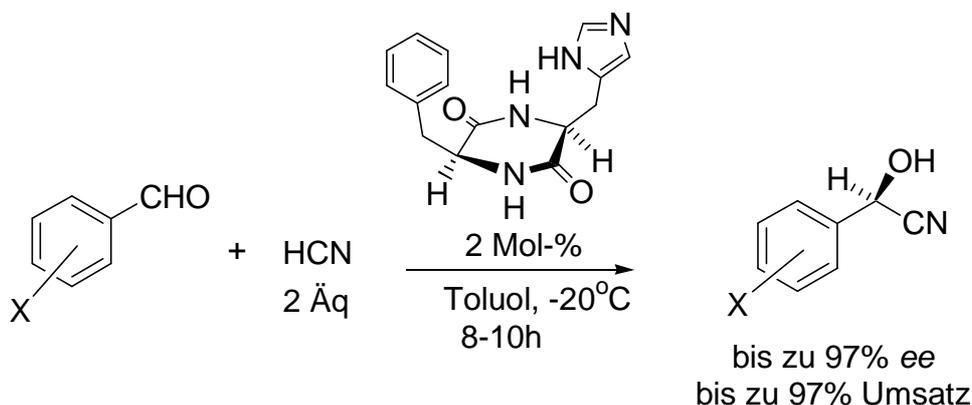
Ein weiteres Ziel der Doktorarbeit war daher die Synthese von Artesunate-haltigen und anderen biologisch aktiven Hybridmolekülen zur Grundlagenforschung und Anwendung in der Medizin (*in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Molekulare Biologie (ZMBH) der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg*).

4 Kleine Peptide als organische Katalysatoren

4.1 Allgemeine Verwendung kleiner Peptide in der organischen asymmetrischen Synthese

Inoue,^{34, 35} Lipton³⁶ und andere waren die ersten Forscher, die kurzkettige Peptide als asymmetrische organische Katalysatoren verwendet haben.

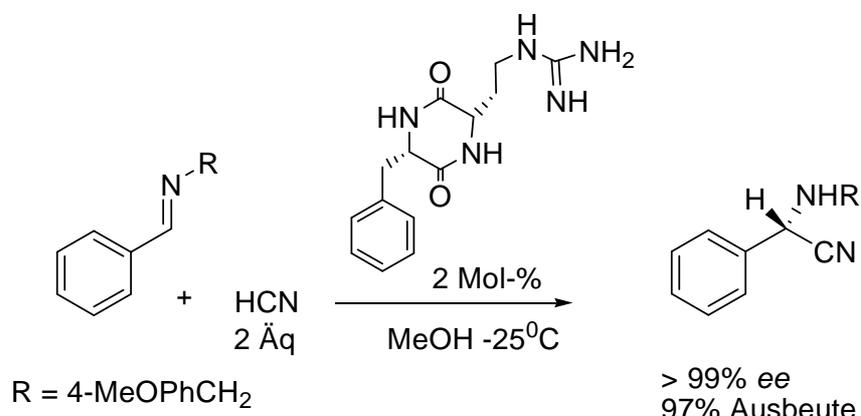
Natürliche Verfahren für die asymmetrische Hydrocyanierung sind sehr früh durch den Einsatz von Katalysatoren wie Oxonitrilasen und Alkaloiden bekannt.³⁷ Brauchbare Enantioselektivität bei der Hydrocyanierung ist 1982 durch die Anwendung von Diketonpiperazinderivaten (*cyclo*[*S*]-Phe[*S*]-His) durch Inoue realisiert worden (Schema 19).³⁴



Schema 19. Hydrocyanierung von Aldehyden durch Inoue-Peptidkatalysator

Die Aktivität von Benzaldehyden mit unterschiedlichen Substituenten (*p*-; *o*-; *m*-OMe; *p*-Me; *p*-NO₂; *p*-CN; *m*-Oph, *m*-NO₂) wurde von Inoue erforscht. Die Verwendung von Benzaldehyd ohne Substituenten ermöglicht eine Enantioselektivität von 97% *ee* (Schema 19) mit *R*-Konfiguration bei 97% Umsatz, und nur 8 Stunden Reaktionszeit. Hierbei ergibt sich der Stickstoff der Imin-Funktion des Imidazolrings im Katalysator als aktives Zentrum. HCN wird dadurch deprotoniert, sodass der nucleophile Angriff von CN⁻ zur Carbonylgruppe vereinfacht und die Reaktion beschleunigt werden kann (97% Umsatz).³⁴ Es ist nicht auszuschließen, dass die sich anpassende räumliche Anordnung bei dieser Reaktion das gute Ergebnis des *ee*-Wertes (bis zu 97% *ee*) ermöglicht.

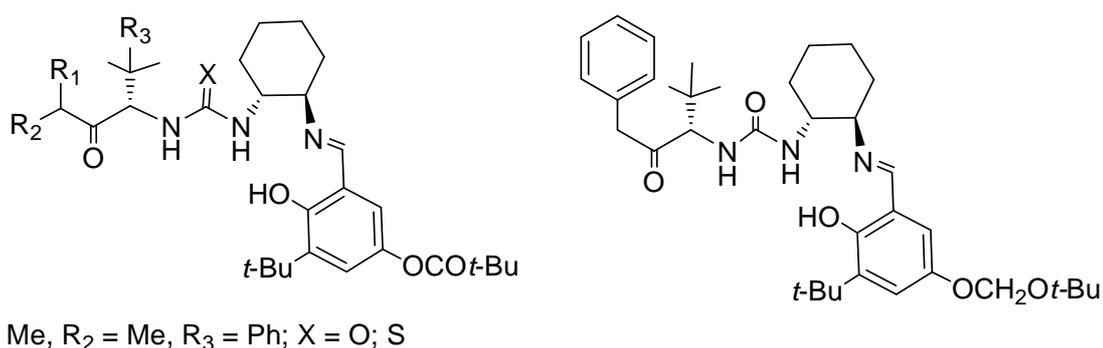
Lipton hat den Imidazolring durch eine Guanidingruppe ersetzt, so dass sich die Aktivität und Selektivität bei der Strecker-Reaktion zwischen Aldimin und Hydrocyanid um ein Vielfaches erhöht (Schema 20).



Schema 20. Hydrocyanierung von Aldimin durch Lipton-Peptidkatalysator

Beispielsweise kann das in Schema 20 illustrierte Aldimin durch Verwendung des entsprechenden Katalysators mit einer Ausbeute von 97% und 99% *ee* in der *S*-Konfiguration gewonnen werden.

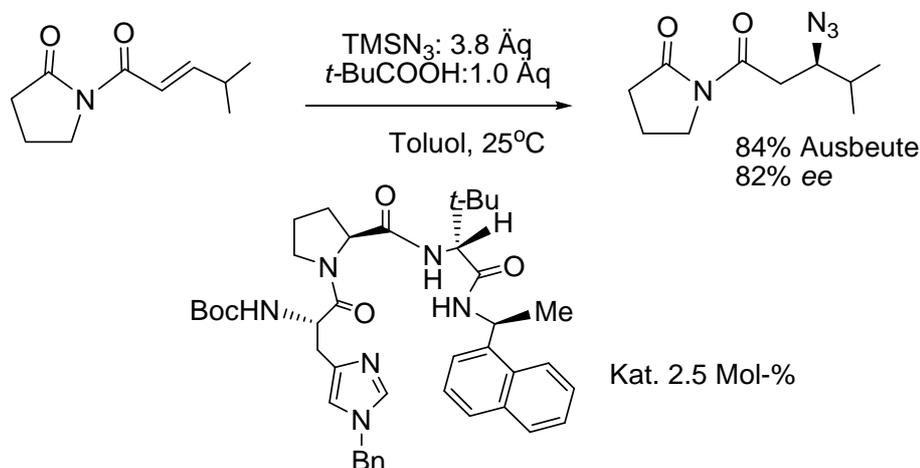
Jacobsen und Mitarbeiter haben im Jahr 2000 Schiffsche Basen, Derivate von Harn- und Thioharnstoff, als weitere Katalysatoren für die Strecker Synthese entwickelt.^{38,39}



Schema 21. Jacobsen-Schiffsche-Base-Katalysatoren

Die Resultate weckten das weitere Interesse an weiteren unterschiedlichen Transformationen,⁴⁰⁻
⁴² beispielsweise zu enantioselektiven konjugierten Additionen.⁴³⁻⁴⁵ Miller entwickelte die asymmetrische Addition von Aziden an α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen durch

katalytisch wirksame kleine Peptide (Schema 22). Die Reaktion verläuft also über das imidazolhaltige Peptid. Die sekundäre Aminogruppe von Imidazol ist dabei vor weiteren Angriffen geschützt.

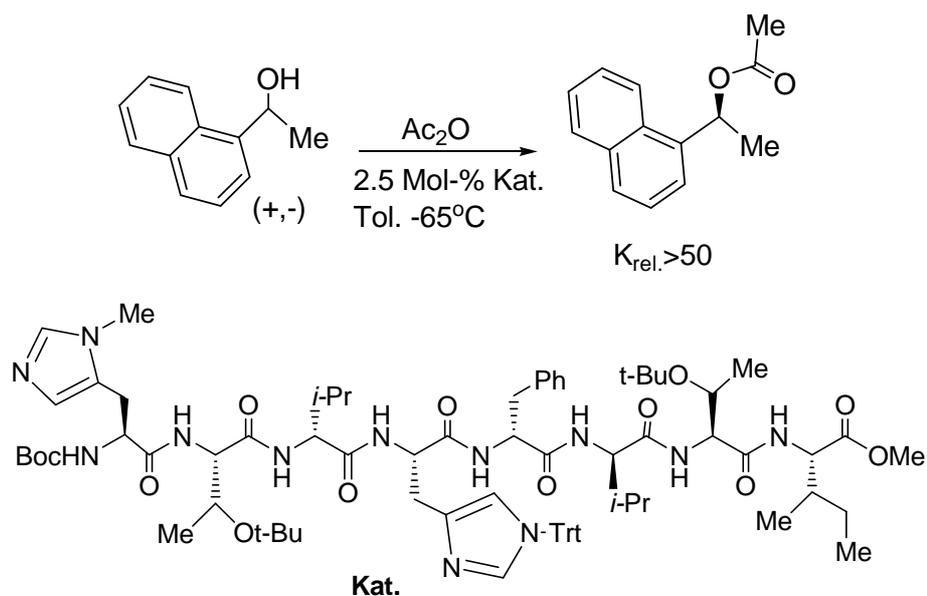


Schema 22. Der Miller-Peptid-Katalysator in der asymmetrischen Addition von Aziden an eine α , β -ungesättigten Carbonylverbindung

Hier ermöglicht der Stickstoff des Imidazolrings die konjugierte Addition.⁴⁰ Miller hat den imidazolhaltigen Katalysator weiter modifiziert. Dieser Katalysator wurde für asymmetrische Acylierungsreaktionen⁴⁶ und enantioselektive Phosphorylierungen⁴⁷ verwendet. Diese Arbeiten zeigten deutlich, dass eine unterschiedliche Substituentenpositionen im Imidazolring unterschiedliche katalytische Wirkung haben kann.^{43, 44}

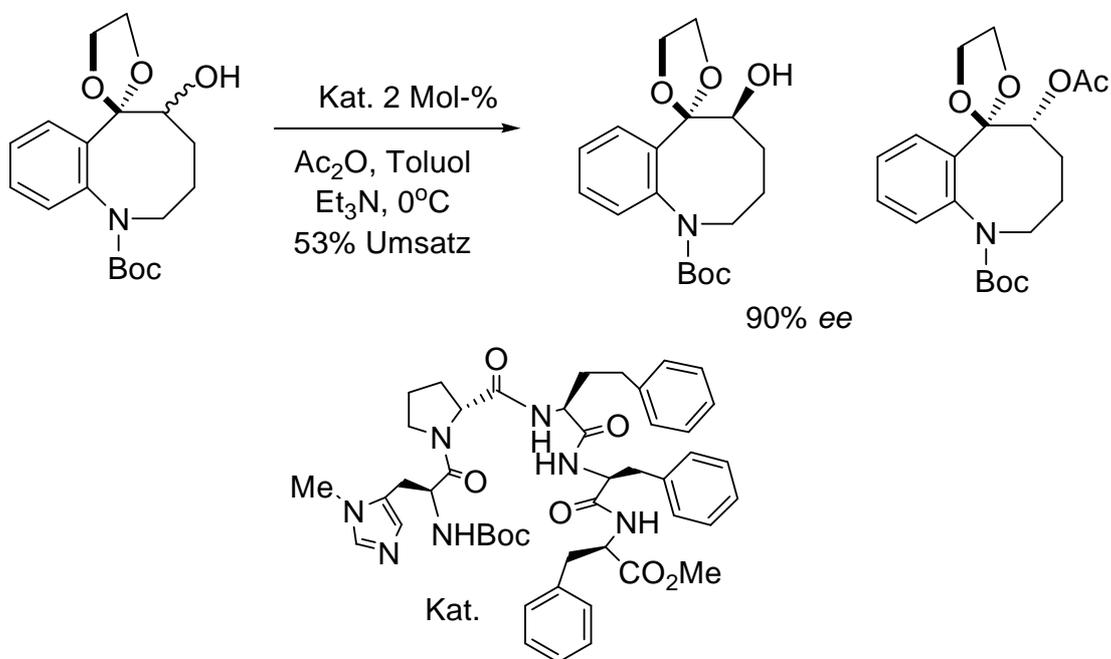
Eine Serie von Peptiden, die *N*-Methylimidazol beinhalten, wurde durch Miller und Mitarbeiter bei der Acylierung und Phosphorylierung^{46,47} untersucht. Bei der Analyse der kinetischen Resolution erscheinen diese aktiv.

In Schema 23 ist ein Oligopeptid mit *N*-terminalen Histidingruppen angeführt, welches sich bereits bei Acyltransferreaktionen bewährt hat.^{46, 48} Der racemische Alkohol wird durch Anwendung des Peptid-Katalysators in enantiomerreines Acetat gespalten.



Schema 23. Enantioselektive Acylierung mit Miller-Oligopeptid

Bei der Synthese von Mitosen-Gerüsten,⁴⁹ wird die Bedeutung dieser Katalysatoren für die kinetische Racematsplung verdeutlicht (Schema 24).



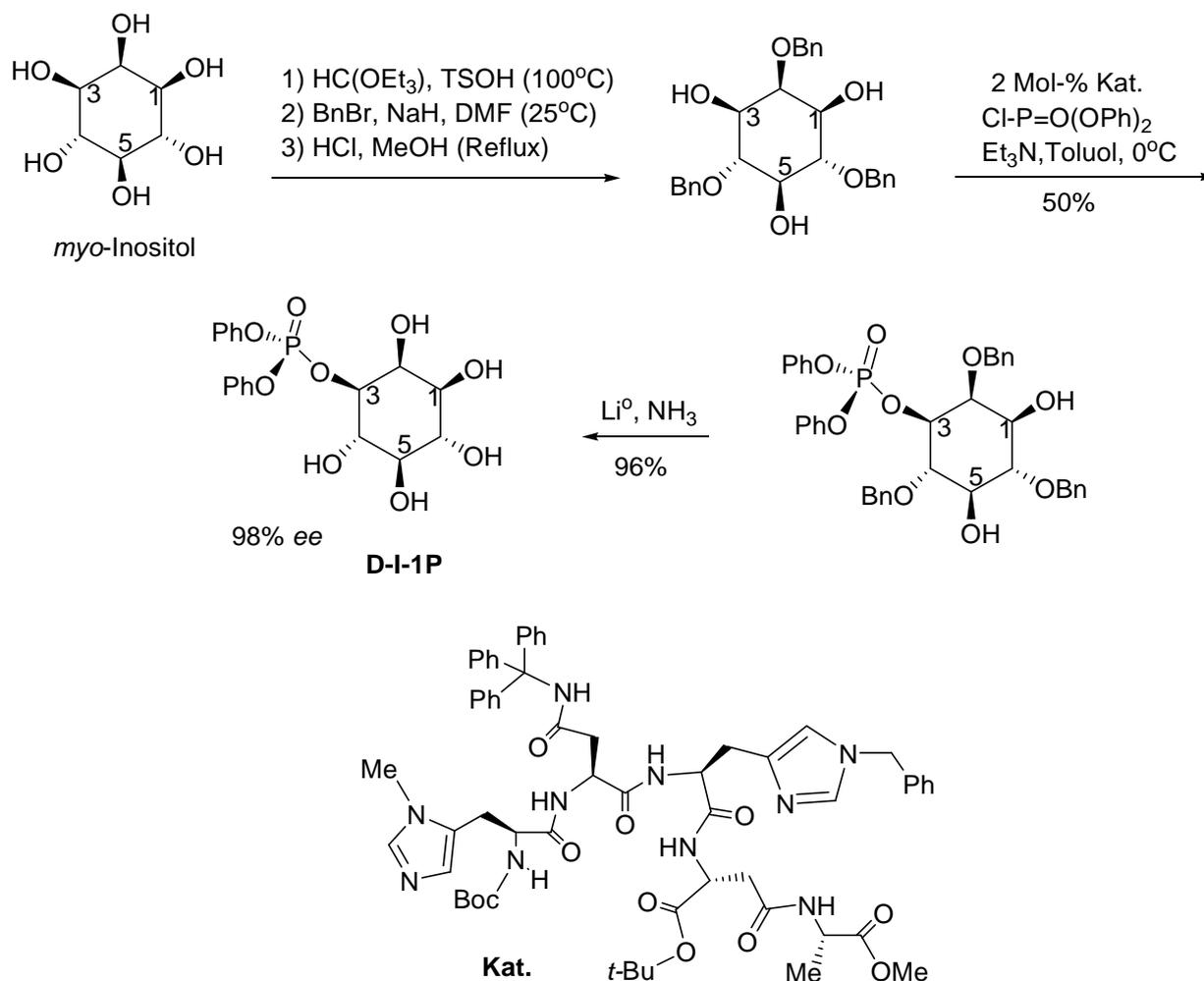
Schema 24. Kinetische Racematsplung durch ein Oligopeptid

Die racemisch vorliegende alkoholische Verbindung wird mit Hilfe des Peptid-Katalysators zu einem Enantiomerüberschuss von 90% umgewandelt. Andere Isomere bleiben als Acetat in der Reaktionsmischung.

Die asymmetrische Synthese von **D-I-1P** (Schema 25) (*D-myoinositol-1-phosphate*)⁵⁰ wird in der Natur enzymatisch durch ein biosynthetisches Verfahren verwirklicht.⁴⁹ In der Natur liegt häufig Phosphat selektiv an der Schlüsselposition innerhalb des polyfunktionalen Moleküls. Bei der asymmetrischen Phosphorylierung gelingt unter Verwendung des kurzkettigen Peptidkatalysators (Schema 25) nicht nur die kinetische Differenzierung zweier enantiotoper Stereozentren eines Myoinositolderivats, sondern auch eine regioselektive Umwandlung des Substrats. Solche „künstlichen Kinasen“ wurden durch „Screening“ einer Bibliothek von 39 Peptiden erhalten.⁵¹ Je nach Peptid-Struktur konnte jedes der Stereoisomere von Inositol selektiv hergestellt werden.

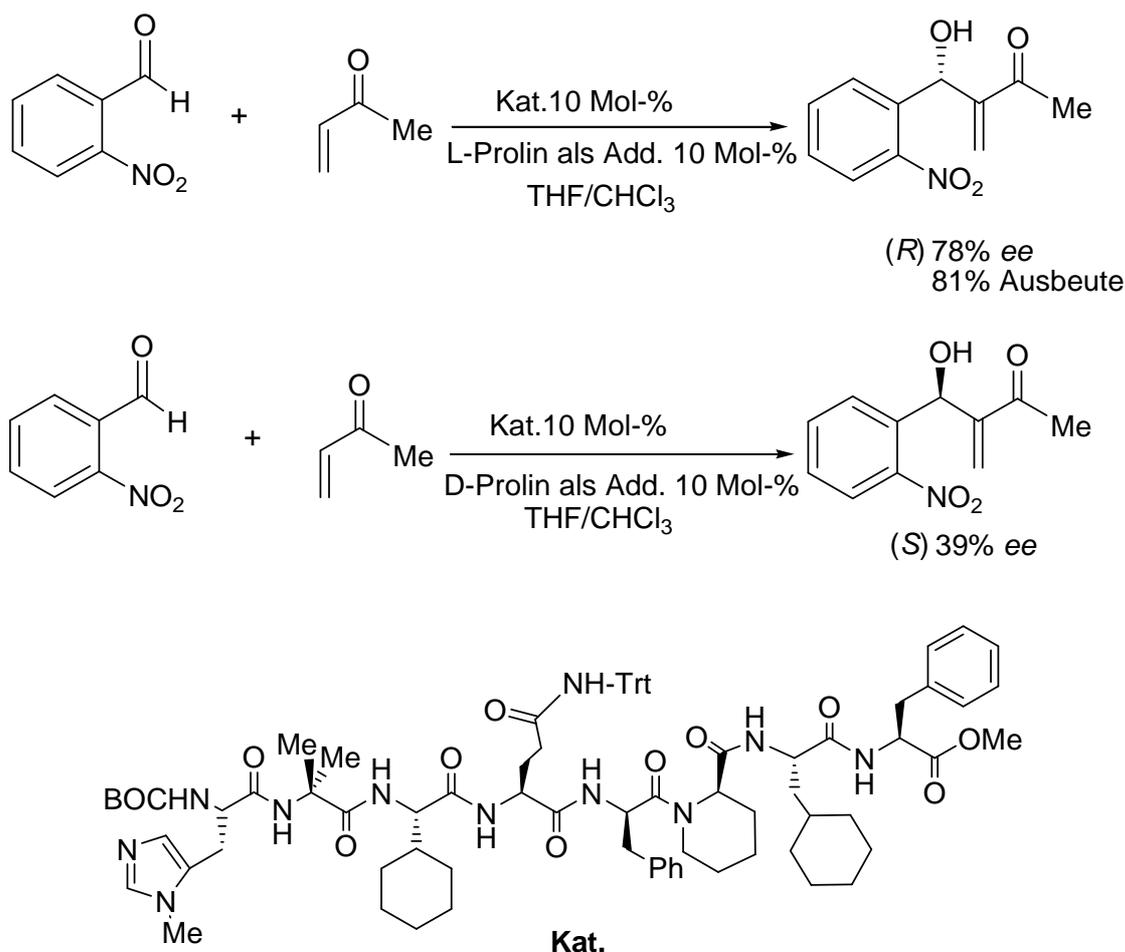
Die 6 sterisch aktiven Hydroxylgruppen des *myo*-Inositolrings (Schema 25) stellen eine sehr große Herausforderung bei der regioselektiven Phosphorylierung dar.⁴⁶

Durch klassische Resolutionsverfahren mithilfe mehrerer OH-Schutzgruppe ist das Problem zwar bereits gelöst worden,⁵² aber diese Methode liefert zu niedrige Ausbeuten und fordert hohe Selektivitäten beim Auswählen von Lösungsmitteln.⁴⁶ Durch den Miller-Katalysator wurde sowohl die Ausbeute als auch die Enantioselectivität effizient (96% Ausbeute, 98% *ee*, Schema 25) realisiert. Hierbei fungiert der Methylimidazolring als Nucleophil (Lewis-Base) für einen Angriff auf das Phosphoratom. Als aktives Intermediat agiert der phosphorylierte Katalysator. Durch eine anschließende Entschützung mithilfe einer S_N2-Reaktion wird D-I-1P hoch selektiv und enantiomerenrein dargestellt.



Schema 25. Asymmetrische Phosphorylierung mit Miller-Katalysator

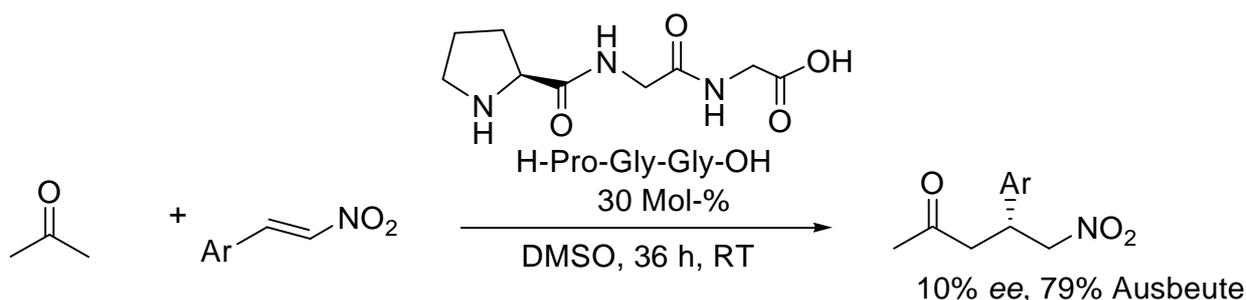
N-Methylimidazolhaltige Peptide wurden nicht nur bei der konjugierten Addition, Acylierung und Phosphorylierung angewendet, sondern werden auch bei der Baylis-Hillman-Reaktion⁵³ eingesetzt. Die Baylis-Hillman-Reaktion zwischen Methylvinylketon und Aldehyd haben Shibasaki,⁵⁴ Satyanarayan,⁵⁵ Lnager,⁵⁶ Goodman⁵⁷ und Hirma⁵⁸ schon vor Miller erforscht, aber es wurde lediglich *ee*-Werte bis 50% erzielt. Miller und Mitarbeiter haben kleine Peptide als Katalysatoren bei derartigen Reaktionen erforscht, und entdeckt, dass ein kleines Molekül als Co-Katalysator eine signifikante Rolle bei der asymmetrischen Baylis-Hillman-Reaktion spielen kann.



Schema 26. Oligopeptide mit Co-Katalysator (D-; L-Prolin) als Katalysator bei der Baylis-Hillman-Reaktion

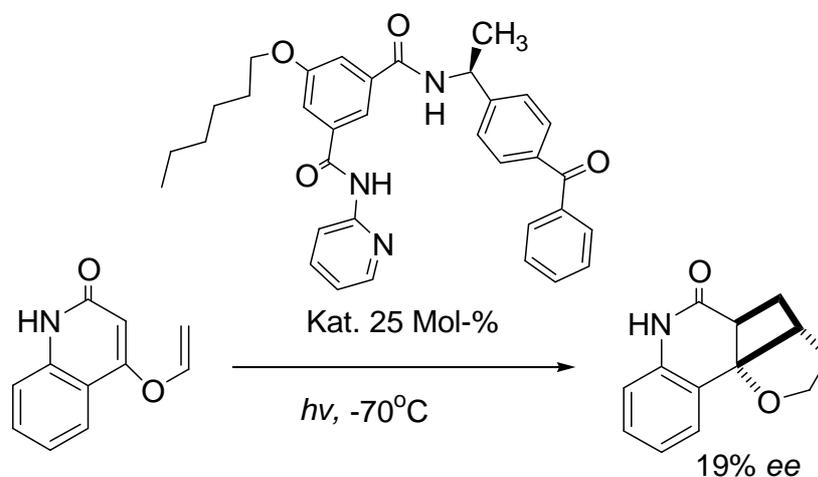
L- und D-Prolin spielen wahrscheinlich wegen des sterischen Faktors, eine ganz unterschiedliche Rolle bei der Baylis-Hillman Reaktion (Schema 26). Ein kleines Oligopeptid mit L-Prolin (10 Mol-%) als Co-Katalysator katalysiert die Reaktion bis zu 78% *ee* liefert das *R*-Produkt (Schema 26). Im Vergleich zu L-Prolin wird mit D-Prolin als Co-Katalysator (ebenfalls 10 Mol-%) mit nur 39% *ee* des *S*-Produkt (Schema 26) gebildet. Zum sterischen Einfluss wurde keine plausible Begründung gegeben. Es ist aber dennoch eine spektakuläre Entdeckung.

C-Terminale pyrrolidinhaltige Peptide wurden von List und Mitarbeitern bei der Michael-Addition eingesetzt.⁵⁹ Die Ergebnisse entsprachen nicht den Erwartungen. Der beste Peptid-Katalysator war H-Pro-Gly-Gly-OH. Aber es resultiert nur 10% *ee* und 79% Ausbeute bei der Umsetzung von aromatischem Nitroolefin mit Aceton (Schema 27). Vermutlich ist der sterische Faktor des Katalysators nicht ausreichend, um die Enantioselektivität zu erhöhen, obwohl der Pyrrolidinring Aceton aktivieren kann.



Schema 27. Peptidkatalysierte Michael-Addition.

Besonders erwähnenswert ist dabei, dass auch ein chiraler peptidhaltiger Photorezeptor katalytisch funktionieren kann (Schema 28).⁶⁰ Die präparative Anwendung für enantioselektive Umsetzungen war lange auf eine Photoreaktion beschränkt.⁶¹ Kürzlich konnte aber gezeigt werden, dass auch geringere Mengen (25 Mol-%) eines photosensiblen Rezeptors (Peptid, Schema 28) eine Photocycloaddition in quantitativer Ausbeute und mit 19% *ee* ermöglichen können.



Schema 28. Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition eines Enon-Olefins mit dem chiralen peptidanalogen Rezeptor

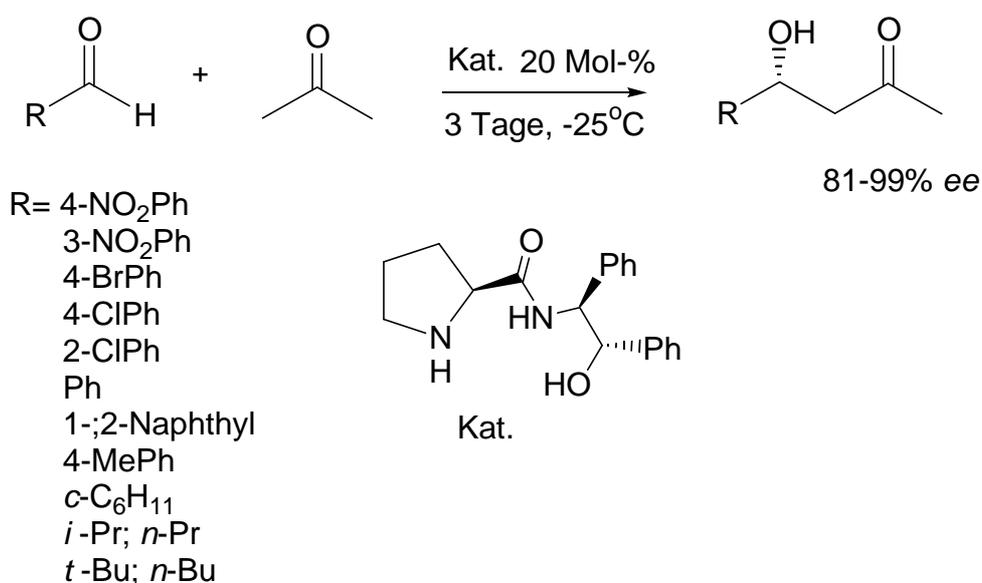
Peptide mit einem Prolin- Leucin- und Alanin-Gerüst können auch bei der asymmetrischen Epoxidierung selektiv katalysieren.⁶²⁻⁶⁴

Die asymmetrische Aldol-Reaktion ist eine sehr wichtige Reaktion für die C-C-Bindungs-bildung in der organischen Synthese.^{65, 66} In der Natur existieren zwei Typen von Enzymen als Aldolase, die bei der direkten Aldol-Reaktion hoch selektiv katalysieren. Shibasaki hat zuerst

durch einen Heterobimetallkomplex die asymmetrische direkte Aldol-Reaktion entwickelt.⁶⁷ Trost hat einen Zink-Komplex für die asymmetrische direkte Aldol-Reaktion zu Gunsten höherer Enantioselektivität modifiziert.⁶⁸ Nachdem List, Barbas⁶⁹ und Mitarbeiter die intermolekulare direkte asymmetrische Aldol-Reaktion mithilfe des L-Prolins entdeckt haben, wurde diese Reaktion im Labor von mehreren Wissenschaftlern und Mitarbeitern (Wu,⁷⁰ List,⁷¹ Nielsen und Reymond,⁷² Li⁷³ und Bartók⁷⁴) untersucht.

Das acide Proton des L-Prolins ist kritisch für die enantioselektive direkte Aldol-Reaktion.⁶²

Ein L-Prolinamid ist ein ineffektiver Katalysator für die asymmetrische direkte Aldol-Reaktion.^{61b} Bei den L-Prolinamiden mit terminaler Hydroxylgruppe wurde von Wu und Mitarbeitern festgestellt, dass folgende Katalysatoren für die asymmetrische direkte Aldol-Reaktion effektiv sind (Schema 29):



Schema 29. L-Prolinamidderivat als Katalysator in der asymmetrischen direkten Aldol-Reaktion

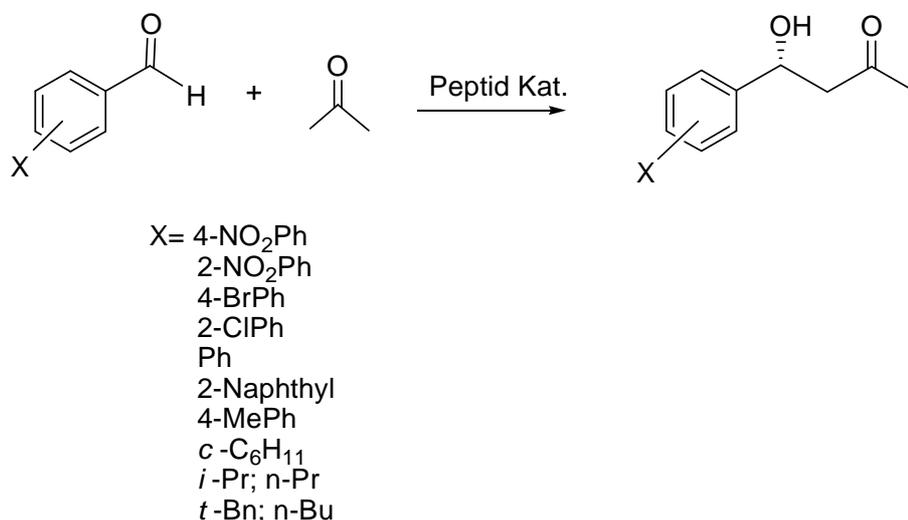
Zu der Reaktionsmischung wurde kein Lösungsmittel gegeben, und unterschiedliche Aldehyde wurden untersucht. Dabei wurden die besten *ee*-Werte mit bis zu 99% (mit *t*-Bu-CHO) erreicht. Dieser Katalysator ergab aber eine relativ niedrige Ausbeute. Aromatische Aldehyde mit elektronenziehender Gruppe sind höher enantioselektiv bei gleich niedriger Ausbeute. Aromatische Verbindungen mit Elektronendonorguppe sind relativ inaktiv bei der Reaktion, resultierend in niedrigeren *ee*-Werten und kleinerer Ausbeute.

4.2 Anwendung der kleinen Peptide für Zielreaktionen

Lineare und zyklische Dipeptide, die (S)-Histidine beinhalten, wurden bereits erfolgreich für die asymmetrische Synthese von Cyanhydrinen⁷⁵ benutzt.

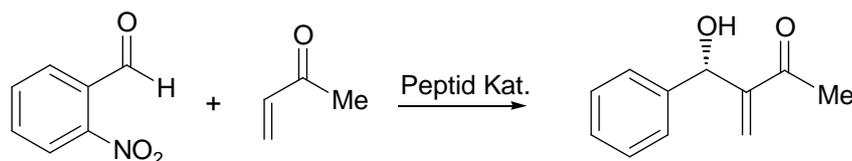
Da keine weiteren Untersuchungen der von Inoue entdeckten Dipeptid-Katalysatoren für andere C-C-Bindungsreaktionen in der Literatur bekannt sind, sind wir ermutigt in diesem Gebiet weiter zu forschen.

a) Anwendung der kleinen Peptide bei der direkten asymmetrischen intermolekularen Aldol-Reaktion zwischen Aceton und substituierten Benzaldehyden.



Schema 30. Peptid katalysierte Aldol-Reaktion

b) Erweiterung der Anwendbarkeit kleiner Peptide bei der Baylis-Hillman Reaktion zwischen 2-Nitrobenzaldehyden und Vinylketon.



Schema 31. Peptid katalysierte Baylis-Hillman Reaktion

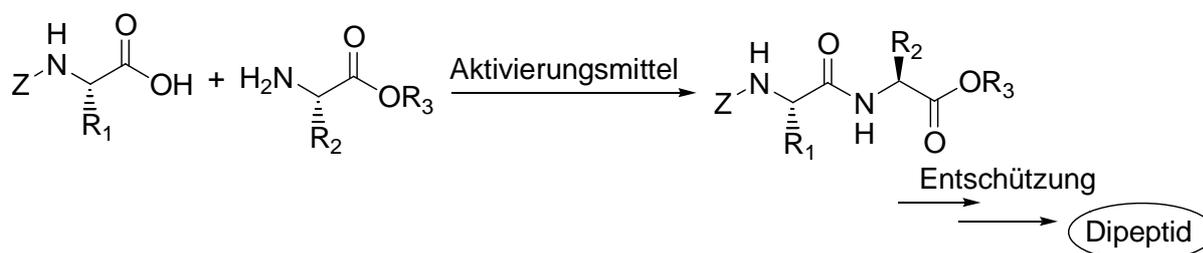
4.3 Ergebnisse und Diskussion

4.3.1 Anwendung der kleinen Peptide bei der asymmetrischen direkten Aldol-Reaktion

4.3.1.1 Untersuchung von Peptiden bei der Aldol-Reaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Aceton.

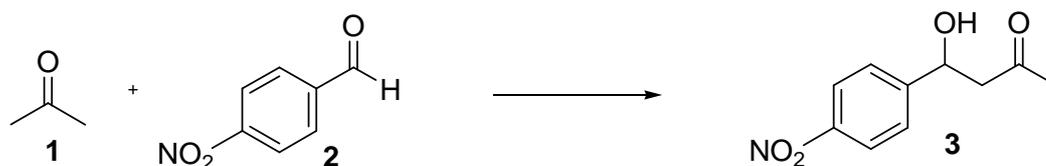
Das preiswerte und in der Natur vorkommende L-Prolin und dessen kleinere Derivate wurden schon von mehreren Forschern sehr umfangreich bei der Aldol-Reaktion sowie verwandten C-C Bindungsknüpfungen eingesetzt. L-prolinhaltige kleine Peptide werden hier eingehend untersucht.

Bei der klassischen Knüpfung von Peptidbindungen reagiert eine am N-Atom geschützte bzw. COOH aktivierte Aminosäure mit einer weiteren Aminosäure, in der nur die CO₂H-Gruppe geschützt ist. Anschließend werden die Schutzgruppen vom N-terminale und Carbonyl-Gruppe entfernt (Schema 32).⁷⁶ Zweimalige Entschützung ist anschließend für das Entstehen des Dipeptids notwendig.



Schema 32. Illustration der Synthese eines Dipeptids

Peptide mit Schutzgruppen wurde von mehreren Gruppen bei der C-C-Bindungsknüpfungsreaktion untersucht. Um die Wirkung der kleinen Peptide bei der asymmetrischen direkten Aldol-Reaktion umfangreich zu erfassen, und ein optimales Peptiddesign zu ermöglichen, testeten wir am Anfang der Arbeit auch einige Peptide vor der Entfernung der Schutzgruppe bei der Folgenden asymmetrischen direkten Aldol-Reaktion.

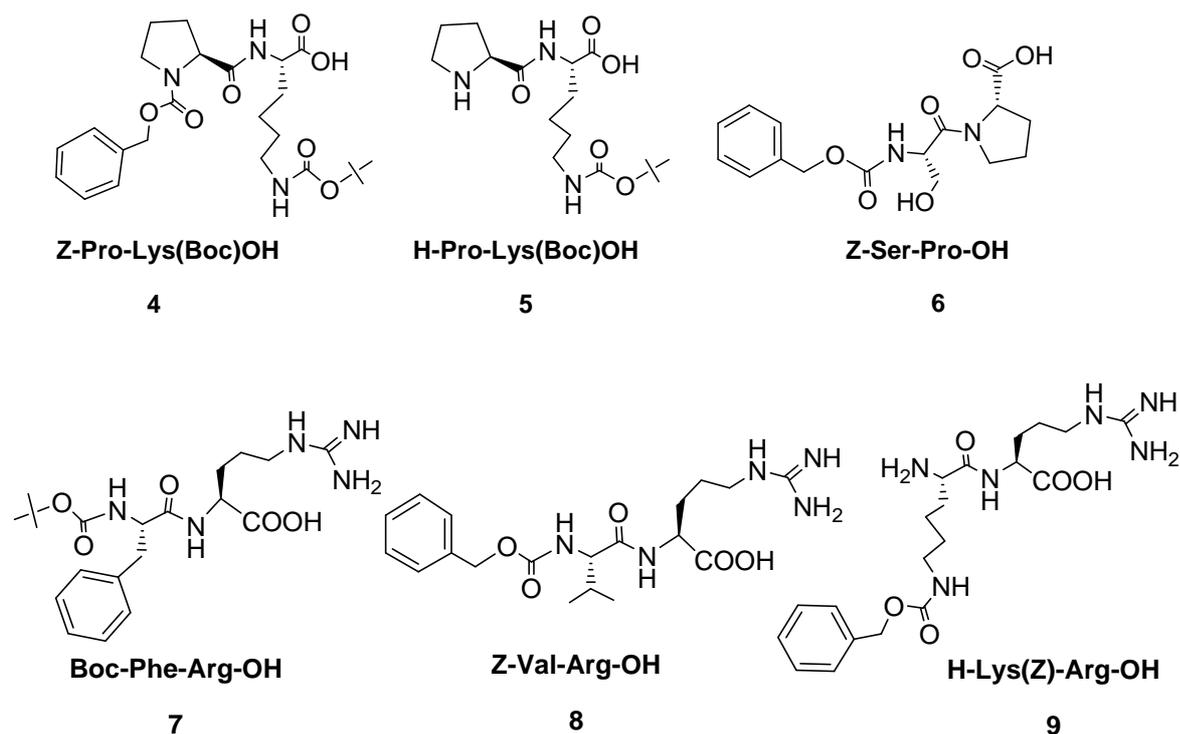


Es ist bekannt, dass das Proton der COOH-Gruppe in den Peptiden für die Aldol-Reaktion entscheidend ist. So bleiben bei diesen Tests die Peptide C-Teminal ungeschützt. 14 Peptide (Abbildung 6) ohne und mit *N*-Schutzgruppe, die in Tabelle 1 dargestellt sind, wurden für die direkte Aldoreaktion getestet.

Die Herstellung von solchen Peptiden erfolgt durch klassische literaturbekannte Methoden.⁷⁷ Als Aktivierungsmittel (Schema 32) für geschützte Aminosäuren wurden entweder DCC oder Pentafluorpenol verwendet.

Wegen der eingeschränkten Löslichkeit der Peptide wurde keine Lösungsmitteloptimierung bei den Untersuchungen durchgeführt, und DMSO als Reaktionsmedium für die getestete Reaktion verwendet.

Die Untersuchungen wurden folgendermaßen durchgeführt: 30 Mol-% des Peptides gegenüber 4-Nitrobenzaldehyd wurde in einer Mischung von getrocknetem DMSO/Aceton (Volumen 4:1) gelöst. Eine zwanzigminütige Aktivierung des Acetons durch das Peptid vor der Zugabe des Aldehyds ist dabei notwendig. Die Reaktionsmischung wurde bei RT unter Stickstoffatmosphäre und ständiger DC-Kontrolle bis zu 6 Tage lang gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte nach Literatur-Methoden.⁷⁸ Der Umsatz sowie Ausbeute wurden mittels ¹H-NMR spektroskopischer Aufnahmen des Rohprodukts bestimmt. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch chirale HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1 mL / min) gemessen. Alle Produkte stimmen mit den Literatur-Daten überein.



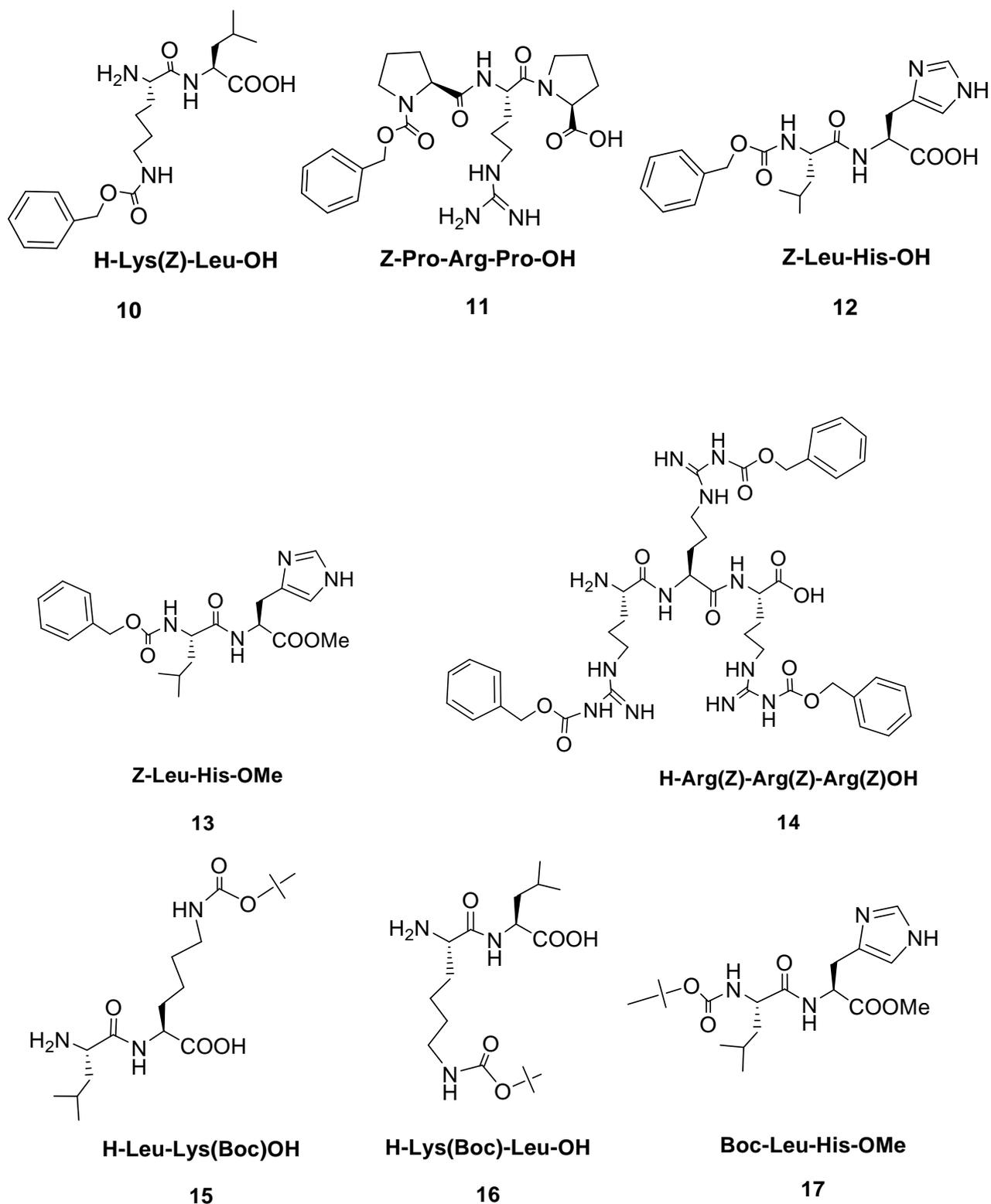


Abbildung 6. Geschützte Peptide für die Untersuchung der Aldol-Reaktion zwischen Aceton und 4-Nitrobenzaldehyd

Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 1 angeführt. Um die Aktivität gut zu vergleichen wurde die Reaktionszeit auf 6 Tage festgelegt. Bei geringer Produktbildung wurde der Umsatz und *ee*-Werte nicht bestimmt.

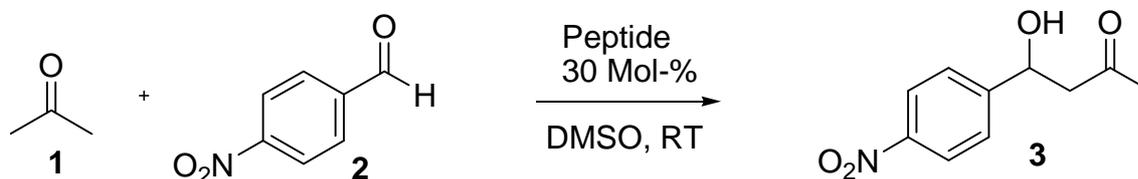


Tabelle 1 Geschützte und nicht geschützte Dipeptide als Katalysatoren bei der Aldol-Reaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Aceton.

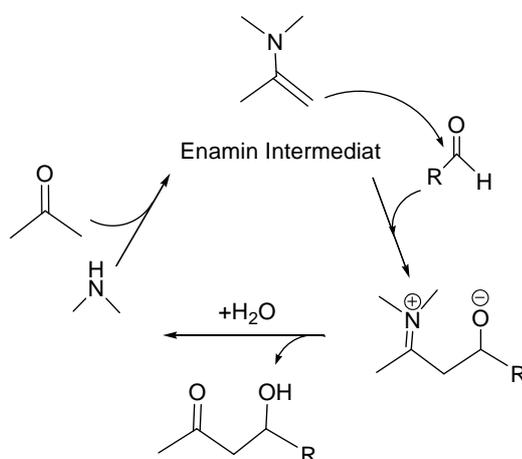
Eintrag	Peptide (0.3 Äq)	Umsatz (%) ^a	Ausbeute (%) ^b	Zeit (Tag)	<i>ee</i> (%) ^c	Konfig.
1	Z-Pro-Lys(Boc)-OH (4)	kein	kein	6	-	-
2	H-Pro-Lys(Boc)-OH (5) ^d	95	86	7	76	<i>R</i>
3	Z-Ser-Pro-OH (6)	kein	-	6	-	-
4	Boc-Phe-Arg-OH (7)	30	Spur	6	0	-
5	Z-Val-Arg-OH (8)	41	Spur	6	0	-
6	H-Lys(Z)-Arg-OH (9)	23	Spur	6	0	-
7	H-Lys(Z)-Leu-OH (10)	50	23	6	9	<i>R</i>
8	Z-Pro-Arg-Pro-OH (11)	34	Spur	6	-	-
9	Z-Leu-Phe-OH (12)	kein	-	-	-	-
10	Z-Leu-His-OMe (13)	31	12	6	20	<i>R</i>
11	H-Arg(Z)Arg(Z)Arg(Z)-OH (14)	10	Spur	-	-	-
12	H-Leu-Lys(Boc)-OH (15)	51	34	6	45	<i>R</i>
13	H-Lys(Boc)-Leu-OH (16)	95	81	6	49	<i>R</i>
14	Boc-Leu-His-OMe (17)	32	21	6	62	<i>R</i>
15	H-Leu-His-OMe (19)	92	81	6	20	<i>R</i>
16	H-Leu-Phe-OH (21)	18	11	6	67	<i>R</i>
17	H-Val-Arg-OH (27)	21	16	6	30	<i>R</i>
18	H-Lys-Arg-OH (25)	70	58	6	21	<i>R</i>

a),b) Umsatz und Ausbeute-Analyse durch ¹H-NMR der Reaktionsmischung,

c) Bestimmung durch chirale HPLC-Analyse (Daicel Chiralpak AS), Vergleich mit racemischen Produkten,

d) Reaktionszeit: 7h.

Anhand dieser Untersuchungen am Anfang wurden 6 Peptide (**5**, **10**, **13**, **15**, **16**, **17**, Tabelle 1), die Schutzgruppe enthalten, ausgewählt, die eine freie basische stickstoffhaltige Nucleophilgruppe enthalten. Peptid **5** mit sekundärer Amino-Gruppe im Pyrrolidinring, **10** und **15** mit primären Aminogruppen, die sich entweder in N-terminal wie bei H-Leu-Lys(Boc)-OH (Peptid **15**, Tabelle 1) befindet, oder in C-terminal mit freier Aminogruppe (Peptide: **10**, **16**) steht, beträchtlich beinhalten Peptide **13** und **17** basische Imidazol Ringe. Alle o.g Peptide bewirken gute oder schlechte Resultate. Der Mechanismus ist in Schema 33 dargestellt. Die Aminogruppe bildet mit Aceton ein Enamin Intermediat, welches durch seine Nucleophileigenschaft den Aldehyd angreift. Durch wässrige Aufarbeitung entsteht das Aldolprodukt. Die Aminogruppe ist also das aktive Zentrum des Katalysators. Eintrag 2, das Peptid H-Pro-Lys(Boc)OH (**5**) ist überhaupt das aktivste (95% Umsatz, 76% *ee* in nur 7 h). Als Grund wird einerseits die Anwesenheit der relativ stark basischen Pyrrolidiningruppe, andererseits die wohl passende räumliche Anordnung zwischen dem Katalysator und den Substanz angenommen. Die Reaktion durch H-Lys(Boc)-Leu-OH (**16**) verläuft ebenfalls katalytisch gut (95% Umsatz, 49% *ee*), obwohl die Reaktionszeit 6 Tage beträgt. H-Leu-Lys(Boc)OH (**15**), Z-Leu-His-OMe (**13**) und Boc-Leu-His-OMe (**17**) ergaben relativ schlechte Resultate (durch Kat. **13**: 31% Umsatz und 12% *ee*, Eintrag 10, durch Kat. **15**: 51% Ausbeute und 34% *ee* Eintrag 12; und durch Kat. **17**: 32% Umsatz, 62% *ee*, Eintrag 14). Katalysator H-Lys(Z)-Leu-OH (**10**) ist der schlechteste der sechs eingesetzten Katalysatoren (50% Ausbeute und 9% *ee*, Eintrag 7). Der geringe Enantiomerenüberschuss ist wahrscheinlich auf die räumliche Anordnung der Peptide zurückzuführen.



Schema 33. Aldol-Reaktion zwischen Aceton und Aldehyd katalysiert durch Amin-haltige Peptide⁷⁹

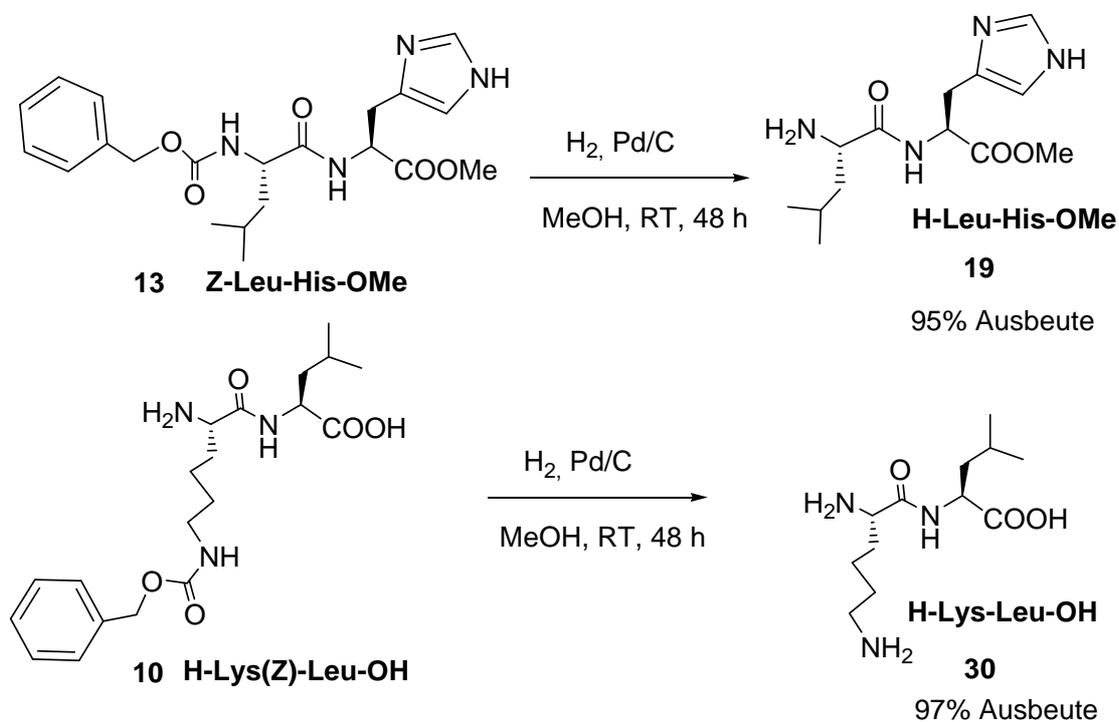
Die Peptide in den Einträgen 4, 5, 6, 8 und 11 (Tabelle 1) enthalten ein Arg-OH-Gerüst. Vermutlich aufgrund der stärkeren Basizitäten erfolgt bei der Reaktion zwar Umsatz, der aber ausschließlich Aldolkondensationsprodukte erhält. Zur Ermittlung eines *ee*-Wertes werden hier zu geringe Mengen des Produkts gebildet.

Es stellt sich die Frage nach dem Unterschied der Aktivität zwischen einem geschützten und ungeschützten Peptid. Ungeschützte sowie Peptide **19**, **21**, **27** und **25** (Tabelle 1) wurden weiter bei der Aldol-Reaktion untersucht.

Eine hohe Ausbeute gleicher Enantioselektivität wurde mit Kat. **19** (81% Ausbeute und 20% *ee*) liefert, das im Gegensatz zum geschützten Katalysator (Peptid **13**: 12% Ausbeute und 20% *ee*, Eintrag 10, Tabelle 1). Bei Katalysator **9** mit Z-Gruppe bildet sich nur das Kondensationsprodukt (Eintrag 6, Tabelle 1). Ohne Schutzgruppe (Katalysator **25**) erhöht sich die Ausbeute auf 58%, bei einem *ee*-Werte von 21% (Eintrag 18, Tabelle 1), Katalysator **21** und **27** zeigen auch die Tendenz, dass Katalysatoren ohne Schutzgruppe besser funktionieren (Eintrag: 16 und 17). Das bedeutet, dass die Schutzgruppe des Peptids bei der asymmetrischen direkten Aldol-Reaktion ein Hindernis ist. Betrachtet man die Reduzierte Reaktions-Geschwindigkeit nimmt sie nach der Entfernung der Schutzgruppen tendenziell zu. Eine Ausnahme stellt Eintrag 5 (Tabelle 1) dar, die jedoch mit der hohen Produktion von Nebenprodukten zu begründen ist (41% Umsatz bei einer Spur von Ausbeute, Z-Val-Arg-OH). Nicht nur die für die Enamin-Bildung wichtige freie Amino-Gruppe, sondern auch das freie Proton an der Carboxylgruppe spielt aufgrund der Wasserstoffbrückenbindung zum Aldol-Akzeptor eine wichtige Rolle.

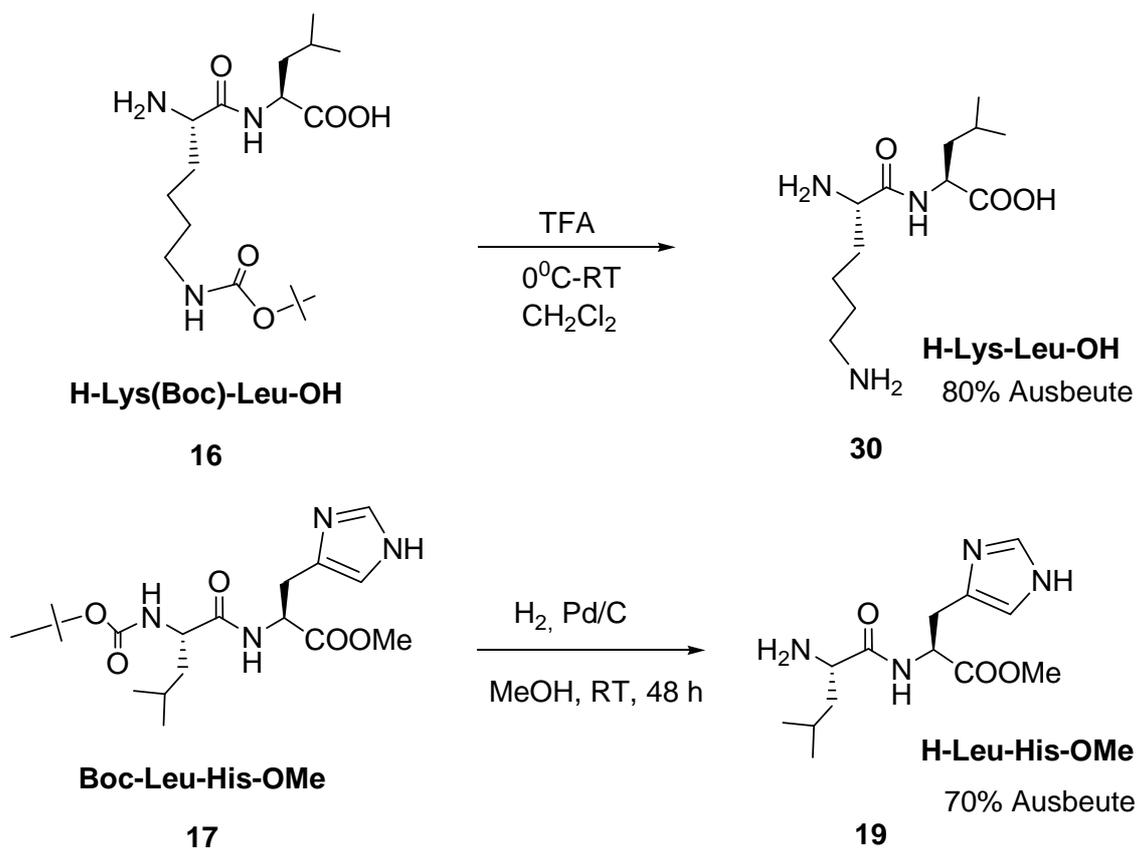
Durch diese Untersuchungen zeigt sich deutlich, dass die freie Amino-Gruppe bei der Reaktion eine wichtige Rolle spielt. Für weitere Untersuchungen wurden die Z- und Boc-Schutzgruppe nach Literatur bekannten Methoden⁸⁰ entfernt.

4.3.1.2 Entfernung der Schutzgruppe

**Schema 34.** Darstellung von Peptiden **19** und **30**

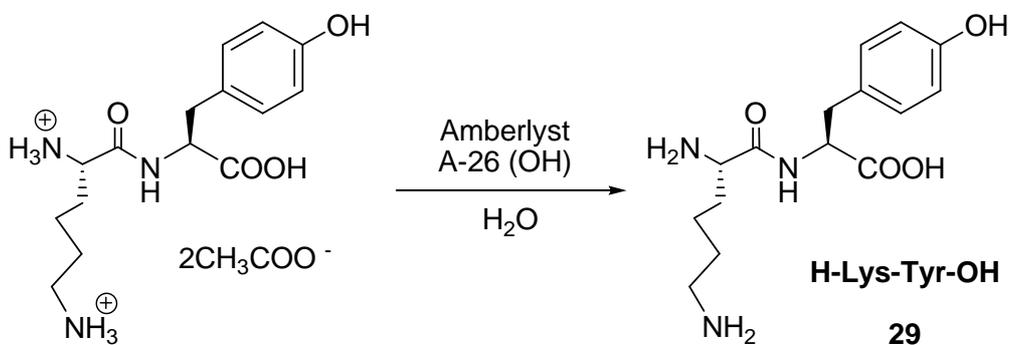
Die Peptide **19**, **30** (Schema 34) sowie **21**, **25** und **27** wurden nach durch Abspaltung der Z-Gruppe in getrocknetem MeOH mit Hilfe von 10 Mol-% Pd/C als Katalysator gewonnen, wobei Ausbeuten von bis zu 97% erhalten wurden.

Die Entfernung der Boc-Schutzgruppe wurde mit bekannten Literatur Methoden⁸¹ durchgeführt (Schema 35). Die Peptide bilden nach Zugabe von kaltem Ether einen Niederschlag aus. Die weitere Reinigung wurde durch Säulenchromatographie an RP-Gel durchgeführte. Die Produkte **19**, **30** (Tabelle 2) wurden durch gleiche Methoden mit guten Ausbeuten (70-80%) dargestellt.



Schema 35. Darstellung von Peptid **19** und **30**

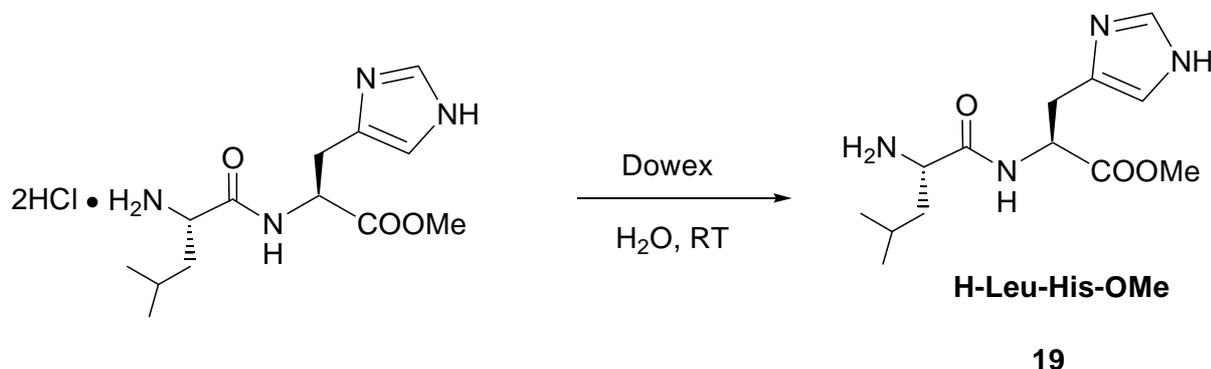
Peptid H-Lys-Tyr-OH **29** (Schema 36) wurde nach der Aufarbeitung von H-(Lys-Tyr)- Acetat erhalten. Dazu wurde Amberlyst A-26 (OH) (*ion exchange resin 0.35mm*) zu einer Mischung des Peptid-Salzes in Wasser gegeben bis ein pH-Wert von 8 erreicht werden.



Schema 36. Darstellung von Verbindung **29**

Anschließend wurde das Amberlyst abfiltriert, das Wasser entfernt und das Peptid **29** mit einer Ausbeute von 70% erhalten (Schema 36).

Die Darstellung des Peptids H-Leu-His-OMe **19** erfolgt durch Umwandlung des kommerziell erhältlichen 2HCl(H-Leu-His-OMe) Salzes mit Dowex:



Schema 37. Darstellung des Peptid-Katalysators **19**

Basisches Dowex-Ionenaustauscher wurde stufenweise in eine wässrige Lösung von 2HCl(H-Leu-His-OMe) Salz eingebracht, der pH-Wert auf 7 eingestellt. Man filtriert das Dowex ab, entfernt das Wasser, und erhält das Produkt mit einer Ausbeute von 60% (Schema 37).

Alle weiteren untersuchten Peptide waren kommerziell verfügbar und wurden an der gleichen Reaktion getestet.

4.3.1.3 Anwendung der entschützten Peptide bei der direkten Aldol-Reaktion

Die Reaktionen wurden mit den entschützten Peptiden durch ähnliche Methoden wie in Tab. 1 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Es wurde DMSO als Lösungsmittel für alle Reaktionen verwendet. Im Vergleich zu Tabelle 1 war die Reaktionszeit ein bis drei Tage länger. Es scheint viele Verbesserungen sowohl in Ausbeute als auch in *ee*-Werten zu geben.

Im Zuge unserer Untersuchungen zu Aldol-Reaktionen wurde dabei beispielsweise gefunden, dass Dipeptide mit Aminosäuren, welche sowohl einen basischen als auch einen neutralen Rest in den Seitenketten enthalten, im allgemeinen besser geeignet sind, um gute Umsätze und Enantioselektivitäten zu erzeugen, als Dipeptide aus Aminosäuren mit zwei basischen oder zwei neutralen Funktionalitäten in der Seitenketten.

Wenn man Tabelle 2 betrachtet, findet man sechs Peptide (**18**, **23**, **24**, **29**, **31**, **5**), die bei längerer Reaktionszeit eine höhere Ausbeute und deutlichen Enantiomerenüberschuss liefern. Im Gegensatz zum Prolin-haltigen Peptid H-Pro-Lys(Boc)OH **5**, enthalten diese 5 Dipeptide primäre Amino-Gruppen zur asymmetrischen direkten Aldol-Reaktion. Wegen der sterischen Faktoren und des Sequenzen von Aminosäuren wirken sie unterschiedlich.

H-Leu-His-OH (**18**) ist der beste getestete Katalysator, mit dem sich das Produkt in einer Ausbeute von 87% und 71% *ee* in 6 Tagen bildet. Vergleichbare Strukturen mit Imidazol-Gerüst wie die Peptide H-Lys-His-OH (**23**), H-Leu-His-OMe (**19**) und H- β Ala-His-OH (**22**) besitzen eine schwache katalytische Wirkung (Abb. 7). Das bedeutet, dass die N-terminale Aminosäure eine entscheidende Rolle spielt. Verschiedene Seitenketten von Peptide **23**, **19**, und **22** verursachen unterschiedliche katalytische Wirkungen (Einträge 6, 2, 5 in Tabelle 2)

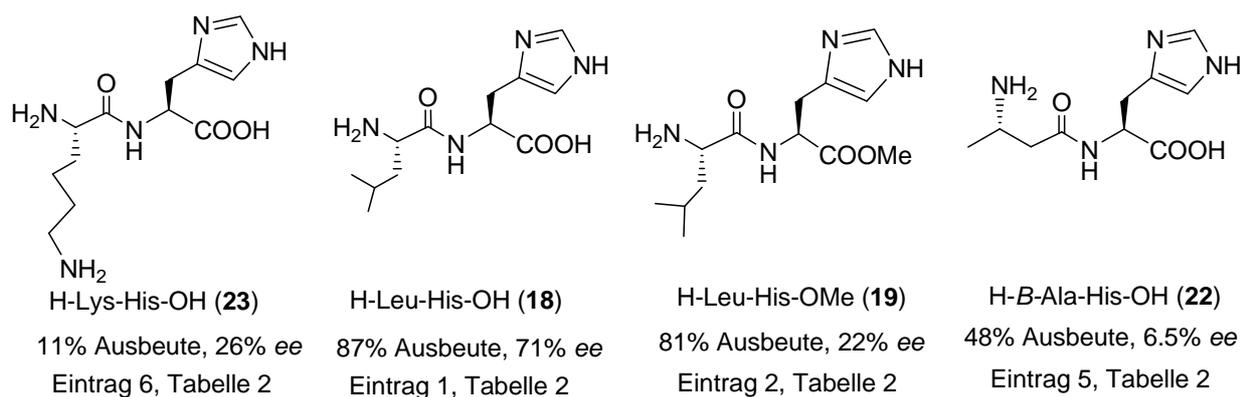
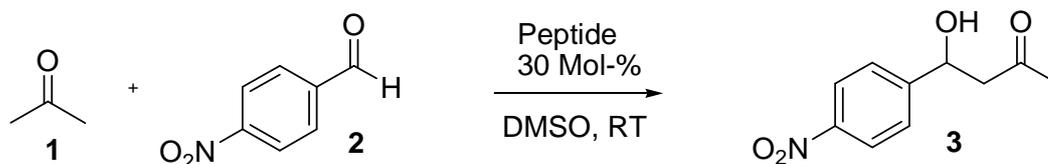


Abbildung 7. Untersuchte Imidazol-Gerüst haltige Dipeptide

Vergleichen wir H-Leu-His-OH (**18**) und H-Leu-His-OMe (**19**), zeigt sich, dass die freie Carboxyl-Gruppe eine sehr wichtige Rolle spielt. Die Anwesenheit der OMe-Schutzgruppe scheint ungünstige Wechselwirkung zu verursachen, sodass Produkte mit geringen *ee*-Werten (22% *ee* und 81% Ausbeute) entstehen. Ebenso wirkt 2HCl(H-Leu-His-OMe) noch weniger reaktiv und stereoselektiv (54% *ee* jedoch 4% Ausbeute, Eintrag 3, Tab. 2) als H-Leu-His-OH (**18**) (71% *ee* und 87% Ausbeute Eintrag 1, Tabelle 2). Möglicherweise verhindert die OMe-Gruppe die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung, wie es sonst durch die freie Carboxy-Gruppe bei der Aminosäure der Fall wäre. Diese zusätzliche Wechselwirkung könnte für die höhere Stereoselektivität verantwortlich sein.

Tabelle 2 Untersuchung Unterschiedlicher Peptide für die direkte Aldol-Reaktion

Eintrag	Peptide	Zeit (Tag)	Umsatz (%) ^a	RRG. ^d	Ausbeute (%) ^b	ee (%) ^c
1	H-Leu-His-OH (18)	6	96	0.67	87	71
2	H-Leu-His-OMe (19)	10	92	0.38	81	20
3	2HCl·H-Leu-His-OMe (20)	10	8	0.03	4	54
4	H-Leu-Phe-OH (21)	7	18	0.11	11	67
5	H-βAla-His-OH (22)	9	66	0.31	48	6,5
6	H-Lys-His-OH (23)	10	13	0.05	11	26
7	H-Lys-Phe-OH (24)	9	96	0.44	78	60
8	H-Lys-Arg-OH (25)	10	70	0.29	58	21
9	H-Leu-Arg-OH (26)	15	70	0.19	65	40
10	H-Val-Arg-OH (27)	7	21	0.13	16	30
11	<i>Cyclo</i> -[(<i>S</i>)-Leu-(<i>S</i>)-His] (28)	10	31	0.13	24	3
12	H-Lys-Tyr-OH (29)	10	84	0.35	65	53
13	H-Lys-Leu-OH (30) ^e	30	100	3.3	80	39
14	H-His-Phe-OH (31)	3	87	1.2	77	40
15	H-Pro-Lys(Boc)OH (5) ^f	95	86	0.95	7	76

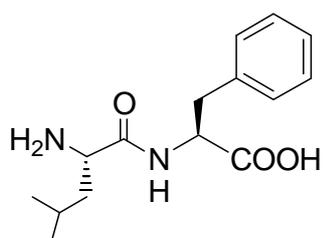
a), b) Umsatz und Ausbeute-Analyse durch ¹H-NMR der Reaktion

c) Bestimmung durch chirale HPLC-Analyse (Daicel Chiralpak AS), vergleichen mit Racemat-Produkt

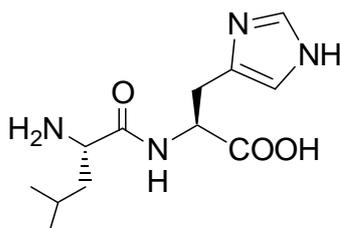
d) RRG-Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit (Umsatz(%)/Reaktionszeit (h)); e) Reaktionszeit:30h,

f) Reaktionszeit: 95h

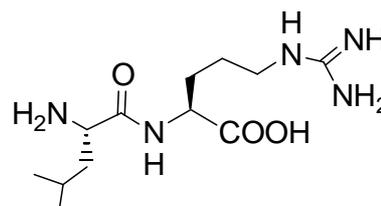
Diese leucinhaltige Peptide neben Leu-His-OH (**18**) wie H-Leu-Arg-OH (**26**) und H-Leu-Phe-OH (**21**) sind auch unterschiedlich in ihrer Effizienz (Abb. 8): Aufgrund der Anwesenheit von basischem Guanlidin-Gerüst ergab sich höhere eine Ausbeute mit Peptide **26** als mit **21**.

H-Leu-Phe-OH (**21**)

11% Ausbeute, 76% ee
(Eintrag 4, Tabelle 2)

H-Leu-His-OH (**18**)

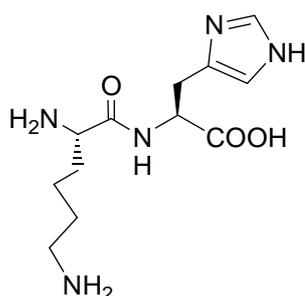
87% Ausbeute, 71% ee
(Eintrag 1, Tabelle 2)

H-Leu-Arg-OH (**26**)

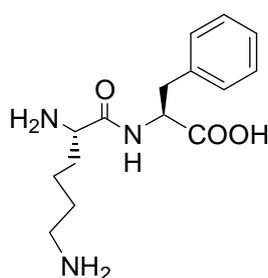
65% Ausbeute, 40% ee
(Eintrag 9, Tabelle 2)

Abbildung 8. Untersuchte Leucin-haltigen Dipeptide bei der Aldol-Reaktion

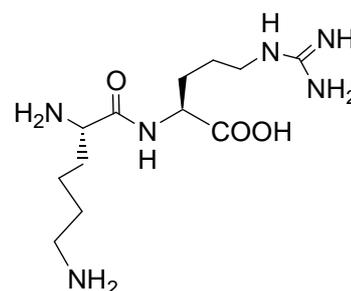
Auch Lysin-haltige Peptide wie H-Lys-His-OH (**23**), H-Lys-Phe-OH (**24**), H-Lys-Arg-OH (**25**), H-Lys-Tyr-OH (**29**), H-Lys-Leu-OH (**30**) wirken unterschiedlich aktiv und selektiv wegen der unterschiedlichen C-terminaler Aminosäuren.

H-Lys-His-OH (**23**)

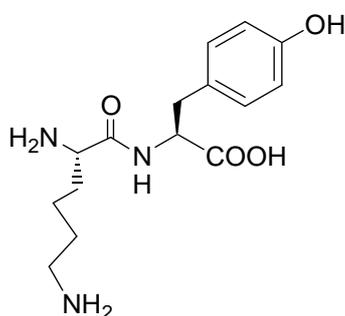
11% Ausbeute, 26% ee
Eintrag 6, Tabelle 2

H-Lys-Phe-OH (**24**)

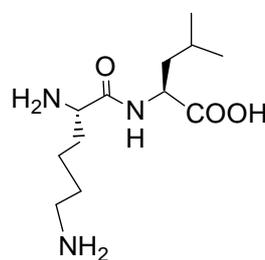
78% Ausbeute, 60% ee
Eintrag 7, Tabelle 2

H-Lys-Arg-OH (**25**)

58% Ausbeute, 21% ee
Eintrag 8, Tabelle 2

H-Lys-Tyr-OH (**29**)

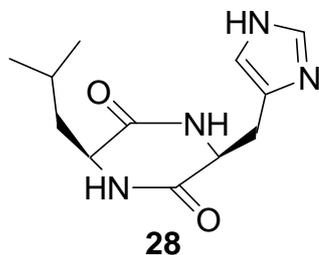
65% Ausbeute, 53% ee
Eintrag 12, Tabelle 2

H-Lys-Leu-OH (**30**)

80% Ausbeute, 39% ee
Eintrag 13, Tabelle 2

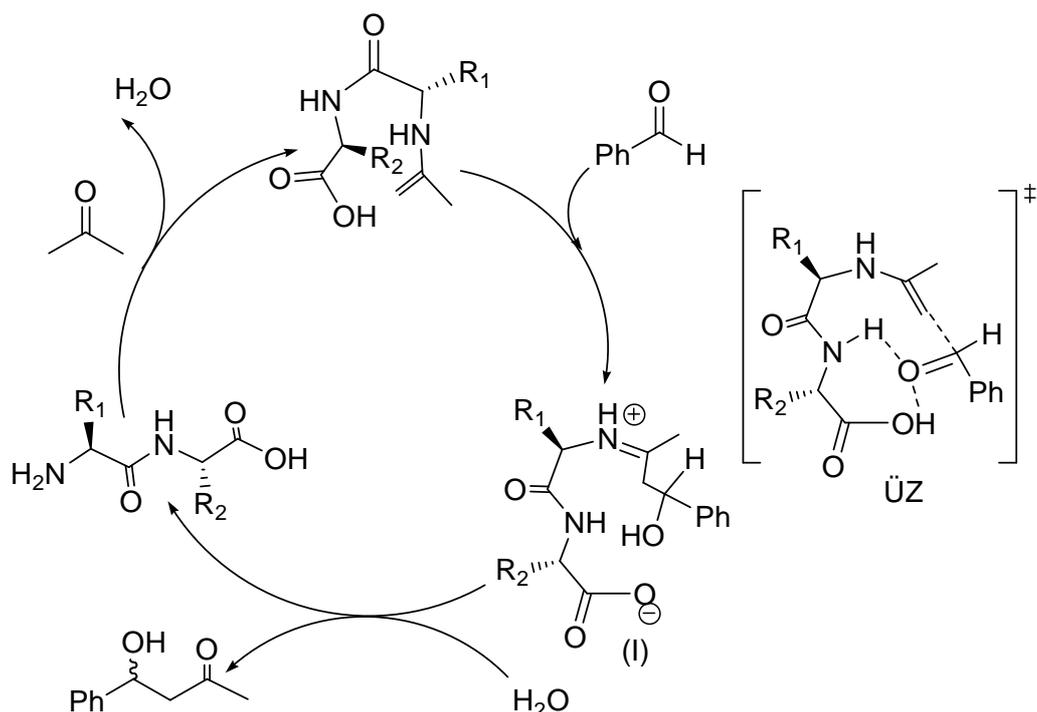
Abbildung 9. Untersuchte Lysin-haltigen Dipeptide bei der Aldol-Reaktion

Es ist interessant, dass das zyklische Dipeptid *Cyclo*-[(*S*)-Leu-(*S*)-His] (**28**) die asymmetrische Strecker-Synthese katalysieren kann, bewiesen von Inoue und Mitarbeiter,³⁴ während es für die direkte Aldol-Reaktion unwirksam ist.



(24% Ausbeute, 3% ee, Eintrag 11, Tabelle 2)

Anhand der Ergebnisse kann man Dipeptide zur bifunktionelle Organokatalysator zuordnen. Ein vorgeschlagener Mechanismus zur peptidkatalysierten Aldol-Reaktion wird in Schema 38 gegeben.



Schema 38. Vermutlicher Mechanismus der durch Dipeptide katalysierten Aldol-Reaktion

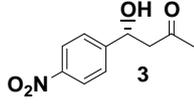
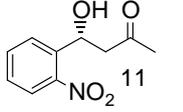
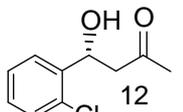
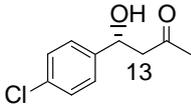
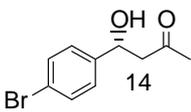
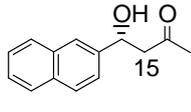
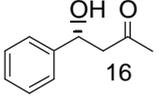
Es existieren zwei aktive Zentren. Eines davon liegt am nukleophilen Stickstoffatom, das zu einer freien Amino-Gruppe bzw. zu einem Gerüst wie dem Imidazol-Ring oder Guanidin-Gerüst gehören, das andere ist die Carboxylgruppe. Aceton wird durch ein freies Elektronpaar

am Stickstoffatom (Lewis-Base: Sekundäre oder Primäre Amine) fixiert, dabei bildet sich ein Eamin-Intermediat (Schema 38), das leicht mit dem elektrophilen Aldehyd konjugieren kann. Im Übergangszustand (ÜZ, Schema 38) ist die Protonübertragung von der Carboxylgruppe des Peptides auf die Carbonylgruppe des Aldehyds ermöglicht. Das Intermediat (I) wird gebildet. Durch Zugabe von Wasser wandelt sich das Iminium-Ion zur Amino-Gruppe um, wobei der Peptid-Katalysator regeneriert wird.

Ob die ausgewählten besseren Peptide auch erfolgreich andere Aldehyd-Derivate bei der asymmetrischen direkten Aldol-Reaktion katalysieren können, wurde im Folgenden überprüft. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Unterschiedlich substituierte Benzaldehyde wurden für die Untersuchung verwendet. Bei identischen Peptiden resultierten wegen unterschiedlicher Substitution, beispielsweise 2- und 4-Nitrobenzaldehyde, unterschiedliche Ergebnisse. Das Produkt **3** (Eintrag 1, Tabelle 3) entstand mit H-Lys-Phe-OH (**24**) in einer Ausbeute von 78% und 60% *ee* in 9 Tagen; Produkt **11** (Eintrag 2, Tabelle 3) mit 89% Ausbeute und 71% *ee* in 10 Tagen. Auch H-Pro-Lys(Boc)-OH (**5**) liefert Produkt **3** (Eintrag 1, Tabelle 4) mit hoher Ausbeute (86%) und guter Stereoselektivität (76% *ee*) in nur 7 h. Bei Verwendung des gleichen Katalysators ergab sich das Produkt **11** (Eintrag 2, Tabelle 4) mit 91% Ausbeute und 53% *ee*, jedoch in 10 Tagen. Das gleiche Peptid H-His-Leu-OH (**32**) katalysiert die Aldol-Reaktion zum Produkt **3** (Eintrag 1, Tabelle 3) mit einer Ausbeute von 86% und 22% *ee* in 3 Tagen; das Produkt **11** (Eintrag 2, Tabelle 3) bildet sich durch das gleiche Peptid mit einer Ausbeute von 92% als Racemat. Durch H-His-Phe-OH (**31**) ergab sich bei beiden Produkten ebenfalls eine unterschiedliche Ausbeute (77%; 89% Eintrag 1 und 2) und ein Enantiomerenüberschuss (40% *ee*; 60% *ee* Eintrag 1 und 2, Tabelle 3). Durch H-Lys-Tyr-OH (**29**) ergab sich bei beiden Produkten ähnliche Ergebnisse (Eintrag 1 und 2, Tabelle 3). Bei in *ortho*- und *para*- Position Chlor-substituierten Benzaldehyden resultierten noch größere Unterschiede in den Ergebnisse bei gleichen Peptiden: H-Leu-His-OH (**18**) bildet das Produkt **12** (Eintrag 3, Tabelle 3) zu 96% Ausbeute und 76% *ee* in 10 Tagen. Im Gegensatz dazu ergab das Produkt **13** nur 67% Ausbeute und 60% *ee* bei gleicher Reaktionszeit. Durch H-Lys-Tyr-OH (**29**) ist das Produkt **12** (Eintrag 3, Tabelle 3) bei 57% Ausbeute und 53% *ee* in 10 Tagen entstanden, während sich das Produkt **13** nur zu 36% Ausbeute aber 78% *ee* ebenfalls in 10 Tagen gebildet hat. H-Lys-Phe-OH (**24**) hat bei dem Produkt **12** (Eintrag 3, Tabelle 3) nur 14% Ausbeute trotz 59% *ee*

Tabelle 3 Anwendung verschiedener Peptide bei Aldol-Reaktion der unterschiedlichen Aldehyde.

Eintrag	Produkt	Peptide	Zeit (Tag)	Umsatz (%) ^a	Ausbeute ^b (%)	<i>ee</i> ^c (%)	RRG ^d
1	 3	H-Leu-His-OH (18)	10	96	87	71	0.4
		H-Lys-Tyr-OH (29)	10	78	56	53	0.33
		H-Lys-Phe-OH (24)	9	96	78	60	0.44
		H-Pro-Lys(Boc)OH (5) ^e	7	95	86	76	13.6
		H-His-Leu-OH (32)	3	95	86	22	1.32
		H-His-Phe-OH (31)	3	87	77	40	1.21
2	 11	H-Leu-His-OH (18)	10	62	62	72	0.26
		H-Lys-Tyr-OH (29)	10	74	60	55	0.31
		H-Lys-Phe-OH (24)	10	95	89	71	0.4
		H-Pro-Lys(Boc)OH (5)	10	99	91	53	0.41
		H-His-Leu-OH (32)	3	95	92	-	0.4
		H-His-Phe-OH (31)	3	94	89	60	0.39
3	 12	H-Leu-His-OH (18)	10	96	96	76	0.4
		H-Lys-Tyr-OH (29)	10	85	57	53	0.35
		H-Lys-Phe-OH (24)	10	84	14	59	0.35
		H-Pro-Lys(Boc)OH (5)	10	90	80	54	0.38
		H-His-Leu-OH (32)	3	98	72	-	1.36
		H-His-Phe-OH (31)	10	98	29	55	0.41
4	 13	H-Leu-His-OH (18)	10	67	67	60	0.29
		H-Lys-Tyr-OH (29)	10	93	36	78	0.39
		H-Lys-Phe-OH (24)	10	99	12	74	0.41
		H-Pro-Lys(Boc)OH (5)	10	94	84	76	0.39
		H-His-Leu-OH (32)	3	98	62	-	1.36
		H-His-Phe-OH (31)	3	100	63	54	1.39
5	 14	H-Leu-His-OH (18)	10	65	65	68	0.27
		H-Lys-Tyr-OH (29)	10	91	24	20	0.38
		H-Lys-Phe-OH (24)	10	57	30	68	0.24
		H-Pro-Lys(Boc)OH (5)	10	96	76	76	0.4
		H-His-Leu-OH (32)	3	85	51	-	1.18
		H-His-Phe-OH (31)	3	73	53	49	1.01
6	 15	H-Leu-His-OH (18)	10	53	53	50	0.22
		H-Lys-Tyr-OH (29)	10	93	8	-	0.39
		H-Lys-Phe-OH (24)	10	-	-	-	-
		H-Pro-Lys(Boc)OH (5)	10	96	43	77	0.4
		H-His-Leu-OH (32)	3	39	25	-	0.54
		H-His-Phe-OH (31)	3	25	14	54	0.34
7	 16	H-Leu-His-OH (18)	10	34	24	7.2	0.14
		H-Lys-Tyr-OH (29)	10	97	41	47	0.4
		H-Lys-Phe-OH (24)	10	-	-	-	-
		H-Pro-Lys(Boc)OH (5)	10	97	74	45	0.4
		H-His-Leu-OH (32)	3	94	56	-	1.3
		H-His-Phe-OH (31)	3	64	54	39	0.88

a) b) Umsatz und Ausbeute-Analyse durch ¹H-NMR der Reaktion

c) Bestimmung durch chirale HPLC-Analyse (Daicel Chiralpak AS), vergleichen mit Racemat-Produkt

d) RRG: Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit (Umsatz (%)/Reaktionszeit (h)); e) Reaktionszeit: 7h.

bewirkt. Das Produkt **13** mit ebenfalls geringer Ausbeute (12%), entstand aber mit relativ höherem Enantiomerenüberschuss (74% *ee*). Durch H-His-Leu-OH (**32**) wurden bei beiden Produkten ähnliche Ausbeuten und gleichermaßen racemische Produkte erhalten. Die unter-

schiedliche Substitution am Aromaten steuert also die Wechselwirkung des Aldolakzeptors mit dem Enamin-Intermediat (Schema 38) unterschiedlich, da unterschiedlich sterische Hinderungen bei dem nucleophilen Angriff am Aldehyd auftreten können.

Es wurde die entsprechende Reaktion mit einer Gruppe verschiedener aromatischer Aldehyde in Gegenwart des Dipeptids H-Leu-His-OH und 4 anderer Peptide, die vorher als gute Katalysatoren ausgewählt wurden, untersucht. Die effektivste Aldol-Reaktion in Hinsicht auf die Reaktionsausbeute (87%) und die Enantioselektivität (71% *ee*), wurde durch H-Leu-His-OH **18** (Aldol-Reaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Aceton) katalysiert. Wir haben beobachtet, dass H-Leu-His-OH die Aldol-Reaktion mit unterschiedlichen aromatischen Aldehyden bei verschiedenen Ausbeuten und Enantioselektivitäten katalysieren kann. Im Vergleich zu anderen Peptiden ist der Unterschied jedoch relativ gering. Die Varianz in der Ausbeute und dem *ee*-Wert ist abhängig von den spezifischen Eigenschaften des benutzten Substrats. Die Bildung vieler anderer Adolkondensationsprodukte wurde ebenfalls untersucht (Tabelle 3). Es ist auch interessant zu erwähnen, dass eine gute Ausbeute (bis zu 96%) und Enantioselektivität bis 78% durch elektronenarme Aldehyde wie z.B. 2- oder 4-Nitrobenzaldehyd; 2- oder 4-Chlorbenzaldehyd erreicht werden können, (Einträge 1-5, Tabelle 3) im Gegensatz zu den weniger aktiven Naphthyl- und Benzaldehyd. (Einträge 6-7, Tabelle 3).

Zusammenfassend ist Dipeptid H-Leu-His-OH **18** der am aktivsten. Mit dem bildet sich das Aldol-Produkt mit *R*-Konfiguration. Anhand unserer Ergebnisse können wir eine Arbeitshypothese für den H-Leu-His-OH-Katalysator folgend vorschlagen (Abb. 10):

Der Aldehyd kann über nicht-kovalente Wechselwirkungen, nämlich Wasserstoffbrückenbindungen mit der NH-Gruppe der Peptidbindung und der Carboxylgruppe des Dipeptides aktiviert und orientiert werden. Das an der N-terminalen Aminogruppe gebildete Enamin greift dann den Benzaldehyd von der Re-Seite an. Das kann die bevorzugte Bildung des *R*-Enantiomers erklären.

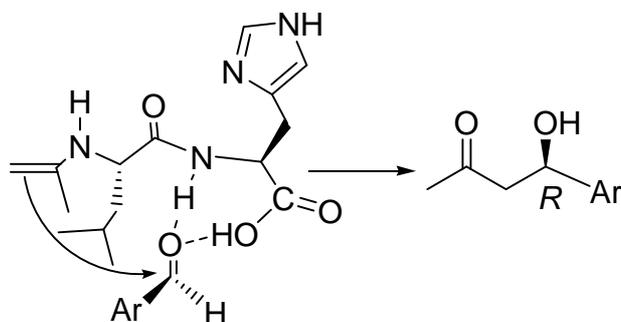


Abbildung 10. Arbeitshypothese des Dipeptids (H-Leu-His-OH **18**) bei der Aldol-Reaktion

Die aktive Konformation des Dipeptid-Katalysators kann durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem basischen Stickstoffatom des Imidazols im Histidin und der freigebliebenen terminalen NH-Gruppe stabilisiert werden.

Aus dieser Arbeitshypothese ist der bifunktionelle Charakter des Dipeptid-Katalysators deutlich erkennbar, da *dieser sowohl den Donor als auch den Akzeptor aktiviert*.

Um zu wissen, ob die unterschiedliche Sequenz der Aminosäuren, die bei der Verknüpfung von Peptiden verwendet wird, auch bei katalytischen Wirkungen eine große Rolle spielt, unter gleichen Reaktionsbedingungen haben wir das Peptid H-His-Leu-OH **32**, mit dem eine umgekehrte Sequenz gegenüber dem besten Peptid H-Leu-His-OH **18** hat (Abb. 11), und H-Phe-His-OH **33**, das mit umgekehrtem Sequenz gegenüber H-His-Phe-OH **31** hat (Abb.11), untersucht. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 4. zusammengestellt.

Die Reaktivitäten und Stereoselektivitäten scheinen abhängig von intramolekularen Wechselwirkungen der Seitenkette und funktionelle Gruppe sowie der passenden Kombination und Sequenz der Aminosäuren zu sein (Abbildung 11). Peptid H-His-Leu-OH **32** hat eine umgekehrte Sequenz der Aminosäurenreste, ist daher weniger stereoselektiv als Peptid H-Leu-His-OH **18**. Es zeigt auch eine höhere Umwandlungsrate (Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit: 1.31 mit H-His-Leu-OH **32** gegenüber 0.40 mit H-Leu-His-OH **18**, Tabelle. 4). Das interessante Ergebnis ist, dass ein schlechter *ee*-Wert und Ausbeute beim Produkt **3** mit Katalysator **32** (86% Ausbeute, 22% *ee*) als mit **18** (87% Ausbeute, 71% *ee*) entstehen. Im Beispiel von H-His-Phe-OH **31** und H-Phe-His-OH **33** haben wir zwar ähnliche Ergebnisse bezüglich der Enantioselektivität erhalten: (H-His-Phe-OH (**31**) 40% *ee*; H-Phe-His-OH (**33**) 27% *ee*), jedoch ein umgekehrtes Verhalten bezüglich der Reduzierten Reaktionsgeschwindigkeit (His-Phe-OH (**31**) 1.21; H-Phe-His-OH (**33**) 0.48) beobachtet. Im Hinblick auf die Position des basischen Rests kann man sagen, dass H-His-Phe-OH **31** die Reaktion viel schneller katalysiert und daher bessere *ee* Wert (Tabelle 4, Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit 1.21; 77% Ausbeute, 40% *ee*, Eintrag 3, Tabelle 4) als H-Phe-His-OH **33** (Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit 0.48; 79% Ausbeute; 27% *ee*, Eintrag 4, Tabelle. 4) liefert. Wir vermuten, dass die Unterschiede in der Selektivität, die bei der Katalyse mit diesen Peptiden beobachtet wurden, von einer Kombination sterischer und struktureller Einflüsse verursacht werden.

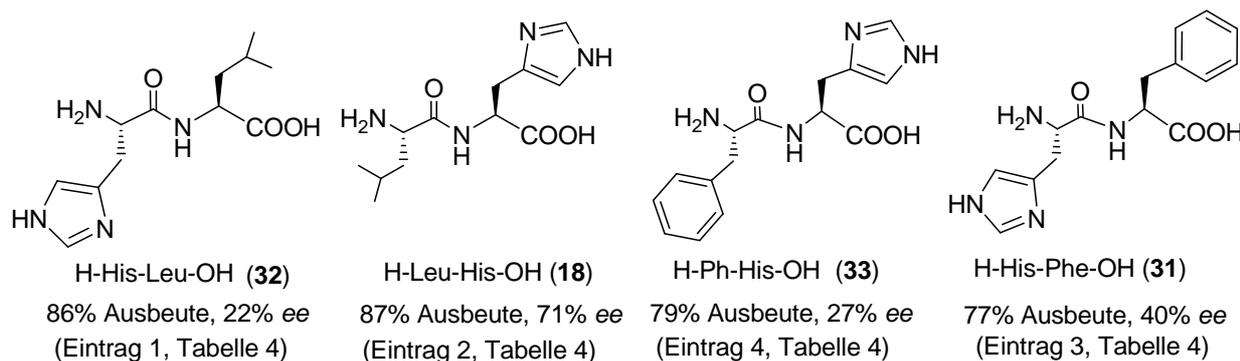
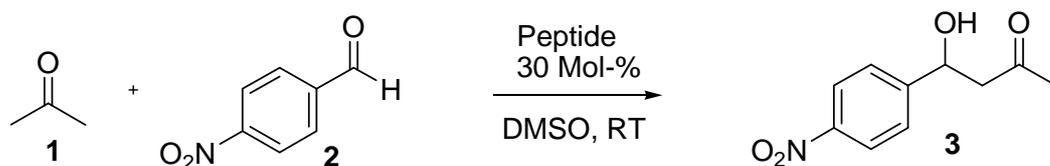


Abbildung 11. Die untersuchten Dipeptide mit unterschiedlichen Sequenzen der Aminosäuren

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die Aminosäuren asymmetrische Aldol-Reaktion für sich allein oder als Mischung katalysieren. Die Ergebnisse dieser weiteren Untersuchungen sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Die separat eingesetzten Aminosäuren, die als Bauteil für Peptide fungiert, funktionieren schlechter als die daraus aufgebauten Peptide. Mit H-Lys-Tyr-OH (**29**) bildet sich Produkt **3** mit einer Ausbeute von 56% und einem *ee* von 53% (Eintrag 1, Tabelle 4). Produkt **3** bildet sich mit 41% Ausbeute und 31% *ee* bei einer Mischung von 15 Mol-% H-Lys-OH und 15 Mol-% H-Tyr-OH (Eintrag 11, Tabelle 4). während 56% (Ausbeute) Produkt **3** mit 28% *ee* bei der Zugabe von 30 Mol-% L-Tyr-OH (Eintrag 7, Tabelle. 4) und 51% Ausbeute und 39% *ee* bei der Verwendung von 30 Mol-% L-Lys-OH erhalten werden (Eintrag 8, Tabelle. 4). Die Resultate von Eintrag 3, Eintrag 12 (Tabelle 4) Eintrag 6

Tabelle 4 Untersuchung verschiedener Peptide und Aminosäure

Eintrag	Katalysator	Zeit (Tag)	Umsatz (%) ^a	RRG. (%) ^b	Ausbeute (%) ^c	ee ^c (%)
1	H-His-Leu-OH (32)	3	94	1.31	86	22
2	H-Leu-His-OH (18)	10	96	0.4	87	71
3	H-His-Phe-OH (31)	3	87	1.21	77	40
4	H-Phe-His-OH (33)	8	92	0.48	79	27
5	L-Arg-OH	4	98	-	60	2
6	L-His-OH	4	81	-	66	41
7	L-Tyr-OH	4	92	-	56	28
8	L-Lys-OH	4	95	-	51	39
9	L-Phe-OH	4	59	-	38	26
10	H-Imdazol	20	25	-	6	-
11	15 Mol-% H-Lys-OH; 15 Mol-% H-Tyr-OH	4	80	-	41	31
12	15 Mol-% H-His-OH; 15 Mol-% H-Phe-OH	4	93	-	68	20
13	15 Mol-% H-Lys-OH; 15 Mol-% H-Phe-OH	4	89	-	57	28
14	L-Asp-OH	5	86	-	65	14

a),c) Umsatz und Ausbeute-Analyse durch ¹H-NMR der Reaktion e) Bestimmen durch chirale HPLC-Analyse (Daicel Chiralpak AS), vergleichen mit Racemat-Produkt, b) Reduzierte Reaktionsrate: RRG-Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit (Umsatz(%)/Reaktionszeit (h))

und 9 zeigen ebenfalls, dass ein Peptid effektiver ist als die gemischt oder separat eingesetzten Aminosäuren. Die zwei Gruppen (Einträge 8, 9 und Eintrag 13, Tabelle 4) und (Eintrag 7, 8 und Eintrag 11, Tabelle 4) geben ein ähnliches Resultat, nämlich dass gemischte Aminosäuren effektiver als die separat eingesetzten sind.

Diese Untersuchungen beweisen, dass nicht nur die funktionelle Gruppe sondern auch eine richtige Kombination, sowie die Sequenz der Aminosäuren für Aktivität und Selektivität des Peptid-Katalysators wichtig sind.

4.3.1.4 Untersuchung der Aktivität der Koordination von Katalysator und Co-Katalysator

Der homogene asymmetrische Katalysator wurde nur bei der Hydrierung,⁸² Isomerisierung,⁸³ Cycloaddition,⁸⁴ und Epoxidierung⁸⁵ erfolgreich in der industriellen Chemie eingesetzt. Obwohl sehr häufig *ee*-Werte von 90% bis 95% möglich sind, ist aber, insbesondere bei der pharmazeutischen Beurkundung ein *ee*-Wert bis zu 99% und sogar noch höher erforderlich.⁸⁶ Um derart exzellente *ee*-Werte zu erreichen, ist es notwendig, die Enantioselektivität, die Aktivität und die Stabilität der verwendeten Katalysatoren zu verbessern.

Die Tatsache, dass geeignete achirale oder chirale Additive als Co-Katalysatoren die Ausbeute, in vielen Fällen auch die Enantioselektivität erhöhen können, wurde von Shibasaki⁸⁷ und Mitarbeitern in ihren Veröffentlichungen umfangreich diskutiert. Das Peptid H-Leu-His-OH (**18**) katalysiert gut bei der asymmetrischen direkten Aldol-Reaktion (87% Ausbeute und 71% *ee*), die Reaktionszeit ist dabei jedoch zu lang (10 Tage). Um zu erfahren, ob man auch diese Reaktion durch Zugabe von Additiven beschleunigen kann, wurde eine Aldol-Reaktion zwischen Aceton und 4-Nitrobenzaldehyd in Anwesenheit des Katalysators H-Leu-His-OH (**18**) und verschiedenen Co-Katalysatoren (Abb. 12) getestet.

Wir haben bevorzugt chirale (**34**, **35**, **37**, **41**, **43** und **44**) und achirale (**40**, **36**, **38**, **39**) Basen mit unterschiedlicher Basizität als Additive gewählt. Laut Literatur⁷² können sie bei der Bildung von aktiven Intermediaten (Enamin) mitwirken und die Reaktion beschleunigen. Bei den Untersuchungen wurden 10 Mol-% Co-Katalysator, vom Peptid-Katalysator 30 Mol-% gegenüber der Substanz eingesetzt, damit die Additive keine überwiegende Wirkung gegenüber dem Katalysator haben. Katalysatoren und Additive wurden gleichzeitig zu einer Mischung von getrocknetem DMSO und Aceton (Volumenverhältnis: 1:4) zugegeben, und bei RT unter Stickstoffatmosphäre so lange gerührt, bis die Reaktion abgeschlossen ist. Der Verlauf der Reaktion wurde durch DC verfolgt. Anschließend wurde zur Aufarbeitung eine entsprechende Menge gesättigter NH₄Cl-Lösung zugegeben, extrahiert und aufgereinigt.

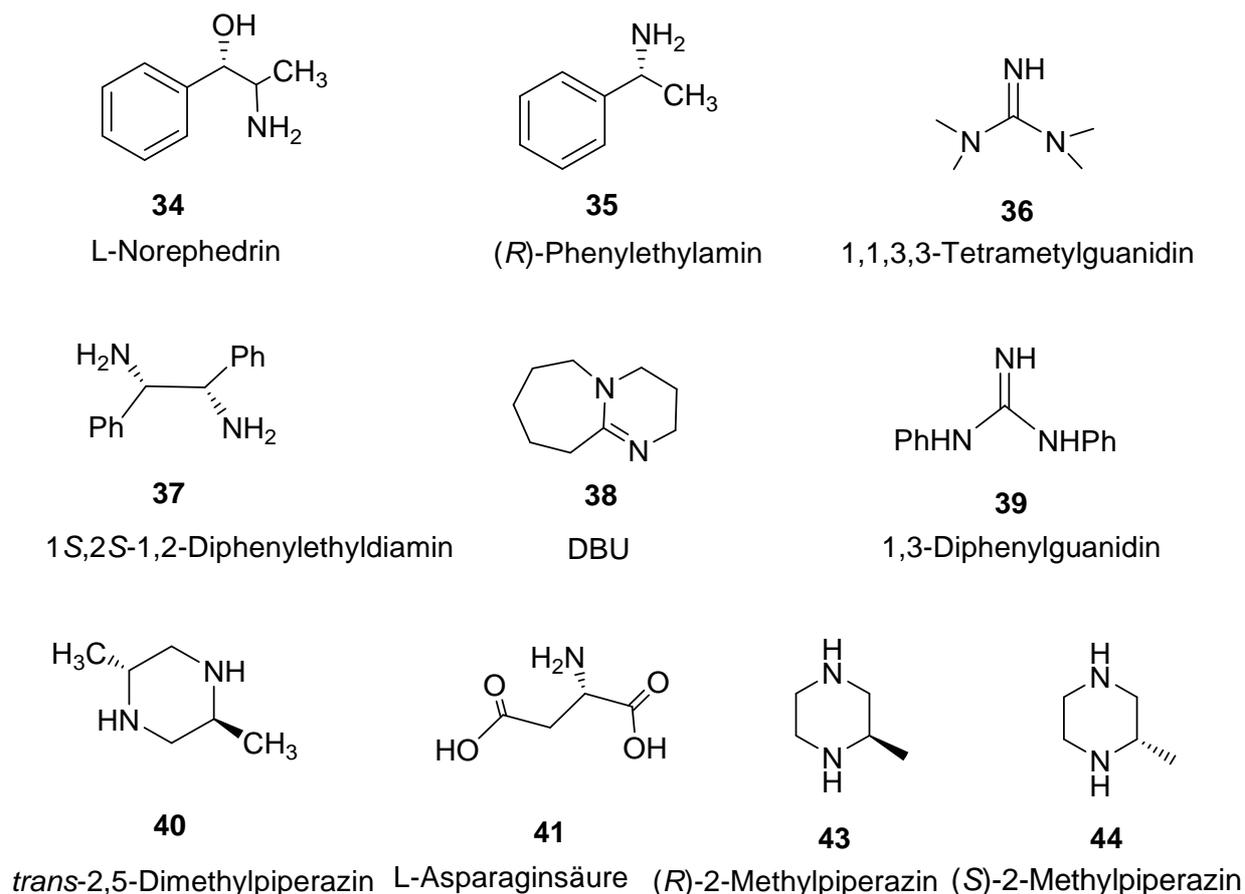
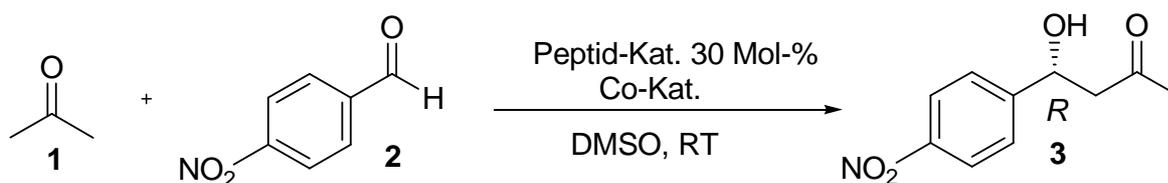


Abbildung 12. Verschiedene Additive als Co-Katalysatoren für die Aldol-Reaktion

Die Aldol-Reaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Aceton wurde unter Verwendung des Peptids H-Leu-His-OH mit Additiv durchgeführt. Um den Einfluss des Additivs zu beurteilen, wurde die gleiche Reaktion auch nur mit Additiv getestet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 zusammengestellt.

Die Reaktionszeit wurde in Gegenwart von (*R*)-2-Methylpiperazin **43** (0.3 Äq) von 168 h (56% Umsatz, Eintrag 9, Tabelle 5) auf 25 h, bei der Kombination von (*R*)-2-Methylpiperazin (0.1 Äq) mit Kat. **18** (80% Umsatz, Eintrag 19; Tabelle 5), verkürzt. Bei Anwesenheit seines Enantiomers, (*S*)-2-Methylpiperazin **44** (0.1 Äq), wurde die Reaktionszeit von 168 h (48% Eintrag 10, Tabelle 5) auf 72 h (gleich mit Kat. **18**) reduziert (90% Umsatz, Eintrag 20, Tabelle 5). Ähnliche Resultate wurden auch bei weiteren chiralen Co-Katalysatoren beobachtet: L-Norephedrin **34** (Eintrag 1: 10 Tage, 72% Umsatz; Eintrag 11 mit Kat. **18**: 72 h, 96%), (*R*)-Phenylethylamin **35** (Eintrag 2: 10 Tage, 53%; Eintrag 12 mit Kat. **18**: 72 h, 84% Umsatz)

Tabelle 5 Verwendung der Co-Katalysatoren bei der direkten Aldol-Reaktion

Eintrag	Kat. (Äq)	Co-Katalysator	Zeit	Umsatz (%) ^a	RRG. ^d	Ausbeute (%) ^b	ee ^c (%)
1	-	(34) L-Norephedrin (0.3)	240 h	72	0.3	54	2
2	-	(35) (R)-Phenylethylamin (0.3)	240 h	53	0.22	28	4
3	-	(36) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (0.3)	4 h	100	25	95	0
4	-	(37) 1R,2R-1,2-Diphenylethyldiamin (0.3)	408 h	35	0.09	10	0.5
5	-	(38) DBU (0.3)	40 min.	100	150	98	0
6	-	(39) Diphenylguanidin (0.3)	4 h	100	25	81	0
7	-	(40) <i>trans</i> -2,5-Dimethylpiperazin (0.3)	168 h	28	0.17	26	0
8	-	(41) L-Asparaginsäure (0.3)	120 h	86	0.72	65	14
9	-	(43) (R)-2-Methylpiperazin (0.3)	168 h	56	0.33	56	1
10	-	(44) (S)-2-Methylpiperazin (0.3)	168 h	48	0.35	48	1
11	18	L-Norephedrin (0.1)	72 h	96	1.33	86	42
12	18	(R)-Phenylethylamin (0.1)	72 h	84	1.17	78	43
13	18	1,1,3,3-Tetramethylguanidin (0.1)	72 h	91	1.26	90	40
14	18	1R,2R-1,2-Diphenylethyldiamin (0.1)	96 h	87	0.91	80	55
15	18	DBU (0.1)	2 h	97	48.5	95	8
16	18	Diphenylguanidin (0.1)	4 h	100	25	89	0
17	18	<i>trans</i>-2,5-Dimethylpiperazin (0.1)	22 h	97	4.41	97	55
18	18	L-Asparaginsäure (0.1)	72 h	97	1.35	87	44
19	18	(R)-2-Methylpiperazin (0.1)	25 h	80	3.2	80	53
20	18	(S)-2-Methylpiperazin (0.1)	72 h	90	1.25	90	42
21	18	(45) Wasser (10)	96 h	89	0.93	62	54
22	33	(45) Wasser (10)	96 h	53	0.55	34	21
23	21	(45) Wasser (10)	96 h	100	1.04	60	72

a),b) Umsatz und Ausbeute-Analyse durch ¹H-NMR der Reaktion; c) Bestimmung durch chirale HPLC-Analyse (Daicel Chialpak AS), verglichen mit Racemat-Produkt; d) RRG-Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit (Umsatz(%)/Reaktionszeit (h))

und L-Asparaginsäure **41** (Eintrag 8: 120 h, 86% Umsatz; Eintrag 18 mit Kat. **18**: 72 h, 97%). Ein Kondensationsprodukt wurde bei Einsatz von (*R*)-2-Methylpiperazin und (*S*)-2-Methylpiperazin (Tabelle 5, Einträge 19 und 20 mit Kat. **18**) auch allein (Eintrag 9, 10) nicht beobachtet. Der Co-Katalysator (1*R*, 2*R*)-1, 2-Diphenylethyldiamin zeigt eine Zeitverkürzung von 408 h (Eintrag 4, 35% Umsatz) auf 96 h (Eintrag 14 mit Kat. **18**, 87% Umsatz). Der Gebrauch von L-Norephedrin, (*R*)-Phenylethylamine, (*R*)-2-Methylpiperazine und L-Asparaginsäure als Co-Katalysatoren bewirkt eine Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit-Verkürzung und Erhöhung der Ausbeute, jedoch leisten alle o.g. Co-Katalysatoren keinen Beitrag zur Erhöhung der Enantioselektivität.

Des weiteren wurden 1,1,3,3-Tetramethylguanidine **36** und *trans*-2,5-Dimethylpiperazine **40** als achirale Co-Katalysatoren getestet, welche bereits von Hanessian und Pham⁸⁸ als Additive für L-Prolin-katalysierte konjugierte Additionen verwendet worden sind. Während allein *trans*-2,5-Dimethylpiperazin das Produkt mit 26% Ausbeute in 168 h (Eintrag 7, Tab. 6) entstehen lässt, produziert 1,1,3,3-Tetramethylguanidin ohne Co-Katalysator das Aldolprodukt mit einer Ausbeute von 95% innerhalb von 4 h (Eintrag 3, Tab. 6). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Applikation von 1,1,3,3-Tetramethylguanidin als Co-Katalysator die Reaktionsrate im Gegensatz zu *trans*-2,5-Dimethylpiperazin verbessern könnte. Shibasaki und Mitarbeiter⁸⁰ haben bereits berichtet, von der Schwierigkeit vorteilhafte Variationen von Additiven abzuschätzen.

In der Tat ist es überraschend, dass die Kombination aus den Dipeptiden H-Leu-His-OH und 1, 1, 3, 3-Tetramethylguanidin ein Produkt mit einer 90%igen Ausbeute und 40% *ee* in 72 h (Eintrag 13, Tab. 6) liefert während die Kombination von H-Leu-His-OH und *trans*-2,5-Dimethylpiperazin das Aldolprodukt mit einer Ausbeute von 97% und 55% *ee* in nur 22 h produziert (Tab. 6, Eintrag 17). Ein Kondensationsprodukt wurde in keinem Fall beobachtet. Die Kombination von DBU und Diphenylguanidin ergibt überraschend eine Erhöhung der reduzierten Reaktionsgeschwindigkeit (Eintrag 5, 150; Eintrag 15, 48.5 (mit Kat. **18**) und Eintrag 6, 16 (mit Kat. **18**)). Dies reduziert zwar die Reaktionszeit, resultierte aber in einer niedrigeren Enantioselektivität (Eintrag 15, 8% *ee*) oder Racematbildung (Eintrag 16). Im Vergleich zu anderen Co-Katalysatoren leistet 1*R*,2*R*-1,2-Diphenylethyldiamin (Eintrag 14, Tab. 6) sowohl in Ausbeute als auch in Enantioselektivität einen großen Beitrag (96 h, 80% Ausbeute; 55% *ee*). Immerhin ist dieses weniger aktiv als *trans*-2,5-Dimethylpiperazin **40**. Eine höhere Reaktionsrate zeigt sich allgemein bei Einsatz des Dipeptids H-Leu-His-OH mit Co-Katalysator im Gegensatz zur alleinigen Verwendung des Dipeptids (H-Leu-His-OH **18**, Eintrag 2, Tab. 5; oder Eintrag 1, Tab. 4) oder des Co-Katalysators (Eintrag 1-10, Tab. 6).

Besonders nennenswert ist die katalytische Aktivität des achiralen *trans*-2,5-Dimethylpiperazin mit exzellenter Ausbeute (bis 97%) und einer Enantioselektivität bis 55% *ee* (Eintrag 17, Tabelle 5, vgl. 71% *ee*, Tabelle 4, Eintrag 2). Die erhaltenen Ergebnisse demonstrieren, dass die alleinige Verwendung der Co-Katalysatoren nur 0-14% *ee* (Eintrag 1-10, Tabelle 5) bewirkt. Der dominante Einfluss auf Ausbeute und *ee*-Werte (Einträge 11-23) rührt also vom Dipeptid H-Leu-His-OH her.

Diese Ergebnisse beweisen, dass der Einsatz geeigneter Co-Katalysatoren mit passender Chiralität höhere eine Ausbeute und Enantioselektivität erzielt, sowie beschleunigte Reaktionen ohne Nebenprodukte ermöglichen kann.

Als weiterer Co-Katalysator wurde Wasser gewählt, das ein wichtiges Medium für fast alle enzymatischen Reaktionen in lebenden Organismen ist. Die Aldolase, die stereoselektiv Aldol-Reaktionen katalysieren kann, hat sich im wässrigen Medium entwickelt.⁸⁹ Ohne Wasser funktioniert keine biologische Entwicklung. Ob die von Peptiden katalysierte Aldol-Reaktion auch in wässrigen Medien effizient verlaufen kann, wurde weiter unter gleichen Bedingungen untersucht. Beim Katalysator H-Leu-His-OH (**18**) und Kat. **33** wurde die Reaktion nach Zugabe von Wasser behindert. Sowohl Ausbeute also auch Enantioselektivität wurden reduziert, (mit Kat. **18**: von 87% Ausbeute, 71% *ee* (Eintrag 1, Tabelle 2) auf 62% Ausbeute, 54% *ee* (Eintrag 21, Tabelle 5)), obwohl die Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit sich von 0.67 (Eintrag 1, Tabelle 4) auf 0.93 (Eintrag 21, Tabelle 6) erhöht hat. Von Kat. **33** wurden ebenfalls beide Parameter (Ausbeute und Enantioselektivität) verschlechtert, (von 79% Ausbeute und 27% *ee* (Eintrag 4, Tabelle 4) auf 34% Ausbeute und 21% *ee* (Eintrag 22, Tabelle 5)). Auch hier ist die Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit erhöht. Wasser scheint ein Beschleunigungsmittel in vielen organischen Reaktionen zu sein. Vermutlich stört Wasser einerseits die Bildung der Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Peptid und der umzusetzenden Substanz, andererseits beeinflusst das Wasser den Phasen-Transfer im zweiphasigen Medium, da sich Peptide eher in der wässrigen Phase lösen, und somit eine katalytische Funktion erschweren. Eine Ausnahme bildet Kat. **21** wahrscheinlich wegen seiner Polarität bei Zugabe von Wasser eine bessere Ausbeute und eine Zunahme des *ee*-Wertes (von 18% Ausbeute, 67% *ee* (Eintrag 4, Tabelle 2) auf 60% Ausbeute, 72% *ee* (Eintrag 23, Tabelle 5)), auch die Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit vergrößert sich von 0.11 auf 1.04.

Zum ersten Mal wurden die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für lineare (*S*)-Histidin basierte Dipeptid Katalysatoren durch mehrere Untersuchungen an bekannten Aldol-Reaktionen beschrieben.

Die Reaktivität und Stereoselektivität scheinen abhängig von den intramolekularen Wechselwirkungen der Seitenketten, funktionellen Gruppen sowie einer passenden Kombination und Sequenz der Aminosäuren zu sein.

Die Einsatzmöglichkeit eines ausgewählten Dipeptid Katalysators (H-Leu-His-OH) wurde gezeigt. Hohe Ausbeute (bis 96%) und gute Enantioselektivitäten (bis 76% *ee*) wurden am aromatischen Aldehyd gezeigt.

Weiterhin wurde der Einfluss verschiedener chiraler und achiraler Co-Katalysatoren auf die Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit, Ausbeute und Enantioselektivität untersucht. Signifikantes Wachstum der Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit, insbesondere für achirales *trans*-2, 5-Dimethylpiperazin (22 h Reaktionszeit) bei verbesserter Ausbeute und mäßigem Enantioselektivitäten, wurden entdeckt.

4.3.2 Verwendung der Dipeptide bei der Baylis-Hillmann Reaktion

Peptide als Katalysatoren für die Baylis-Hillman Reaktionen⁹⁰ wurden von Miller und Mitarbeitern entwickelt. In dieser Arbeit wurden die Peptid-Katalysatoren **10**, **16**, **24**, **29**, **30**, **32** analoge Verbindungen **46**, **47**, **48**, **49** und die tertiäre Base **50** für die Baylis-Hillmann Reaktion zwischen Benzaldehyd und Vinylketon ausprobiert.

Gemäß den Arbeiten von Nagasawa,⁹¹ bei den thioharnstoffhaltigen Katalysatoren mit Peptidgruppe für die Baylis-Hillman Reaktion entwickelt wurden, sind Verbindungen **46**, **47** und **49** (Abb. 13) als Katalysator für die weitere Forschung geplant. Sie können einerseits als Nucleophil (Base) fungieren, so dass Ketone oder Aldehyde aktiviert werden, andererseits können Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Edukt und **46** bzw. **47** und **49** gebildet werden,⁹² und damit die Reaktion beschleunigt werden. Verbindung **48** wurde von D. Yalolov hergestellt, und wegen der Anwesenheit eines relativ stark basischen Imidazolrings und Wasserstoff-Donors im Thioharnstoff-Gerüst für die Baylis-Hillman-Reaktion getestet. Die Anwendung von Verbindung **50** diente dazu, die Rolle von DMAP bei der Baylis-Hillmann Reaktion aufzuklären. Für weitere Synthesen von Katalysatoren könnte bei entsprechenden Resultaten ein DMAP-Grüst in einen Katalysator eingefügt werden.

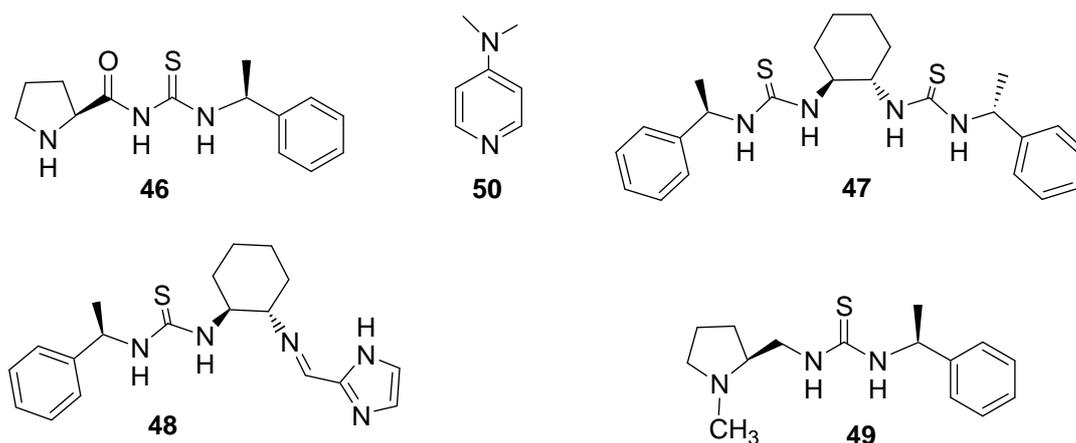
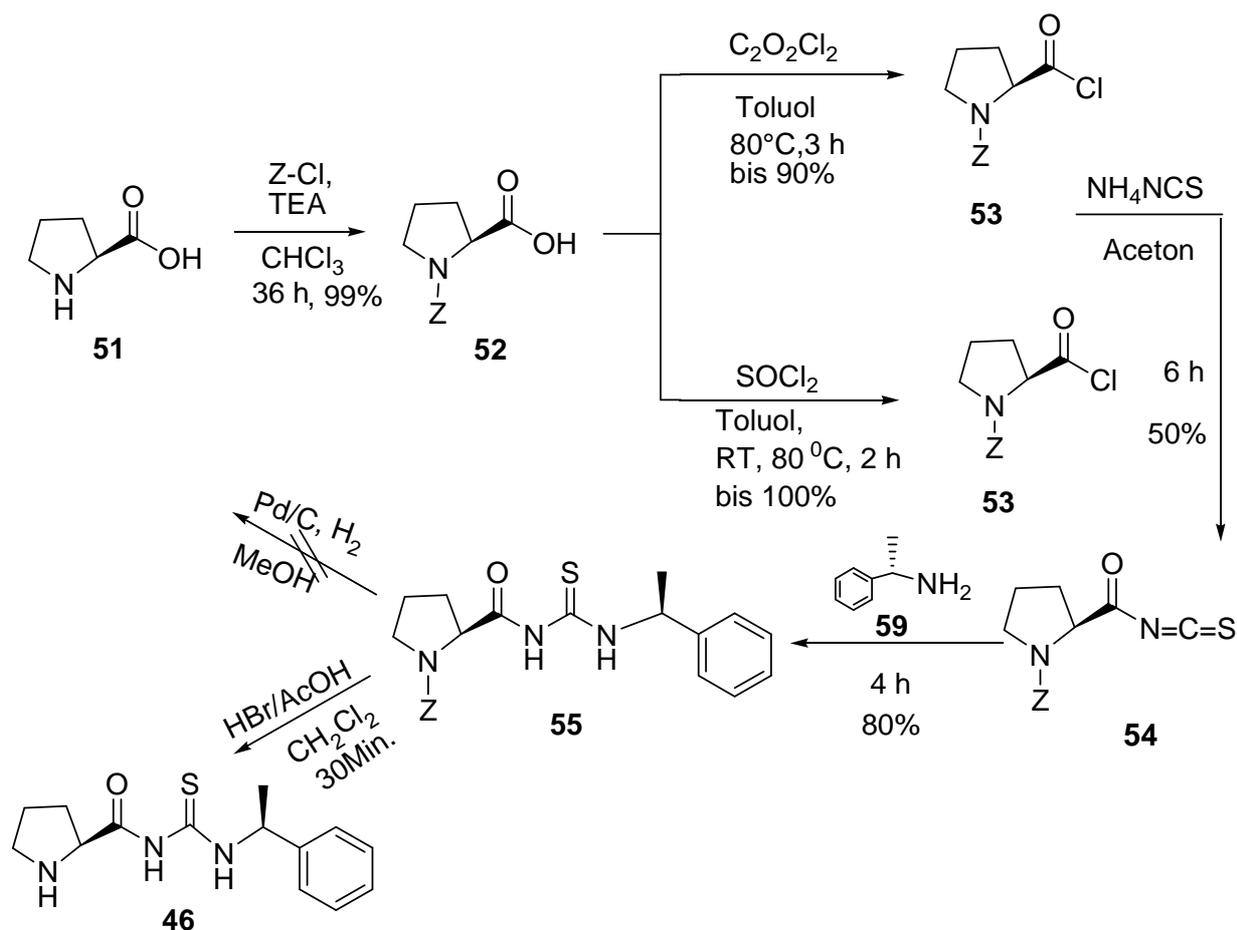


Abbildung 13. Bei der Baylis-Hillman als Katalysatoren verwendete Verbindungen, davon ist Verbindung **48** von D. Yalolov hergestellt worden

4.3.2.1 Darstellung von peptidanalogen Verbindungen **46**, **47**, **49**

Verbindung **46** kann man aus den preiswerten Ausgangssubstanzen L-Prolin (Schema 39), CS_2 und Phenylethylamin in fünf Stufen darstellen. Z-geschütztes L-Prolin wurde als erste wichtige Verbindung durch literaturbekannte Methoden⁹³ mit Hilfe der Base TEA (oder NaHCO_3 in Wasser) und Cbz-Cl in das Produkt **52** bei einer Ausbeute von 99% überführt. Z-Prolin-chlorid **53** kann man entweder mit Oxalylchlorid⁹⁴ oder Thionylchlorid⁹⁵ durch eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion in guter Ausbeute von 90-100% darstellen. Aufgrund der geringen Stabilität der Verbindung **53** wurde sie nicht aufgereinigt, und mit Ammoniumisothiocyanat⁹⁶ direkt zu Produkt **54** umgesetzt. Die Reaktion verläuft unter Stickstoff-Atmosphäre in getrocknetem Aceton für 6 h bei 60°C , danach gab man ohne weitere Reinigung das Amin **59** zu. Durch nukleophile Addition erhält man den Z-geschützten Katalysator **55**. Die Anwesenheit eines Schwefel-Atoms erschwert die weitere Z-Entfernung. Hier wurde eine neue Methode entwickelt. Das Zwischen-Produkt **55** wurde in getrocknetem Dichlormethan gelöst, eine Mischung von 33% HBr-HOAc bei RT langsam zugetropft, die Reaktionsmischung nach einer halben Stunde Rühren mit konzentrierter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Anschließend wurde das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält bis zu 67% Ausbeute.



Schema 39. Synthese der Verbindung **46**

Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (Abb. 14) zeigt, dass die Abspaltung der Z-Gruppe erfolgreich war. Im aromatischen Bereich erscheinen nur 5 Protonen (Abb. 14), die zu der Thioharnstoff-Gruppe benachbarten Phenylgruppe gehören. H_a zeigt ein Singlett bei $\delta = 10.75$, H_c zeigt ein Multiplett bei $\delta = 5.78\text{-}5.80$ und das Multiplette bei $\delta = 3.71\text{-}3.73$ sowie $2.75\text{-}2.82$ und andere Multiplette sind dem Pyrrolidinring zuzuordnen. Das Dublett bei $\delta = 1.81$ beweist die Anwesenheit der Methylgruppe deutlich.

Ein HR-MS bekräftigt dies mit $\text{M}+\text{H}^+$ 278.13218 und 279.1355 (erwartet: 278.13216) (Abb. 14).

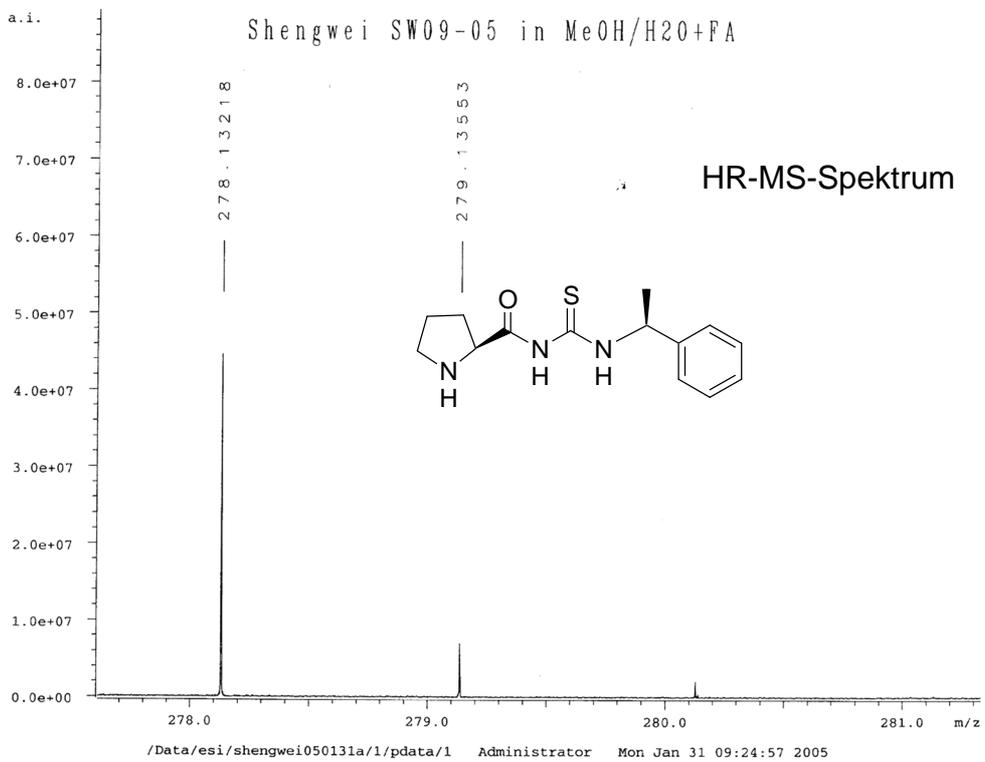
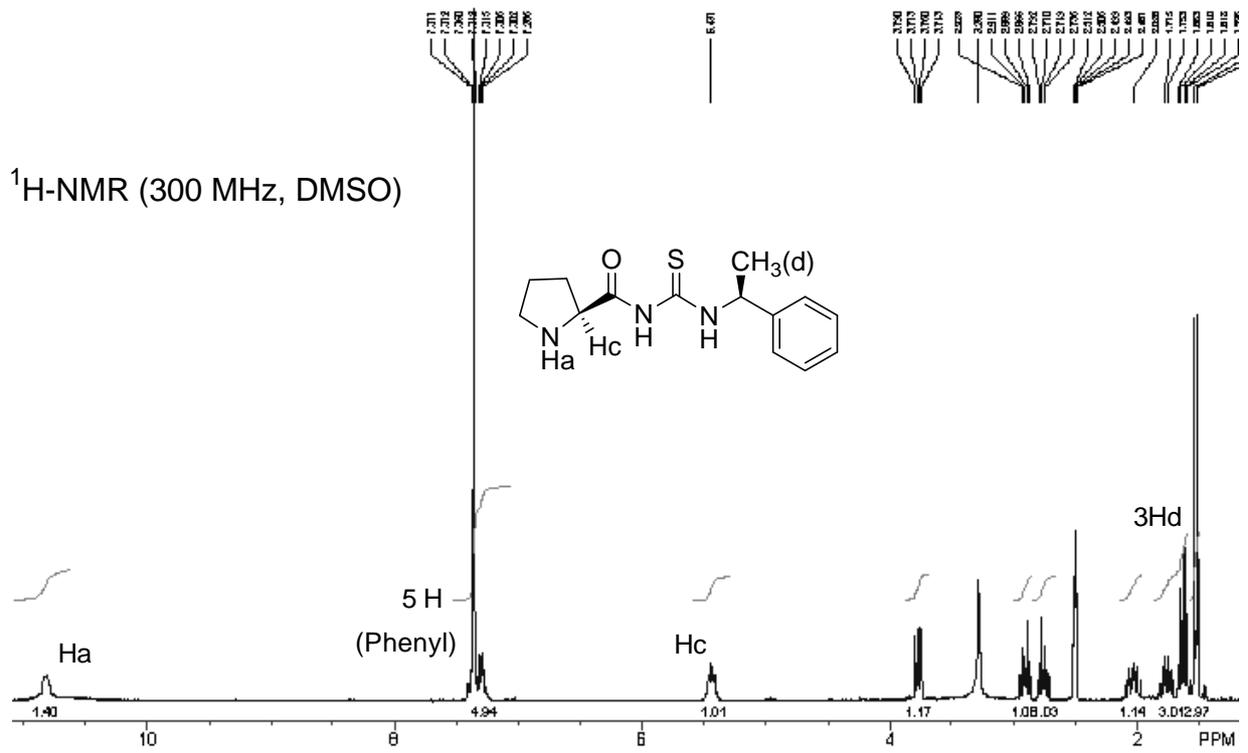
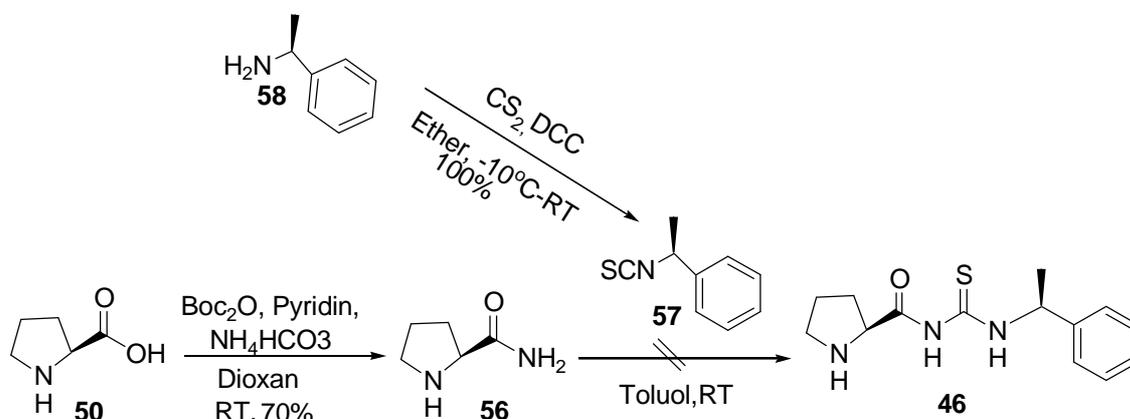


Abbildung 14. ¹H-NMR und HR-MS-Spektrum der Verbindung 46

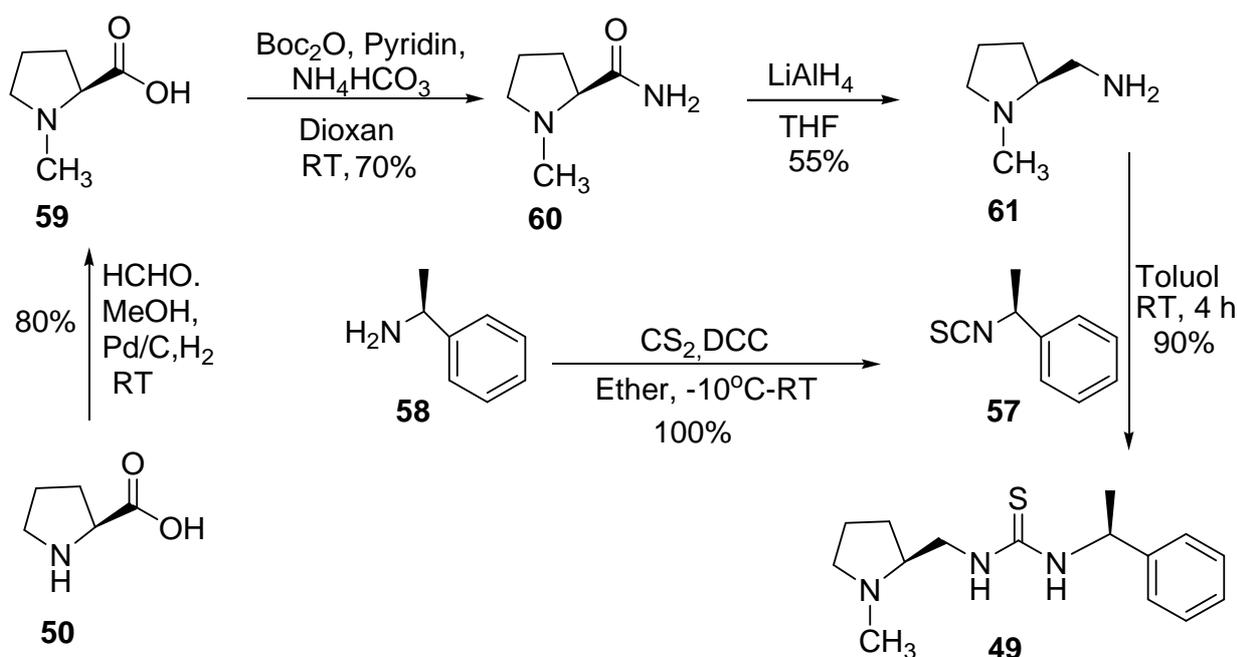
Eine andere Synthesemethode für Verbindung **46** wurde auch mehrmals ausprobiert (Schema 40). Zunächst wurde Pyrrolidin-Amid **60** nach Literaturmethoden⁹⁷ bei Anwesenheit von Boc_2O , NH_4HCO_3 und dem Katalysator Pyridin in Dioxan bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 70% hergestellt. Um eine Neben-Reaktion zu vermeiden, wurde zuerst NH_4HCO_3 und Pyridin in Dioxan 10 Minuten gerührt, danach Boc_2O zugegeben. Aus der Reaktionsmischung wurde nach 6 Stunden Rühren das entstandene Salz abfiltriert, die Mutterlauge mit H_2SO_4 neutralisiert, mit EE extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Eine weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie. Eine nukleophile Addition zwischen Amid **56** und Isothiocanat **57** war jedoch nicht erfolgreich.



Schema 40. Versuchte Darstellung der Verbindung **46**

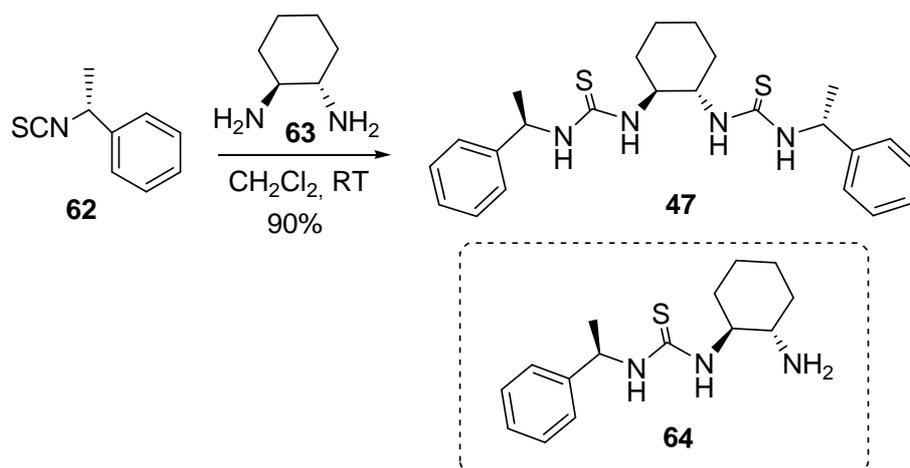
Die Synthese von Verbindung **49** (Schema 41) wurde in fünf Schritten realisiert. Das erste benötigte Zwischenprodukt **59**⁹⁸ wurde durch Pd/C katalytisch in einer Ausbeute von 80% hergestellt. Man gab mit Lösungsmittel befeuchteten Katalysator Pd/C zu einer Mischung von L-Prolin in 40% wässrigem Formaldehyd in Methanol zu. Die Reaktionsmischung wurde dann unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Pd/C wurde dann durch Celite abfiltriert und eine weitere Reinigung wurde durch Umkristallisieren aus Methanol-Ether durchgeführt. Verbindung **60** wurde nach Literaturmethoden⁹⁹ mit gleicher Methode wie Verbindung **56** (Schema 40) dargestellt. Nach einer klassischen Reduktionsmethode¹⁰⁰ erhält man das primäre

Amin **61**. Die benötigte Verbindung **57**¹⁰¹ wurde durch Reaktion des primären Amins **58** mit DCC und CS₂ in Ether in sehr guter Ausbeute von bis zu 100% gewonnen. Nach einer Addition¹⁰² zwischen Verbindung **61** und **57** in Toluol wurde das Zielprodukt **49** nach 4h Rühren und einer Reinigung in guter Ausbeute von 90% erhalten.



Schema 41. Synthese von Verbindung **49**

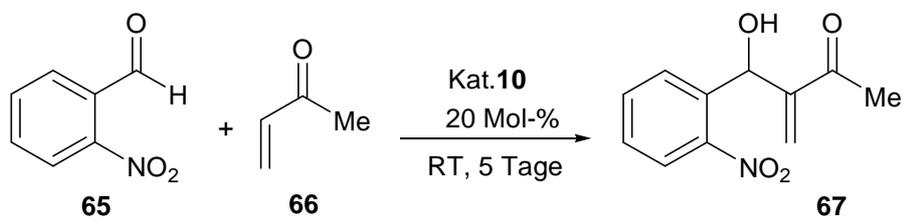
Verbindung **47** (Schema 42) wurde durch nucleophile Addition in CH₂Cl₂ bei RT hergestellt. Als Edukt wurde Verbindung **62** mit den gleichen Synthesemethoden wie **57** unter Verwendung anderer Isomere des Ethylphenylamins und größerem Überschuss (bis 2.2 Äq) für die Synthese von **47** (Ausbeute von bis 90%) verwendet (Schema 40).⁸⁹ Die Reinigung wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel durchgeführt. Im Zuge dieser Darstellung von **47** entstanden auch geringe Mengen der Verbindung **64** als Mono-Addukt. Diese wurde später für die Michael-Addition verwendet.



Schema 42. Synthese von Verbindung **47**

4.3.2.2 Optimierung des Lösungsmittels durch Anwendung von Kat. **10** bei der Baylis-Hillmann Reaktion zwischen 2-Nitrobenzaldehyd und Vinylmethylketon.

Tabelle 6 Auswählen eines geeignetsten Lösungsmittels für die Baylis-Hillman Reaktion



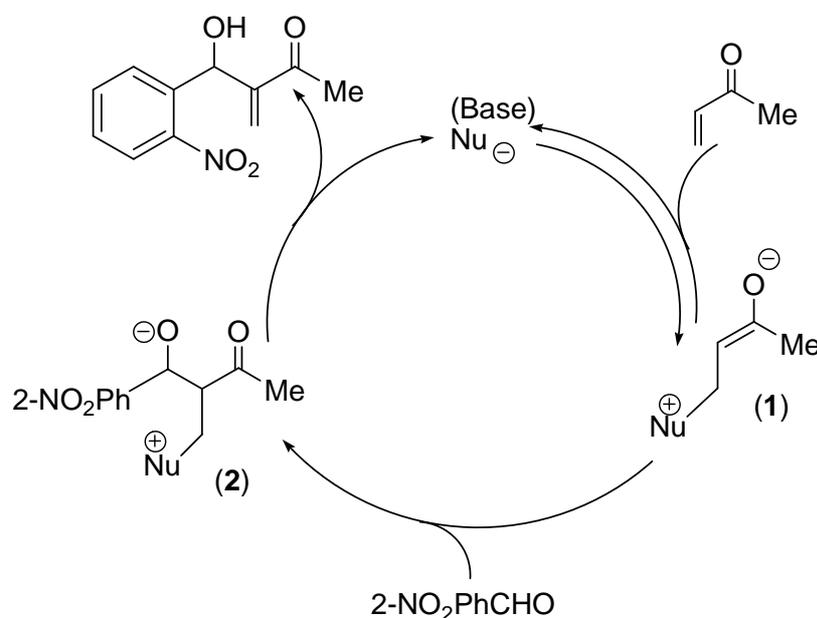
Eintrag	Lösungsmittel ^a	Ausbeute (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	DMSO	17	40
2	CHCl_3	29	0
3	Toluol	12	0
4	CHCl_3/THF (1:2)	18	0
5	CH_2Cl_2	5	3
6	MeOH	Spur	-
7	THF	4	1

a. Alle Lösungsmittel sind getrocknet, b. Isolierte Ausbeute; c, analysiert durch HPLC

Als Lösungsmittel wurden polares protisches MeOH, polar aprotisches DMSO, polares CH_2Cl_2 , bzw. CHCl_3 ; schwach polares (THF, Toluol) und eine Mischung von CHCl_3/THF (1:2) in Gegenwart von Kat. **10** (Z-Lys-Leu-OH) ausprobiert. Aufgrund der guten Löslichkeit ist DMSO das geeignetste aller Lösungsmittel. Das schlechteste Lösungsmittel ist das polare protische MeOH. Auf Grund der Polarität und des vorhandenen Protons wird vermutlich die Wechselwirkung zwischen Katalysator und Substanz verhindert. In CHCl_3 bildet sich zwar mehr Produkt, dieses wird aber in ein Racemat überführt. Im Falle der Mischung von CHCl_3/THF (1:2) bzw. Toluol als Lösungsmittel wurden ebenfalls keine guten Resultate erhalten. Auf Grund der leichten Flüchtigkeit wurde CH_2Cl_2 von uns nicht verwendet. Da bei der weiteren Untersuchung überwiegend mit Peptiden gearbeitet wurde, war DMSO das Lösungsmittel der Wahl (Tabelle 7).

Allgemein ist zu sagen, dass die Untersuchungen bei der Baylis-Hillmann Reaktion nur wenig erfolgreich waren (Tabelle 7). Die besten Ergebnisse lieferte Katalysator **10**. Die fünf untersuchten Verbindungen (Kat. **16**, **10**, **24**, **29**, **30**) zeigten nur geringe Aktivität mit mäßigem sterischem Einfluss. Vermutlich sind die verwendeten Katalysatoren nicht basisch genug für den nukleophilen Angriff am Vinylmethylketon

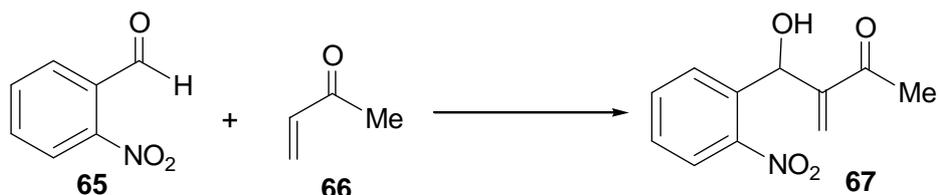
Der Mechanismus (Schema 43) zeigt,¹⁰³ dass eine starke Base als Nucleophil benötigt wird, um das Vinylmethylketon ins nucleophile Intermediat (**1**) zu überführen.



Schema 43. Beispiel des katalytischen Zyklus der Baylis-Hillman Reaktion

Dieser Schritt ist bestimmend für die Reaktionsgeschwindigkeit. Der zweite wichtige Schritt ist die Bildung des Intermediats (2). Er ist abhängig von der Stabilität des Intermediats (2) und der Aktivität des Aldehyds sowie von der räumlichen Anordnung. Die in dieser Arbeit getesteten Katalysatoren sind wahrscheinlich nicht basisch genug, um das Intermediat (1) zu bilden.

Tabelle 7 Untersuchung der Baylis-Hillman Reaktion



Eintrag	Kat. (Äq)	Additiv (Äq)	Lös.	Temp	Zeit (Tag)	RRG. ^a	Ausbeute (%) ^b	ee ^c (%)
1	16 (0.15)	-	DMSO	RT	5	-	Spur	-
2	10 (0.15)	-	DMSO	RT	5	0.14	17	40
3	24 (0.15)	-	DMSO	RT	5	0.06	7	10
4	29 (0.15)	-	DMSO	RT	5	0.05	6	20
5	30 (0.15)	-	DMSO	RT	5	0.09	11	20
6	30 (0.15)	Kat. 32 (0.15)	DMSO	RT	5	0.23	28	2
7	30 (0.15)	L-Prolin (0.15)	DMSO	RT	5	0.27	32	1
8	30 (0.15)	<i>R,R</i> -Diaminocyclohexan (0.15)	DMSO	RT	5	-	Spur	-
9	32 (0.15)	<i>R,R</i> -Diaminocyclohexan (0.15)	DMSO	RT	5	-	Spur	-
10	32 (0.15)	L-Prolin (0.15)	DMSO	RT	5	0.28	33	3
11	48 (0.2)	-	Toluol	RT	5	0.17	20	16
12	47 (0.2) ^d	-	Toluol	RT	14	4.86	68	0
13	47 (0.2)	50 (0.2)	-	-5°C	5	-	-	-
14	50 (0.2)	-	Toluol	RT	6	6.8	41	0
15	46 (0.2)	-	Toluol	11°C	-	-	-	-
16	46 (0.2)	-	Toluol	RT	3	-	Spur	-
17	46 (0.2)	38 (0.1)	Toluol	11°C	-	-	-	-
18	49 (0.15)	-	Toluol	RT	3	-	Spur	-

a) RRG: Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit (Ausbeute (%)/Zeit (h)); b) Isolierte Ausbeute, c) Messung durch Chirale HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule); d) Reaktionszeit: 14h, e) Reaktionszeit 6h.

Weitere Untersuchungen widmeten sich der Funktionalität des Additivs. Die Kombination von (*R, R*)-Diaminocyclohexan und Katalysator **30**, **32** waren nicht effektiv; die Synthesen zeigten kaum Produktbildung. Die Kombination von Kat. **30** (32% Ausbeute, 1% *ee* Eintrag 7, Tabelle 7) und **32** (33% Ausbeute, 3% *ee* Eintrag 10, Tabelle 7) mit L-Prolin ergab zwar ein Produkt, aber nur in schlechten Ausbeuten und miserablen Enantiomerenüberschuss. Die Thioharnstoff- und Pyrrolidin-haltigen Verbindungen (**46**, **47**, **48**, **49**) wurden eingehender untersucht. Aufgrund der Löslichkeiten wurde Toluol als Lösungsmittel verwendet. Es zeigt sich bereits, dass Wasserstoffbrückenbindungen eine wichtige Rolle bei der Verbindung **47** spielen (Eintrag 12, Tabelle 7), weil die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich verbessert wurde (68% Ausbeute in 14h). Durch Katalysator **48** bilden sich *ee*-Werte (16% *ee*), doch war die Ausbeute ebenfalls sehr gering (20%). Bemerkenswert ist aber, dass bei Einsatz von Verbindung **50** im Vergleich zu anderen die Reaktion schnell laufen kann, das bedeutet, dass Verbindung **50** ein gutes geeignetes basisches Gerüst für die Baylis-Hillman Reaktion besitzt. So wurden des Weiteren die in Abb.15 illustrierten Katalysatoren synthetisiert.

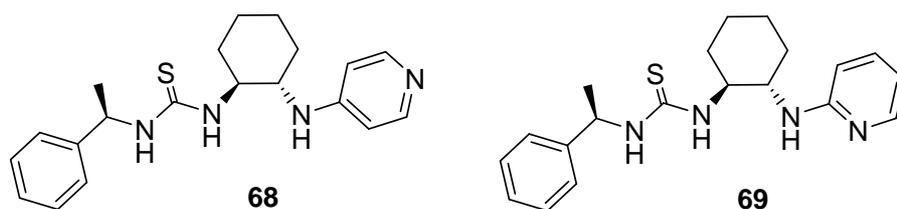
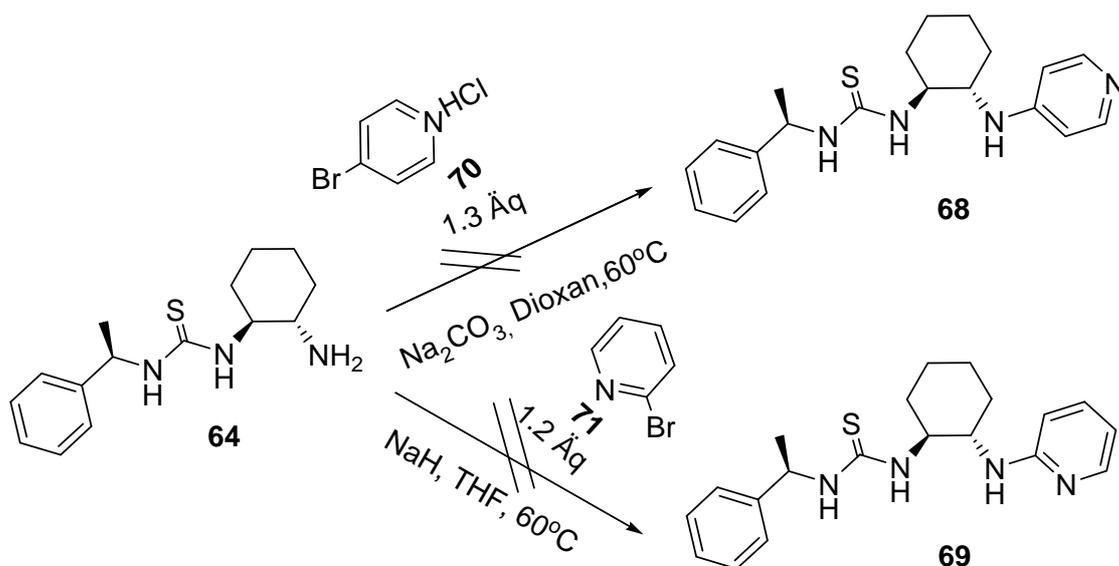


Abbildung 15. Zwei Katalysatoren für die Baylis-Hillman Reaktion

Es wurden zwei unterschiedliche Synthesewege gewählt. Für den ersten Versuch der Synthese von Verbindung **68** wurde zunächst das Salz von *p*-Bromo-Pyridin mit Hilfe der Base (Na_2CO_3) in Dioxan bei 60°C umgesetzt (Schema 44). Nach der Aufarbeitung lag nur das nicht umgesetzte Edukt vor. In einem zweiten Versuch wurde *o*-Bromo-Pyridin direkt als Edukt (Schema 44) eingesetzt und NaH als stärkere Base verwendet. Es bildete sich ebenfalls kein Produkt. Das notwendige Anion sollte (quasi) mit Hilfe der Base entweder aus der Verbindung **64** oder aus dem Pyridinring entstehen, sodass die schwierige nucleophile Substitution am Aromaten durchgeführt werden kann. Möglicherweise, oder wegen der Feuchtigkeit *in situ* konnte ein Nukleophil nur schwer produziert werden. Es kann auch sein, dass die Reaktionsbedingungen (z.B. basisches Medium) noch zu mild sind.



Schema 44. Syntheseroute für die Verbindungen **68** und **69**

Weiter wurden auch Michael-, Allylierungs- und Henry-Reaktionen durch o.g. Peptide untersucht, es konnte jedoch kein gutes Ergebnis erzielt werden.

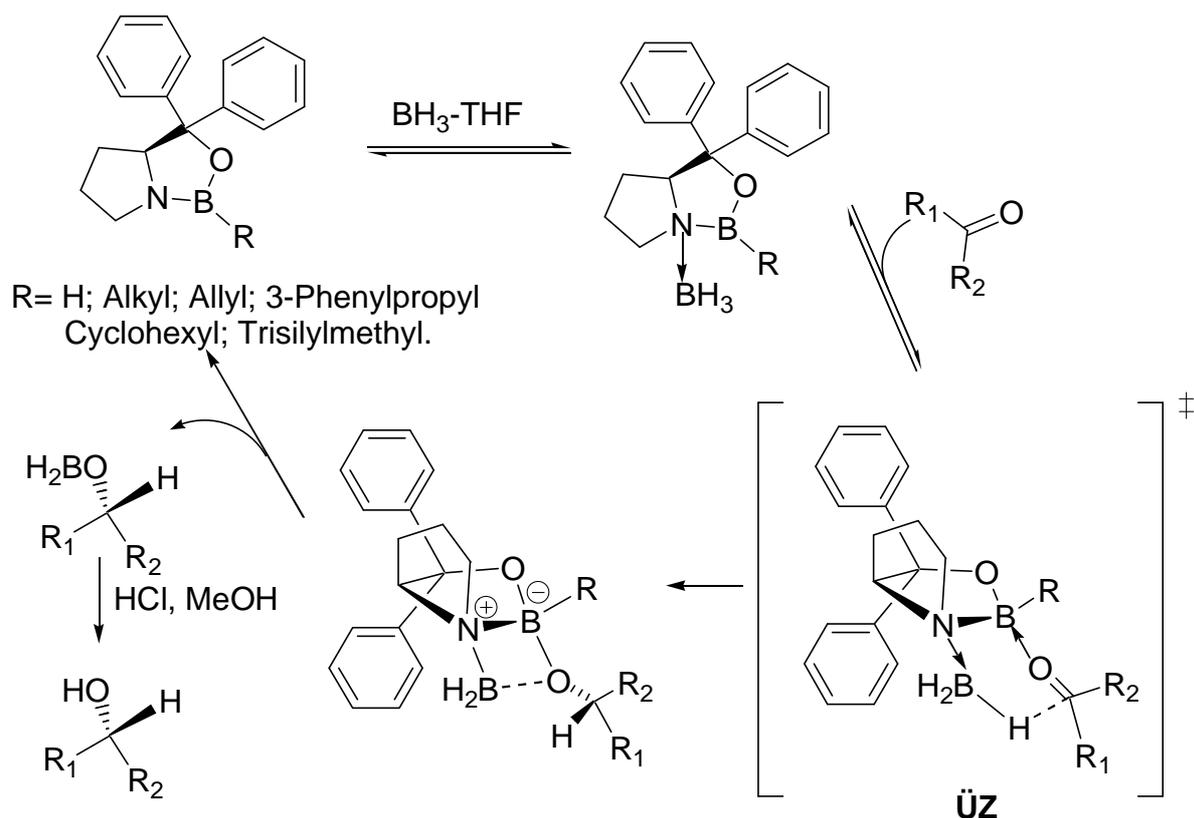
Zusammenfassend wurden Dipeptide und deren Analoga als Katalysatoren für C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen untersucht. H-Leu-His-OH wurde als einer für Aldol-Reaktionen gut geeigneter Katalysator im Rahmen dieser Arbeit entdeckt. Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass ein besonders aktiver Katalysator durch seine Bifunktionalität gekennzeichnet ist. Eine anpassende räumliche Anordnung ist entscheidend. Das aktivste Dipeptid H-Leu-His-OH zeigt diese passende sterische Anordnung der beiden funktionellen Aktivitätszentren. Im Folgenden wurden organische bifunktionelle Katalysatoren synthetisiert und in C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen getestet.

5 Synthese und Anwendung von neuen bifunktionellen thioharnstoffhaltigen Verbindungen

5.1 Allgemeine Entwicklung der bifunktionellen Verbindungen für die organische Synthese.

Die Entwicklung neuer effizienter Katalysatoren für die asymmetrische katalytische Reaktion im Bereich der organischen Chemie ist dauerhaft von Interesse. Eine aktuelle Methode der stereoselektiven Synthese stellt die Verwendung einer Kombination von Lewis-Säure und Lewis-Base dar. Bifunktionelle organische Katalysatoren zu synthetisieren ist daher von besonderer Bedeutung. Der Synergieeffekt durch die Aktivierung mithilfe von zwei reaktiven Zentren führt zu hohen Reaktionsgeschwindigkeiten und zu einem hervorragenden Transfer der stereochemischen Information.

Itsuno und Mitarbeiter entwickelten in den 1980er Jahren erstmals die enantioselektive Reaktion zwischen Ketonen und Boranen.¹⁰⁴ Corey und Mitarbeiter erneuerten dann die bifunktionelle katalytische Reaktion durch CBS-Reduktion (Corey-Bakshi-Shibata-Reaktion) mit chiralen Oxaborolidinkatalysatoren.¹⁰⁵ Die CBS-Reduktion ist ein ausgezeichnetes Beispiel für einen bifunktionellen Reaktionsmechanismus (Schema 45).



Schema 45 Vorgeschlagener Biaktivierungsmechanismus der CBS-Reduktion

Zuerst findet eine schnelle Koordination von Boran an dem Lewis-basischen Stickstoffatom des Katalysators statt, wobei sich durch einen reversiblen Prozess ein BH_3 -Komplex bildet. BH_3 wird dadurch aktiviert (Schema 45) und gleichzeitig die Lewisacidität des endocyclischen Boratoms erhöht. Diese Aktivierung ist sehr wichtig, um den dann folgenden Übergangszustand (ÜZ. in Schema 45) zu bilden. Die erhöhte Elektrophilie des endocyclischen Boratoms erleichtert die Koordination des Ketons über das am geringsten sterisch gehinderte freie Elektronenpaar am Sauerstoffatom. Die resultierende räumliche Anordnung reduziert die sterische Wechselwirkungen zwischen dem Oxazaborolidin und dem Keton. Gleichzeitig orientiert sich die elektronenarme Carbonylgruppe zur elektronisch aktivierten Bor-Wasserstoff-Bindung so, dass sich ein sechsgliedriger Übergangszustand (ÜZ Schema 45) bildet. Durch den Hydridtransfer und der folgenden sauren Aufarbeitung wird das Reduktionsprodukt erhalten und der Katalysator regeneriert.

Nach den Pionierarbeiten von Itsuno und Corey wurden die bifunktionellen Katalysatoren für die Reduktion von Ketonderivaten weiter entwickelt (Abb. 16).

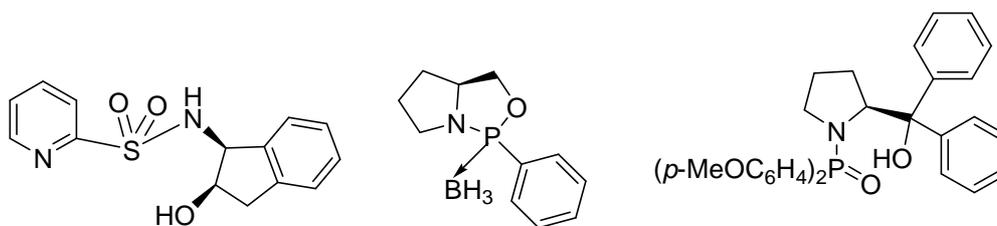


Abbildung 16. Beispiele von bifunktionellen Katalysatoren für die Reduktion von Ketonen

Die Verbindung mit einer 2-Pyridylsulfonylgruppe (Abb. 16) liefert einen Enantiomerenüberschuss von 71-89% bei der Reduktion von Acetophenon-Derivaten.¹⁰⁶ Buono beschrieb den Oxazaphospholidin-Boran-Komplex (Abb. 16), der enantioselektiv Reduktionen (bis 99% *ee*) vermitteln kann.¹⁰⁷ Wills und Mitarbeiter setzten ein Phosphinamid (Abb. 16) für die gleiche Reaktion ein und erhielten bis zu 93% *ee*.¹⁰⁸ Alle drei Katalysatoren enthalten nicht nur ein basisches Stickstoffatom bzw. Sauerstoffatom sondern auch Lewis-Säure-Zentren wie die Hydroxyl-Gruppe oder das BH_3 . Zwei der größten Vorteile dieser Katalysatoren gegenüber den metallhaltigen bifunktionellen Katalysatoren sind ihre Stabilität gegenüber geringer Feuchtigkeit und ihre einfache Möglichkeit der Rückgewinnung aus dem Reaktionsgemisch.

Die moderne Carbonylchemie wurde von mehreren Forschern intensiv und aufmerksam bearbeitet. Ein Grundprinzip dieser Arbeit ist die selektive Aktivierung von Carbonylgruppen durch Lewis-Säuren. Die freien Elektronpaare des Carbonylsauerstoffatoms können als harte Lewis-Base durch Protonen oder Lewis-Säuren koordiniert werden. Durch diese Anlagerung an eine Lewis-Säure kann die Elektronendichte am Sauerstoff verringert werden und dadurch die Energie des HOMO-Orbitals ($\text{C}=\text{O}-\pi^*$) erniedrigt und gleichzeitig die Carbonylgruppe für einen nucleophilen Angriff aktiviert werden. Die selektive Aktivierung von Carbonylgruppen kann man auch durch Lewis-Basen durchführen. Durch die nucleophile Lewis-Base, beispielsweise N-haltige Verbindungen, kann unter Wasserabspaltung ein aktives enaminalogisches Intermediat gebildet werden, sodass dadurch ein nucleophiler Angriff am Kohlenstoffatom des Reaktionspartners zur C-C-Bindungsknüpfung erleichtert werden kann.

Prolinkatalysierte Aldol-Reaktionen sind auf Grund der Einfachheit und leichten Verfügbarkeit des Katalysators sehr intensiv untersucht worden.¹⁰⁹ Das Houk-List Modell¹¹⁰ prolinkatalysierter Aldol-Reaktionen (Abb. 17) wurde erst kürzlich publiziert. Dieses Modell illustriert, dass dem L-Prolin zwei Aktivierungszentren zur Verfügung stehen. Das Lewis-basische Stickstoffatom am Pyrrolidinring aktiviert das Keton, wobei ein Enamin als aktive nucleophile Spezies

gebildet wird. Eine Wasserstoffbrückenbindung zum Aldehyd steuert den nucleophilen Angriff des Enamins an den Aldehyd, sodass die Enantioselektivität gesteigert werden kann.

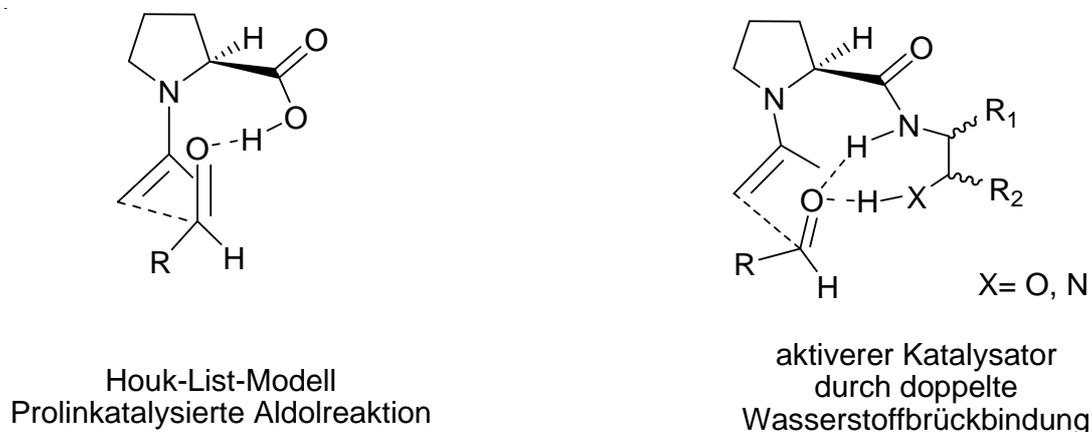
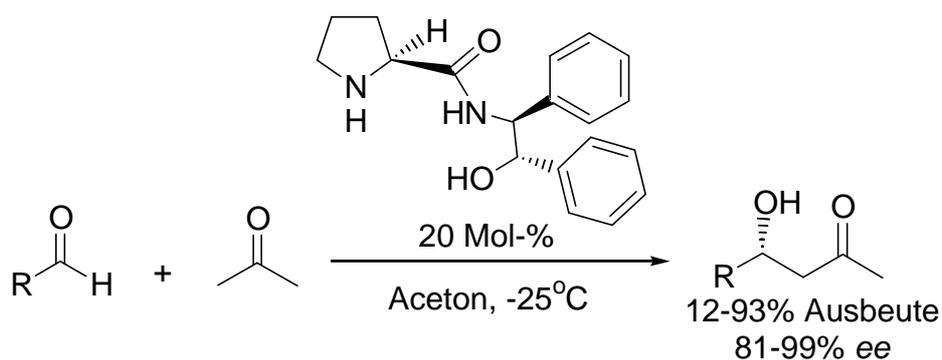


Abbildung 17. Das Houk-List Modell und der Übergangszustand bei der Aldol-Reaktion von Gong-Wu Katalysatoren

Der L-Prolin-haltige Gong-Wu-Katalysator (Schema 46) wurde als noch besserer Katalysator¹¹¹ ermittelt. Kleine, von Prolin abgeleitete Carboxamidalkohole sind im Vergleich zu L-Prolin effizientere Katalysatoren, weil im Übergangszustand doppelte Wasserstoffbrückenbindungen zum Aldehyd vorliegen (Abb. 17). Das Resultat ist in Schema 46 gezeigt.



Schema 46. Enantioselective Aldol-Reaktion mit dem bifunktionellen Gong-Wu-Katalysator

Der Gong-Wu-Katalysator beeinflusst die Aldol-Reaktion deutlich selektiver als L-Prolin (Schema 46). Die Reaktionen verschiedener Aldehyde mit Aceton resultieren in 81-99 % *ee*, 12-93% Ausbeute (Schema 46) (mit L-Prolin, bis 76% *ee* und < 80% Ausbeute). Das

Übergangsmodell (Abb. 17), das durch zwei Aktivierungs-Zentren charakterisiert ist, wurde von den Autoren durch Ab-initio-Rechnungen mit Wasserstoffbrückenbindungen von der Amid- und der Hydroxyl- zur Aldehyd-Gruppe gestützt.

Chirale, bifunktionelle Thioharnstoff-Organokatalysatoren sind umfangreich für asymmetrische organische C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen entwickelt worden. Das Thioharnstoff-Gerüst kann als Brønsted-Säure fungieren. Damit werden Carbonyl-, Imin-, Nitro- und Phosphoryl-Gruppen durch doppelte Wasserstoffbrückenbindungen aktiviert, die weiteren nucleophilen Angriffe für die C-C-Bindungsknüpfung werden erleichtert und enantioselektiv gefördert. Die bifunktionelle Wirkung wird durch eine basische Gruppe vervollständigt.

Takemoto und Mitarbeiter¹¹² haben einen bifunktionellen thioharnstoffhaltigen Katalysator für die enantioselektive Aza-Henry Reaktion entwickelt. Wie in Abb. 18 gezeigt, fixiert das Thioharnstoff Gerüst als Brønsted-Säure die Nitro-Gruppe durch Wasserstoffbrückenbindungen. Eine *N,N*-Dimethylamino-Gruppe fungiert als Lewis-Base und aktiviert zum Beispiel Nitromethan durch Deprotonierung. Das Nitronat greift als nucleophiles Intermediat am elektrophilen Aldimin an (Abb. 18). Der vorgeschlagene Mechanismus wird in Abb. 18 gezeigt.¹¹² Auf Grund der passenden räumlichen Anordnung und der optimalen Aktivität (der von zwei Trifluormethyl-gruppen substituierten Phenylrings verstärkt die Acidität des Thioharnstoff-Gerüsts) des Katalysators resultieren gute Enantioselektivitäten und Ausbeuten (ein Beispiel in Schema 47).

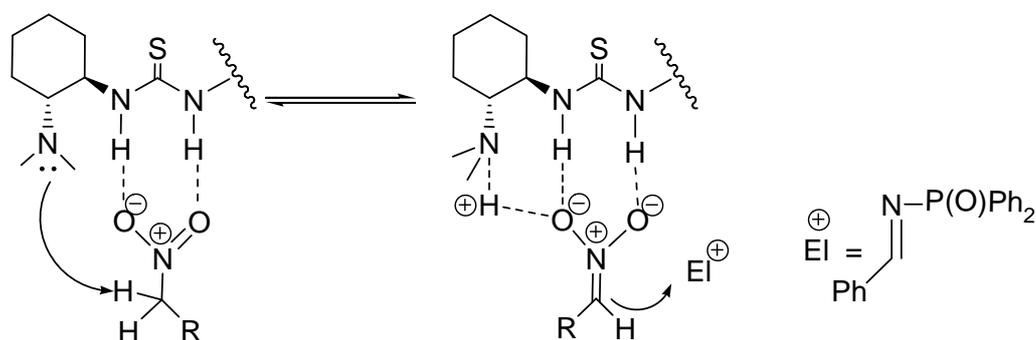
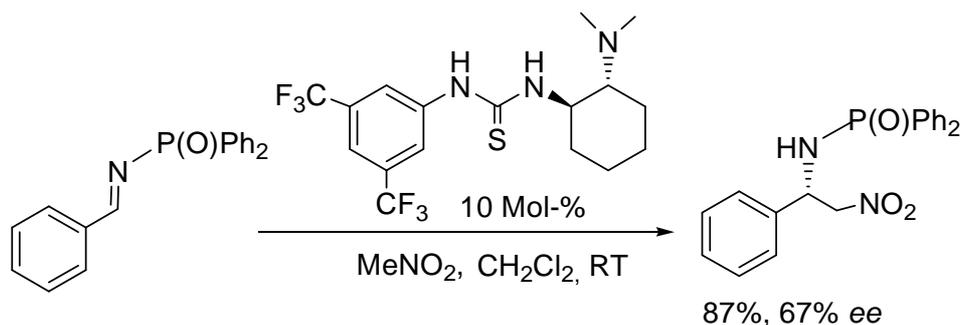


Abbildung 18. Vorgeschlagener Mechanismus der Aza-Henry Reaktion bei Aktivierung durch einen bifunktionellen Katalysator

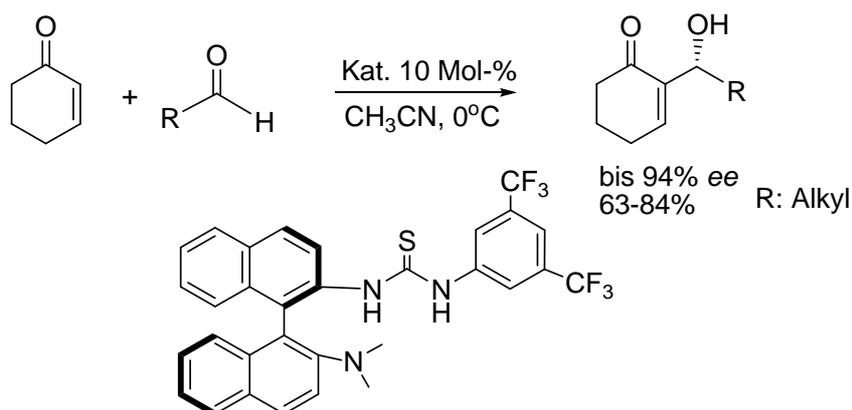


Schema 47. Aza-Henry Reaktion durch Takemoto-Katalysator

Ein ähnlicher Takemoto-Katalysator wurde von Wang und Mitarbeitern für die Umsetzung von α,β -ungesättigten Ketonen und Aldehyden publiziert.¹¹³

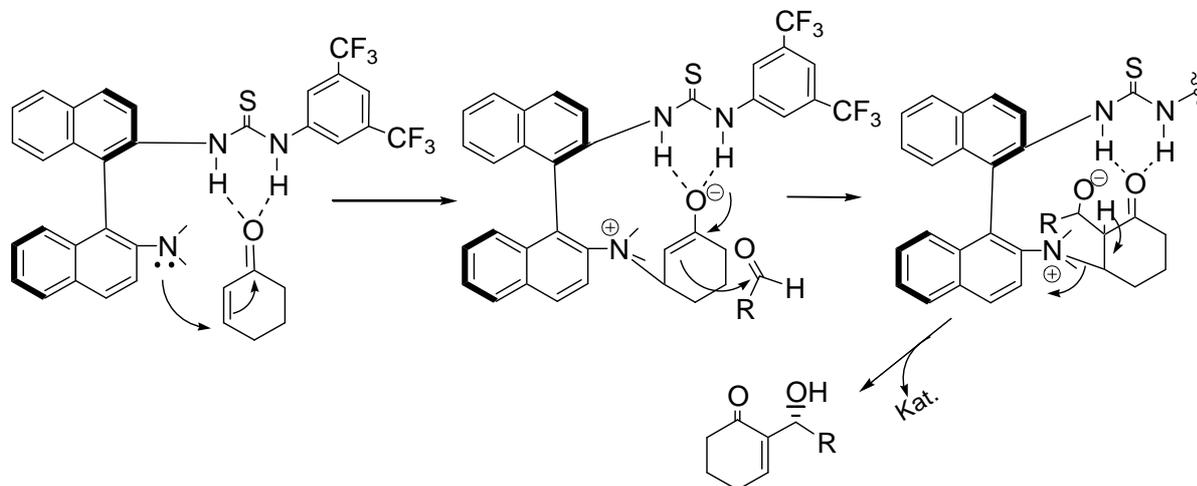
Das chirale Binol-Gerüst mit tertiärer Aminogruppe wurde bei diesem Katalysator an Thioharnstoff geknüpft (Schema 48).

In Schema 49 wird ein vorgeschlagener Mechanismus illustriert. Die Carbonylgruppe des α,β -ungesättigten Ketons wird durch das Thioharnstoff-Gerüst über Wasserstoffbrückenbindungen fixiert und elektrophil aktiviert, sodass es von der tertiären Amino-Gruppe am Binol-Gerüst leicht nucleophil angegriffen werden kann. Dieser Angriff läuft in Analogie zur Michael Addition (Schema 49), als nächstes folgt nun eine Aldol-Reaktion. Als letzter Schritt (Schema 49) wird eine wässrige Aufarbeitung durchgeführt, wobei der Katalysator regeneriert wird.



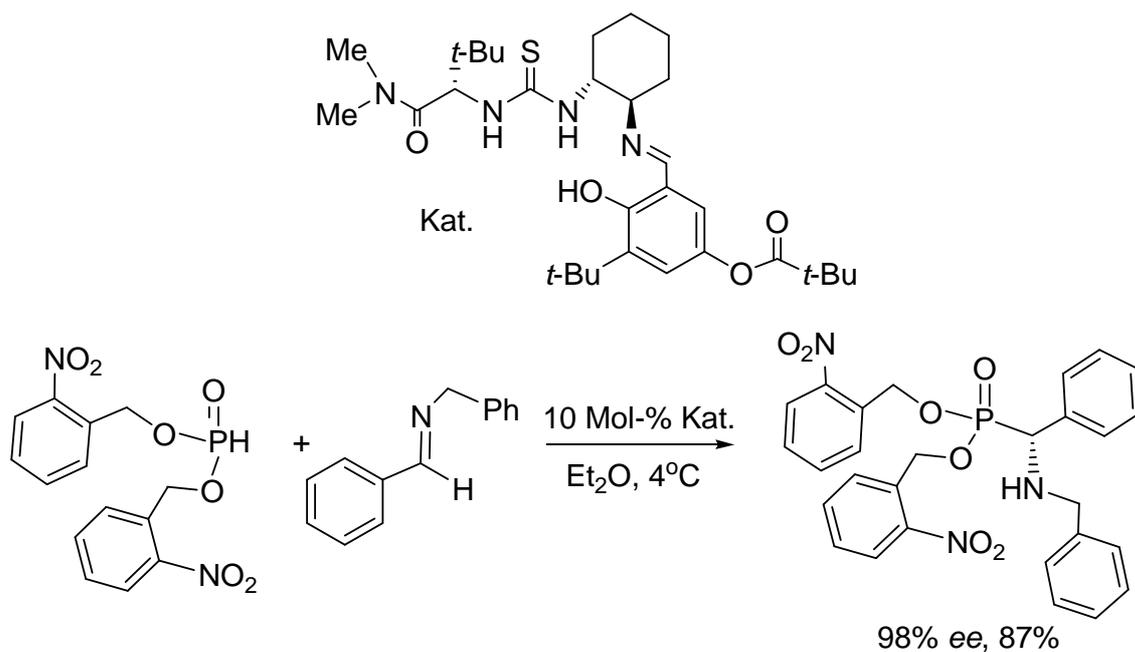
Schema 48 Beispiel der Anwendung vom Wang-Katalysator bei der Morita-Baylis-Hillman Reaktion

Ein passendes Katalysatordesign steuert den erwarteten Mechanismus. Die sterische Anordnung der Reaktion ist bei diesem Katalysator so gut, dass ein gutes Ergebnis von bis zu 94% *ee* und 84% Ausbeute resultiert.



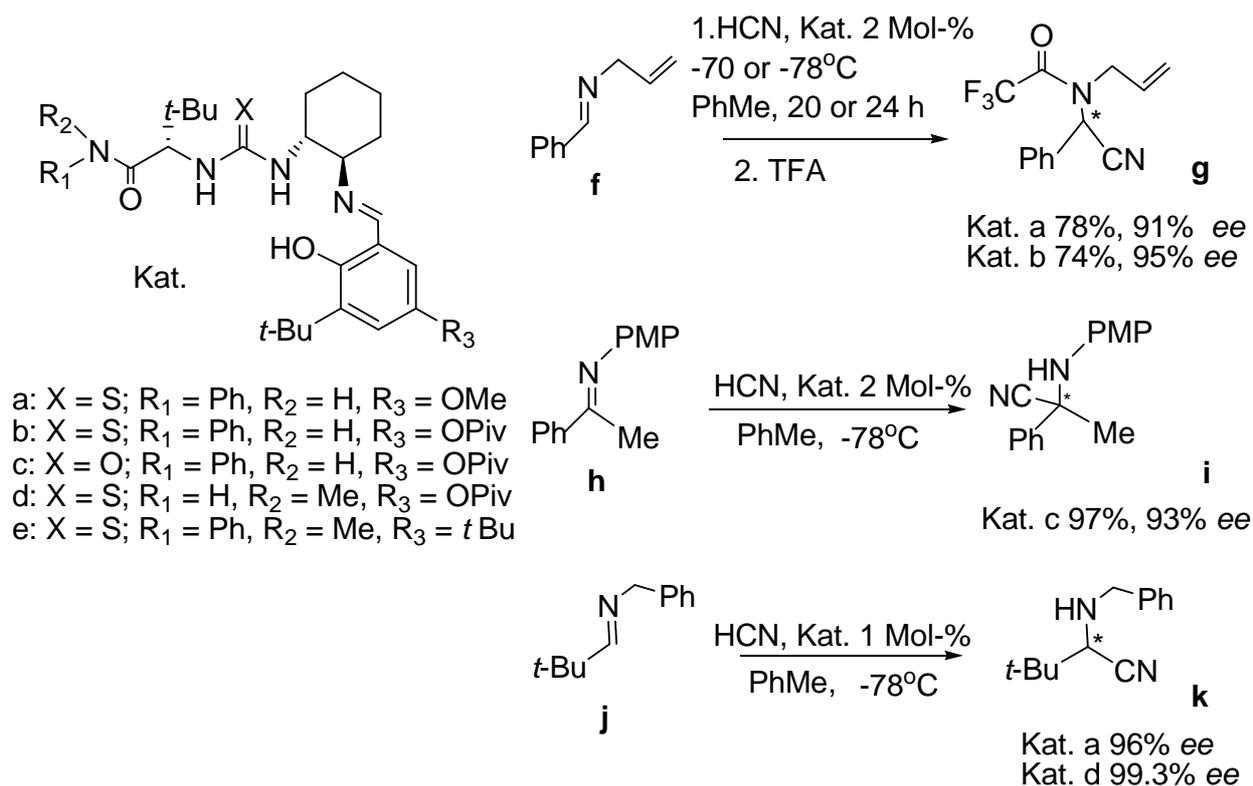
Schema 49. Vorgeschlagener Mechanismus für Morita-Baylis-Hillman Reaktion durch Wang-Katalysator

Eine weitere Verwendung der bifunktionellen thioharnstoffhaltigen Katalysatoren bei der Hydrophosphorylierung wurde von Jacobsen veröffentlicht.¹¹⁴ α -Aminophosphat-Derivate werden auf Grund ihrer biologischen antibakteriellen¹¹⁵ und antifungalen¹¹⁶ Aktivität synthetisiert. Ihre Aktivität ist abhängig von ihrer absoluten Konfiguration,¹¹⁷ deswegen ist es besonders wichtig, eine hoch enantioselektive Synthese zu entwickeln. Schema 50 zeigt beispielsweise ein gutes Ergebnis von höherer Enantioselektivität (98%) und Ausbeute (87%). Nicht nur aromatische, sondern auch aliphatische Aldimin-Derivate wurde von Jacobsen und Mitarbeitern mit guten Resultaten untersucht.¹¹⁰ Es erscheinen sogar drei aktive Zentren in seinem Katalysator. Als Brönsted-Säure wirken das Thioharnstoff-Gerüst und die Hydroxylgruppe am Phenylring. Die Schiff'sche Base spielt eine Rolle als basisches Aktivitätszentrum. Es liegen mehrere basische Funktionen im Substrat vor, nämlich der Stickstoff der Amino- oder Imin-Gruppe. Welcher Mechanismus richtig ist, wurde in der Publikation nicht geklärt.



Schema 50. Hydrophosphorylierung durch Jacobsen-Katalysator

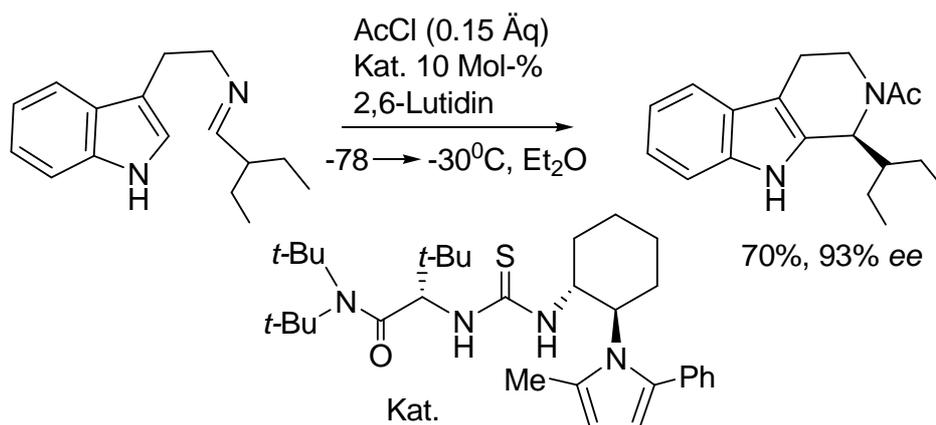
Jacobsen ist führend bei der Darstellung von Thioharnstoff-Katalysatoren. Viele Schiffsbasen-haltige, bifunktionelle Thioharnstoff-Katalysatoren wurden von Jacobsen entwickelt und mit sehr gutem Ergebnis untersucht. Beispielsweise hat er eine Serie von Thioharnstoff-Katalysatoren für die asymmetrische Strecker Reaktion untersucht. (Schema 51, Verbindungen **a**^{118, 119}, **b**¹²⁰, **c**¹²¹, **d**¹²² und **e**¹²³).



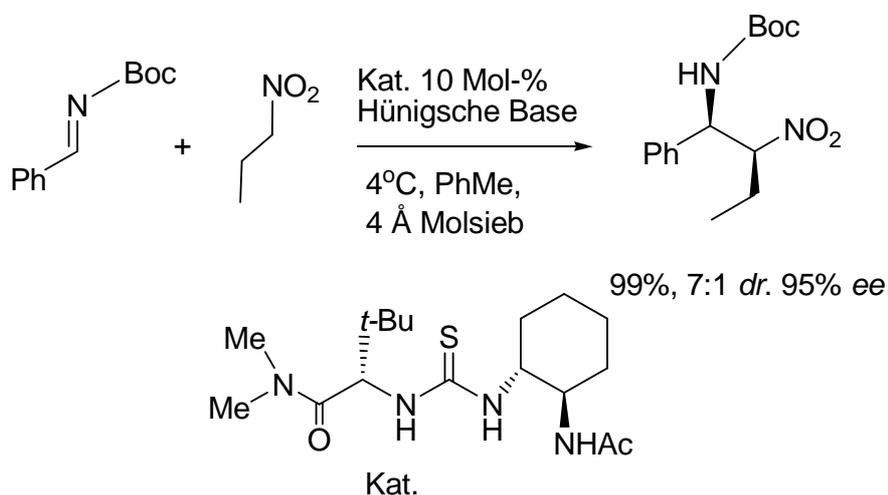
Schema 51. Verschiedene Jacobsen-Thioharnstoffkatalysatoren bei der Strecker Reaktion

Auf Grund der verschiedenen Substituenten an den Thioharnstoff-Katalysatoren (Schema 51) ist die katalytische Wirkung bei der Strecker Reaktion unterschiedlich: Kat. **a** (Schema 51) ist der aktivste; mit diesem ergeben sich bei der Strecker Reaktion von HCN und dem aromatischen und aliphatischen *N*-Allyl Imin 78% und 91% *ee* (**g**, in Schema 51). Kat. **c** ist aktiver bei der Reaktion von HCN und Ketimin als andere (**i** 97%; 93% *ee*); Kat **a** und **d** leisten bei der Reaktion für das Produkt **k** (96% Ausbeute, 99.3%) den fast gleichen Beitrag.

Es ist interessant, dass die vereinfachte Struktur des o.g. Katalysators bei anderen asymmetrischen Reaktionen nicht an seiner Aktivität verliert. (Schema 52¹²⁴ und Schema 53¹²⁵).



Schema 52 Pictet-Spengler Reaktion durch vereinfachten Thioharnstoff-Katalysator



Schema 53. Nitro-Mannich Reaktion durch vereinfachten Thioharnstoff-Katalysator

5.2 Ziel der Arbeit in der Synthese und Anwendung von thioharnstoffhaltigen bifunktionellen Katalysatoren

Die Michael-Addition von Nitroolefinen und Ketonen ist eine sehr wichtige C-C-Bindungs-knüpfsreaktion in der organischen Synthesechemie.¹²⁶ Gleichzeitig und unabhängig voneinander haben Barbas,¹²⁷ List,¹²⁸ Enders¹²⁹ und deren Mitarbeiter festgestellt, dass für die Reaktion von *trans*- β -Nitrostyrol und Aceton das L-Prolin ein Katalysator ist, aber dieser natürlich vorkommende Katalysator nur niedrige Enantioselektivitäten bewirkt.¹²⁵⁻¹²⁷ Seit einigen Jahren wurden pyrrolidinhaltige Katalysatoren bei der Michael-Addition von

Nitroolefin und Ketonen entwickelt.¹³⁰⁻¹³³ Die höhere Enantioselektivität und Diastereoselektivität wurde von Kosuki und Mitarbeitern besonders mit Cyclohexanon und Tetrahydrothiopyran bei der Michael-Addition durch den Pyrrolidin-Pyridin-Katalysator gezeigt.¹³¹ Die Enantioselektivität bleibt aber niedrig, wenn man Aceton (12-42% *ee*)¹²⁷⁻¹³⁰ oder Methyl-ethylketon (10-51% *ee syn*)^{126, 129} als Michael-Donor verwendet.

Die Verwendung chiraler bifunktioneller asymmetrischer Organokatalysatoren für die Synthese von optisch aktiven Substanzen wurde schon umfangreich dokumentiert.^{134,135}

Die Anwendung chiraler thioharnstoffhaltiger Derivate als organische Katalysatoren in der organischen Synthese fand bei mehreren Wissenschaftlern eine große Aufmerksamkeit.¹³⁶ In unserer Gruppe wurde eine thioharnstoffhaltige chirale Verbindung mit einem Imidazol-Gerüst als basischem Zentrum für die Michael-Addition von Aceton und *trans*- β -Nitrostyrol untersucht.¹³⁷ Der Enantiomerenüberschuss liegt aber erst bei 87% und die Ausbeute bei 55%.

Es ist eine Tatsache, dass ein Keton durch primäre oder sekundäre Amine aufgrund einer Enaminbildung aktiviert wird¹³⁸ und die benachbarte Thioharnstoffgruppe durch Wasserstoffbrückenbindung die Elektrophilie der Nitroolefine erhöhen kann.¹³⁹ Bei einem Zusatz des Arylethyl-Gerüsts kann man erwarten, dass Nitroolefin von einer Seite bevorzugt angegriffen wird.

Dank dieser Informationen haben wir uns vorgestellt, dass eine Verbindung mit Thioharnstoff-Gerüst als Brönsted-Säure und einer Aminogruppe als Base ein geeigneter bifunktioneller Katalysator für die Michael-Addition sein muss (Abb. 19). Von dieser Idee ausgehend wurden dann fünf neue Katalysatoren für die Michael-Addition geplant (Abb. 20).

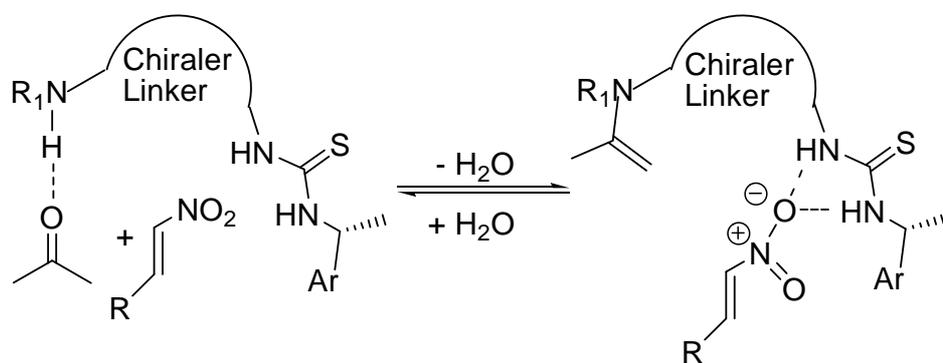


Abbildung 19. Eines bifunktionellen Katalysators-Design

Diesbezüglich wurden Verbindung **46** und **64** bereits für die Aldol-Reaktion untersucht. Unterschiedliche Isomere der Verbindungen **73** und **74** wurden ebenfalls synthetisiert und in der Michael-Addition verwendet.

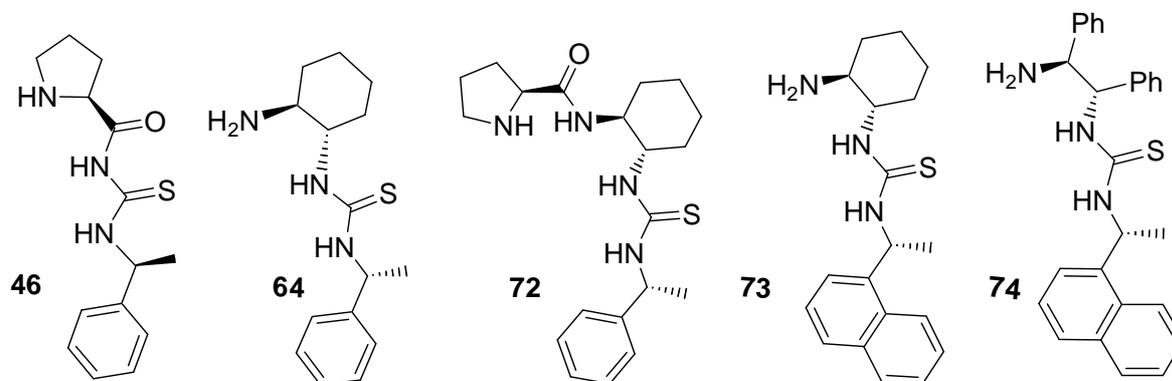
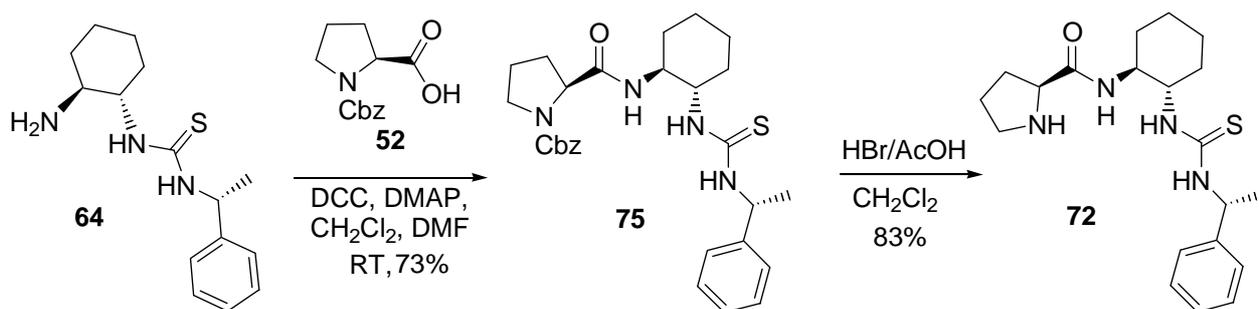


Abbildung 20 Chirale bifunktionelle thioharnstoffhaltige Katalysatoren

5.2.1 Ergebnisse und Diskussion

5.2.1.1 Synthese von neuen bifunktionellen thioharnstoffhaltigen Katalysatoren

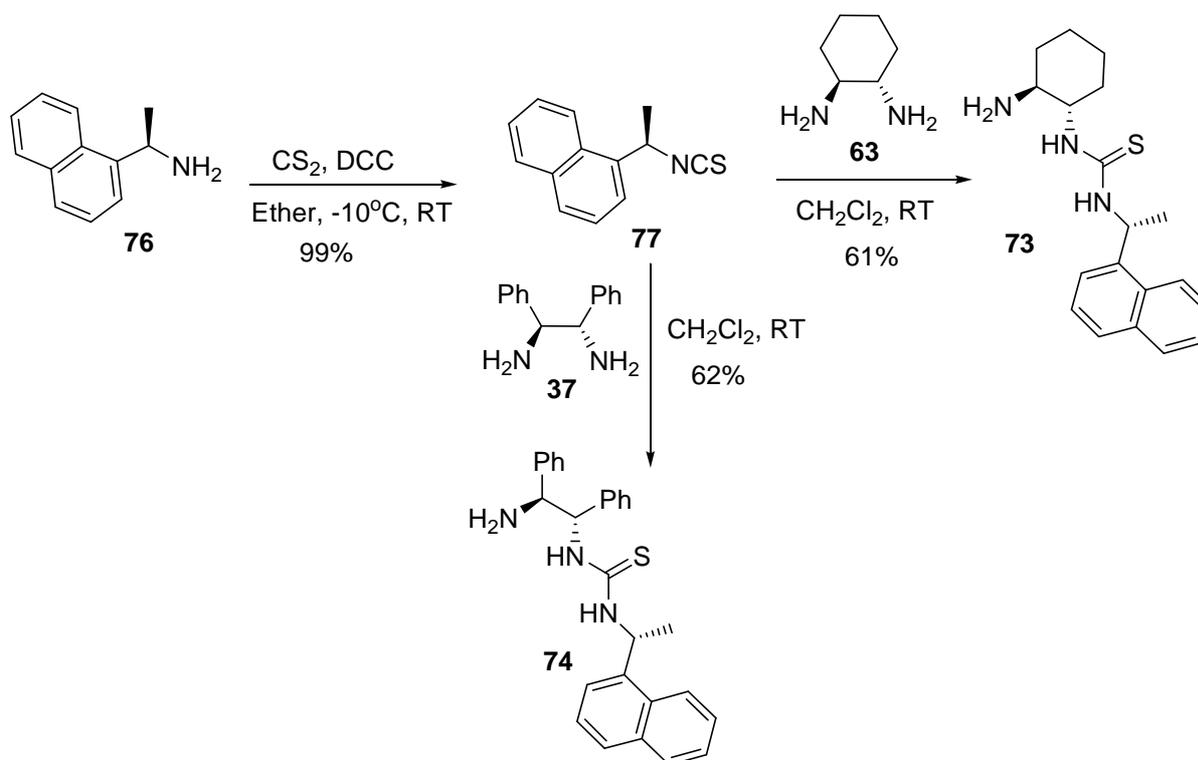
Die Synthese von Verbindung **64** wurde schon in Schema 42 beschrieben, hier wird sie als wichtige Ausgangssubstanz verwendet. Die Verbindung **72** (Schema 54) wurde in einer zweistufigen Synthese dargestellt. Das wichtige Zwischenprodukt **75** wurde durch Reaktion von Z-Prolin **52** mithilfe von DCC, das zur Aktivierung der Carboxylgruppe in Prolin eingesetzt wird, und dem Katalysator DMAP bei RT in einer Lösungsmittel-Mischung in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ nach literaturbekannten Methoden¹⁴⁰ erhalten. Um eine bessere Ausbeute zu erhalten, wurde zunächst Z-Prolin in einem Gemisch von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ gelöst und danach DCC und DMAP zugegeben. Nach 20 Minuten Rühren, wurde Verbindung **64** zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT 18 h gerührt, bis sich kein weiter Niederschlag von Dicyclohexylharnstoff mehr gebildet hat. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurde das Produkt **75** in bis zu 73% Ausbeute isoliert.



Schema 54. Synthese von Verbindung **72**

Die Abspaltung der Z-Gruppe von Verbindung **75** ist identisch zur Entfernung der Schutzgruppe von Verbindung **46**, die in Schema 38 illustriert ist. Man erhält aber eine bei der Darstellung der Verbindung **72** bessere Ausbeute von 83%.

Die Synthese von Verbindung **73** und **74** wird durch Schema 55 verdeutlicht.



Schema 55. Synthese von Verbindung **73** und **74**

Die für die weitere Synthese als Elektrophil benötigte Verbindung **77** wurde in Analogie zur Verbindung **62** (*R*)-1-Phenylethylisothiocyanat dargestellt. Nach literaturbekannter Methode wurde sie aus (*R*)-1-Naphthylethylamin mit Schwefelkohlenstoff mithilfe von DCC in getrocknetem Ether quantitativ dargestellt. Die Aktivitäten von (*R*)-1-Phenylethylamin und (*R*)-1-(1-Naphthyl)ethylamin sind unterschiedlich, und um eine höhere Ausbeute bei der Synthese von (*R*)-1-(1-Naphthyl)ethylisothiocyanat zu bekommen, sollte CS₂ in kleinem Überschuss eingesetzt werden. Man gab zuerst DCC zur Lösung von (*R*)-1-(1-Naphthyl)ethylamin in getrocknetem Ether bei -10⁰C. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hat, wurde CS₂ tropfenweise bei gleicher Temperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde stufenweise bis RT erwärmt, und über Nacht gerührt. Nach der Reinigung wurde das Produkt in 99% Ausbeute erhalten.

Vom Isothiocyanat ausgehend wurde die Synthese der Verbindungen **73** und **74** durch die gleichen Literatur-Methoden wie bei Verbindung **64** durchgeführt. Die Ausbeute für beide Produkte liegt bei 61-62%. Eine doppelte Addition an Diamine **37** und **63** ist nicht vermeidbar. Dabei bilden sich Produkte, die zwei Thioharnstoff-Gerüste beinhalten, sodass hierbei das basische aktive Zentrum verloren geht.

Weitere Isomere **78**, **79**, **80**, **81**, **82**, **83** (Abb.21) von Verbindung **74** und **73** wurden analog dargestellt.

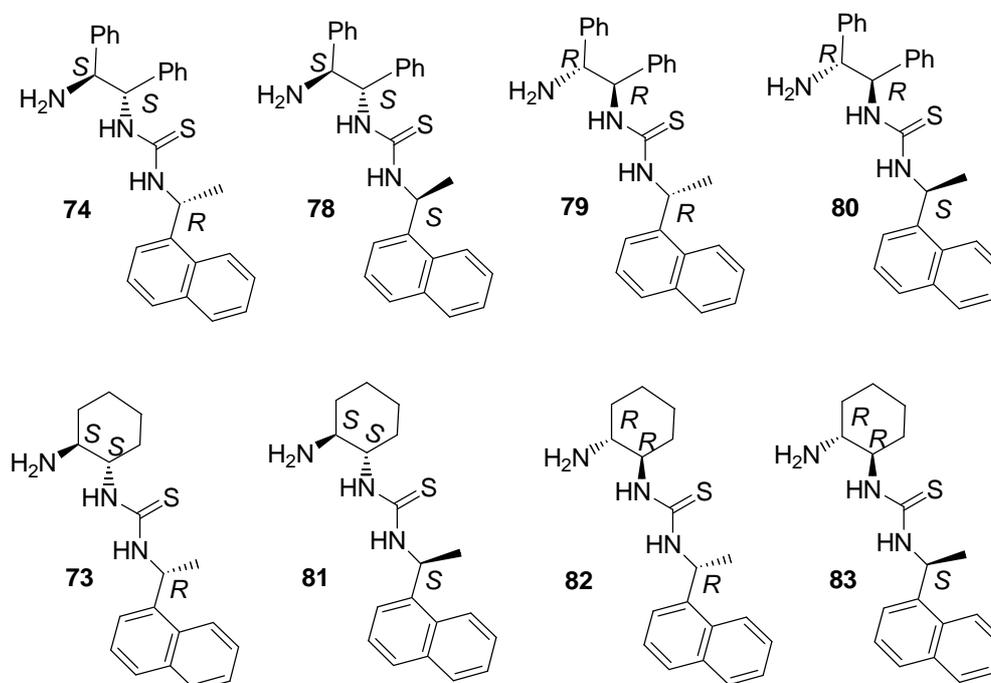


Abbildung 21. Isomere von Verbindung **74** und **73**

5.2.1.2 Anwendung neuer chiraler Thioharnstoff-Katalysatoren in der Michael-Addition.

A) Anwendung der Verbindung **46** bei der Michael-Addition

Durch die Addition von entsprechenden Ketonen an *trans*- β -Nitrostryrol unter Katalyse mit **46** und verschiedenen Additiven bei RT unter Verwendung unterschiedliche Lösungsmittel wurden die Verbindungen **88**, **89**, **90** und **91** erhalten (Tabelle 8).

Die Untersuchungen wurden bei der Anwesenheit von azidischen neutralen bis hin zu basischen Additiven in verschiedenen Lösungsmitteln und sogar ohne Lösungsmittel durchgeführt.

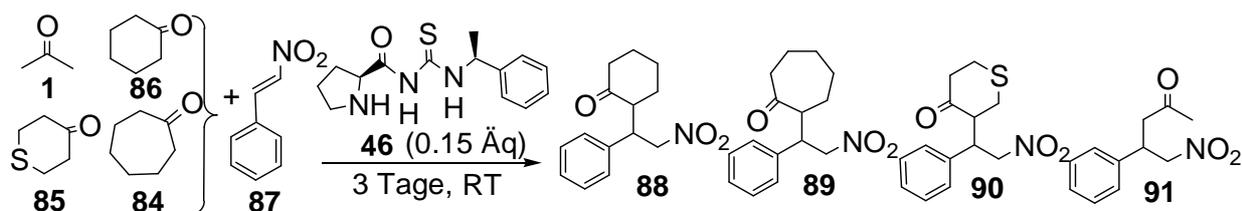


Tabelle 8 Michael-Addition durch Katalysator **46**

Eintrag	Produkt	Additiv (Äq)	Lösungsmittel	Ausb. (%) ^a	ee (%) ^b syn ^b	syn:anti ^c
1	91	-	Toluol	20	0	-
2	88^f	-	MeOH	10	37	-
3	88	-	CHCl ₃	21	37	-
4	88	NH ₄ Cl (1) H ₂ O (1)	CHCl ₃	88	51	99:1
5	88	-	Toluol	78	51	99:1
6	88	H ₂ O (1)	Toluol	92	54	99:5
7	88	NH ₄ Cl (1)	Toluol	87	34	97:3
8	88	NH ₄ Cl (1) H ₂ O (1)	Toluol	80	51	88:12
9	88	H ₂ O (2)	Toluol	90	38	97:3
10	88	H ₂ O (2) HOAc (0.15)	Toluol	96	8	99:1
11	88	PhCOOH (0.15)	Toluol	87	5	-
12	88	-	Benzol	100 ^d	29	99:1
13	88	H ₂ O (1)	Benzol	92 ^d	46	99:1
14	88	H ₂ O (2)	Benzol	74 ^d	45	99:1
15	88	NH ₄ Cl (1), H ₂ O (1)	-	100 ^d	28	88:12
16	88	H ₂ O (2)	-	100 ^d	31	88:12
17	88	Buttersäure (0.1) ^e	-	100 ^d	6	99:1
18	88	<i>Trans</i> -2,5-Dimethyl- Piperazin (0.15)	-	100 ^d	17	99:1
19	89	-	Toluol	10	87	-
20	89^f	-	MeOH	-	-	-
21	89	-	CHCl ₃	-	-	-
22	89	NH ₄ Cl (2); H ₂ O (2)	CHCl ₃	29	48	-
23	89	PhCOOH (0.15)	Toluol	15 ^d	5	-
24	89	NH ₄ Cl; H ₂ O (1)	Toluol	36 ^d	75	-
25	90^f	-	MeOH	10	45	-
26	90	-	CHCl ₃	-	-	-
27	90	NH ₄ Cl(1); H ₂ O (1)	CHCl ₃	57	49	-
28	90	-	Toluol	77	20	-
29	90	PhCOOH (0.15)	Toluol	90	10	-
30	90	NH ₄ Cl; H ₂ O (1)	Toluol	87	32	-

a) Isolierte Ausbeute; b) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack);

c) d) Analyse durch ¹H-NMR Spektrum; e) Reaktionszeit 8 h;

f) In Isopropanol bildet sich kein Produkt.

Alle Lösungsmittel wurden ohne vorherige Trocknung analytisch rein verwendet.

Zunächst wurde Aceton als Kandidat mit *trans*- β -Nitrostyrol durch Katalysator **46** getestet. Diese ergaben nur 20% Produkt als Racemat in 3 Tagen (Eintrag 1 Tabelle 8). Bei dem Katalysator existieren zwei Aktivzentren, eines ist die basische sekundäre Aminogruppe am Pyrrolidinring, das andere ist das Thioharnstoff-Gerüst als Brönsted-Säure. Das unerwartete Ergebnis ist vermutlich auf die nicht passende räumliche Anordnung im Übergangszustand zwischen Enamin und Nitrostyrol zurückzuführen.

Des Weiteren wurden cyclische Ketone mit demselben Katalysator in unterschiedlichem Medium getestet (Tabelle 8). Einträge 2-18 gehören zu den Ergebnissen von Cyclohexanon; Eintrag 19-24 zu Cycloheptanon. Einträge 25-30 stammen von Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on. Drei unterschiedliche polare Lösungsmittel (Toluol: Eintrag 5, 19, 28, MeOH (Isopropanol): Eintrag 2, 20, 25 und CHCl_3 : Eintrag 3, 21, 26 Tabelle 8) wurden für die drei cyclischen Ketone untersucht. Aufgrund der Löslichkeit des Katalysators war Toluol vermutlich ein geeignetes Lösungsmittel, polare Lösungsmittel wie MeOH und CHCl_3 könnten das Aktivzentrum des Thioharnstoffs solvatisieren, sodass keine oder nur wenige Wechselwirkungen zwischen Nitrostyrol und Thioharnstoff vorliegen. Für Produkt **88** mit dem wenig polarem Toluol ergaben sich 78% Ausbeute; 51% *ee* (*syn:anti* bis 99:1) in 3 Tagen (Eintrag 5 der Tabelle 9), dagegen mit MeOH nur 10% Ausbeute und 37% *ee* (Eintrag 2, Tabelle 9) und mit CHCl_3 21% Ausbeute; 37% *ee* (Eintrag 3, Tabelle 8) im gleichen Zeitraum. Für Produkt **90** (77% Ausbeute 20% *ee* in 3 Tagen, Eintrag 28, Tabelle 8) und **89** (10% Ausbeute, 87% *ee* in 3 Tagen, Eintrag 19, Tabelle 8) zeigt sich mit Toluol ebenfalls ein besseres Ergebnis als mit MeOH (Isopropanol) (Eintrag 20 kein Umsatz und Eintrag 25 mit MeOH nur 10% und 45% *ee* in 3 Tagen) und CHCl_3 (Eintrag 21 und Eintrag 26 in 3 Tagen kein Umsatz). Der Einfluss verschiedener Additive wurde auch untersucht. Zuerst wurde Wasser in Mengen von 1 Äq bis 2 Äq als Additiv bei der Synthese von Produkt **88** gegeben. Mit 1 Äq Wasser resultierte ein besseres Ergebnis als mit 2 Äq; die Ausbeute war auch besser als ohne Wasser (92% Ausbeute, 54% *ee*, Eintrag 6; 90% Ausbeute, 38 % *ee*, Eintrag 9 und 78% Ausbeute, 51% *ee*, Eintrag 5, Tabelle 8). Das gleiche System wurde mit 1 Äq schwacher Säure (NH_4Cl) untersucht, wobei eine bessere Ausbeute als ohne Additiv erhalten wurde, aber eine schlechtere Enantioselektivität gegeben war (87% Ausbeute, 34% *ee* Eintrag 7 und 78% Ausbeute, 51% *ee* Eintrag 5). Kombinierte Additive von NH_4Cl (1 Äq) und H_2O (1 Äq) wurden ohne Lösungsmittel und einmal in Toluol eingesetzt. Beim ersten Fall ergab sich zwar eine bessere Ausbeute (100% laut $^1\text{H-NMR}$ Eintrag 15) als beim zweiten (isolierte 80% Ausbeute, Eintrag 8) aber auch eine schlechtere Enantioselektivität (28% *ee* Eintrag 15, 51% *ee* Eintrag 8).

Weiterhin wurden auch die relativ stärkeren Säuren AcOH, PhCOOH und Buttersäure und die Base *trans*-2,5-Dimethylpiperazin als Additive im Reaktionsmedium mit und ohne Lösungsmittel getestet. Die Ausbeuten waren alle besser (96%, Eintrag 10; 87%, Eintrag 11; 100% laut $^1\text{H-NMR}$, Eintrag 17 und 100% laut $^1\text{H-NMR}$, Eintrag 18) als ohne Additiv. Die Enantioselektivität war aber viel zu niedrig (8% *ee*; Eintrag 10; 5% *ee*, Eintrag 11; 6% *ee*, Eintrag 17; 17% *ee*, Eintrag 18). Benzol als Lösungsmittel führte zu einem etwas schlechteren Ergebnis als Toluol (100% laut $^1\text{H-NMR}$, 29% *ee syn:anti* 99:1; Eintrag 12; mit 1 Äq Wasser 92% (Ausbeute) laut $^1\text{H-NMR}$, 46% *ee syn:anti* 99:1, Eintrag 13; mit 2 Äq Wasser 74% laut $^1\text{H-NMR}$, 45% *ee syn:anti* 99:1 (Eintrag 14) besser als Toluol.

Um bessere Additive für diese Reaktion zu finden, wurden azide Additive bei den Untersuchungen für Produkt **90** und **89** verwendet. Es scheint sich der Trend abzuzeichnen, dass eine bessere Ausbeute eine schlechtere Enantioselektivität bedeutet und umgekehrt. Für Produkt **90** wurden 57% Ausbeute mit 49% *ee* (Eintrag 27) durch die Zugabe von NH_4Cl (1 Äq) und H_2O (1 Äq) in CHCl_3 erhalten, 90% Ausbeute und 10% *ee* (Eintrag 29) mit Additiv PhCOOH (0.15 Äq) in Toluol und 87% Ausbeute und 32% *ee* (Eintrag 30) mit Additiv von NH_4Cl (1 Äq) und H_2O (1 Äq) in Toluol; für Produkt **89** war es ähnlich: 29% Ausbeute und 48% *ee* (Eintrag 22) mit NH_4Cl (1 Äq) und H_2O (1 Äq) in CHCl_3 , 15% Ausbeute laut $^1\text{H-NMR}$ und 75% *ee* (Eintrag 23) mit Additiv PhCOOH (0.15 Äq) in Toluol, und 36% Ausbeute laut $^1\text{H-NMR}$, 75% *ee* (Eintrag 24) mit $\text{NH}_4\text{Cl};\text{H}_2\text{O}$ (1Äq) in Toluol.

Zusammenfassend lässt sich davon ausgehen, dass Verbindung **46** kein geeigneter Katalysator für die Michael-Addition von zyklischen Ketonen an Nitrostyrol ist.

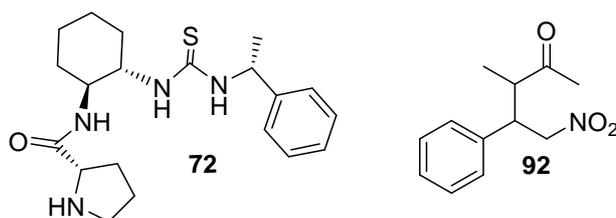
B) Anwendung der Verbindung **72** bei der Michael-Addition

Weitere Untersuchungen wurden nach Tabelle 9 durch die Verwendung der bifunktionellen Verbindung **72** durchgeführt. Als Produkte wurden **88**, **89**, **90**, **91** erhalten und das sterisch relativ gehinderte Ethylmethylketon mit seinem Produkt **92** betrachtet.

Angesichts der vorangegangenen Untersuchung bei Verbindung **46** wurde Toluol als Lösungsmittel für die Reaktion verwendet. Einträge 1-4 und 13 in der Tabelle 10 zeigen, dass die beste Ausbeute von 87% (Eintrag 2) bei Produkt **88** liegt. Die beste Enantioselektivität von 33% *ee* (Eintrag 4) wurde bei der Verbindung **89** erreicht. Das Produkt **92** ist bei der Verwendung von Verbindung **72** gar nicht entstanden. Diese Systeme wurden mit verschiedenen Additiven versetzt. Bei Verbindung **89** ergab sich mit allen Additiven in Toluol relativ gesehen bessere Resultate als nur in Toluol (71% Ausbeute, 47% *ee syn:anti* 95:5 mit

PhCOOH (0.15 Äq) in 21 h (Eintrag 5); 20% Ausbeute, 94% *ee* mit L-Asp (0.15 Äq) (Eintrag 6); 67% Ausbeute, 64% *ee syn:anti* 99:1 mit H₂O (1 Äq) Eintrag 7; 57% Ausbeute, 54% *ee syn:anti* 97:3 mit NH₄Cl (1 Äq) Eintrag 8 und 58% Ausbeute, 51% *ee syn:anti* 76:24 Eintrag 9 der Tabelle 9), (*R*)-; und (*S*)-2-Phenylpropionsäure zeigten als Additive bei der Anwesenheit der katalytischen Verbindung **72** keine Wirkung.

Tabelle 9 Verwendung der Verbindung **72** bei der Michael-Addition.



Eintrag	Produkt ^c	Additiv (Äq)	Lösungsmittel ^a	Ausbeute (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c	<i>syn:anti</i> ^d
1	91	-	Toluol	36	0	-
2	88	-	Toluol	87	17	-
3	90	-	Toluol	72	13	-
4	89	-	Toluol	29	33	-
5	89^e	PhCOOH (0.15)	Toluol	71	47	95:5
6	89	L-Asp (0.15)	Toluol	20	94	-
7	89	H ₂ O (1)	Toluol	67	64	99:1
8	89	NH ₄ Cl (1)	Toluol	57	54	97:3
9	89	NH ₄ Cl(1); H ₂ O (1)	Toluol	58	51	76:24
10	89	-	Isopropanol	-	-	-
11	89	(<i>R</i>)-2-Phenylpropionsäure (0.15)	Toluol	-	-	-
12	89	(<i>S</i>)-2-Phenylpropionsäure (0.15)	Toluol	-	-	-
13	92	-	Toluol	-	-	-

a) Lösungsmitteln sind p.a Qualität; b) isolierte Ausbeute;

c) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack); Reaktionszeit betragen 3 Tage, d) Analyse durch ¹H-NMR Spektrum; e) Reaktionszeit: 21 h.

C) Anwendung der Verbindung **64** als Katalysator bei der Michael-Addition

Weitere Untersuchungen fanden am primären Amin- und thioharnstoffhaltigen Katalysator **64** statt. Als Lösungsmittel der Wahl wurde wie für Verbindungen **46** und **72** Toluol genommen und es wurden unterschiedliche Säuren als Additiv zugegeben. Neben der Darstellung von Produkt **91** erfolgte noch die Synthese von Verbindung **96**, **97** und **98** mit Katalysator **64** (Tabelle 10). Die Nitroolefine, die als Edukte für Verbindungen **96**, **97**, **98** zur Verfügung gestellt waren, sind wegen der verschiedenen Elektronendichte am aromatischen Ring unterschiedlich aktiv. *p*-Methoxynitrostyrol ist am inaktivsten, *p*-Bromnitrostyrol ist aufgrund des elektronenziehenden Bromatoms ebenfalls relativ aktiv. Betrachtet man die Ausbeute der drei Produkte, sind diese Eigenschaften nachvollziehbar (Einträge 7-9, Tabelle 10).

Die Verbindung **64** ist bei der katalytischen Michael-Addition von Nitrostyrol und Ketonen wesentlich aktiver als die Verbindungen **46** und **72**. Die Enantioselektivität erreicht bei Verbindung **91** 86% (Eintrag 2), und die Ausbeute erreicht bis 85%, obwohl Additive zugegeben wurden. Der Unterschied liegt wohl am primären (Verbindung **64**) und sekundären Amin (Verbindung **46** und **72**) und der unterschiedlichen räumlichen Anordnung der beiden Verbindungsgruppen.

In den folgenden Beispielen wurden bevorzugt Säuren als Additiv verwendet. Als beste Kombination stellte sich H₂O (2 Äq) mit HOAc (0.15 Äq) bei der Reaktion von Nitrostyrol und Aceton heraus; wobei sich 85% Ausbeute und 86% *ee* (Eintrag 2 der Tabelle 10) nach 16 h ergaben, während (*R*)-2-Phenylpropionsäure (81% Ausbeute, 88.5% *ee* in 12 h, Nr. 4); (*S*)-2-Phenylpropionsäure (75% Ausbeute, 89% *ee* in 12 h, Eintrag 5) und PhCOOH (0.15 Äq) (71% Ausbeute, 89.5% *ee* in 20 h, Eintrag 3) vergleichbar gute Resultate lieferten. Die schlechtesten Ergebnisse bei dieser Reaktion zu Produkt **91** wurden mit Additiv L-Asp erhalten (0.15 Äq) (54% Ausbeute, 85% *ee*, Eintrag 6). Vermutlich aufgrund der ungünstigen Struktur wurde bei den Produkten **96-98** bei gleichem Additiv L-Asp (0.15 Äq) kein besseres Ergebnis als bei der Verbindung **91** erreicht. Die besten Ergebnisse mit dieser Verbindung (Einträge 7-9) wurden beim Produkt **96** erzielt (50% Ausbeute, 80% *ee*, Eintrag 7); bei der Verbindung **98** (36% Ausbeute, 87% *ee*) und **97** (32% Ausbeute, 87% *ee*) sind Katalysator und Additiv wenig aktiv.

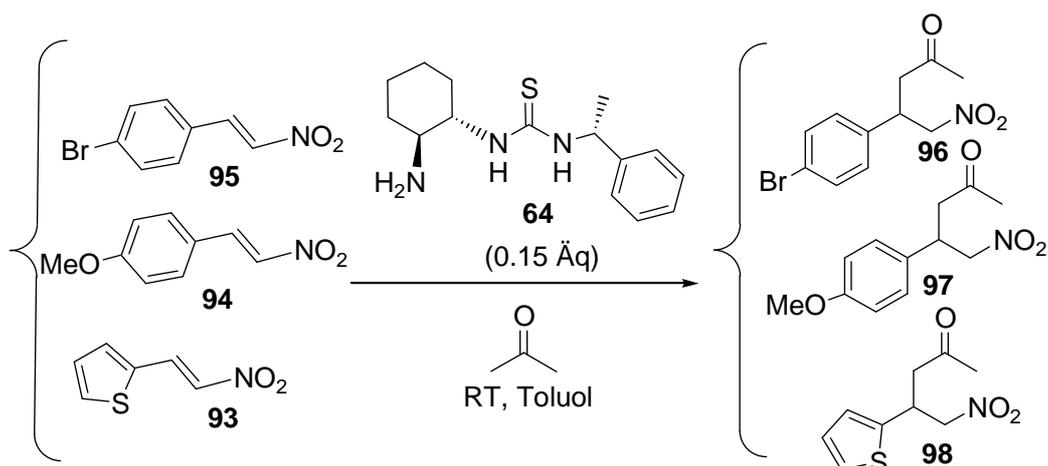


Tabelle 10 Anwendung der Verbindung **64** als Katalysator bei der Michael-Addition

Eintrag	Produkt	Additiv (Äq)	Zeit	Ausbeute (%) ^a	ee (%) ^b	Konfig. ^c
1	91	NH ₄ Cl (1); H ₂ O (1)	18 h	59	84	<i>R</i>
2	91	H ₂ O (2), HOAc (0.15)	16 h	85	86	<i>R</i>
3	91	PhCOOH (0.15)	20 h	71	89.5	<i>R</i>
4	91	(<i>R</i>)-2-Phenylpropionsäure (0.15)	12 h	81	88.5	<i>R</i>
5	91	(<i>S</i>)-2-Phenylpropionsäure (0.15)	12 h	75	89	<i>R</i>
6	91	L-Asp (0.15)	3 Tage	54	85	<i>R</i>
7	96	L-Asp (0.15)	3 Tage	50	80	<i>R</i>
8	97	L-Asp (0.15)	3 Tage	32	87	<i>R</i>
9	98	L-Asp (0.15)	3 Tage	36	87	<i>R</i>

a) Isolierte Ausbeute; b) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack); c) Konfiguration stimmen mit Literaturdaten überein.

Die Synthese führte nur zu einer *R*-Konfiguration. Die Übergangszustände wurden bereits diskutiert (Schema 56).¹⁴¹ Die Berechnung des Übergangszustandes fand in der isolierten Gasphase unter Zuhilfenahme des Programms Gaussian 03 statt. Lösungsmittel-Effekte wurden nicht betrachtet.¹⁴¹ Die Übergangszustände der *R*- und *S*-Isomere zeigen, dass kein planeres Arrangement zwischen dem Sauerstoff der Nitro-Gruppe und den Thioharnstoff-Wasserstoffen eintritt. Der Katalysator ist zusätzlich durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Schwefelatom und dem Wasserstoffatom H_c fixiert.¹⁴¹ Die Distanz zwischen dem Sauerstoffatom an der Nitrogruppe und den beiden Wasserstoffatomen im Thioharnstoff ist im

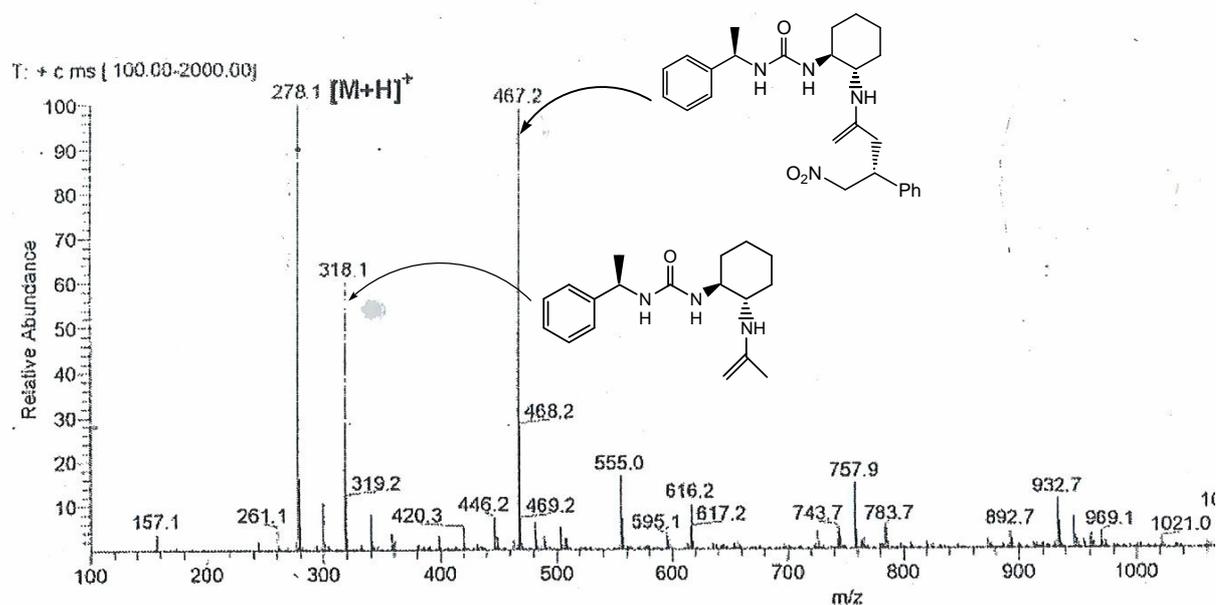
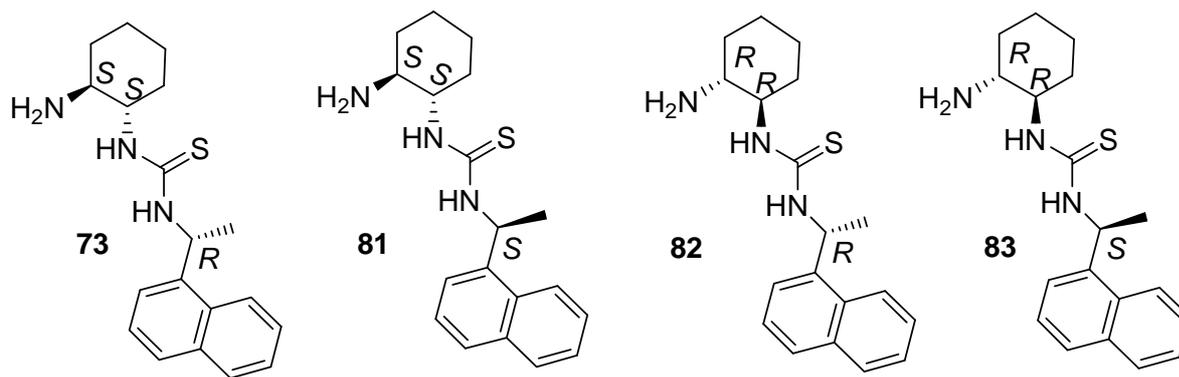


Abbildung 22. ESI-MS-Spektrum einer Mischung von Kat. **64**, Nitrostyrol und Aceton

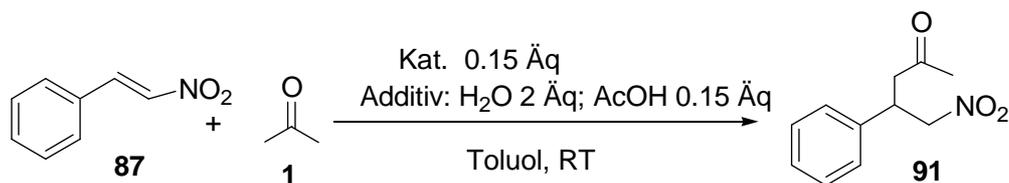
D) Anwendung der Verbindung **73** und deren Stereoisomere bei der asymmetrischen Michael-Addition

Die Arylethylgruppe, die dem Thioharnstoff-Gerüst benachbart ist, spielt bei der Enantioselektivität eine wichtige Rolle. Diese Gruppe kann entweder sterisch die Koordination zwischen dem Sauerstoffatom der Nitrogruppe und Wasserstoff am Thioharnstoff steuern oder die Acidität vom Thioharnstoff beeinflussen. An dieser Stelle sollte die Ursache gefunden werden, warum Verbindung **64** nicht aktiv genug ist, um die Bildung der Produkt **96**, **97**, **98** zu katalysieren. Aus diesem Grund wurden die 4 Isomere **73**, **81**, **82** und **83** als neue Katalysatoren synthetisiert (Tabelle 11).



Nur die unterschiedlichen Arylreste von Verbindung **64** und **73** ergeben die verschiedenen Resultate (Tabelle 11). Verbindung **73** ist unter gleichen Bedingungen aktiver als **64** (vgl. Eintrag 1, Tabelle 11 und Eintrag 2, Tabelle 10). Die drei anderen Isomere von Verbindung **73** wurden unter absolut gleichen Bedingungen bei der Michael-Addition von Nitrostyrol und Aceton eingesetzt. Das beste Ergebnis wurde mit der S, S, R -konfigurierten Verbindung **73** erzielt. 97% Ausbeute und 84% *ee* mit R -Konfiguration in nur 2 Tagen. Die Verbindung **83**, die R, R, S -Konfiguration aufweist, lieferte 89% Ausbeute und 87% *ee* mit S -Konfiguration in 3 Tagen. Beide Katalysatoren mit unterschiedlichen Konfigurationen sollten die gleichen Werte von Ausbeute und Enantioselektivität erzielen. Die Ursache der beobachteten Abweichung ist nicht offensichtlich. Einträge 2 und 3 zeigen uns, dass die Produkte durch die beiden Enantiomere **81** und **82**, die S, S, S - bzw. R, R, R -Konfiguration besitzen, im Gegenteil oben genannten Beispielen nahezu gleichwertige Ergebnisse lieferten (76% Ausbeute, 69% *ee* R -Enantiomer Eintrag 2; 72% Ausbeute, 73% *ee* S -Enantiomer, Eintrag 3).

Tabelle 11 Vergleich der katalytischen Aktivität verschiedener Stereoisomere von Verbindung **73** bei der Michael-Addition von Nitrostyrol und Aceton



Eintrag	Kat.	Zeit (Tag)	Ausbeute (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b	Konfig. ^c
1	73	2	97	84	<i>R</i>
2	81	3	76	69	<i>R</i>
3	82	3	72	73	<i>S</i>
4	83	3	89	87	<i>S</i>

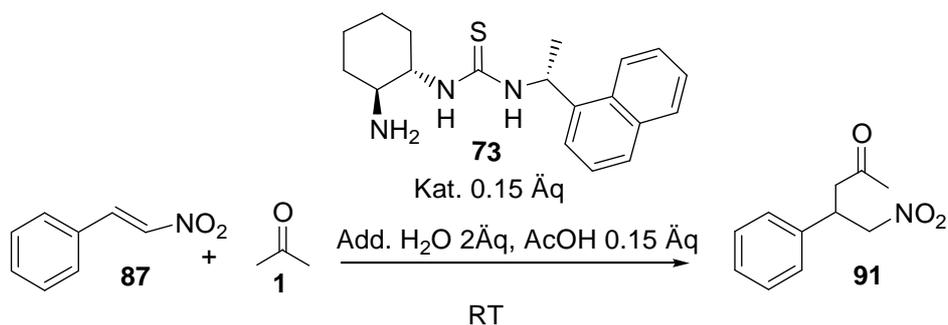
a) Isolierte Ausbeute; b) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack);

c) Konfiguration stimmen mit Literatur Daten überein.

Somit wurde der Katalysator **73** in Bezug auf die Konfiguration als der am besten geeignetste bestimmt. Das bedeutet wiederum, dass nicht nur die aktiven Zentren, sondern auch die räumliche Anordnung der Katalysatoren eine wichtige Rolle für den katalytischen Verlauf spielt. Weitere Untersuchungen dieser bezüglich werden nun mit Katalysator **73** durchgeführt.

Zunächst wurde die Reaktion in unterschiedlichen Lösungsmitteln durchgeführt (Tabelle 12). Protisches MeOH, mit der Eigenschaft selbst Wasserstoffbrücken auszubilden, behindert die Wasserstoffbrückenbindung zwischen Katalysator und Substraten, womit die niedrige Ausbeute von 50% und das *ee*-Wert von 56% in 82 h zu erklären sind. Das besser geeignete Lösungsmittel ist Toluol (97% Ausbeute und 84% *ee* in 48 h), dem ein Additiv (H₂O: 2 Äq, AcOH: 0.15 Äq) zugesetzt wird. DMSO ist aufgrund der Löslichkeit des Katalysators nicht für die Reaktion geeignet (45% Ausbeute und 6% *ee* in 82 h). Die Reaktion in CH₂Cl₂ und CHCl₃ verläuft zwar besser (Einträge 1 und 2, Tabelle 12) als in MeOH und DMSO, jedoch schlechter als in Toluol.

Tabelle 12 Lösungsmittel-Optimierung bei Anwendung der Verbindung **73** als Katalysator in der Michael-Addition



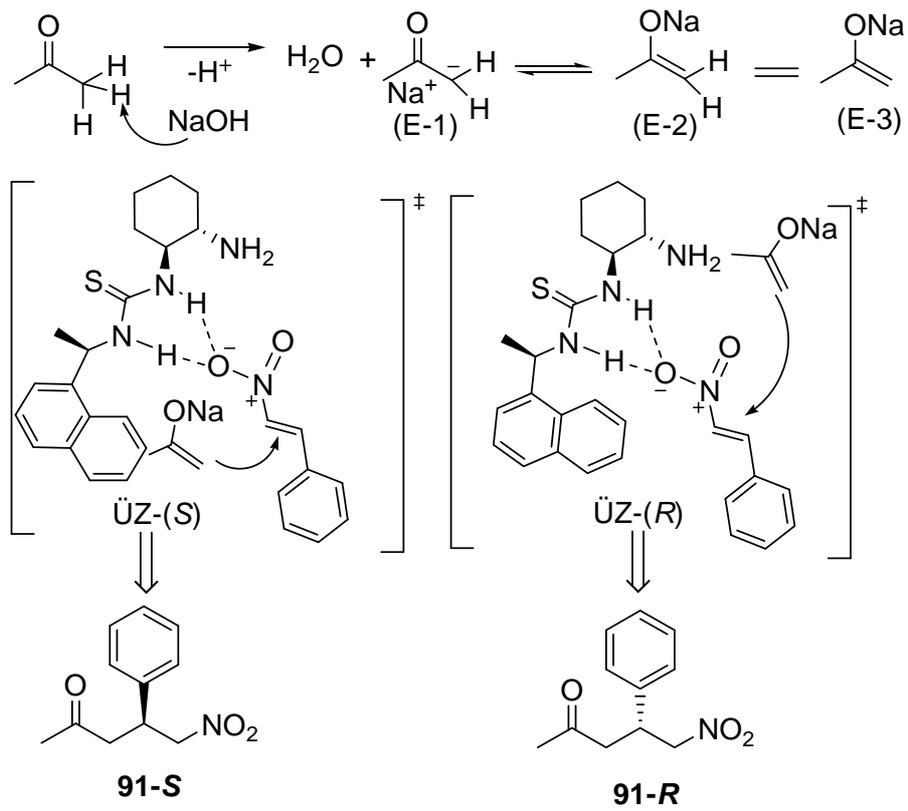
Eintrag	Lösungsmittel ^a	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c	Konfig. ^d
1	CH ₂ Cl ₂	56	57	84	<i>R</i>
2	CHCl ₃	52	78	84	<i>R</i>
3	Aceton	28	80	70	<i>R</i>
4	MeOH	82	50	56	<i>R</i>
5	DMSO	82	45	6	<i>R</i>
6	Toluol	48	97	84	<i>R</i>
7	Toluol ^e	82	60	87	<i>R</i>

a) alle Lösungsmittel sind getrocknet b) Isolierte Ausbeute;

c) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack);

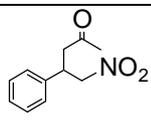
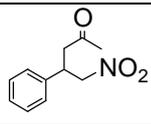
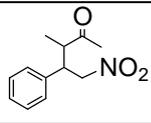
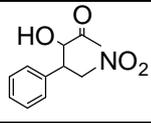
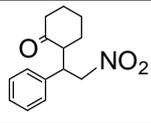
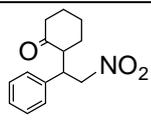
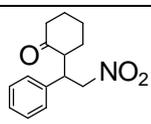
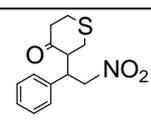
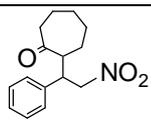
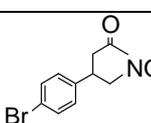
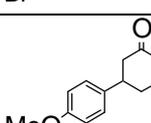
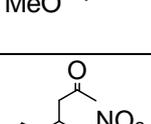
d) Konfiguration stimmten mit Literaturdaten überein; e) Ohne Additiv

Die Verbindung **73** wurde für die Synthese der Produkte **88-99** auf ihre katalytische Wirkung ebenfalls in 0.15 Äq eingesetzt (Tabelle 13). Angesichts des gleichen Reaktionsmechanismus wurden die gleichen Additive (Kombination von 2 Äq H₂O und 1.5 Äq AcOH) wie für **64** herangezogen, lediglich zur Darstellung von Verbindung **88** wurde die anorganische Base NaOH (0.18 Äq) und H₂O (2 Äq) als Additiv verwendet (Eintrag 5, Tabelle 13). Im Vergleich zu H₂O (2 Äq) und AcOH (0.15 Äq) als Additiv (45% Ausbeute und 66% *ee* in 3 Tage, Eintrag 5, Tabelle 13) läuft die Reaktion mit NaOH (0.18 Äq) und H₂O (2 Äq) viel schneller (91% Ausbeute in 12 h), aber bei niedrigerer Enantioselektivität (40% *ee*). Die Ursache dafür wird in Schema 57 verdeutlicht. NaOH als starke Base greift direkt das acide Proton des Acetons an (Schema 57), wobei sich das Enolat (E-1), (E-2) oder (E-3) bildet.



Schema 57. NaOH und Wasser als Additiv reduziert die Selektivität des Katalysators

Tabelle 13 Anwendung der Verbindung **73** (0.15 Äq) in der Michael-Addition von verschiedenen Ketonen

Eintrag	Produkt ^{c,d}	Additiv (Äq)	Zeit	Ausbeute (%) ^a	<i>ee</i> (<i>syn</i>) (%) ^b	<i>syn:anti</i>
1	 91	-	3 Tage	60 ^a (0.83 ^f)	87	-
2	 91	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	31 h	97 ^a (32 ^f)	84	-
3	 92	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	3 Tage	-	-	-
4	 93	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	3 Tage	-	-	-
5	 88	H ₂ O (2) NaOH (0.18)	12 h	91	40	75:25
6	 88	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	3 Tage	45	66	50:50
7	 88	-	3 Tage	-	-	-
8	 90	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	3 Tage	-	-	-
9	 89	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	3 Tage	-	-	-
10	 97	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	40 h	92	84	-
11	 98	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	61 h	80	86	-
12	 99	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	50 h	90	86	-

a) Isolierte Ausbeute; b) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack AS); c) Produkt 91 hat R-Konfiguration; d) alle Lösungsmittel sind getrocknet; e) Alle Reaktionen laufen in Toluol ab; f) Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit: Ausbeute (%) / Zeit (h).

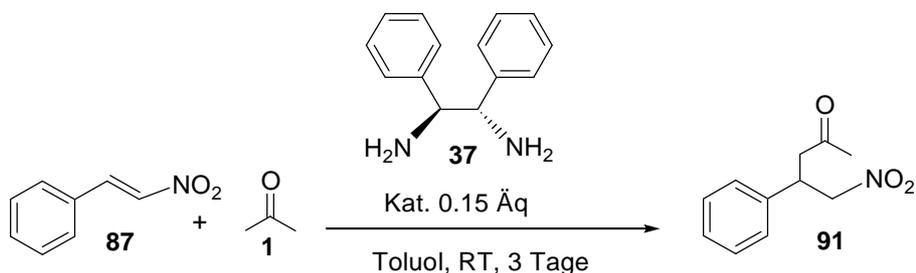
Dies kann einerseits die Enaminbildung durch die Aminogruppe am Katalysator behindern, andererseits ist das Enolat nicht wie das katalysatorgebildete Enamin fixiert, sondern im Reaktionsmedium frei beweglich. Es kann beide Seiten des aktivierten Nitrostyrols angreifen. Dieser Sachverhalt lässt sich anhand zweier Übergangszustände (ÜZ-(*S*) und ÜZ-(*R*)) verbildlichen (Schema 57).

Zwei Übergangszustände führen zum Produkt **91** mit *S*- bzw. *R*-Konfiguration. Dies erklärt, warum die Reaktion bei der Zugabe von H₂O (2 Äq) und NaOH (0.18 Äq) schnell verläuft. Gleichzeitig ist diese Reaktion wenig enantioselektiv, jedoch überwiegt steht die *R*-Konfiguration, da beim Übergangszustand ÜZ-(*S*) (Bildung für *S*-Isomer, Schema 57) eine große sterische Hinderung zwischen der α -Phenylethylgruppe und dem Enolat existiert.

Die Kombination von H₂O (2 Äq) und AcOH (0.15 Äq) initiiert ebenfalls sehr effektiv diesen Effekt der Verbindung **73**. Vergleicht man Eintrag 1 (ohne Additiv, 60% Ausbeute, 87% *ee* in 3 Tagen, Reduktionsrat: 0.83) und Eintrag 2 (97% Ausbeute, 84% *ee* in 31 h, Reduktionsrate: 32), bei der die Reduktionsgeschwindigkeit erhöht ist. Ohne Additiv kommt es nicht zur Produktbildung **88** (Eintrag 7, Tabelle 13). Mit Additiv bilden sich jedoch 45% Ausbeute und 66% *ee syn:anti*: 50:50 (Eintrag 6, Tabelle 13). Die Verbindungen **97**, **98** und **99** konnten durch Katalysator **73** dargestellt werden, das elektronärmere aromatische Nitroolefin reagiert dabei besonders gut. Gemäß Eintrag 10 wurden 92% Ausbeute und 84% *ee* in 40 h erreicht

Das elektronreichere aromatische Nitroolefin (z.B. Verbindung **98**) reagiert relativ gering effektiv (80% Ausbeute, 86% *ee* in 50 h Eintrag 11, Tabelle 13). Cyclische Ketone reagieren kaum. bei den Einträge 8 und 9 wurden keine Produkte erhalten. Wahrscheinlich einerseits aufgrund der Inaktivität der Ketone, andererseits wegen der nicht passenden räumlichen Anordnung zwischen Katalysator und den Substanzen. Methylethylketon und 1-Hydroxypropan-2-on reagieren ebenfalls nicht mit Nitrostyrol. Vermutlich liegt es daran, dass die sterische Hinderung sowie die Polarität der OH-Gruppe am 1-Hydroxypropan-2-on die Enaminbildung behindern.

Somit ist die Verbindung **73** als Katalysator für die Michael-Addition nicht gut. Um die Reaktivität zu erhöhen, wurde die primäre Amino-Gruppe und das Thioharnstoff-Gerüst nicht wie durch den relativ starren Cyclohexanring fixiert, sondern durch ein etwas flexibleres Gerüst verbunden. Ein Test soll diese Vermutung höher beleuchten (Tabelle 14).

Tabelle 14 (1*S*, 2*S*)-(-)-1,2-Diphenylethyldiamin als Katalysator für die Michael-Addition

Eintrag	Additiv (Äq)	Ausbeute (%) ^a	RRG. ^b	<i>ee</i> (%) ^c	Konfig.
1	-	10	0.14	11	<i>R</i>
2	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	25	0.34	60	<i>R</i>

a) Isolierte Ausbeute; b) Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit (Ausbeute (%)/Zeit (h)); c) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack AS).

Es wurde (1*S*, 2*S*)-(-)-1,2-Diphenylethyldiamin als Katalysator in 0.15 Äq gegenüber Nitrostyrol für die Michael-Addition eingesetzt. Ohne Zugabe des Additivs H₂O (2 Äq) und AcOH (0.15 Äq) ergaben sich eine Ausbeute von 10% und 11% *ee* mit *R*-Konfiguration nach 3 Tagen, die Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit beträgt 0.14 (Eintrag 1, Tabelle 14). Bei gleichem Additiv ergeben sich 25% Ausbeute und 60% *ee* bei *R*-Konfiguration des Produkts; die Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit erhöht sich hier auf 0.34 (Eintrag 2). Dieser Test zeigt, dass die Säure als Additiv die Ausbeute und Enantioselektivität wie bei der Michael-Addition nicht verringert, sondern im Gegenteil die Reaktivität noch erhöht wird. Dies ist eine Bestätigung für die Aktivität von Säuren bei bifunktionellen primären Aminen und thioharnstoffhaltigen Katalysatoren. Weiter führend wurden (1*S*, 2*S*)-(-)-(1,2)-Diphenylethyldiamin als basische funktionelle Gruppe mit dem Thioharnstoff-Gerüst verbunden. Dabei wurden vier katalytisch wirksame Isomere dargestellt (Abb. 23)

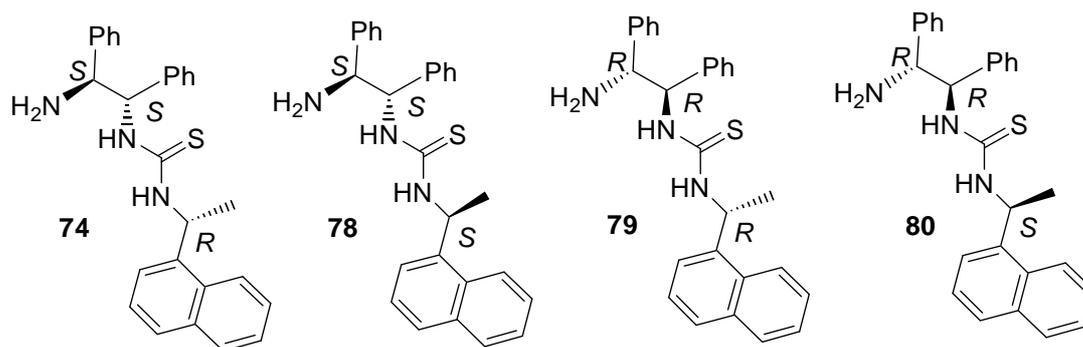
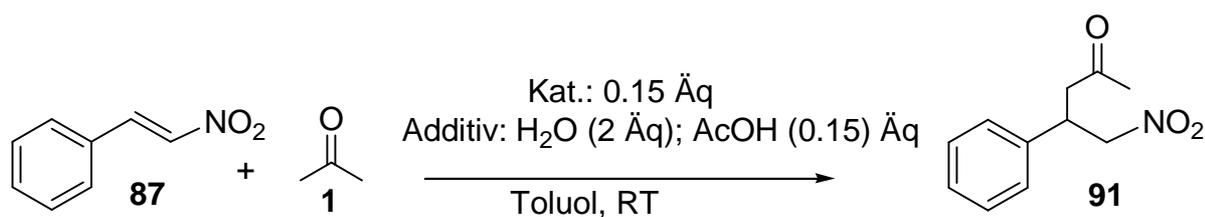


Abbildung 23. Isomere der Verbindung **74**

F) Anwendung der Verbindung **74** und seiner Stereoisomere als Katalysatoren bei der Michael-Addition

Die Effizienz der Verbindungen aus Abb. 23 wurde nach Tabelle 15 untersucht. Alle Isomere sind unter gleichen Bedingungen wie bei der Michael-Addition von Nitrostyrol und Aceton untersucht worden. Das beste Katalysator-Design zeigt Verbindung **74** mit *S, S, R*-Konfiguration, bei der sich 98% Ausbeute 90% *ee* mit *R*-Konfiguration nach 2 Tagen bilden (Eintrag 1, Tabelle 15).

Tabelle 15 Vergleich der katalytischen Wirkung verschiedener Stereoisomere von Verbindung **74** bei der Michael-Addition von Nitrostyrol und Aceton



Eintrag	Katalysator	Zeit (Tag)	Ausbeute (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b	Konfig ^c
1	74	2	98	90	<i>R</i>
2	78	3	62	77	<i>R</i>
3	79	3	80	78	<i>S</i>
4	80	3	92	92	<i>S</i>

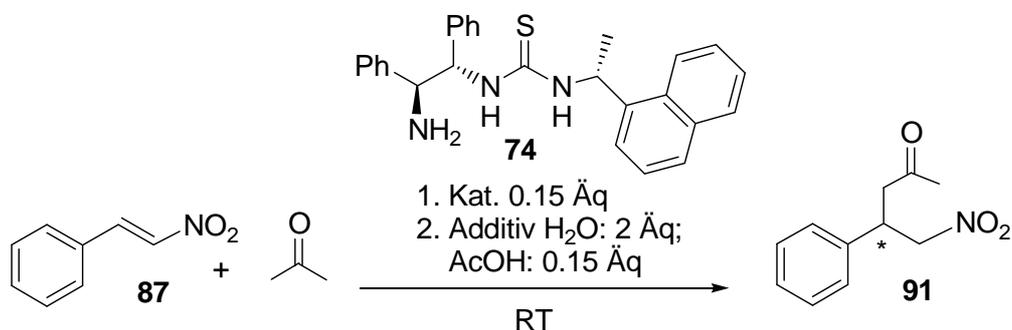
a) Isolierte Ausbeute; b) Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit (Ausbeute(%)/Zeit (h)); c) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack AS).

Eine geringe Abweichung erscheint bei der Untersuchung der Verbindung **80**, dem Enantiomer von **74**. Es bildete sich wie erwartet eine ähnliche Ausbeute von 92% bei einem Enantiomerenüberschuss von 92% *ee* mit *S*- Konfiguration, aber die Reaktionszeit beträgt bis zu 3 Tagen. Verbindung **78** mit *S, S, S*-Konfiguration katalysierte 62% Ausbeute und 77% *ee* mit *R*-Konfiguration des Produkts in 3 Tagen, während bei der Verwendung von Verbindung **79** mit *S, S, S*- Konfiguration sich 80% Ausbeute und 78% *ee* mit *S*-Konfiguration in ebenfalls 3 Tagen bildeten. Bemerkenswert ist, dass die Konfiguration des Produkts von der Konfiguration des 1,2-Diphenylethyldiamins abzuhängen scheint. Ein (1*S*, 2*S*)-(-)-1,2-Diphenylenethyldiamin im Katalysator (Kat. **74** und **84**) steuert die *R*-Konfiguration des Produkt und sonst umgekehrt mit (1*R*, 2*R*)-(-)-1,2-Diphenylethyldiamin gebildeter Katalysator (Kat. **79** und **80**) liefert die *S*-Konfiguration.

Der effizienteste Katalysator ist also die Verbindung **74**.

Zunächst wurden sechs unterschiedliche polare Lösungsmittel zur Anwendung von Verbindung **74** getestet. Das Lösungsmittel der Wahl ist das wenig polare Toluol, welches die Reaktion fast quantitativ erlaubt (98% Ausbeute, 91% *ee* in 48 h). DMSO ist wiederum das schlechteste Lösungsmittel bei der Untersuchung der thioharnstoffhaltigen Katalysatoren (50% Ausbeute, 9% *ee* in 82 h). Wobei die Erklärung dafür bereits zuvor bei den anderen Thioharnstoff-Katalysatoren gegeben wurde.

Tabelle 16. Lösungsmittel-Optimierung bei der Anwendung der Verbindung **74** als Katalysator in der Michael-Addition



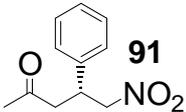
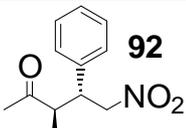
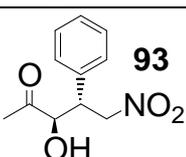
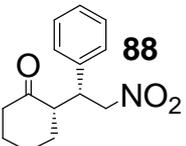
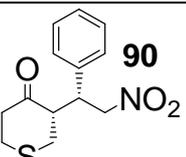
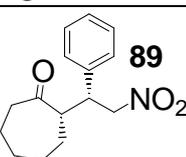
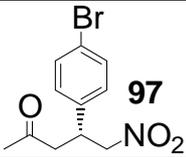
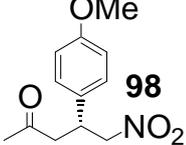
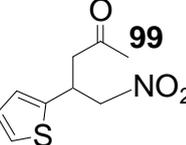
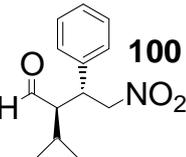
Eintrag	Lösungsmittel	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^a	RRG. ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	82	82	1	89
2	CHCl ₃	52	90	1.7	87
3	Aceton	82	91	1.1	89
4	MeOH	82	91	1.1	74
5	DMSO	82	50	0.6	9
6	Toluol	48	98	2.0	91

a) Isolierte Ausbeute; b) Reduzierte Reaktionsgeschwindigkeit (Ausbeute(%) / Zeit (h));
 c) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack AS).

Mit anderen polaren (CH₂Cl₂; CHCl₃ und Aceton) oder sogar polar protischen Lösungsmitteln (MeOH) ist das Produkt mit besserem Ergebnis entstanden, aber schlechter als mit Toluol. Um eine bessere Aktivität aller Vergleichbarkeit der Thioharnstoff-Katalysatoren zu gewährleisten, wurde Toluol für die weitere Untersuchung von Verbindung **74** verwendet.

In Tabelle 17 wurden die Ergebnisse unter Verwendung von Verbindung **74** zusammengefasst. Im Vergleich zu Verbindung **73** wurde nicht nur die Ausbeute und Enantioselektivität durch die Verwendung der Verbindung **74** gesteigert, sondern auch dessen Anwendbarkeit auf verschiedene Ketone verbessert. Bei Diastereomeren bildeten sich mit Hilfe der Verbindung **74** mehr *syn*- als *anti*-Produkt. Es ergibt sich für Produkt **88** 82% Ausbeute, 96% *ee* von *syn*-Produkt und *syn:anti* 80:20 in 3 Tagen (Eintrag 4, Tabelle 17); auch Produkt **90**

Tabelle 17 Anwendung der Verbindung **74** bei der asymmetrischen Michael-Addition

Eintrag	Produkt ^{c,d}	Additiv (Äq)	Zeit	Ausbeute (%) ^a	<i>ee</i> (<i>syn</i>) (%) ^b	<i>syn:anti</i>
1	 91	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	2 Tage	98	90	-
2	 92	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	3 Tage	88	>99	14:86
3	 93	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	3 Tage	60	75 (<i>anti</i>)	28:72
4	 88	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	3 Tage	82	96	80:20
5	 90	H ₂ O (2) NaOH (0.18)	3Tage	89	97	83:17
6	 89	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	3 Tage	85	84	87:13
7	 97	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	40 h	98	90	-
8	 98	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	61 h	84	91	-
9	 99	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	50 h	98	90	-
10	 100	H ₂ O (2) AcOH (0.15)	3 Tage	-	-	-

a) Isolierte Ausbeute; b) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack AS); c) Produkt **91** hat *R*-Konfiguration;

d) Alle Reaktionen laufen in Toluol ab.

89% Ausbeute, 97% *ee* und *syn:anti* 83:17 (Eintrag 5, Tabelle 17) wurde in der gleichen Zeit gebildet. Gleichmaßen wurde Produkt **89** in einer Ausbeute von 85% und 84% *ee syn:anti* 87:13 ebenfalls in 3 Tagen erhalten. Andere Diastereomere sind bei den aliphatischen Ketonen überwiegend als *anti*-Isomer vorgekommen. Eintrag 2 in der Tabelle 17 zeigt 88% Ausbeute, > 99% *ee* und *syn:anti* 14:86 in 3 Tagen bei der Synthese von Verbindung **92**; während 60% Ausbeute und 75% *ee syn:anti* 28:72 bei Produkt **93** resultieren. Die neu vorkommenden Diastereomere zeigen noch einmal, dass Verbindung **74** ein effizienter Katalysator ist. Angesicht der Ergebnisse kann angenommen werden, dass der Übergangszustand ÜZ-2 für (Abb. 24) das überwiegende *syn*-Produkt von

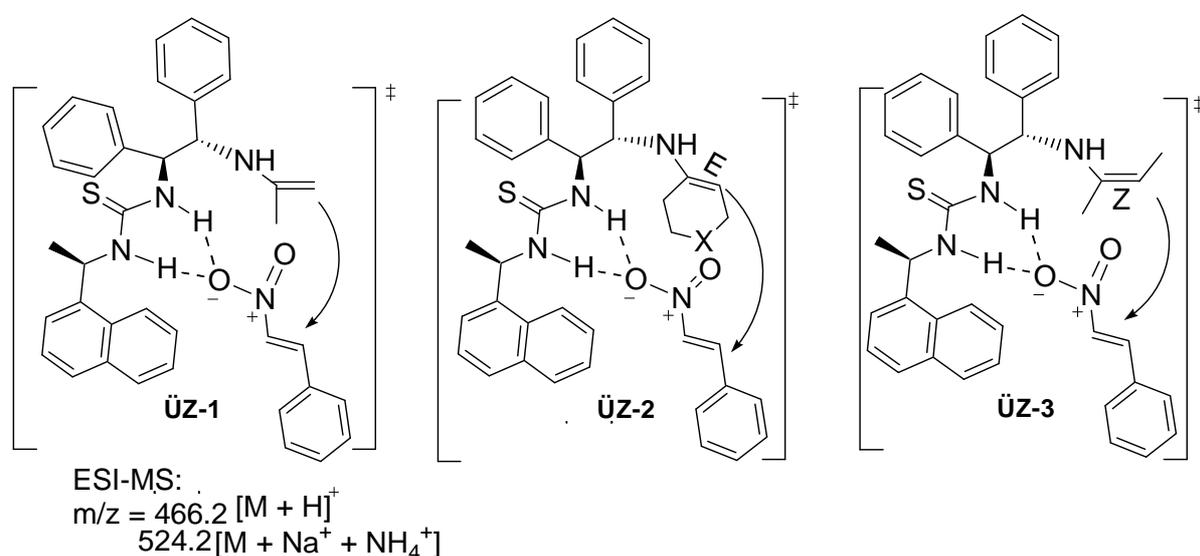


Abbildung 24. Vorgeschlagene Übergangszustände für symmetrische a und asymmetrische Keton bei der Michael-Addition.

Verbindung **88**, **90** und **89** verantwortlich ist, und dass der ÜZ-3 (Abb. 24) bei Verbindungen **92** und **93** auftritt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse mit verschiedenen Methoden untersucht.

Katalysator **74** wurde mit Nitrostyrol 1:1 in Toluol gemischt und geprüft, ohne Rühren nach 24 Stunden ein $^1\text{H-NMR}$ dieser Mischung gemessen. Die unterschiedliche chemische Verschiebung von Probe der CH-Gruppe, die den beiden Phenyl-Gruppe benachbart ist, zeigt, dass sich zwischen dem Katalysator und dem Olefin ein Komplex bildet. Als zweite Untersuchung wurde die Mischung von Katalysator und Aceton im ESI-MS vermessen. Zwei Signale ($m/z = 466.2$ und 524.2) in der Abb. 25 zeigen, dass Enamin-Intermediate zwischen Katalysator und Aceton gebildet wurden.

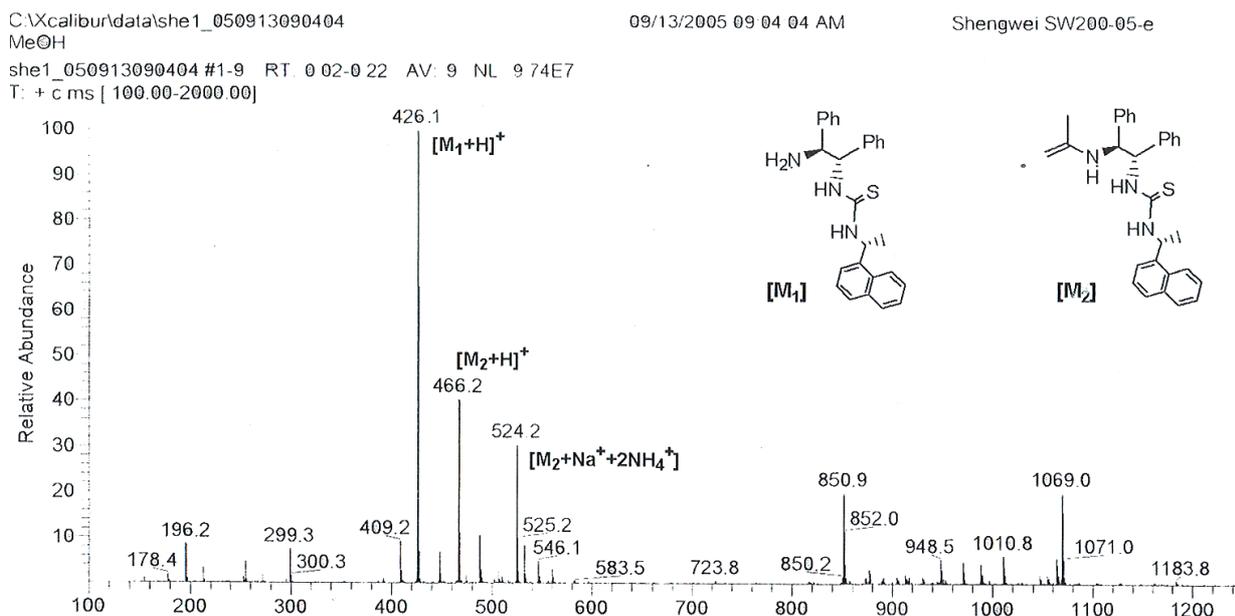


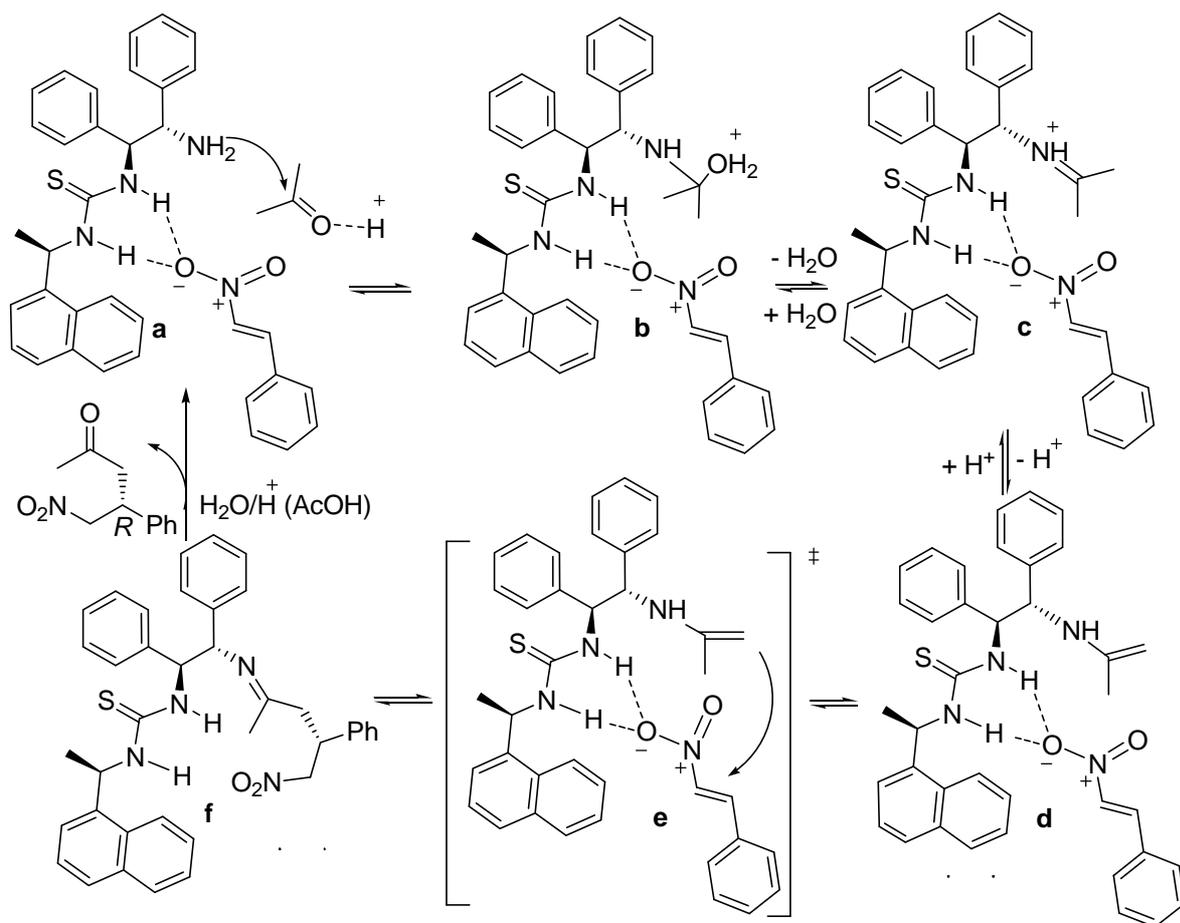
Abbildung 25. ESI-MS-Spektrum der Mischung von Katalysator **74** und Aceton

Bei dem elektronärmeren aromatischen Nitroolefin (Eintrag 7), bildet sich das Produkt **97** bis zu 98% Ausbeute mit 90% *ee* in nur 40 h, bei dem elektronreicheren aromatischen Nitroolefin wurden kleinere Ausbeuten und *ee*-Werte (84% Ausbeute, 91% *ee* in 61 h Eintrag 8, Tabelle 18) und (98% Ausbeute, 90% *ee* in 50 h Eintrag 9) erzielt. Es scheint klar zu sein, dass Substituenten von Nitroolefin die Enantioselektivität und Ausbeute nicht wesentlich beeinflussen.

Eintrag 10 in der Tabelle 18 zeigt, dass die Aktivität der Verbindung **74** zu begrenzt ist, um eine weitere Michael-Reaktion zwischen Nitroolefin und Aldehyd zu katalysieren.

Im Vergleich zu Katalysator **73** mit H₂O (2 Äq) und HOAc (0.15 Äq) als Additiv brachte Katalysator **74** sowohl bessere Enantioselektivitäten als auch höhere Ausbeute bei der Reaktion zwischen Nitrostyrol und Aceton (vgl. Eintrag 2 Tabelle 14 und Eintrag 1 Tabelle 18). Aufgrund der ähnlichen sterischen Faktoren ergab sich in beiden Fällen die *R*-Konfiguration von Produkt **91**. Aufgrund der Messergebnisse von ESI-MS und ¹H-NMR wird der Mechanismus wie in Schema 58 vorgeschlagen

Nitrostyrol wird durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen einem Nitro-Sauerstoffatom und den beiden Wasserstoffatomen am Thioharnstoff-Gerüst fixiert. Das Proton H⁺ des AcOH aktiviert



Schema 58. Vorgeschlagener Mechanismus bei der Michael-Addition durch Katalysator **74**

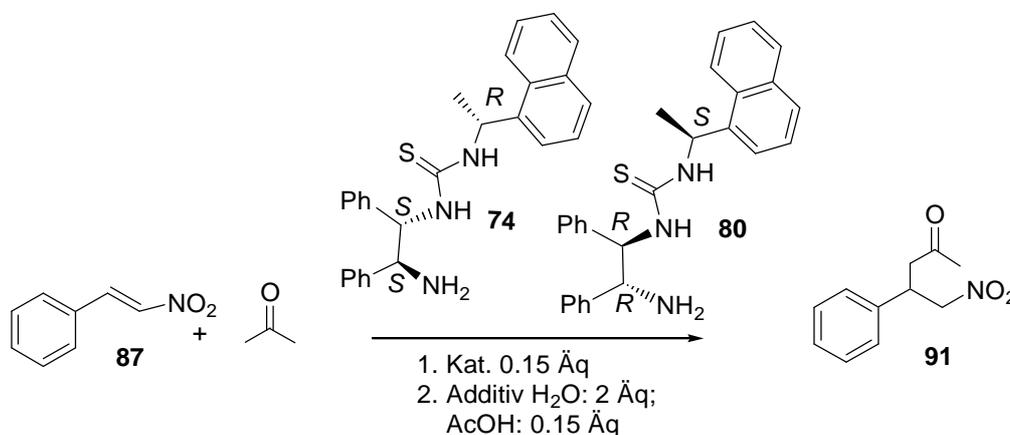
Aceton aufgrund der Wechselwirkung mit dem Lewis-Base Sauerstoff, sodass die Elektronendichte am Sauerstoff verringert und die Energie des NOMO-Orbitals ($C=O-\pi^*$) erniedrigt wird. Der nucleophile Angriff durch die Aminogruppe der Verbindung **74** wird dadurch erleichtert (a, Schema 58). Durch eine Übertragung eines Protons bildet sich b. Durch den reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Schritt, der Wasserabspaltung von b und der Deprotonierung von c, wird das wichtige Enamin-Intermediat d (ESI-MS: $m/z = 466.2 [M+H]^+$) gebildet. Dieses ist ausreichend nucleophil, um mit dem aktivierten Kohlenstoffatom des Nitrostyrol zu zeigen (Übergangszustand e (Schema 58)). Das zweite wichtige Intermediat ist f, durch die der Synthese-Zyklus sich genau nach der wässrigen Aufarbeitung von f nach a orientieren kann. Das Produkt wurde in *R*-Konfiguration liefert.

Um zu klären, ob das **80** Enantiomer genau so gut wie Kat. **74** wirkt, wurden mehrere Konkurrenzreaktionen durchgeführt.

Es wurde zunächst der beste Kat. **74** seinem Enantiomer **80** gegenübergestellt. x% von Kat. **74** wurde mit (100-x)% von Kat. **80** gemischt. Dann wurden 15 Mol-% von der Katalysator-Mischung (Kat. **74** plus Kat. **80**) gegenüber Nitrostyrol verwendeten. Die Reaktion verlief wie in Tabelle 17 geführt für 3 Tage. Nach derselben Aufarbeitungsmethode wurden die Enantiomerenüberschüsse des Produkts gemessen (Tabelle 18). In der Reaktionsmischung steht immer *R*-konfiguriertes Produkt **91** im Überschuss.

Es wurde eine Funktion der *R*-, bzw. *S*-Enantiomere vom Produkt in Abhängigkeit vom prozentualen Anteil des Katalysator **74** bzw. Katalysator **80** an der Mischung bestimmt.

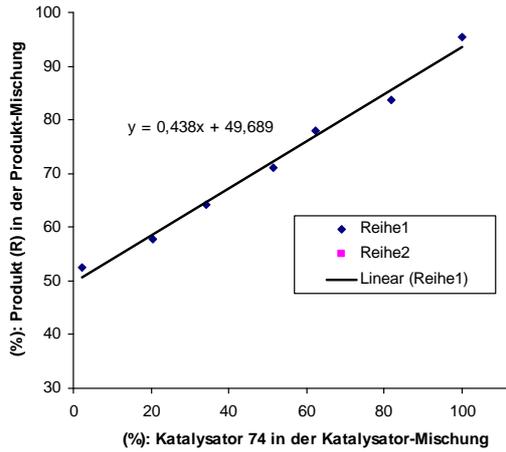
Tabelle 18 Wirkung einer Mischung aus Kat. **74** und dessen Enantiomer **80**



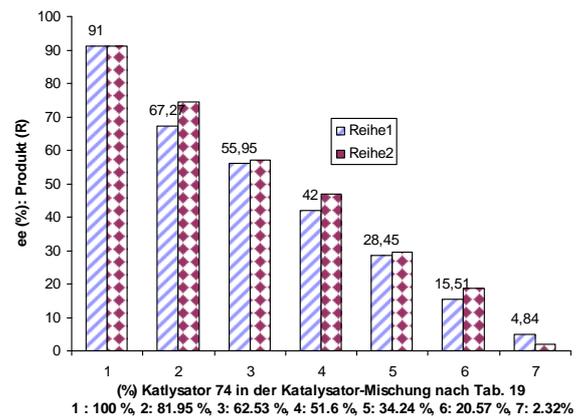
Eintrag	Kat. 74 (%) ^a / (Mol-%) ^b	Kat. 80 (%) ^a /(Mol-%) ^b	<i>ee</i> (%) / <i>R</i> [<i>ee</i> (%) / <i>R</i> ^c]	<i>R/S</i>
1	100/(15)	0/(0)	91 (-)	95.5%/0.5%
2	81.95/(12.29)	18.05/(2.71)	67.26 (74.5)	83.63%/16.37%
3	62.53/(9.38)	37.47/(5.32)	55.95 (56.91)	77.98%/22.03%
4	51.6/(7.74)	48.4/(7.27)	42 (46.97)	71%/29%
5	34.24/(4.86)	65.76/(10.14)	28.45 (29.48)	64.23%/35.78%
6	20.57/(3.09)	79.43/(11.91)	15.51 (18.75)	57.76%/42.25%
7	2.32/(0.35)	97.68/(14.65)	4.85 (2.12)	52.43%/47.58%

a) Hundertprozentige Zahl der Mischung von *R*-; *S*-Isomer; b) Mol-% gegenüber Nitrostyrol; c) Nach proportioneller Tendenz gerechnete Werte

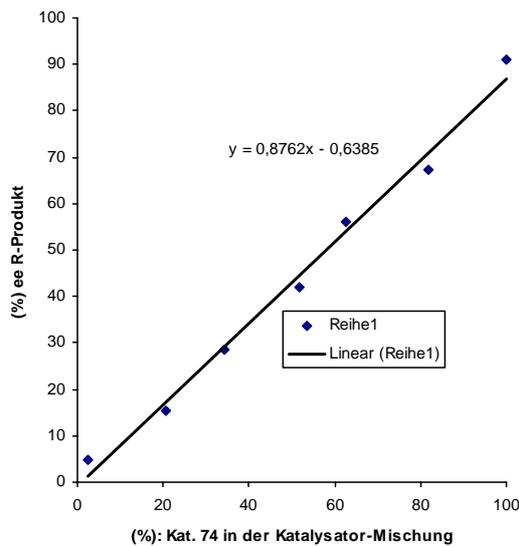
Die Grafik (A) in Abb. 26 zeigt deutlich, dass eine Zunahme des Anteils von **74** in der Mischung von **74** und **80** auch die Mengesteigerung des *R*-Produkts folgte.



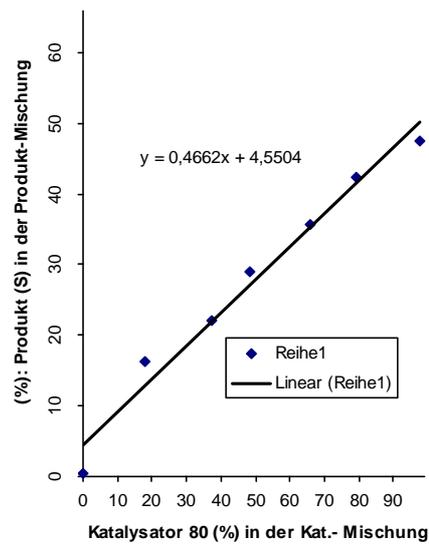
(A)



(B)



(C)



(D)

Abbildung 26. Katalytischer Effekt von unterschiedlichen Mischung des Katalysator-Isomers (**74** und **80**)

Der prozentuale Anteil des *R*-Produkts ist jedoch nicht direkt proportional zum Anteil von Katalysator **74**. Beispielsweise sollten 81,95% **74** in der Mischung 74,5% *ee* mit *R*-Konfiguration (Eintrag 2, Tabelle 19) bei direkter Proportionalität ergeben, wobei der Einfluss von **80** nicht betrachtet wird. Die Abweichung kann man durch **(B)** in der Abb. 26 erkennen (s.

$ee\%-R^c$, Tabelle 19). Die Säule von Reihe 2 in der Grafik zeigt die Werte, die proportional zu der Veränderung des prozentualen Anteils des Katalysators (**74**) ohne Zugabe von Katalysator **80** sind. Diese sind größer als die experimentellen Werte (mit 91% ee ohne Zugabe von Kat. **80**). Durch Grafik (B) kann man verstehen, dass der Katalysator **80** in der Mischung die Katalyse-Wirkung von **74** geringfügig behindert, weil die nur von Kat. **74** allein gelieferten ee -Werte größer als die der Mischung sind (vgl. Reihe 2 und 1).

Man kann auch sagen, dass Katalysator **74** etwas effektiver als Katalysator **80** ist, obwohl sie beide Enantiomere sind. Graphik (C) zeigt die Ergebnisse der Konkurrenzreaktion von Katalysator **74** und **80**, die R -Konfiguration in der Produkt-Mischung ist immer im Überschuss und nach Zunahme des prozentualen Anteils des Katalysators (**74**) in der Katalysator-Mischung ist auch der Anteil vom R -Produkt gestiegen. Das bedeutet, dass Kat. **74** aktiver als Kat. **80** ist, obwohl die Veränderung der Menge von S -Produkt nach der Zunahme des prozentualen Anteils des Katalysators (**80**) in der Katalysator-Mischung ebenfalls vergrößert ist (D).

Es lässt sich durch einige Daten verdeutlichen, dass mit Hilfe von Katalysator **74**, mit 50% Anteil in der Mischung, sich das Produkt zu 71% mit R -Konfiguration in der Produkt-Mischung bildet. Im Gegensatz dazu resultiert nur 30% Produkt mit S -Konfiguration bei 50% Anteilen von Katalysator **80** (vgl. A und D, Abb. 26). Auch mit 80% Katalysator **74** ergaben sich 83% Produkt mit R -Konfiguration, während mit 80% Katalysator **80** nur 42% Produkt mit S -Konfiguration erzielt werden konnten. Es ist natürlich sehr interessant zu wissen, warum der Katalysator mit S, S, R chirale Zentren aktiver als der mit R, R, S -Konfiguration ist.

Einer von fünf (**74**, Abb. 20) sehr effizienten Katalysatoren, der die Michael-Addition von symmetrischen und asymmetrischen aliphatischen Ketonen mit Nitrostyrol, und auch elektronreichere und -ärmere Nitronolefine als Substrat-hochselektiv katalysieren kann, wurden in dieser Arbeit entwickelt. Die Selektivität ist gegenteilig zu den, was für dieses Beispiel in der Literatur gefunden wird.¹⁴³⁻¹⁴⁵

Es wurde zuerst eine Verknüpfung von primären Aminen und Thioharnstoff als Katalysator für die Nitro-Michael-Addition dargestellt. Die exzellenten Ergebnisse wurden auch durch NMR; ESI-MS und Computerberechnung bestätigt. Alle praktischen Ergebnisse stimmen mit den theoretischen überein.

Alle fünf geplanten thioharnstoffhaltigen bifunktionellen Katalysatoren wurden auch bei der Allylierung von verschiedenen Aldiminen und Ketiminen, direkten α -Amination von Ketonen

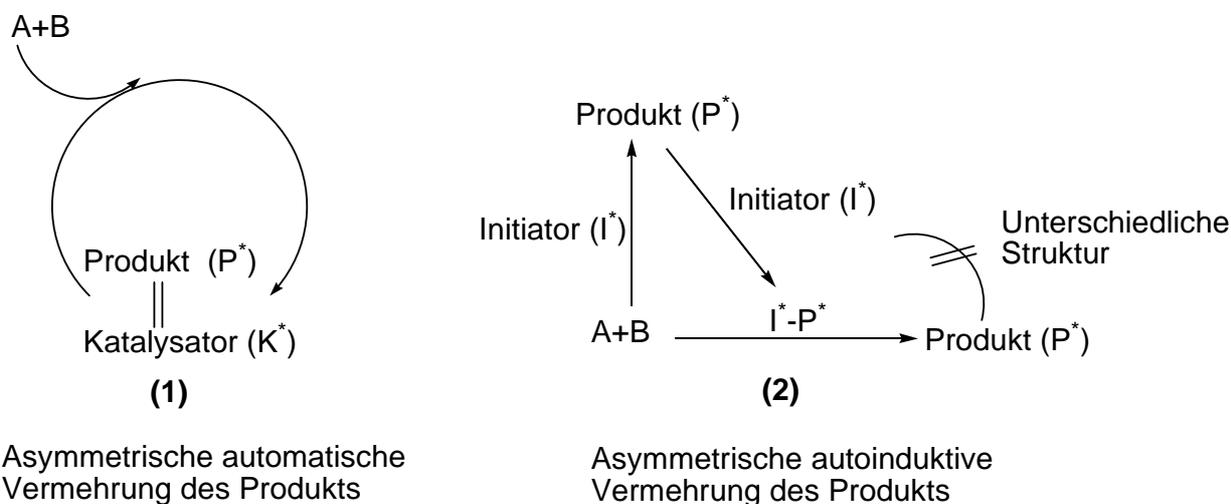
und Azoverbindungen sowie α -Oxidation von Aldehyden und Nitrosobenzen und Michael-Addition von Chalcon und Cycloketonen getestet. Die Resultate sind hierbei nicht ausreichend.

6 Asymmetrische organoautokatalytische Reaktionen

6.1 Entwicklung der autokatalytischen Reaktionen

Chiralität spielt eine zentrale Rolle in den chemischen, biologischen, pharmazeutischen und materialwissenschaftlichen Gebieten.¹⁴⁶ In den letzten Jahren hat sich die asymmetrische Katalyse zur Herstellung bestenfalls enantiomerenreiner Produkte überraschend entwickelt. Mit geeigneten Katalysatoren oder mit Additiven werden oftmals exzellente Enantioselektivitäten und hohe Ausbeuten erreicht. Dabei sollten die Katalysatoren von den sich stets neu bildenden Produkten nicht beeinflusst werden,¹⁴⁷ und können weiter während des Katalysezyklus regeneriert werden. Um konstant hohe Stereoselektivitäten oder auch gute Ausbeuten bei den Reaktionen zu erreichen, ist in der Regel das Einsetzen einer kleinen Menge von Katalysatoren in die Reaktionsmischung eine Voraussetzung für dieses asymmetrische Verfahren. Die Katalysatoren entwickeln sich effektiv von metallorganischen über metallfreie organische zu bifunktionellen organischen chiralen Verbindungen.

Was passiert, wenn das Produkt selbst ein Katalysator ist und seine eigene asymmetrische Synthese katalysiert? Ein großes Potential der „asymmetrischen Autokatalyse“ für die Synthese wurde schon von Wynberg früh erkannt¹⁴⁶ und er stellt bereits 1989 die herausfordernde Frage, ob die asymmetrische Autokatalyse die nächste Generation der asymmetrischen Synthesen sein würde.¹⁴⁸ Für die asymmetrische autokatalytische Reaktion kann man von zwei chemischen Möglichkeiten ausgehen (Schema 59), wobei durch (1) illustriert wird, dass das chirale

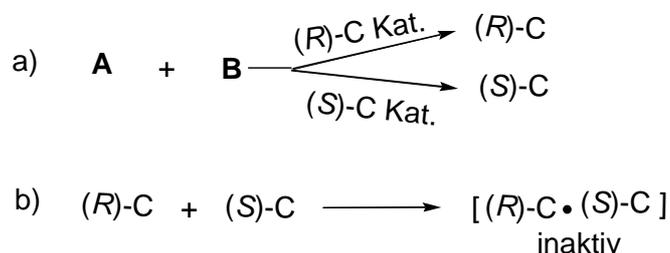


Schema 59. Illustration der asymmetrischen Autokatalyse

Produkt, das von irgendeiner chemischen treibenden Kraft aus achirales Edukt produziert wurde, als Katalysator die eigene Bildung asymmetrisch katalysieren kann, sodass das Produkt vermehrt stereoselektiv entsteht.

Im Gegensatz zu (1) wird in (2) (Schema 59) eine ganz kleine Menge eines chiralen Initiators (I^*), der die Reaktion asymmetrisch steuern kann, am Anfang der Reaktion eingesetzt. Dann bildet dieser mit dem entstandenen chiralen Produkt (P^*) weiter einen neuen Komplex $I^* \cdot P^*$, welcher die Reaktion stereoselektiv weiter katalysieren kann. Der Initiator kann entweder eine überhaupt andere chirale Substanz oder das eigene Produkt sein.

Die genannte Möglichkeit, dass das chirale Produkt, das selbst ein Katalysator für die eigene Bildung aus achirales Edukt sein kann (Schema 59, (1)), ist interessant. Für diese asymmetrische Autokatalyse hat Frank schon 1953 ein mathematisches Modell formuliert. Dabei zeigte er, dass eine „spontane asymmetrische Synthese“ ein grundsätzlich möglicher Prozess ist (Schema 60).¹⁴⁹ Frank hat beschrieben, dass zwei achirale Substanzen A und B zu optisch aktiven Produkten (*R*)-C und (*S*)-C reagieren könnten, und die neu gebildeten Produkte (*R*)-C und (*S*)-C ihre eigene Bildung katalysieren könnten (a Schema 60). Dies ist das Prinzip der herkömmlichen Autokatalyse. Man kann annehmen, dass die beiden Enantiomere Katalysatoren sich gegenseitig in ihrer Wirkung abschwächen oder vernichten könnten (b, Schema 60). Als Konsequenz wird dieses System nicht stabil sein, wenn es durch kleine statistische Fluktuationen gestört wird, so Frank. Man kann dies beispielsweise dadurch verdeutlichen, dass die (*R*)-C katalysierte Reaktion zur Produktion des Produkts (*R*)-C bevorzugt abläuft, die Konzentration katalytisch wirksamen

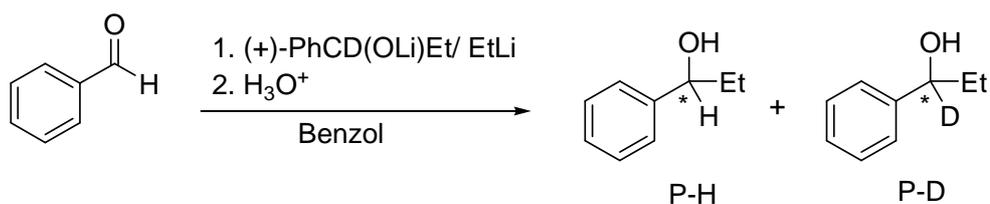


Schema 60. a) Modell zur „spontanen asymmetrischen Synthese“ nach Frank
b) Deaktivierung der chiralen katalytisch aktiven Produkte

von (*S*)-C sinkt und sich deshalb neues (*R*)-C immer bevorzugt bildet. Deshalb sollte am Anfang der Reaktion bereits eine Spur einer chiralen Substanz ausreichen, um durch Autokatalyse genau diese im Überschuss zu produzieren. Der Initiator braucht dabei nicht enantiomerenrein zu sein, weil dieses Modell das Prinzip der Chiralitätsverstärkung implizieren kann. Dies wird durch Schema 59 (2) illustriert.

Ein anderes, mehr physikalisches Verfahren für die Untersuchung der „absoluten asymmetrischen Synthese“¹⁵⁰ basiert auf der Bestrahlung mit zirkular polarisiertem Licht,¹⁵¹ wobei Hepta- und Octahelicene mit bis zu 7.3% *ee* entstehen. Eine weitere Methode ist die Enantiomorphe-Kristallisation¹⁵² und die asymmetrische Synthese durch gekreuzte elektrische und magnetische Felder.¹⁵³

Seebach, Dunitz und Mitarbeiter zeigten, dass es bei den asymmetrischen Reaktionen mit metallorganischen Reagenzien im Verlauf der Produktbildung aufgrund des Entstehens von gemischten Aggregaten zu sich verändernden Diastereo- und Enantioselektivitäten kommen kann.^{154,155} Die asymmetrische nicht reversible Addition von metallorganischen Kohlenstoff-Nucleophilen, beispielsweise Ethyllithium an Benzaldehyd (Schema 61) wurde daraufhin von Alberts und Wynberg¹⁵⁶ untersucht und sie zeigten, dass der stereo-chemische Verlauf von stöchiometrischen und katalysierten Reaktionen durch die entsprechenden metallhaltigen Produktmoleküle (hier Lithiumalkoholate) beeinflusst wird.

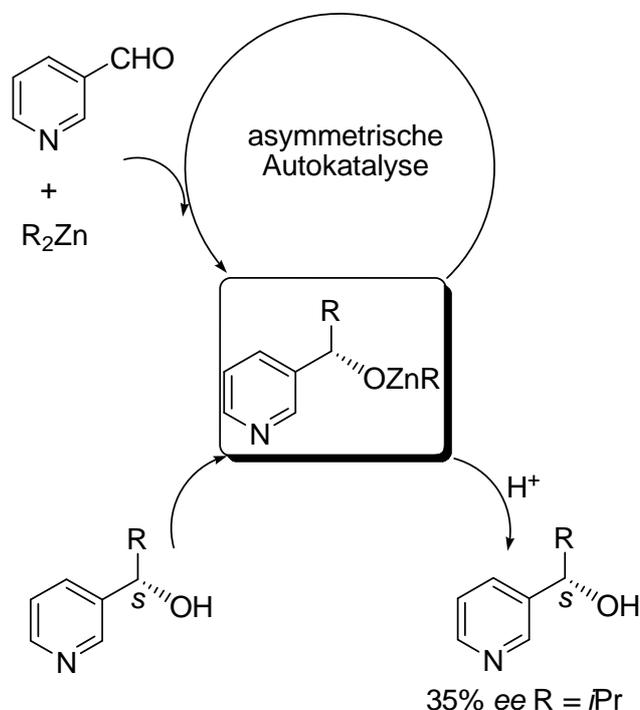


Schema 61. Asymmetrische Addition von Ethyllithium an Benzaldehyd

Die kleine Zugabe von (+)-PhCD(OLi)Et als Initiator führt selbstverständlich zum Produkt P-D. Die Produktmischung beinhaltet aber 94% P-H. Das Produkt P-H ist dabei kein vorher eingesetzter Katalysator, (+)-PhCD(OLi)Et initiiert die Bildung von P-H, seine Gegenwart führt dazu, dass neu gebildetes Produkt P-H optisch aktiv und überwiegend (94%)

vorhanden ist. Für diesen Effekt prägten Alberts und Wynberg den Begriff „enantioselektive Auto-Induktion“.

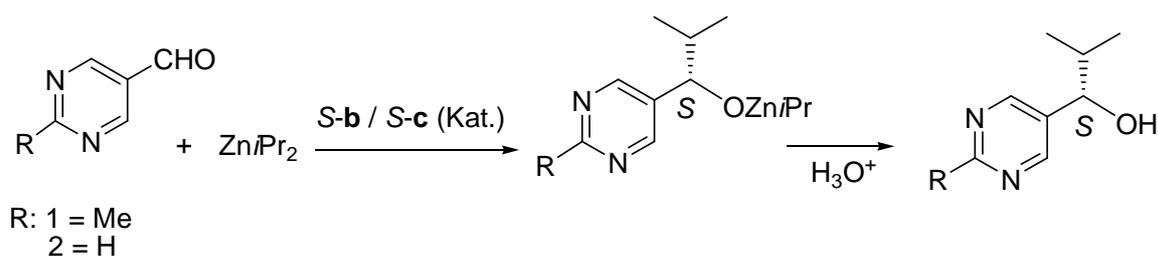
Die erste erfolgreiche asymmetrische Autokatalyse (Schema 62) wurde von Soai und Mitarbeitern¹⁵⁷ 1990 anhand der Addition von Diisopropylzink an Pyridin-3-carbaldehyd



Schema 62. Soai-Autokatalytische Addition von Diisopropylzink an Aldehyd

unter Zugabe von (*S*)-2-Methyl-1-(3-pyridyl)-1-propanol (86% *ee*) berichtet. Das neue automultiplizierte Produkt (67% Ausbeute) weist die gleiche Konfiguration (*S*-Enantiomer, 35% *ee*) wie das zugegebene Produkt auf. Sie fanden, dass der Pyridylalkohol über das entsprechende Isopropylalkoholat seine asymmetrische Bildung aus Pyridin-3-carbaldehyd und Diisopropyl-zink katalysiert.

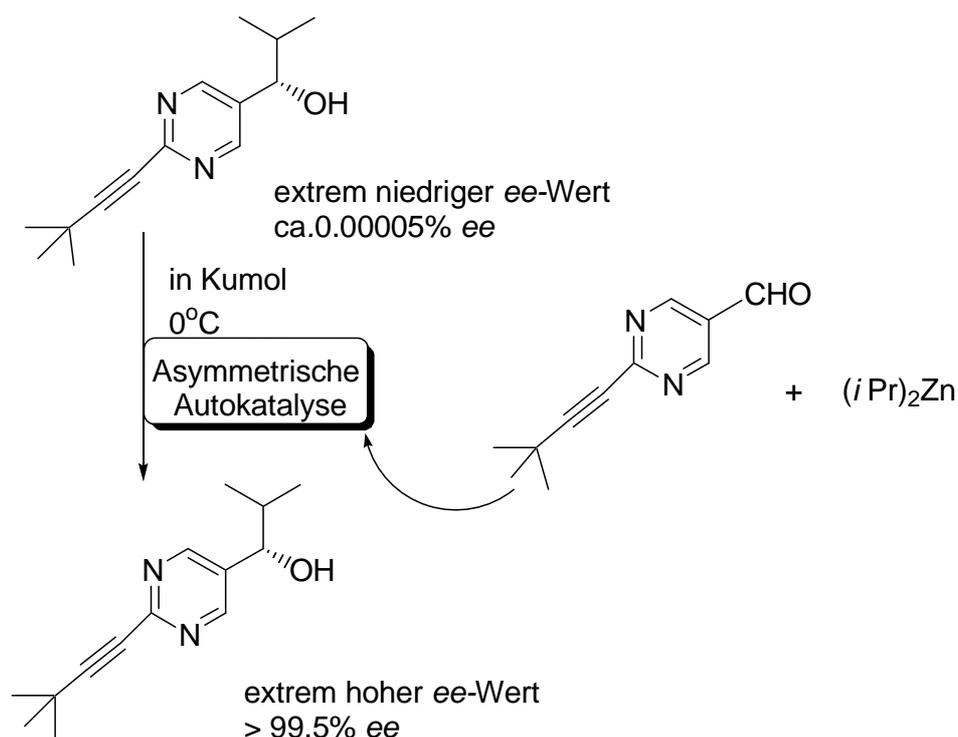
Auch bei anderen enantioselektiven Additionen von Organozinkverbindungen an Aldehyd wurde die asymmetrische Autokatalyse festgestellt,¹⁵⁸ wobei das neu entstandene Produkt allerdings immer einen erheblich niedrigeren Eantiomerenüberschuss als der eingesetzte Katalysator hatte. Soai und Mitarbeiter haben aber dann Ende 1995 gezeigt (Schema 63), dass in Gegenwart von 20 Mol-% des Pyrimidylalkohols ($R = Me$ *S*-94.8% *ee*) in der Reaktion des entsprechenden Aldehyds ($R = Me$) mit Diisopropylzink das Produkt in 48% Ausbeute mit 95.7% *ee* (*S*) gebildet wird.



Schema 63. Soai-Autokatalytische Addition von Aldehyd und Diisopropylzink

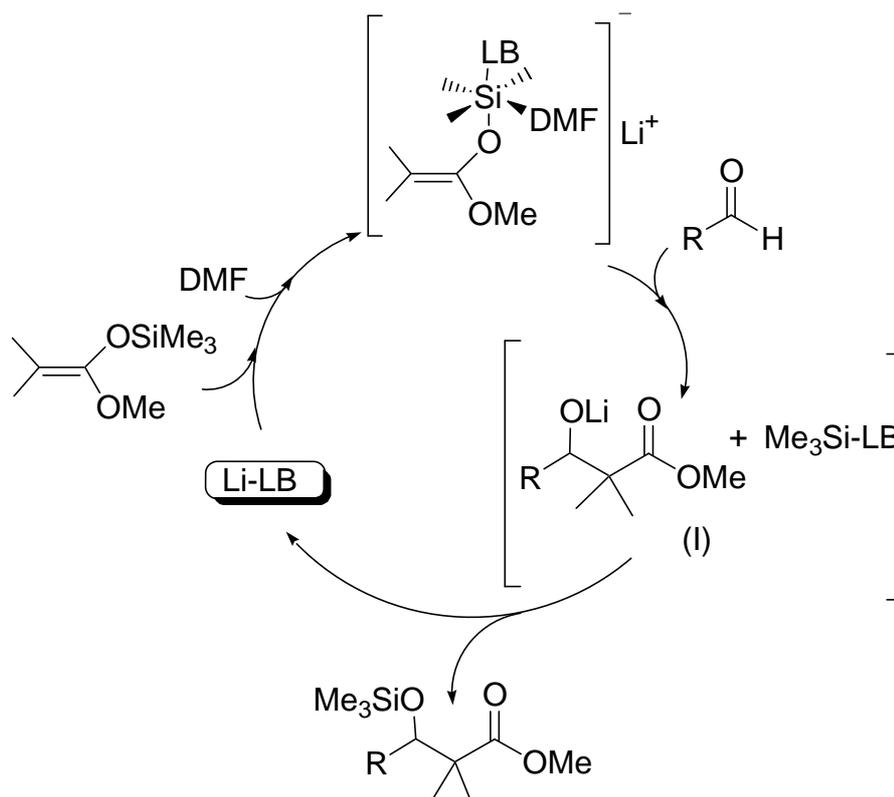
Obwohl das Produkt sich ohne wesentliche Veränderung des Enantiomerenüberschusses automultipliziert, hat das neu gebildete Produkt doch einen höheren Enantiomerenüberschuss als der zugegebene (*S*)-Pyrimidylalkohol. Sie haben dann weiter 20 Mol-% des Pyrimidyl-Alkohols (R = H) nur mit (*S*)-2% *ee* untersucht, nachher erhielten sie autokatalytisch produziertes (*S*)-Produkt mit 10% *ee*. Weitere vier Reaktionszyklen wurden untersucht, in denen die Menge an (*S*)-Pyrimidylalkohol (R = H) nach vier Zyklen auf das 942-fache gesteigert werden konnte. Der Enantiomerenüberschuss hat ebenfalls von 10% über 57% und 81% auf 88% zugenommen. Ein in diesem Produkt sich stereospezifisch replizierendes System ist gleichbedeutend mit der Verstärkung des Enantiomerenüberschusses. Darüber gab es schon früh eine Vorstellung, die Frank in seinem mathematischen Modell¹⁴⁷ formulierte.

Das prominenteste Beispiel ist die Soai-Reaktion¹⁵⁹ (Schema 64) wegen der Fähigkeit, von einem chiralen Pyrimidyl-Alkohol mit einem kleinen Enantiomerenüberschuss (ca. 0.00005% *ee*) in der Addition von Diisopropylzink an Pyrimidylaldehyd (Schema 64) die Produktmenge stereoselektiv zu vergrößern, sodass eine fast vollständige Enantiomerenreinheit (> 99.5% *ee*) nach mehrmaliger Zugabe des Initiators (Pyrimidyl-Alkohol) erreicht wird.



Schema 64. Soai-Autokatalyse bei der Alkylierung

Eine katalytische asymmetrische autoinduktive Aldol-Reaktion in der Gegenwart von Ti-Binol-Komplexen wurde von Szlosek und Figadère¹⁶⁰ beschrieben. Während ein rein organischer Fall der Produkt-Katalyse bereits bekannt ist, wie autokatalytische Aldol-Reaktion,¹⁶¹ sind aber keine Berichte über asymmetrische Beispiele dieser Reaktionen vorhanden (Schema 65). Eine Lithium-Lewis-Base (Alkoxid) wurde als Initiator bei der Aldol-Reaktion von Trimethylsilylketen und Aldehyd in DMF eingesetzt, das dadurch gebildete Intermediat (als Salz) kann effektiv am Aldehyd nucleophil angreifen und bildet die Zwischenstufen (**I**). Nach der Silylierung von (**I**) wird das Produkt gebildet und gleichermaßen die Lithium-Lewis-Base regeneriert. Durch dieses zyklische katalytische Verfahren werden Produkte multipliziert, wobei keine asymmetrische Multiplikation beteiligt ist.



Schema 65. Autokatalytische Aldol-Reaktion¹⁶¹

Sievers und Kiedrowski haben einen schablonenartigen Mechanismus von autokatalytischer Selbstreplikation (Asymmetrie der Natur) von Oligonucleotidsträngen vorgestellt.¹⁶² Darüber hinaus haben Bolm und Mitarbeiter ein vollständig organokatalytisches Beispiel von enantioselektiver Autoinduktion bei der durch ein Cyclopeptid katalysierten Synthese von chiralen Cyanhydrinen angeführt. Das Produkt und der hinzugefügte Katalysator stellen hier eine effizientere katalytische Spezies dar, welche hohe *ee*-Werte und Ausbeuten erzielen kann.¹⁶³

Es wurde im Jahr 1995 die asymmetrische autokatalytische Amplifikation der Chiralität in der irreversiblen Reaktion von Pyrimdiyl-5-carbaldehyd und Diisopropylzink¹⁶⁴ berichtet, mit der später in wiederholender Durchführung Selektivitäten bis 86% *ee* erreicht wurden.

Merkwürdig ist, dass das Ausgangsmaterial völlig achiral ist!¹⁶⁵ Solcher spontaner Symmetriebruch in nicht-linear autokatalytischen chemischen Prozessen wurde von Tennakone theoretisch, basierend auf einer ähnlichen Verwendung in der Nuklearphysik vorgeschlagen.^{166, 167} Reversible Reaktionen erscheinen ungeeignet für die entsprechende

experimentelle Bestätigung in einem geschlossenem System, da eine Racemisierung über die Rückreaktion auftreten kann. Saito und Hyuga haben aber demonstriert,¹⁶⁸ dass die Amplifikation von Chiralität zu Homochiralität eine reversible Reaktion benötigt, weil mehr vom dominierenden Enantiomer aus dem bei der Rückreaktion gebildeten Edukt entstehen kann.^{166,169}

Es ist noch hinzuzufügen, falls die reaktionsbeschleunigende Eigenschaft des Produkts schlecht entwickelt ist, beschränkt sich der Vergleich mit der unkatalysierten Reaktion mehr auf den erreichbaren Enantiomerenüberschuss

6.2 Arbeitsplan für das Gebiet der autokatalytischen asymmetrischen Reaktion

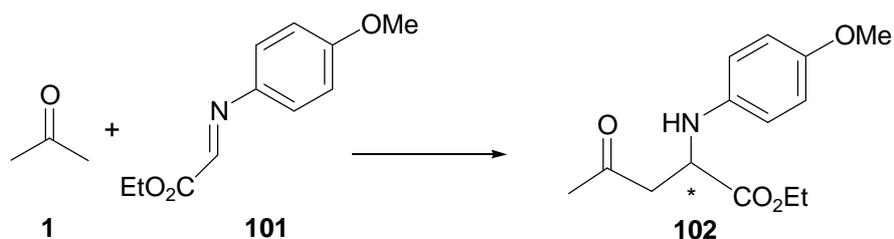
Die Mannich und Aldol-Reaktion wollen wir als erstes für die Autokatalyse auswählen, und anhand zweier unterschiedlicher Bedingungen beweisen, wie die asymmetrische Autokatalyse ohne Zugabe von Produkt-Katalysator und mit Einsatz von Produkt als Katalysator bei der Mannich- und Aldol-Reaktion verlaufen kann.

6.3 Ergebnisse und Diskussion

6.3.1 Die asymmetrische Autokatalyse bei der Mannich und Aldol-Reaktion durch Produkt-Katalysatoren.

Wir haben zunächst durch unsere Untersuchung bewiesen, dass eine organische optisch aktive Verbindung bei einer reversiblen Reaktion ebenfalls ihre eigene Bildung katalysieren kann.

Die Wahl ist auf ein Beispiel gefallen, in welchem der Komplex spezifisch durch Wasserstoffbrückenbindung sowie durch Produkt-Substrat Interaktionen gebunden werden kann, und aus dem prochiralen Substrat sich ein optisch aktives Produkt bilden kann. Unsere Wahl fiel dabei auf die Mannich Reaktion¹⁷⁰ unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen mehrmals untersucht haben.

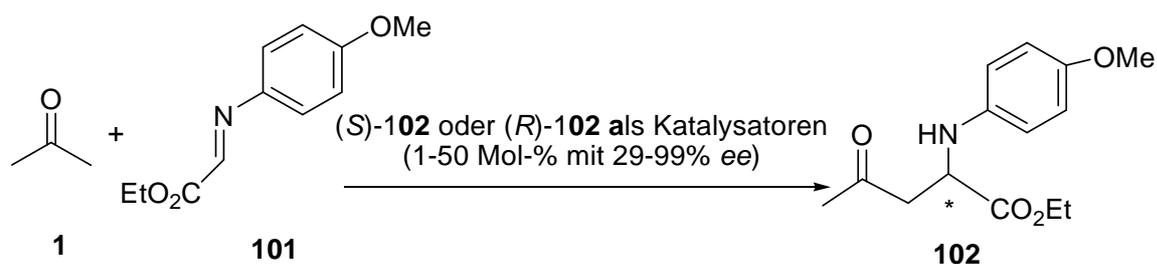


Zunächst wurde der Produkt-Katalysator durch L-Prolin Katalyse extrem enantiomerenrein (98% *ee*) mit *S*-Konfiguration und durch D-Prolin 99% *ee* mit *R*-Konfiguration nach literaturbekannten Methoden¹⁷⁰ dargestellt. Wir können nicht ausschließen, dass das Produkt während seiner Bildung in der Anwesenheit des Prolins auch eine Rolle als Katalysator gespielt hat.

Reaktionen wurden unter unterschiedlichen Bedingungen (unterschiedliche Edukt-Konzentration, verschiedene Lösungsmittel und *ee*-Werte des Produkt-Katalysators; absolute Konfiguration und unterschiedliche Menge von Produkt-Katalysator und auch bei unterschiedlicher Temperatur und nicht gleicher Reaktionszeit) in trockener und stickstoffhaltiger Atomsphäre durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 19 zusammengefasst. Um den Effekt der asymmetrischen Induktion zu bestimmen, haben wir die reduzierten *ee*-Werte nach der Reaktion laut folgender Gleichung berechnet.¹⁷¹

$$ee_p = (n_1 / (n_1 - n_0)) \cdot (ee_p' - (n_0 \cdot ee_0 / n_1))$$

ee_p : reduzierter Enantiomerenüberschuss von Produkten nach der Reaktion; n_1 : insgesamt isolierte Produkt-Menge in Mol; n_0 : Menge in Mol der Produkte als Initiator; ee_p' : gemessene *ee*-Werte von isolierten Produkten; ee_0 : der *ee*-Werte des Produkt-Katalysators.

Tabelle 19 Untersuchung der Autokatalyse bei der Mannich Reaktion

Eintrag ^j	Katalysator 102		Temp. (°C)	Reaktionszeit (Tag)	Produkt 102	
	Mol-% (Einsatz)	ee (%) (Konfig.)			Ausbeute (%) ^a	ee (%) (red, ee) ^b
1 ^(c,d)	15	98 (S)	25	2	20	87 (79, S)
2 ^(c,d)	15	98 (S)	25	4	48	85 (81, S)
3 ^(c,d)	15	98 (S)	25	6	45	91 (89, S)
4 ^(c,f)	15	98 (S)	25	4	53	86 (83, S)
5 ^(c,d)	5	98 (S)	25	4	38	28 (19, S)
6 ^(c,d)	5	98 (S)	25	6	32	23 (11, S)
7 ^(c,d)	1	98 (S)	25	4	33	29 (27, S)
8 ^(c,d)	1	98 (S)	25	6	32	23 (20, S)
9 ^(d,g)	15	25 (S)	0	4	25	25 (22, S)
10 ^(d,g)	15	55 (S)	0	4	27	56 (57, S)
11 ^(d,g)	15	75 (S)	0	4	27	69 (66, S)
12 ^(c,d)	15	99 (R)	25	4	42	94 (92, R)
13 ^(c,d)	30	99 (R)	25	4	40	96 (94, R)
14 ^(c,d)	50	99 (R)	25	4	38	95 (90, R)
15 ^(c,d)	30	98 (S)	25	4	39	94 (90, S)
16 ^(c,d)	50	98 (S)	25	4	41	95 (91, S)
17 ^(i,d)	15	99 (S)	25	4	0.2	98 (S)
18 ^(h,c)	25	99 (S)	25	4	6.6	98 (S)
19 ^(c,d)	15	99 (S)	0	6	5.6	98 (S)

a) Absolute Ausbeute ohne eingesetzte Produkt-Kat.; b) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpack OD); Reduzierter ee aus Rechnung¹⁷¹; c) Edukt Konzentration 0.25 Mol/L; d) Aceton als Lösungsmittel; f) DMSO als Lösungsmittel; g) Edukt Konzentration 0.5 Mol/L; h) CH₂Cl₂ als Lösungsmittel; i) Edukt Konzentration 0.02 Mol/L; j) Alle Reaktion wurde mehrmals wiederholt.

Was uns überrascht ist, dass die neu initiierten Produkte in ähnlichen Enantiomerenüberschüssen und gleichen absoluten Konfigurationen wie die 15 Mol-% Produkt-Katalysator hergestellt wurden (Einträge 1-4; 9-12 Tabelle 19). Höhere effektive Enantiomerenüberschüsse wurden durch Einsatz großer Mengen von Produkt-Katalysatoren erzielt, in den Einträgen 13-16 wurden der Produkt-Katalysator in 30 und 50 Mol-% mit 98% *ee* eingesetzt, sodass die neu gebildeten Produkte in bis zu 96% *ee* vorkommen; diese Ergebnisse entsprechen dem von Soai mitgeteilten metallhaltigen System.¹⁵⁷ Mit DMSO als Lösungsmittel (Eintrag 4, Tabelle 19) sind die Ergebnisse unter gleichen Bedingungen nur wenig besser als in Aceton (Eintrag 2, Tabelle 19). In Eintrag 18 haben wir zum Beispiel Methylenchlorid als Lösungsmittel mehrere Male ausprobiert, wobei der Produkt-Katalysator mit 99% *ee* (*S*-Konfiguration) in 25 Mol-% zugegeben wurde. Trotzdem bildete sich nur 4-6.56% Produkt mit 98% *ee* in 4 Tagen.

Um zu wissen, wie im Verlauf des Autokatalyse-Prozesses der Initiator (Produkt-Katalysator) oder überhaupt die Stöchiometrie eine bedeutende Rolle spielt, haben wir dann weniger Initiator (1-15 Mol-%) mit 98% *ee* (*S*-Konfiguration) bei der Mannich Reaktion zugegeben. Die Ergebnisse zeigen (Einträge 2-8), dass die Ausbeute nicht besonders von der Menge des zugegebenen Produkt-Katalysators und der Reaktionszeit abhängt, der Enantiomerenüberschuss verringert sich jedoch deswegen deutlich (Einträge 7-8, Tabelle 19).

Wir nehmen deswegen an, dass die chirale Induktion ausschließlich auf die sehr kleine Menge des Initiators (nämlich des Produkt-Katalysators) zurückgeführt werden kann. Außerdem wurde die optimale Reaktionszeit auf vier Tage bestimmt (vgl. Eintrag 2 mit 3; 5 mit 6 und 7 mit 8 Tabelle 19). Vergleichen wir den Enantiomerenüberschuss von Eintrag 5 (28%) mit 6 (23%) und Eintrag 7 (29%) mit 8 (23%), finden wir, dass die Reaktion umso weniger enantioselektiv verläuft, je länger die Reaktionszeit ist. Die lange Reaktionszeit könnte unter dieser Reaktionsbedingung eine Razemisierung verursachen. Eine andere Ursache kann auch die Reversibilität der Reaktion sein. Wir haben gleichermaßen beobachtet, dass das reine Produkt **102** mit 98% *ee* bei -21⁰C nach drei Monaten nur noch 53% *ee* aufwies. In den Zeiträumen von 4 Tagen bei Raumtemperatur gab es jedoch keine Verringerung des Enantiomerenüberschusses. Unter den Reaktionsbedingungen selbst razemisierte das Produkt also nicht.

Wir haben weiter untersucht, wie die Mannich-Reaktion von Temperatur und dem Enantiomerenüberschuss des Initiators beeinflusst wird. Für die Einträge 9-11 in der Tabelle 19 wurde die Reaktion bei 0⁰C, mit einer Edukt-Konzentration von 0.5 Mol/L und Produkt-Katalysator mit 25%, 55% und 75% *ee* in Aceton durchgeführt. Das Produkt wurde so in Ausbeuten von 25-27% und Enantiomerenüberschüssen mit 25%, 56% und 69% erhalten. Die Ausbeute wird stärker als der Enantiomerenüberschuss von der Reaktionstemperatur beeinflusst.

(vgl. Eintrag 2 mit Einträgen 9-11, Tabelle 19). Mit der Gibbs-Helmholtz-Gleichung kann man beweisen, dass die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen enantioselektiver als bei höheren Temperaturen abläuft. Unsere Untersuchung zeigt aber, dass die Reaktion bei niedriger Temperatur nicht besser als bei höherer ist.

Der Produkt-Katalysator übt eine effektive Initiation für die Chiralitäts-Übertragung auf das chemisch identische Produkt aus (Tabelle 19). Die Chiralitätsübertragung ist aber nicht optimal, weil die Konkurrenz-Reaktion, die nicht katalytisch verläuft, auch signifikant zur Ausbeute beitragen kann. Um die Induktion und den Mechanismus zu klären, haben wir mehrere Experimente durchgeführt: das reine Produkt **102** mit 98% *ee* und *S*-Konfiguration wurde in Aceton (Konzentration 0.25 Mol/L), ohne zu rühren, bei RT 4 Tage stengelassen; dann wurde das Lösungsmittel Aceton im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch NMR, HPLC, und ESI-MS analysiert. Die Ergebnisse werden in Tabelle 20 zusammengestellt.

Tabelle 20 Bestimmung der Reversibilität der Mannich-Reaktion

Eintrag	NMR-(1) ^a	NMR-(2) ^b	ESI-MS(1) ^a	ESI-MS(2) ^b	HPLC-(1) ^a	HPLC-(2) ^b
1	kein Edukt	mit Edukt	kein Edukt	mit Edukt	98% (<i>S</i>)	98% (<i>S</i>)
2	kein Edukt	mit Edukt	kein Edukt	mit Edukt	0.8% (<i>S</i>)	1.3% (<i>S</i>)
3	kein Edukt	mit Edukt	kein Edukt	mit Edukt	2.96% (<i>R</i>)	0.92% (<i>R</i>)
4	kein Edukt	mit Edukt	-	-	0.88% (<i>S</i>)	1.82% (<i>S</i>)
5	kein Edukt	mit Edukt	3% ^d	27% ^d	97.48% (<i>S</i>)	97.96% (<i>S</i>)

a) Die Messung vor Beginn des Experiments; b) Die Messung nach 4 Tagen stehen;

c) Konzentration 0.25 Mol/L; d) Peak-Intensität

Im Allgemeinen zeigen die Ergebnisse, dass die Reaktion reversibel ist. Die Verbindung **102** war laut Messung mit NMR und ESI-MS zu Beginn sauber. Diese wurde zum einen enantiomerenrein (Eintrag 1) oder als fast razemische Mischung eingesetzt (Eintrag 2, 3). Nachdem die Lösung 4 Tage stengelassen wurde, war laut Messung Edukt entstanden (Einträge 1-3, Tabelle 20). Eintrag 5 zeigt nach 4 Tagen mehr Edukt als vorher. Interessant ist, dass es eine Tendenz gibt: beim Stehen lassen scheint es so zu sein, dass das *R*-Isomer des Produkts sich in das *S*-Isomer umwandelt, weil der Enantiomerenüberschuss des Produkts mit *S*-Konfiguration höher als Beginn des Experiments ist. (Eintrag 2, 4, 5 Tabelle 20). Auch im Eintrag 3 zeigt sich eine Verringerung des Enantiomerenüberschusses der *R*-Konfiguration. Immerhin ist es hier ganz klar, dass die untersuchte Mannich Reaktion reversibel ist.

Ein Beispiel des ESI-MS-Spektrums wird in Abb. 27 gegeben. Die enantiomerenreine Probe mit 98% *ee* (*S*-Konfiguration) wurde 4 Tage stehengelassen. Wir haben außer den Produktpeaks 266.1 $[M+H]^+$, 288.0 $[M+Na]^+$ und 552.8 $[M+2Na]^{2+}$ noch zwei wichtige Peaks gefunden, einer ist 371.7 $[Enamin+2Na^++2H^++NH_4^+]$ mit 58% Intensität. Das Enamin bildet sich aus Produkt **102** mit Aceton, der andere ist 495.0 $[Edukt\ 101+Produkt\ 102+Na^+]$ mit 17% Intensität (Abb. 27). Dies ist ein sehr wichtiger Beleg für die Anwesenheit des Produkt-Edukt-Dimers im Reaktionssystem.

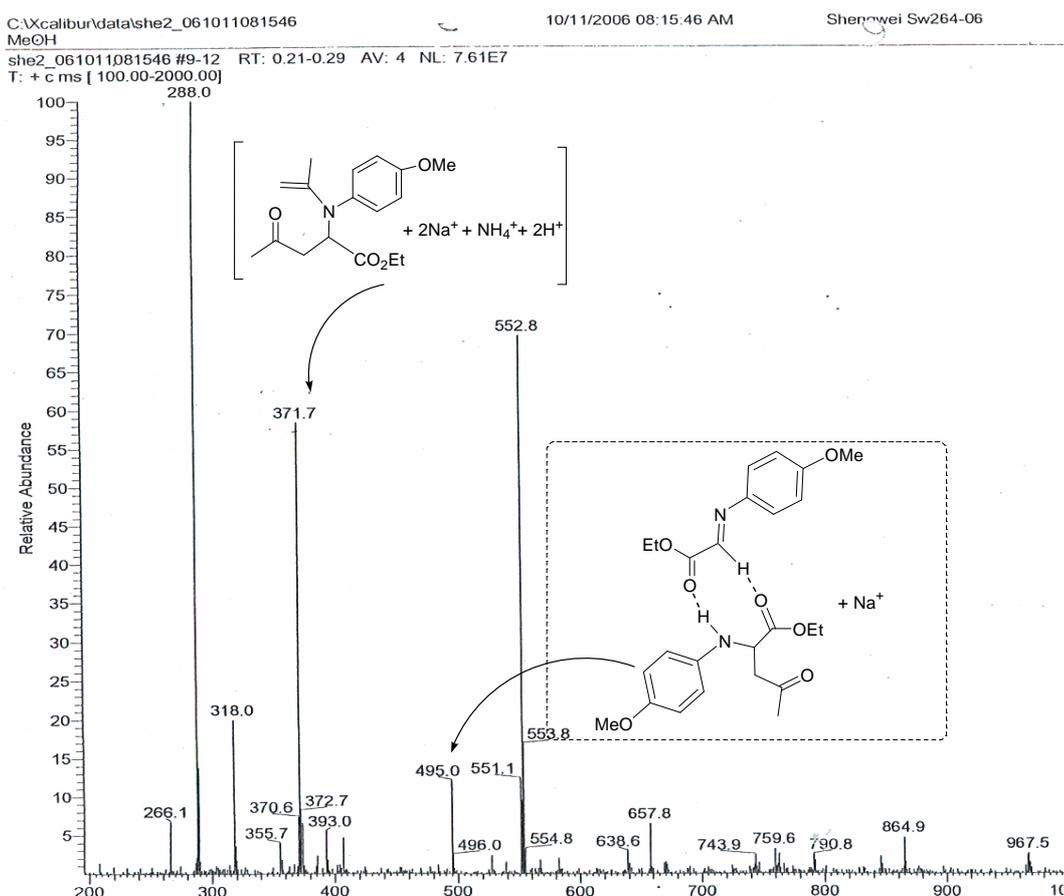
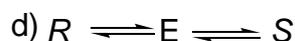
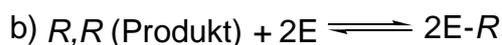
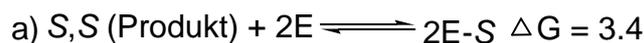


Abbildung 27. ESI-MS-Spektrum der reinen Verbindung **102** nach 4 Tagen in Aceton

Davon ausgehend haben wir den autokatalytischen Reaktionsmechanismus in Schema 66 vorgeschlagen. Drei Möglichkeiten der Komplexbildung könnten im Reaktionssystem auftauchen. Je nachdem Produkt welcher Konfiguration mit dem Edukt zusammen trifft, bildet sich bei a) der E-*S*-Komplex mit dem überschüssigen *S*-Isomer, wenn beispielsweise das *S*-Isomer als Produkt-Katalysator zugegeben wurde. Im Gegensatz dazu entsteht E-*R* (bei b) mit dem überschüssigen *R*-Isomer, wenn reines *R*-Isomer als Initiator zugegeben wird. a) und b)

werden als Begründung für den Reaktionsverlauf angenommen. Beim Fall c) wurde racemischer Produkt-Katalysator zugesetzt. Die Reversibilität der Reaktion und die Umwandlung von Edukt und Produkt-Isomeren (*S*- und *R*-Konfiguration) werden nicht ausgeschlossen (d, Schema 66).

Im Prinzip kann die Mannich Reaktion katalytisch durch die von Produkt-Katalysator und Aceton gebildete Enamin-Intermediat ablaufen.¹⁷² Obwohl der Peak vom Enamin tatsächlich in ESI-MS erscheint (Abb. 27, 371.7 [Enamin+2Na⁺+2H⁺+NH₄⁺]), vermuten wir trotzdem eher eine Substrat-Produkt-Komplexbildung als die Ursache für die Autokatalyse. Wir beobachteten, dass die Aldol-Reaktion von *p*-Nitrobenzaldehyd und Aceton bei der Zugabe von 71-75% *ee* Produkt-Katalysators auch mit 3-27% Ausbeute verlaufen kann, obwohl hier keine Enamin-Intermediate gebildet werden konnte.



Schema 66. a, b) Komplex-Bildung von Edukt (E) mit Produkt-Isomeren (*S*-und *R*-Konfiguration); c) Umwandlung von Edukt und Produkt-Isomeren (*S*- und *R*- Konfiguration)

Das bedeutet, dass die intermolekulare Wechselwirkung eine Rolle spielt. Die Übergangszustände der Mannich-Reaktion werden deswegen nach unserer Vermutung durch Abb. 28 wiedergegeben.

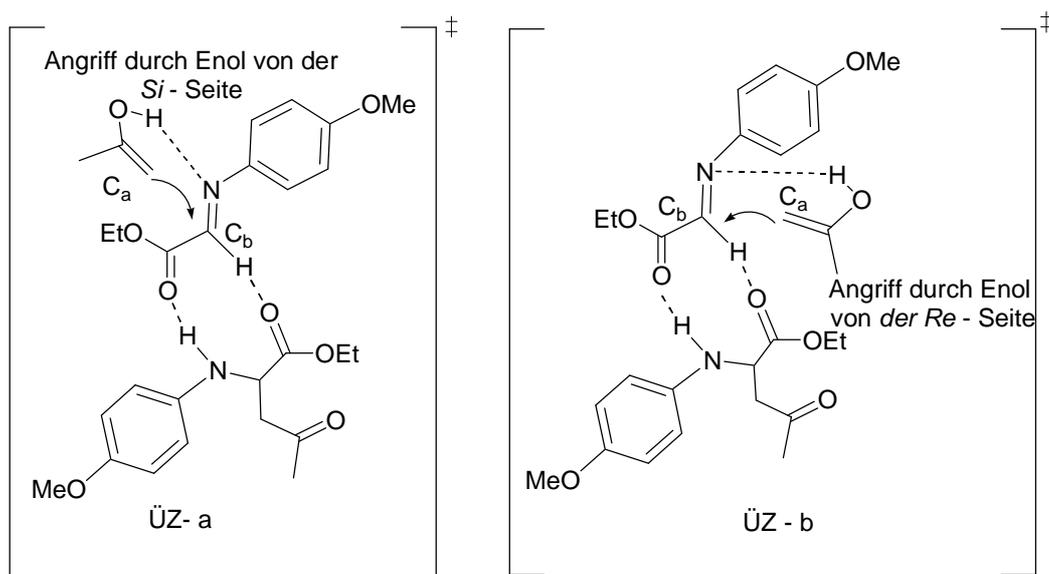


Abbildung 28. ÜZ-a führt zur *S*-Konfiguration und ÜZ-b zur *R*-Konfiguration

Das *trans*-Edukt (**101**) bildet eher mit Produkt (**102**) einen Komplex, der Angriff von Enol (Aceton) am Kohlenstoff des Imins findet nach zwei Möglichkeiten statt, nämlich von der *Si*- und der *Re*-Seite des Imins.

Diese mit NMR, ESI-MS und HPLC belegten Phänomene motivierten uns, weitere Fragestellungen durch Computer-Berechnungen zu klären (Tabelle 21).¹⁷³ Um unsere intuitiven mechanistischen Annahmen zu bestätigen (Schema 66), sollten die Existenz und die Rolle der betreffenden Spezies weiter aufgeklärt werden. Das Energie-Niveau der jeweiligen Spezies (Tabelle 21) wurde durch das *Gaussian 03* Quantumchemiepaket mit DFT (*density functional theory*)-Methoden mit dem B3LYP-Funktion und dem 6-31 G Basissatz berechnet. Ein stabiler Übergangszustand für die Bildung der *S*-Konfiguration wurde dadurch bestimmt (Abb. 28, ÜZ. a), obwohl der energetische Unterschied nicht besonders groß ist (Einträge 10 und 11, Tabelle 21). Dies ist aber auch in Übereinstimmung mit Spektren-Messungen (Tabelle 20), das *S*-Isomer entsteht eher.

Es wurde gefunden, dass zumindest für die beiden hetero-*(R,S)* und homochiralen *(S,S)* Produkt-Dimere weniger stabil als die entsprechenden Monomere sind (vgl. Eintrag 3 mit 4 und 5, Tabelle 21). Die Bildung des Produkt-Dimers konkurriert in der Komplexbildung des Produkts

mit dem Edukt, das nur einen Unterschied von 3.2 Kcal/Mol in Bezug auf das separate Edukt und Produkt aufweist.

Tabelle 21 Die Energien auf B3LYP/6-31G-Niveau der jeweiligen Spezies

Eintrag	Spezies	E _{abs} [Hartree]	E _{rel} [Kcal ⁻¹] ^a (NIMAG) ^b
1	<i>cis</i> - 101	-707.18136014	6.0 (0)
2	<i>trans</i> - 101	-707.18968948	0.0 (0)
3	(<i>S</i>)- 102	-900.31395423	0.0 (0)
4	(<i>S</i>)- 102 : (<i>R</i>)- 102	-1800.64298375	3.0 (0) ^c
5	(<i>S</i>)- 102 : (<i>S</i>)- 102	-1800.64201430	3.0 (0) ^c
6	(<i>S</i>)- 102 : <i>cis</i> - 101 (I)	-1607.50385835	9.1 (0)
7	(<i>S</i>)- 102 : <i>cis</i> - 101 (II)	-1607.50605890	9.4 (0)
8	(<i>S</i>)- 102 : <i>trans</i> - 101 (I)	-1607.51274783	3.8 (0)
9	(<i>S</i>)- 102 : <i>trans</i> - 101 (II)	-1607.51796910	0.0 (0)
10	ÜZ für (<i>R</i>)- 102 ^d	-1800.58622694	31.3 (1) ^e
11	ÜZ für (<i>S</i>)- 102 ^d	-1800.59027031	29.5 (1) ^f
12	ÜZ für (<i>R, S</i>)- 102 ^g	-900.25703468	32.2 (1) ^h

a) Inklusiv ZPE und thermische Korrekturen; b) Nummer der imaginären Frequenzen; c) in Bezug auf zwei Monomer-*S*-Moleküle; d) katalysierte Reaktion mit Aceton basierend auf der Struktur (*S*)-83: *trans*-82 (II) (Abb. 28, ÜZ.a); e) relativ zu Nr.4; f) relativ zu Nr.5; g) für nicht katalysierte Reaktion von Aceton mit *trans*-82 in der Abwesenheit von Produkt-Katalysator; h) relativ zu Nr.3

Es wird impliziert, dass das Produkt über den *trans*-Edukt-*S*-Produkt-Komplex gebildet wird (Tabelle 21, Eintrag 9). Das resultierende Produktdimer ist vermutlich homochiral (Schema 66 a, Hauptreaktionszweig), weil der Übergangszustand für die Anordnung des *S*-Produkts (Eintrag 11 Tabelle 21) 1.8 kcal/ Mol niedriger als die Energie des entsprechenden Übergangszustandes für die Anordnung von *R*-Produkt (Eintrag 10, Tabelle 21) ist. Das heterochirale Dimer kann bei der Reaktion leichter gebildet werden, wenn sich die Produkt und des Produkt-Katalysator mit derselben absoluten Konfiguration nicht gut zusammenlagern können. Für die Regeneration des Edukt-Produkt-Komplexes aus dem freien Substratmolekül und des Produkt-Dimers ist die Energie von 3.4 Kcal/Mol erforderlich (Schema 66, a). Heterochirale Komplexe befinden sich mit der razemischen Mischung im

Gleichgewichtszustand (Schema 66, c). Das Produkt als homochirales Dimer und Monomer ist in einigen Fällen nicht an dem katalytischen Schritt beteiligt. Die Entropie-Bevorzugte Razemisierung kann auch durch nicht-katalytische Reaktion auftreten (Schema 66, d).

In einer weiteren Computer-Berechnung wurden Übergangszustände betrachtet (Abb. 24). Die Wasserstoffübertragung vom Enol-Sauerstoffatom zum Stickstoffatom der Schiff-Base initiiert die Annäherung des Methylen-C_a-Atom des Enols in Richtung auf das C_b des Aldimins (Abb. 28, ÜZ a). Die Reaktionskoordinate wird durch den sechsgliedrigen Übergangszustand repräsentiert, wobei die Distanz von C_a-C_b 2.845 Å beträgt (Abb. 28, ÜZ a), im Gegensatz dazu beträgt diese Distanz 2.847 Å in ÜZ b. Die jeweiligen berechneten Dipolmomente vom *S* und *R* Enantiomer (3.97 und 3.12 Db) bieten eine gute Erklärung für den Einfluss der Polarität des Lösungsmittels (Tabelle 19, vgl. Eintrag 2 mit 4).

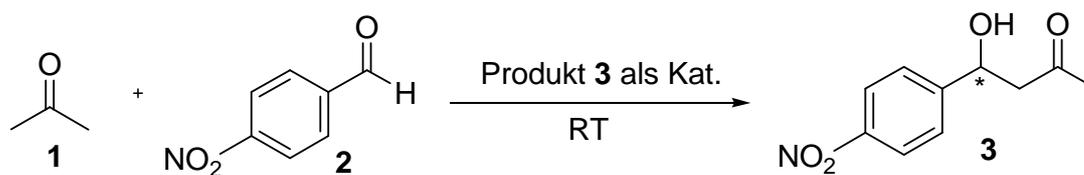
Die Produkt-Dimere sind im Gleichgewicht mit kleinen Mengen vom Edukt-Produkt-Komplex (Schema 66 a, b; Tabelle 21, Eintrag 9). Aus zweitem kann das Produkt besser entstehen, zum Beispiel über den Übergangszustand ÜZ a oder alternativ über ÜZ b (Tabelle 21, Einträge 10 und 11; Abb. 28). Es kann (auch thermodynamisch bevorzugt, Schema 66, c) sich auch nivellieren, um das Substrat freizugeben und mehr unaktiviertes *meso*-Produkt dimer zu erzeugen.

Die Höhe des Enantiomerenüberschusses wird von der Stereospezifität des Produkt-Katalysators, Racemisierung und der auftretenden unkatalysierten Reaktion (Tabelle 21, Eintrag 12) begrenzt.

Als weitere interessante Untersuchung wurde die Aldol-Reaktion von Aceton und 4-Nitrobenzaldehyd mehrere Male durchgeführt (Tabelle 22), die reduzierten Enantiomerenüberschüsse wurden genau wie bei der Mannich-Reaktion berechnet: $(ee_p = (n_1 / (n_1 - n_0)) \cdot (ee_p' - (n_0 \cdot ee_0 / n_1)))$
 ee_p : reduzierter Enantiomerenüberschuss der Produkte nach der Reaktion; n_1 : insgesamt isolierte Produkt-Menge in Mol n_0 : Menge in Mol der Produkte als Initiator; ee_p' : gemessene ee -Werte von isolierten Produkten; ee_0 : der ee -Werte des Produkt-Katalysators.

Im Vergleich zur Mannich-Reaktion verhält sich die Aldol-Reaktion etwas anders. Als Produkt-Katalysator-Menge wurde stufenweise von 1 über 5 bis zu 15 Mol-% eingesetzt, die Reaktionszeit wurde erst einmal auf 6 Tage begrenzt, unter den gleichen Reaktionsbedingungen (Edukt-Konzentration; gleiche Lösungsmittel und Reaktionstemperatur) wurde die Ausbeute in gleicher Tendenz von 3 über 5 bis auf 7% gesteigert (Einträge 5-7, Tabelle 22), aber der Enantiomerenüberschuss ist fast genau so wie der des Produkt-Katalysators (74.7%; 75%). Mit 1 Mol-% Produkt-Katalysator bildet sich jedoch ein relativ niedriger Enantiomerenüberschuss

des Produkts (Eintrag 6, Tabelle 22). Die Edukt-Konzentration wurde dann von 0.5 über 25 bis zu 50 Mol/L erhöht, im Vergleich zum weniger polaren Toluol (18%; Eintrag 4, Tabelle 22) resultieren die Reaktion in Aceton in relativ besserer Ausbeute (27%, Eintrag 3, Tabelle 22, aber das der Enantiomerenüberschuss bleibt fast gleich (73.7% und 73% Eintrag 3 und 4). Die unterschiedliche Größe des Enantiomerenüberschusses vom Produkt-Katalysator spielt fast keine entscheidende Rolle bei der Bildung eines neuen Produkts bezüglich Ausbeute und Enantiomerenüberschuss (Einträge 1 und 2, Tabelle 22). Wir haben dann täglich 10% der Edukt-Menge des Anfangs unter ungleichem Enantiomerenüberschuss (Racemat und 75.8% *ee* mit *R*-Konfiguration) von Produkt-Katalysator zugegeben (Einträge 8 und 10), in der wurde der Produkt-Katalysator stufenweise bis 10 Tage vermehrt, die Ergebnisse zeigen, dass die Ausbeute durch den racemischen Produkt-Katalysator (Eintrag 10) höher ist als der asymmetrische (Eintrag 8), der Enantiomerenüberschuss zeigt bei beiden Fällen keine Veränderung.

Tabelle 22 Aldol-Reaktion katalysiert durch Produkt **3**

Eintrag	Edukt-Konzen. (Mol/L)	Produkt-Katalysator 3		Lösungsmittel	Zeit (Tag)	Ausbeute ^a (%)	<i>ee</i> (%) ^b (reduzierte <i>ee</i>) ^d (Konfig.)
		Menge (Mol-%)	<i>ee</i> (%) (Konfig.)				
1	25	15	55 (<i>R</i>)	DMSO	6	18	51.1 (48) (<i>R</i>)
2	25	15	75.8 (<i>R</i>)	DMSO	6	19	73.2 (71) (<i>R</i>)
3	50	15	75.8 (<i>R</i>)	Aceton	6	27	73.7 (73) (<i>R</i>)
4	50	15	75.8 (<i>R</i>)	Toluol	6	18	73.0 (<i>R</i>)
5	0.5	5	75.8 (<i>R</i>)	Aceton	6	5	74.7 (74) (<i>R</i>)
6	0.5	1	75.8 (<i>R</i>)	Aceton	6	3	71.1 (70) (<i>R</i>)
7	0.5	15	75.8 (<i>R</i>)	Aceton	6	7	74 (72) (<i>R</i>)
8 ^c	0.5	15	75.8 (<i>R</i>)	Aceton	8	7	75.6 (<i>R</i>)
9	0.5	15	0, -	Aceton	6	11	0
10 ^c	0.5	15	0, -	Aceton	6	25	0

a) Absolute Ausbeute ohne eingesetzten Produktkatalysator; b) Analyse durch chirale HPLC (Daicel Chiralpak AS); c) Tägliche Zugabe von 10% der Edukt-Menge des Anfangs; d) Reduzierte *ee*-Werte

Die autokatalytische Amplifikation wurde ebenfalls mit der Aldol-Reaktion bewiesen (Tabelle 22), über die Mechanismen wurde keine Computer-Berechnung durchgeführt, aber man kann einen Übergangszustand vermuten, in dem eine Wasserstoffbrückenbildung eine hilfreiche Rolle spielt (Abb. 29). Trotz der geringen Menge der Tautomeren (3-**a**) des Produkt-Katalysators **3** und der (1-**a**) des Acetons **1**, können diese am Übergangszustand der Reaktion beteiligt sein (Abb. 29). Durch die Bildung der Wasserstoffbrückenbindung würde das Kohlenstoffatom am Aldehyd **2** elektrophiler, sodass der nucleophile Angriff durch Enol **1-a** (Abb. 29) erleichtert wird. Ein Angriff von der *Re*-Seite führt zur *R*-Konfiguration des Produkts. Ein (hier nicht dargestellter) Angriff von der *Si*-Seite würde zum *S*-Produkt führen.

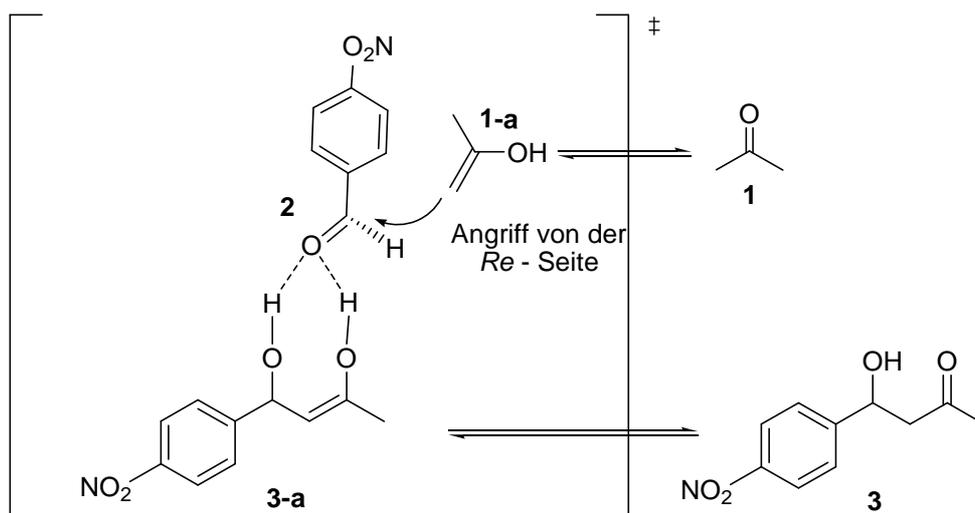


Abbildung 29. Vorgeschlagener Übergangszustand für die autokatalytische Aldol-Reaktion

6.3.2 Die asymmetrische Autokatalyse bei der Mannich und Aldol-Reaktion ohne Zusatz von Produkt-Initiator

Da in der Theorie eine „spontane asymmetrische Synthese grundsätzlich möglich ist“,¹⁴⁹ haben wir motiviert durch die Arbeit von Frank, die Mannich und Aldol-Reaktion auch ohne den Einsatz von Produkt-Katalysatoren mehrfach durchgeführt. In der Tabelle 23 sind die Ergebnisse der folgenden Mannich Reaktion zusammengestellt.

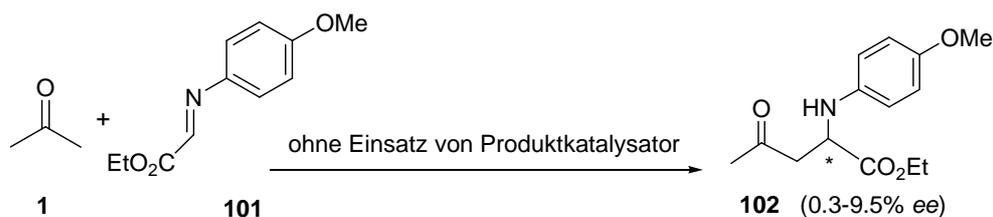


Tabelle 23 Ausbeute und Enantiomerenüberschuss bei der Mannich Reaktion ohne Einsatz von Produkt **102** als Katalysator

Eintrag	Temperatur (°C)	Lösungsmittel	Zeit (Tag)	Ausbeute (%)	ee (%) (Konfig.) (HPLC)	ee (%) (Konfig.) [Eu(tfc) ₃] (0.77 Äq)
1 ^a	25	Aceton	2	20	9.0 (<i>S</i>)	-
2 ^a	25	Aceton	4	35	0.5 (<i>S</i>)	-
3 ^a	25	Aceton	6	35	9.5 (<i>S</i>)	-
4 ^a	25	Aceton	8	36	2.6 (<i>S</i>)	-
5 ^a	25	Aceton	4	34	6.8 (<i>S</i>)	-
6 ^a	25	Aceton	4	33	7.4 (<i>S</i>)	-
7 ^a	25	Aceton	4	32	2.6 (<i>S</i>)	-
8 ^a	25	Aceton	6	21	3.7 (<i>S</i>)	-
9 ^a	25	Aceton	6	27	7.1 (<i>R</i>)	-
10 ^a	25	Aceton	6	20	5.6 (<i>S</i>)	-
11 ^a	25	Aceton	4	26	1.7 (<i>R</i>)	-
12 ^a	25	Aceton	4	32	2.6 (<i>S</i>)	-
13 ^a	25	Aceton	4	33	7.0 (<i>S</i>)	-
14 ^a	25	Aceton	4	34	4.6 (<i>S</i>)	-
15 ^a	0	Aceton	4	11	4.4 (<i>S</i>)	-
16 ^b	0	Aceton	4	13	4.5 (<i>R</i>)	-
17 ^b	40	Aceton	4	17	2.5 (<i>S</i>)	-
18 ^c	40	Aceton	4	6	5.2 (<i>R</i>)	-
19 ^c	40	Aceton	4	15	5.6 (<i>R</i>)	-
20 ^b	40	DMSO	4	17	0.3 (<i>S</i>)	-
21 ^a	25	DMSO	19	16	2.4 (<i>S</i>)	-
22 ^a	0	Toluol	10	15	0.3 (<i>R</i>)	-
23 ^{a,d}	25	Aceton	2	14	5.0 (<i>R</i>)	-
24 ^{a,d}	25	Aceton	4	17	3.9 (<i>R</i>)	-
25 ^{a,d}	0	Aceton	2	12	2.0 (<i>S</i>)	-
26 ^{a,d}	-10	Aceton	2	8	3.5 (<i>S</i>)	-
27 ^{b,d}	25	DMSO	4	16	2.5 (<i>R</i>)	-
28 ^a	25	Aceton	2	11	1.5 (<i>R</i>)	2.4 (<i>R</i>)
29 ^a	25	Aceton	2	18	9.1 (<i>S</i>)	9.1 (<i>S</i>)
30 ^a	25	Aceton	4	31	9.4 (<i>S</i>)	8.2 (<i>S</i>)
31 ^a	25	Aceton	4	13	2.1 (<i>R</i>)	2.2 (<i>R</i>)
32 ^a	25	Aceton	6	32	3.8 (<i>S</i>)	3.9 (<i>S</i>)
33 ^a	25	Aceton	8	33	2.0 (<i>S</i>)	2.4 (<i>S</i>)
34 ^a	0	Aceton	4	8	4.6 (<i>S</i>)	4.8 (<i>S</i>)
35 ^f	25	Aceton	4	2	1.2 (<i>S</i>)	-

a) Edukt Konzentration 0.25 Mol/L; b) Edukt Konzentration 0.50 Mol/L; c) Edukt Konzentration 50 Mol/L; d) Racemisches Produkt **102** in 15Mol-% als Initiator zugegeben, Ausbeute nach dem Auszug der Initiator-Menge; f) Edukt Konzentration 0.02 Mol/L

Der scheinbare Widerspruch zur chemischen Intuition hat uns veranlasst, die Mannich-Reaktion ohne chirale Additive unter absoluten achiralen Bedingungen mehrmals wiederholend durchzuführen (Einträge 1-22; 28-34 Tabelle 23). Überraschend ist, dass wir eine signifikante Enantiomerenüberschuss-Erhöhung von 0.3% (Einträge 20 und 22) bis zu 9.5% (Eintrag 3) beobachten. Unter unterschiedlichen Bedingungen sowie verschiedenen Lösungsmitteln, Reaktionszeiten und Temperaturen und auch Edukt-Konzentration bildet sich das Produkt bei der Mannich-Reaktion nach 8 Tagen in mäßigen Ausbeuten bis zu 36% (Eintrag 4, Tabelle 23). Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses haben wir in der ersten Phase nur durch HPLC gemessen (Einträge 1-27, Tabelle 23), dann haben wir noch einmal mit Hilfe der Komplexbildung von chiralen Produkten und Schiffischem Reagenz ($\text{Eu}(\text{tfc})_3$ (Europium (III)-tris-[3-(trifluormethyl-hydroxymethylen)-*d*-camphorat]) (Abb. 30 a) mit $^1\text{H-NMR}$ die *ee*-Werte bestätigt. Als Elektron-Akzeptor bildet ($\text{Eu}(\text{tfc})_3$)-Schiffisches-Reagenz mit dem chiralen Produkt **102** (Elektronen-Donor) einen Komplex so, dass die Chemische Verschiebung zweier Enantiomere des Produkts **102** im $^1\text{H-NMR}$ vergrößert und differenziert werden kann (b. Abb. 31). Um den Enantiomerenüberschuss durch die passende Menge des Schiffischen Reagenzes genau zu bestätigen, wurden $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ stufenweise von 0.2 über 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 bis zu 0.7 Äq (gegenüber Produkt) in CDCl_3 gemischt und die $^1\text{H-NMR}$ Verschiebung gemessen, anschließend entschieden wir uns, dass 0.77 Äq $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ relativ zum Produkt die optimale Bedingung ist. In der Abb. 31 zeigt **a** das $^1\text{H-NMR}$ Signal der Acetylgruppe einer Produkt-Mischung zweier Enantiomere ohne Zugabe von Schiffischem Reagenz, die laut HPLC-Analyse 42.61% *ee* mit *R*-Konfiguration beträgt (c, Abb. 31).

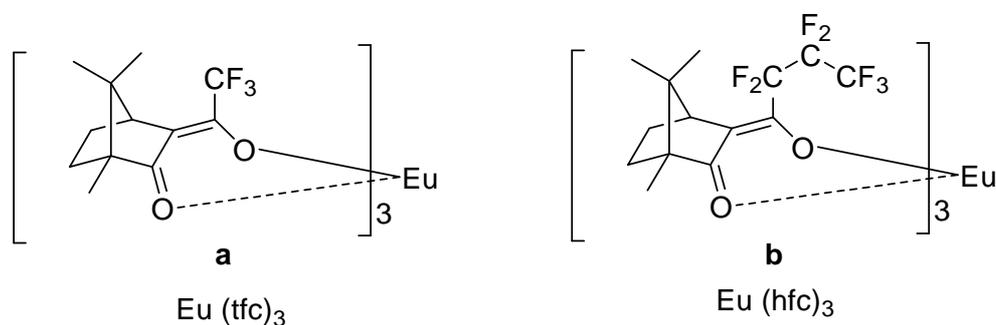


Abbildung 30. Für die Bestätigung des Enantiomerenüberschusses verwendeten zwei Schiffischen Basen

während **b** in der Abb. 31 eine gute Aufspaltung (der Unterschied liegt bei 0.08 ppm) der chemischen Verschiebung von $^1\text{H-NMR}$ zeigt, dass der Enantiomerenüberschuss nach der Integration einen ähnlichen Wert von 42.8% besitzt.

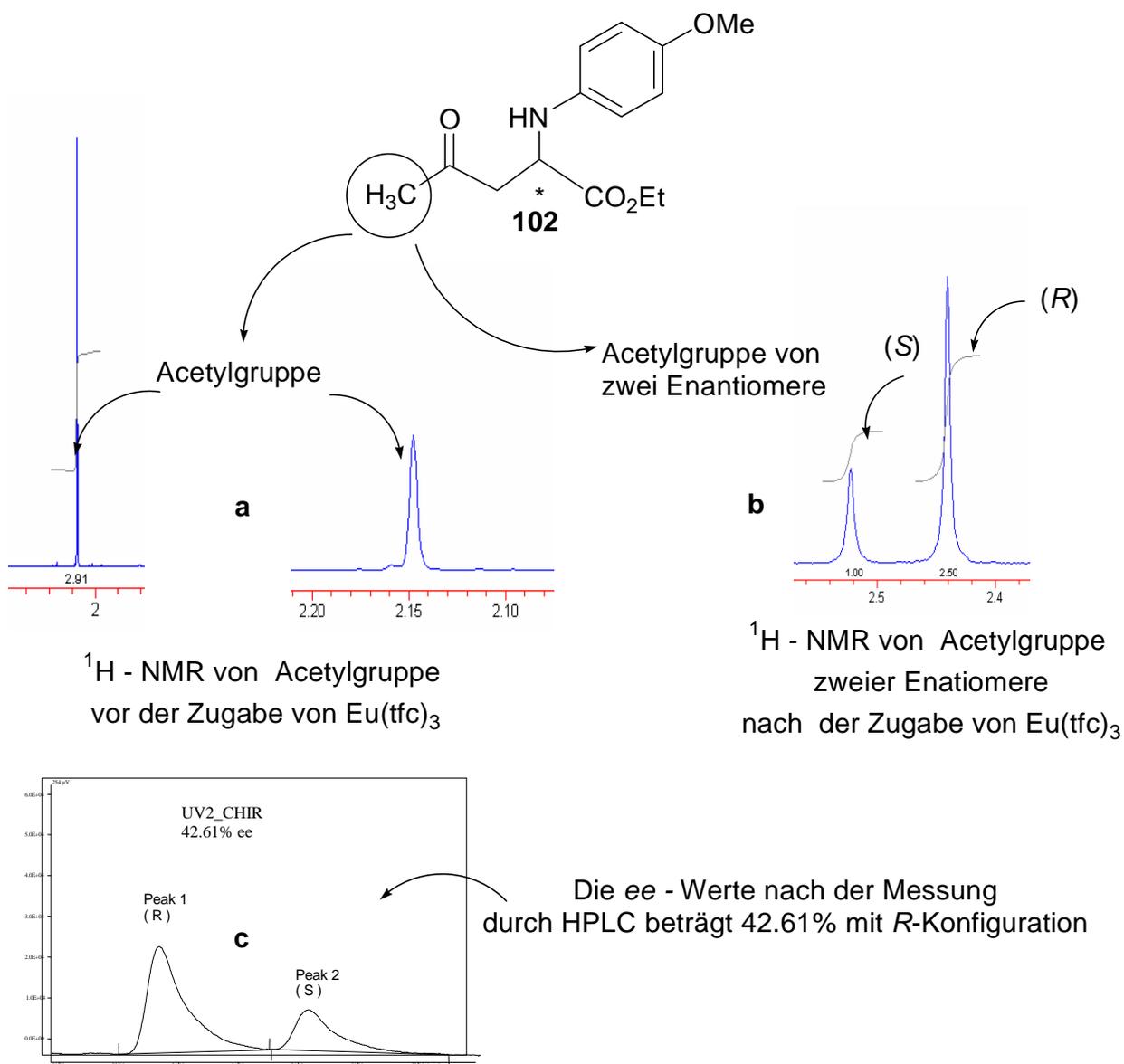


Abbildung 31. Bestätigung von Enantiomerenüberschuss des Produkts **102** durch HPLC und mit Hilfe von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$

Als illustratives Anwendungsbeispiel (Produkt mit sehr kleinem *ee*-Werte) zeigt Abb. 32, dass die Aufspaltung der chemischen Verschiebung zweier Enantiomere mit Hilfe des $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ -Reagenzs (Europium (III)-tris-[3-(heptafluorpropyl-hydroxymethylen)-*d*-camphorat]) gut bis 0.18 (**b**, Abb. 32) erschaffen kann, sodass man sehr deutlich den Enantiomerenüberschuss von

2.17% berechnen kann, im Vergleich mit dem Enantiomerenüberschuss aus der HPLC-Messung (a, Abb. 32).

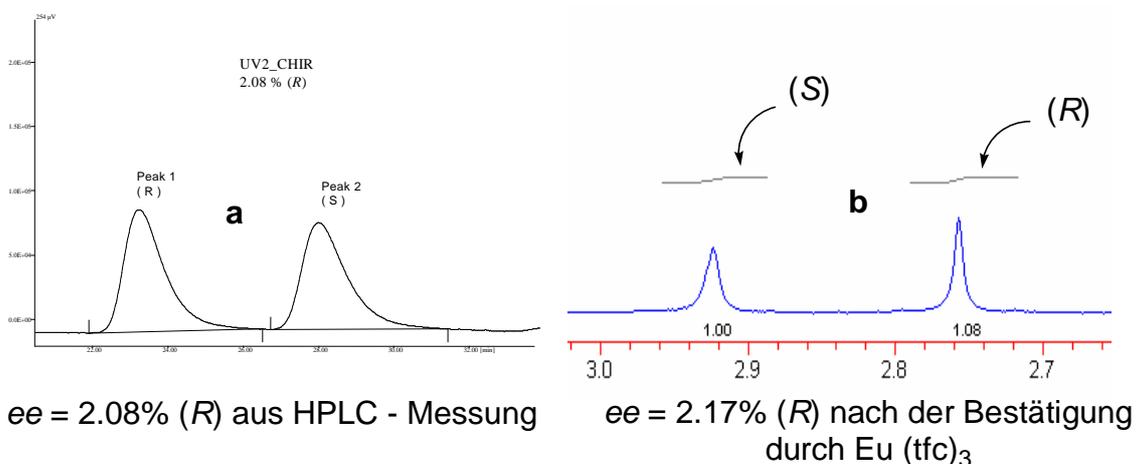


Abbildung 32. Beispiel der Anwendung von $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ bei Bestätigung von Enantiomerenüberschuss des Produkts **102**

Die Ergebnisse der Einträge 28-34 in der Tabelle 23 wurden durch o.g. Methoden für die ee -Werte nochmals bestätigt. Beide Methoden stimmen generell überein, damit werden unsere früheren Entdeckungen (Einträge 1-27) der spontanen asymmetrischen Synthese auch bekräftigt. Die R -Konfiguration ist im Vergleich zu dem S -Enantiomer weniger häufig (11-mal R , 24-mal S) vorgekommen. In manchen Fälle resultierte zwar R -Konfiguration, die Ausbeute war aber niedriger als bei den anderen Experimenten, bei denen S -Isomere gebildet wurden (vgl. Eintrag 1 mit 28; 6 mit 9 und 11 und 31, 17 mit 18, Tabelle 23).

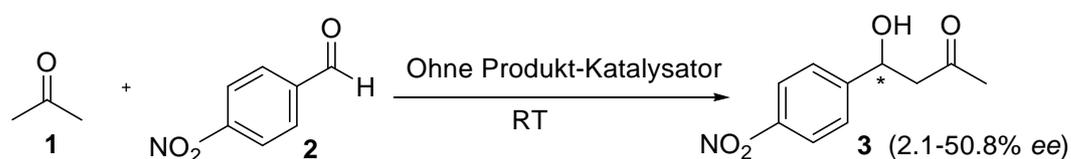
Die Reaktion läuft in weniger polarem Lösungsmittel, beispielsweise Toluol, etwas langsamer ab und ergibt einen enttäuschenden Enantiomerüberschuss von nur 0.3% mit R -Konfiguration (Eintrag 22, Tabelle 23). Die Abhängigkeit der Enantiomerenüberschusses vom Wechsel der Lösungsmitteln und der Substanz-Konzentration ist ausgeprägter: beispielsweise mit gleicher Substanz-Konzentration (0.5 Mol/L) beim Eintrag 17: 17% Ausbeute und 2.5% ee S -Konfiguration in Aceton, während beim Eintrag 20: 17% Ausbeute und 0.3% ee ebenfalls mit S -Konfiguration in DMSO resultiert, während unterschiedliche Substanzkonzentration in gleichem Lösungsmittel (vgl. Eintrag 17: 2.5% ee ; Eintrag 18: 5.2% ee) ergab. Aber die Ausbeute ist von der Substanz-Konzentration abhängiger als vom Wechsel des Lösungsmittels (vgl. Einträge 17 und 18; Einträge 19 und 20). Die Ausbeute bleibt ausnahmsweise fast konstant bei 30%, nachdem die Reaktion bei Raumtemperatur in Aceton mehrere als 4 Tage

gelaufen ist (Einträge 2-7; 30, 32 und 33), während die Ausbeute bei der Reaktion nach 2 Tagen signifikant niedriger ist (Eintrag 1, 28, und 29). Mit höherer Edukt-Konzentration in Aceton ergibt sich ein niedrigerer Enantiomerenüberschuss bei höherer Temperatur 40⁰C von 5.2% und 5.6% (Einträge 18 und 19). Im Gegensatz dazu wurden höhere *ee*-Werte von 9.1% und 9.4%, ebenfalls in Aceton aber bei Raumtemperatur und mit kleiner Edukt-Konzentration generiert (Einträge 29 und 30). Verringert man die Konzentration bis auf 0.02 Mol/L, ergab sich ein schlechteres Ergebnis (Eintrag 35: 2% Ausbeute und 1.2% *ee* mit *S*-Konfiguration). Allgemein ist der Temperatur-Effekt nicht schlüssig: zwei Versuche bei erhöhter bzw. erniedrigter Temperatur resultieren in gleich schlechter Ausbeute (vgl. Einträge 10-14, 30 mit 15, 16, 22, 25, 26, 34, alle bei 0⁰C) lieferte nicht mehr als 4.6% *ee* (Eintrag 34, Tabelle 23). Für Einträge 23-27 in der Tabelle 23 wurden racemische Produkte **102** als Initiatoren mit 15 Mol-% in der Reaktion eingesetzt, viel niedrigere Ausbeute resultierte dabei in Aceton (Einträge 23-26); auch im DMSO verhält es sich genauso (Eintrag 27). Der Enantiomerenüberschuss erstreckt sich von 2.5 bis 5% (Einträge 27 und 23), das heißt, er ist nicht niedriger als bei den meisten Experimenten, bei denen kein Produkt-Initiator zugegeben wurde. Berechnen wir nun nur den neu gebildeten Enantiomerenüberschuss, das heißt, der Einfluss des zugegebenen racemischen Initiators wurde schon abgezogen. Der dabei der überraschend gebildete Enantiomerenüberschuss bedeutet, dass irgendein Teil der racemischen Mischung im Verlauf der Reaktion deracemisiert hat (Einträge 23-27, Tabelle 23). Dieser Effekt verdeutlicht, dass die Reversibilität bei der Reaktion wichtige ist. Die Zugabe des Produkt-Katalysators ganz am Anfang der Reaktion kann die Gleichgewichtsreaktion zugunsten der Edukte beeinflussen.

Mehrere erstaunliche Resultate, die bei der Mannich-Reaktion beobachtet wurden, wurden ebenfalls bei der Aldol-Reaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Aceton mit Additiv von DMSO (0-20.8 Volume%, Tabelle 24, mit Enantiomerenüberschüsse von 2.1 bis zu 50.8%) beobachtet. In reinem Aceton, wobei kein DMSO als Additiv verwendet wurde, wurde das prochirale Edukt *p*-Nitrobenzaldehyd bei der beschriebenen Konzentration (Tabelle 24) nicht völlig gelöst (Eintrag 1, 7, 10 und 11, Tabelle 24). Der beste Verlauf der Reaktion ist in dem homogenen System mit DMSO 5.1Volume% als Additiv in Aceton. Nachdem die Reaktion unter dieser Bedingung 10 Tage gelaufen ist, bildet sich der Enantiomerenüberschuss von bis zu 50.8% (Eintrag 12, Tabelle 24) mit *S*-Produkt, unter absoluten achiralen Bedingungen. So eine Sensation motiviert uns weiter zu untersuchen. Weitere Bestätigung haben wir durch Zugabe von Eu(hfc)₃ Schiffsche Reagenz bei der NMR erhalten, dadurch wurden die *ee*-Werte zu 65.2% durch Signalintegration bestimmt (Abb. 33, **b**). Um optimale Konzentrationsverhältnisse

zwischen $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ und Produkt-Proben festzulegen, wurde das Schiffsche Reagenz stufenweise relativ zum Produkt mit 0.1 über 0.2, 0.3, 0.6, 0.9, 1.1 Äq eingesetzt, anschließend wurde 1.1

Tabelle 24. Ausbeute und Enantiomerenüberschuss bei den Aldol-Reaktionen unter Bedingung ohne Einsatz von Produkt 3 als Katalysator



Eintrag	Edukt Konzentration (Mol./L)	DMSO Additiv (Volumen%)	Ausbeute (%)	ee (%) (Konfig.) (HPLC)	ee (%) ^d (Konfig.) [Eu(hfc) ₃] (1 Äq)
1 ^b	0.5	0	1	2.1 (<i>R</i>)	-
2 ^a	0.5	0	keine	-	-
3	3.86	15.4	10	3.6 (<i>S</i>)	-
4	4.18	8.4	3	3.9 (<i>S</i>)	-
5	5.20	20.8	10	5.1 (<i>S</i>)	-
6	5.8	11.6	3	4.1 (<i>S</i>)	3.1 (<i>S</i>)
7 ^b	0.5	0	1.4	2.7 (<i>S</i>)	-
8	3.84	15.3	11	3.4 (<i>S</i>)	-
9	4.16	8.3	5	15.4 (<i>S</i>)	-
10 ^b	0.5	0	3	9.4 (<i>S</i>)	-
11 ^b	0.5	0	1	18.5 (<i>S</i>)	-
12	1.28	5.1	10	50.8 (<i>S</i>)	65.2 (<i>S</i>)
13	1.32	2.1	4	37.8 (<i>S</i>)	42.8 (<i>S</i>)
14 ^c	1.28	5.2	2.5	26.9 (<i>S</i>)	-
15	1.36	2.6	0.5	9.4 (<i>S</i>)	-
16	0.67	1.3	1.0	13.1 (<i>S</i>)	-
17	0.66	2.6	0.6	7.2 (<i>S</i>)	-
18	1.28	5.1	5.7	8.7 (<i>R</i>)	8.3 (<i>R</i>)

a) Toluol als Lösungsmittel, bei allen anderen Versuchen wurde Aceton als Lösungsmitteln genommen; b) Eine geringfügige beobachtete Trübung konnte dem Edukt-Niederschlag zugeschrieben werden; c) Optische Drehung des Produkts $[\alpha]_{\text{D}} = -31.7^\circ$ ($c = 0.06$, CHCl_3); d) Die Messung des Enantiomerenüberschusses wurde durch ¹H-NMR in Anwesenheit von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ angefertigt.

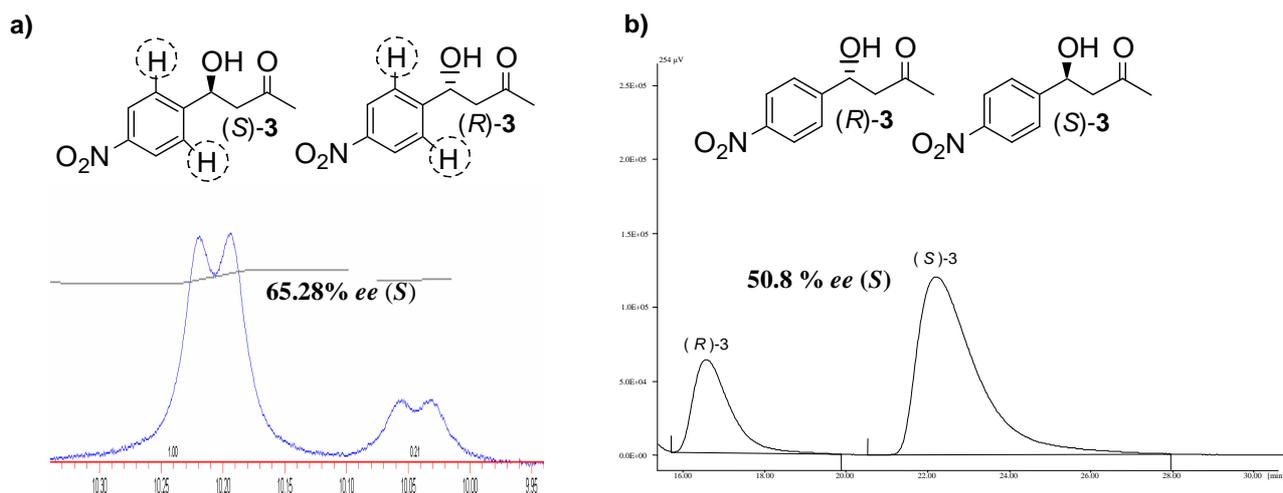


Abbildung 33. Bestätigung von Enantiomerenüberschuss durch HPLC und $^1\text{H-NMR}$ mit Zugabe von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$

Äq $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ gegenüber dem Produkt für die weitere Bestätigung der Enantiomerenüberschüsse verwendet. Ein ähnliches Ergebnis mit 37.8% *ee* wurde durch eine kleine Zugabe von DMSO mit 2.1 Volumen% reproduziert (Eintrag 13, Tabelle 24), welches wenigstens die bemerkenswerte Erzeugung und Verstärkung der Chiralität in einer vorher symmetrischen Umgebung bekräftigt. Keine Reaktion wurde in Toluol bemerkt (Eintrag 2). Die Ausbeute war im Ganzen niedriger und bewegte sich von 0.5-11% (Tabelle 24). Die Messung des Enantiomerenüberschusses durch HPLC und NMR Methoden stimmten gut überein (z.B. Einträge 6, 12, 13 und 18, Tabelle 24). Es gibt nur ganz wenige Experimente, wobei sich das Produkt der Aldol-Reaktion mit *R*-Konfiguration bildet (Einträge. 1 und 18, Tabelle 24).

Während das Bestehen eines Symmetriebrechendes kinetischen Mechanismus für Mannich und Aldol-Reaktion kleine Ungleichheiten im Enantiomerenüberschuss verstärken, sind offensichtlich die genauen Resultate in Bezug auf die Produkt-Konzentration (d. h. *R* oder *S*) verwirrend. Wäre die thermische Fluktuation beispielsweise die primäre Ursache für die kleine chirale Ungleichheit, muss man ein statistisches Resultat mit gleicher Wahrscheinlichkeit für Produkt annehmen. Während die Resultate bei der Mannich-Reaktion mit einer Präferenz für die *S*-Konfiguration des Produkts mehr oder weniger ausgeglichen sind (Tabelle 23), resultierte bei der Aldol-Reaktion die überwältigende Mehrheit Experimente in *S*-Produkt (Tabelle 24). Die Ursache kann auch im Reaktionssystem liegen, beispielsweise einer minimaler Verschmutzung mit chiralen Substanzen (entstehend z.B. aus Bakterien) in den ablaufenden

Reaktionen, die unserer Analyse entgangen sind, oder sogar in physikalischen Einflüssen wie zirkular polarisiertem Licht,¹⁵² einer Verletzung der Parität in schwache nukleare Kräfte.¹⁷⁴ Während die meisten Reaktionsmischungen als homogen erscheinen, treten manche, beispielsweise Einträge 1, 7, 10 und 11 in der Tabelle 24 als Suspension auf, wahrscheinlich vom ungelösten Edukt verursacht. Die Miteinbeziehung von fest-, flüssigem Phasengleichgewicht und andere denkbare wie in Referenz¹⁵⁴ mitgeteilte thermodynamische Effekte können auch ausgeschlossen werden. Manche Reaktionen sind im Dunkel durchgeführt worden, sodass der mögliche Effekt durch zirkular polarisiertes Licht auch ausgeschlossen werden kann.

Theoretische Erklärungen für die biologische Homochiralität gründen sich auf zwei Annahmen: der Ursprung der Chiralität liegt vermutlich zunächst in der prochiralen biologischen Umgebung, und zweitens in seiner Amplifikation zur Enantiomerreinheit.¹⁷⁵ Ein kinetischer Effekt kann hier lediglich für die asymmetrische Amplifikation als Begründung gelten. Unter achiralen Bedingungen vor allem in einem reversiblen System muss nach genügender Reaktionszeit ein racemisches Produkt gebildet werden. Ein abweichendes Ergebnis stünde im Widerspruch zum 2. Hauptsatz der Thermodynamik. Die organometallische und irreversible Soai Reaktion konnte kaum als „Beweis des Konzeptes“ für die mögliche Rolle der nicht linearen Kinetik in der Entstehung der biologischen Homochiralität der frühen Erde dienen. Mit von Kagans nicht linearem ML_2 Modell abgeleiteter Katalysator-Aggregation.^{176,177} Blackmond und Brown erklären die Autokatalyse.^{178,179} Dabei sind nur die homochiralen Dimere, des sich mit dem Produkt bildende Zn-Alkoholat bei der Soai Reaktion katalytisch aktiv. Im Gegensatz hierzu setzt Franks Mechanismus¹⁴⁹ Reversibilität voraus. In Übereinstimmung mit diesem Mechanismus haben wir durch ESI-MS, HPLC, ¹H-NMR Analyse festgestellt, das Edukt sich aus Produkt-Mischungen bilden kann.

7 Synthese von Hybrid-Molekülen aus Naturstoffen

7.1 Naturstoffe spielen bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe eine wichtige Rolle.

Es ist eine Tatsache, dass der Mensch die Natur immer als Apotheke benutzt.¹⁸⁰ Etwa 40% der Wirkstoffe, die in den letzten Jahren ihre Zulassung erhielten, sind entweder Naturstoffe oder Naturstoffderivate.¹⁸¹ In der Krebstherapie und als Heilmittel bei Infektion wird ihr Anteil sogar auf über 60% geschätzt,¹⁸⁰ darunter sind so bekannte Verbindung wie beispielsweise Colchicin, Penicillin G und Erythromycin A (Abb. 34)

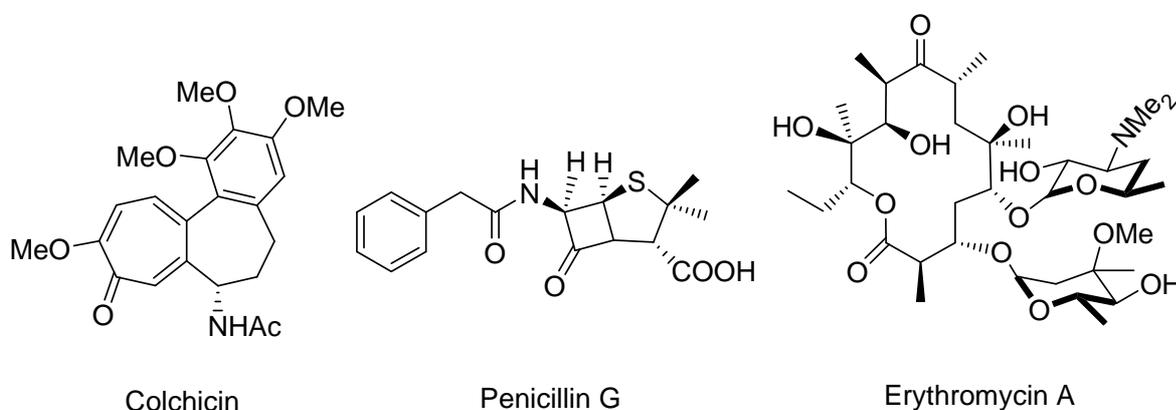


Abbildung 34. Beispiel von Naturstoffen, die in der Pharmazie verwendet werden

Colchicin sind in den Samen der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*) enthalten. Diese Substanz ist ein so genannter Mitose-Hemmstoff, der die Ausbildung der Spindelfasern hemmt, indem er an freie Mikrotubuli-Untereinheiten bindet und diese nicht mehr für den Spindelfaseraufbau zur Verfügung stehen.¹⁸² Penicillin ist eines der ältesten Antibiotika und gehört zur Gruppe der β -Lactam-Antibiotika. Neben der Bakterien abtötenden Wirkung, ist es ein Gegenmittel bei Vergiftungen mit Amanitin, einem Gift der Knollenblätterpilze.¹⁸⁰ Erythromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum mit einem weiten Spektrum gegen grampositive Keime und anaerobe Organismen¹⁸³ und ein Hemmstoff des Cytochroms CYP3A4.¹⁸⁰ Dadurch wird die Biotransformation von Medikamenten, bei denen dieses Enzym beteiligt ist, z.B. Cyclosporin, Diazepam, Lidocain, Warfarin u. v. a., beeinträchtigt, was zur Wirkstoffakkumulation und zur Verstärkung von Haupt- und Nebenwirkungen führt.¹⁸³

Das Wirkungsspektrum von Erythromycin ist mit dem Wirkungsspektrum von einigen Penicillinen vergleichbar, wodurch sich ähnliche Anwendungsgebiete ergeben. Daher kann Erythromycin eingesetzt werden, wenn Allergien gegen β -Lactam-Antibiotika bestehen oder wenn Resistenzen deren Anwendung verhindern.

Organtransplantationen wären ohne FK-506 oder Rapamycin undenkbar (Abb. 35). Nicht nur die Pharmazie profitiert von Naturstoffen und deren Analoga, sondern auch der moderne Pflanzenschutz.¹⁸⁴ So spielen diese auch eine wichtige Rolle als hochwirksame Insektizide, beispielsweise Pyretherin oder Fungizide wie Strobilurin A (Abb. 35)

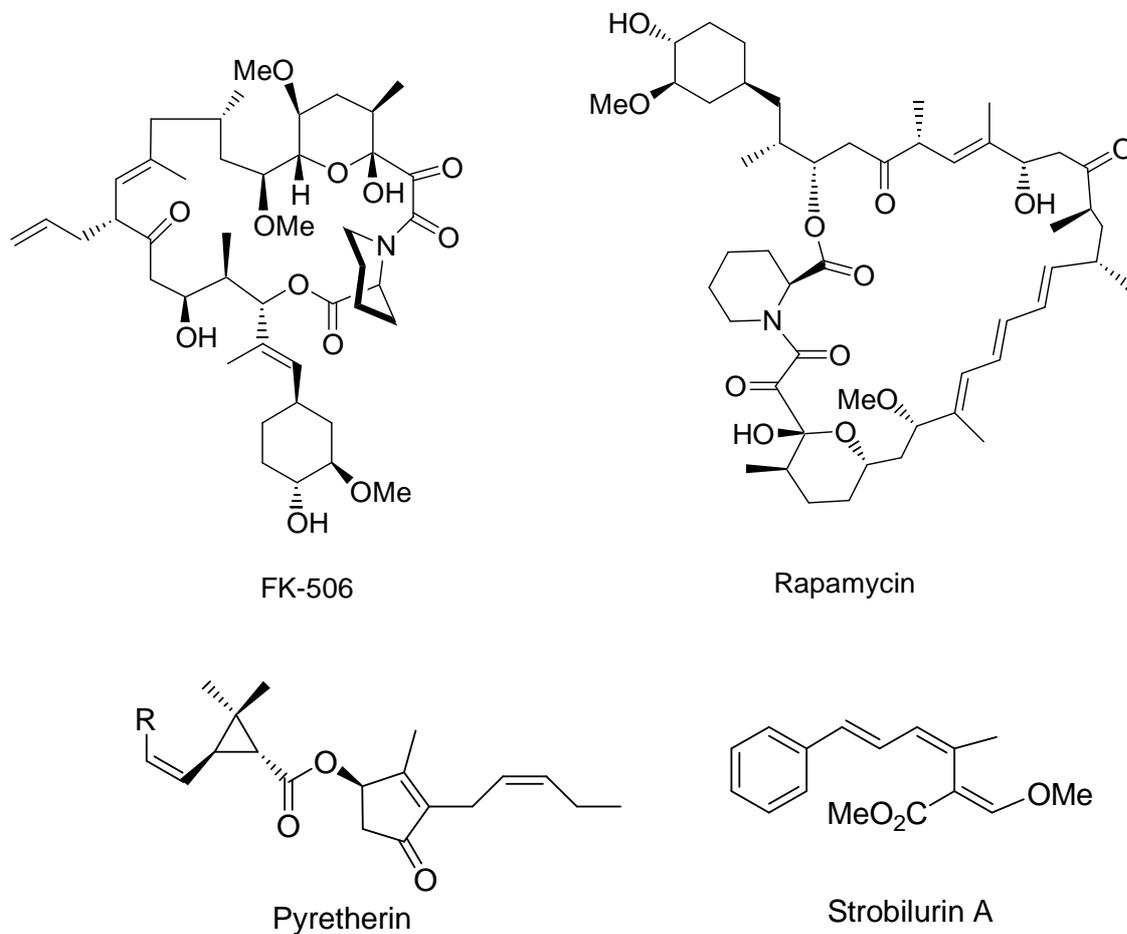


Abbildung 35. Beispiel von Naturstoffen, die bei Organtransplantationen und im modernen Pflanzenschutz eingesetzt werden

Die Synthese von Millionen neuer Verbindungen wird durch die moderne kombinatorische Chemie¹⁸⁵ in relativ kurzen Zeiträumen erlaubt. Die biologische Aktivität derartiger Substanzen

lässt sich durch Hochdurchsatz-Screening-Techniken auswerten.¹⁸⁶ In der kombinatorischen Synthese wurde auch erstmals von der Diversität der Natur profitiert und zwei oder mehr Naturstoffe miteinander zu einem Hybrid kombiniert.

Es stellt sich natürlich die Frage, ob die Naturstoff-Hybride biologisch aktiv sein kann. Mehrere solche Substanzen zeigen, dass sie sogar aktiver als ihre Mutterverbindungen sind. Beispielsweise ist das das Indol-Alkaloid Vincristin (Abb. 36) ein natürlich vorkommender Naturstoffhybrid, der aus Vindolin aufgebaut wird (einem Alkaloid der *Aspidosperma*-Untergruppe).¹⁸¹ Vincristin ist ein Zytostatikum, das als Mitose-Hemmer in der Chemotherapie zur Behandlung von Krebs eingesetzt wird. Mithilfe dieses Naturstoffhybrids wird die Überlebenschance von Kindern, die an lymphatischer Leukämie erkrankt sind, deutlich verbessert. Im Vergleich zu früher kann diese tödliche Krankheit durch Vincristin mit einer Erfolgsquote von über 60% geheilt werden.

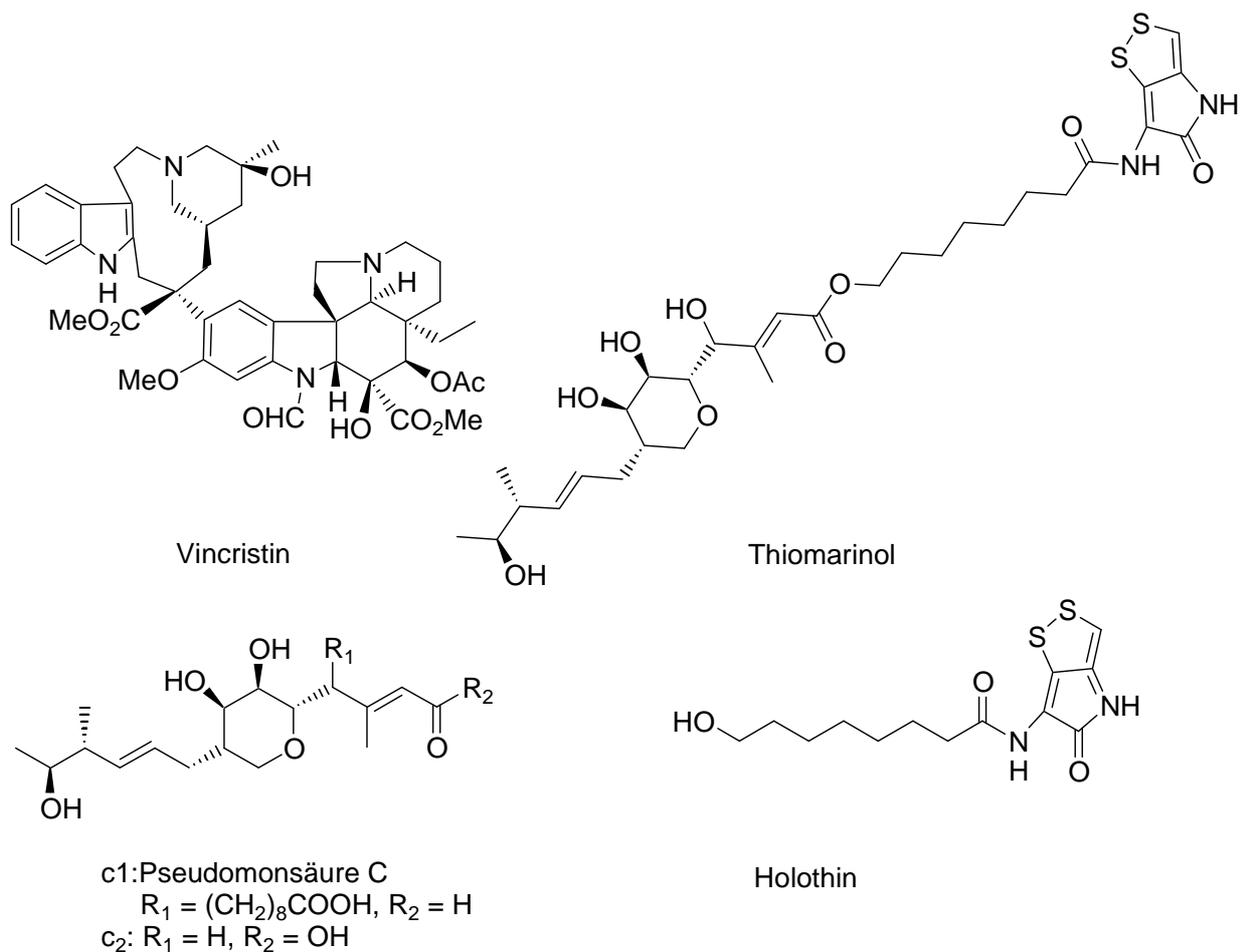


Abbildung 36. Beispiel von natürlich vorkommenden Naturstoffhybriden und ihrer Mutterverbindungen

Thiomarinol in der Abb. 36 ist ebenfalls ein natürlich vorkommendes Hybrid von Naturstoffen. Es ist ein wirksames Antibiotikum, das aus dem marinen Bakterium *Alteromonas rava* sp. Nov. SANK 73390 isoliert wurde.¹⁸⁷ Die Struktur von Thiomarinol ist ein Hybride aus einem Pseudomonsäure-C-Analogon (c2, Abb. 36) und Holothin (Abb. 36).¹⁸⁸ Entscheidend ist, dass die antibiotische Wirksamkeit gegen Gram-positive und Gram-negative Organismen von Thiomarinol stärker ist als die von pseudomonischen Säuren, bzw. von Pyrroithin Antibiotika.

Relativ neue Naturstoffdimere sind die Naphthylisochinolin-Alkaloide Michellamin A und B sowie Korundamin A (Abb. 37).¹⁸⁹

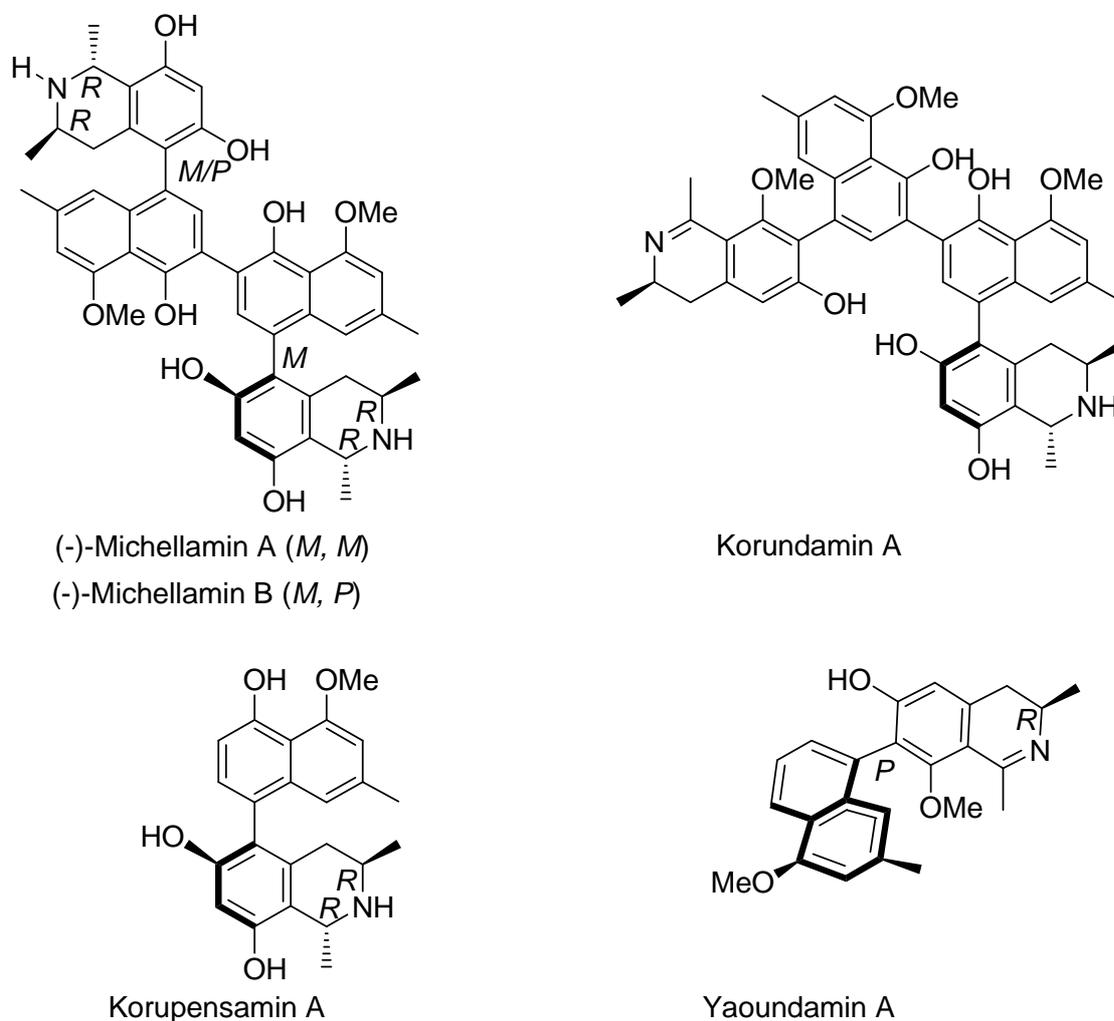


Abbildung 37. Die relativ neue auftretende Naturstoffdimere und ihre Mutterverbindung

Michellamin A und B sind eigentlich Homodimere des Alkaloids Korupensamin A, der Unterschied ist die unterschiedliche Konfiguration aufgrund einer stereogenen Achse. Im Gegensatz dazu ist Korundamin A das Heterodimer aus Korupensamin A und Yaoundamin A (Abb. 37).

Es wurde bereits bestätigt, dass diese beiden Naphthylisochinolin-Alkaloid-Dimere, Michellamin B und Korundamin A, stärkere Anti-HIV-Aktivität mit EC_{50} -Werten von 2 μ M als die Monomere haben. Es ist auch eine Tatsache, dass Korundamin A in vitro einen IC_{50} -Wert von 1.1 μ g mL^{-1} gegen den Malariaerreger *Plasmodia falciparum* aufweist.¹⁸¹

7.2 Ziel der Arbeit

Eine Vielzahl von exzellenten Literaturstellen zeigte übersichtlich, dass einige der neuen Naturstoffhybride, die entweder biologisch oder chemisch synthetisiert wurden, vielversprechende Aktivitäten aufweisen, die häufig die der Stammverbindungen übersteigen.¹⁹⁰

Neue biologisch aktivere Verbindungen zu entwickeln ist besonders wichtig im Kampf gegen Krankheiten. Eine neue Strategie für die Wirkstoff-Entdeckung ist die Synthese von Naturstoffhybriden aus der nahezu unbegrenzten Zahl von Naturstoffen.

Betulin **103** (Abb. 38), (3a-Hydroxylmethyl-1-isopropenyl-5a, 5b, 5b, 8, 8, 11a-pentamethyl-icosahydro-cycleopenta[a] chrysen-9-ol), ist ein reichlich vorhandenes, natürlich vorkommendes Triterpen. Es kommt in der Birke in bis zu 30% des Trockengewichts vor.¹⁹¹ Die Wirksamkeit gegen Viren von Betulin beim Herpes-Simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) und Art 2 (HSV-2) wurden mit Virenplakette ausgewertet. Die Resultate zeigen an, dass Betulin gegen Infektionen mit HSV-1 und HSV-2 mit EC_{50} -Werten von 0.4 bzw. 4.15 μ g/mL wirksam ist.¹⁸⁹

Ein synergetischer Antivireneffekt zwischen Betulin und Acyclovir (ACV) wurde durch Drogekombination Studien festgestellt. Starke und gemäßigte synergetische antivirale Effekte wurden für Betulin und ACV gegen HSV-1, als die Konzentration von ACV und von Betulin höher als 0.068 und 0.4 μ g/mL waren, beobachtet. Synergetische antivirale Effekte wurden auch gegen HSV-2 bei höheren Konzentrationen als HSV-1, nämlich 0.45 microg/mL von ACV gefunden, das mit 8.4 μ g/mL von Betulin kombiniert wurde.¹⁹²

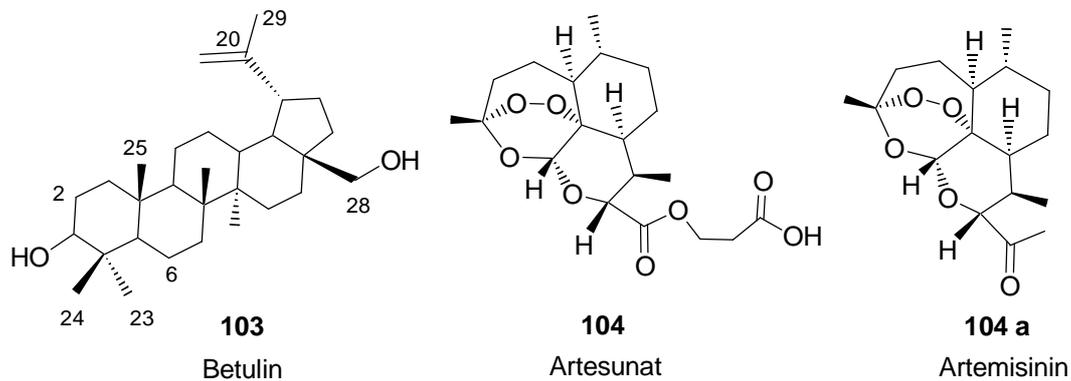


Abbildung 38. Beispiele von Naturstoffen und deren Derivate

Artemisinin (**104 a**, Abb. 38) ist ein sekundärer Pflanzenstoff, chemisch gesehen ein Sesquiterpen, das in den Blättern und Blüten des Einjährigen Beifußes (*Artemisia annua*) vorkommt. Charakteristika der Artemisininstruktur sind ein Trioxanringsystem und eine Peroxidbrücke. Es wurde zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten Stämmen von *Plasmodium falciparum*, dem Erreger der Malaria tropica, eingesetzt.¹⁹³ Aufgrund der Peroxidstruktur ist Artemisinin in Gegenwart hoher Konzentratione von Eisenionen instabil und bildet ein freies Radikal. Solche hohen Konzentrationen werden in Erythrozyten, aber auch in Plasmodien gefunden, die Eisen akkumulieren. Gelangt Artemisinin in mit Plasmodien infizierte Erythrozyten, werden freie Radikale gebildet, und der Parasit wird möglicherweise da-durch getötet.

Artesunat ((3*R*, 5*aS*, 6*R*, 8*aS*, 9*R*, 10*S*, 12*R*, 12*aR*)-Decahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-*j*]1,2-benzodioxepisuccinat) (**104**, Abb. 38) ist ein von Artemisinin partialsynthetisch abgeleitetes Derivat.¹⁹⁴ Es ist ein leicht und billig zu synthetisierendes Peroxid. Eine Untersuchung ergab, dass das Artemisinin-Derivat Artesunat in Kombination mit anderen Malaria-Medikamenten hoch wirksam ist.¹⁹⁵ Die Kombination von Artesunat mit Mefloquin hat zu einer anhaltenden Heilungsrate von Malaria mit über 95% Erfolgsquote geführt. Außerdem wurden eine Verminderung der Plasmodium falciparum Transmission und eine Rückkehr der In-vitro-Sensitivität der Parasiten gegenüber Mefloquin beobachtet.¹⁹⁴

In einer anderen Studie, in der Kinder unter fünf Jahren in Afrika untersucht wurden, wurde die Kombination von Artesunat und Sulfadoxin/Pyrimethamin mit Sulfadoxin/Pyrimethamin allein verglichen. Die Kombination zeigte signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Entwicklung von Symptomen, Parasitenreduzierung und Gametozytenträgerrate.¹⁹⁶

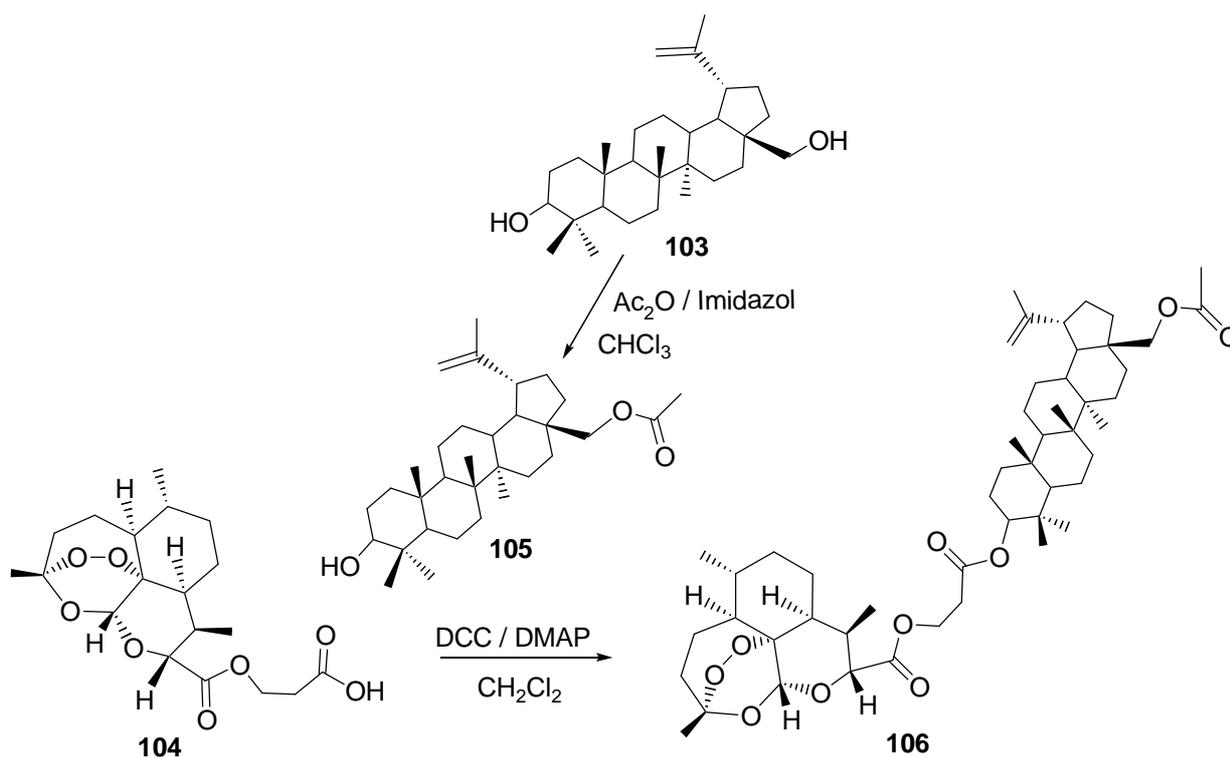
Diese Studien zeigen, dass die Kombination von Artesunat mit einem anderen Medikament vielversprechende Ergebnisse aufzeigen kann. Weitere Studien mit anderen Medikamenten in Kombination mit Artesunat müssen auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht werden.

Unser Ziel ist es, eine weitere Kombination von Artesunat und Betulin zu entwickeln und möglicherweise klinisch zu testen.

7.3 Darstellung von verschiedener Hybride aus Betulin und Artesunat.

7.3.1 Synthese des Artesunat-Betulin-28-Acetat-Hybrids **106**

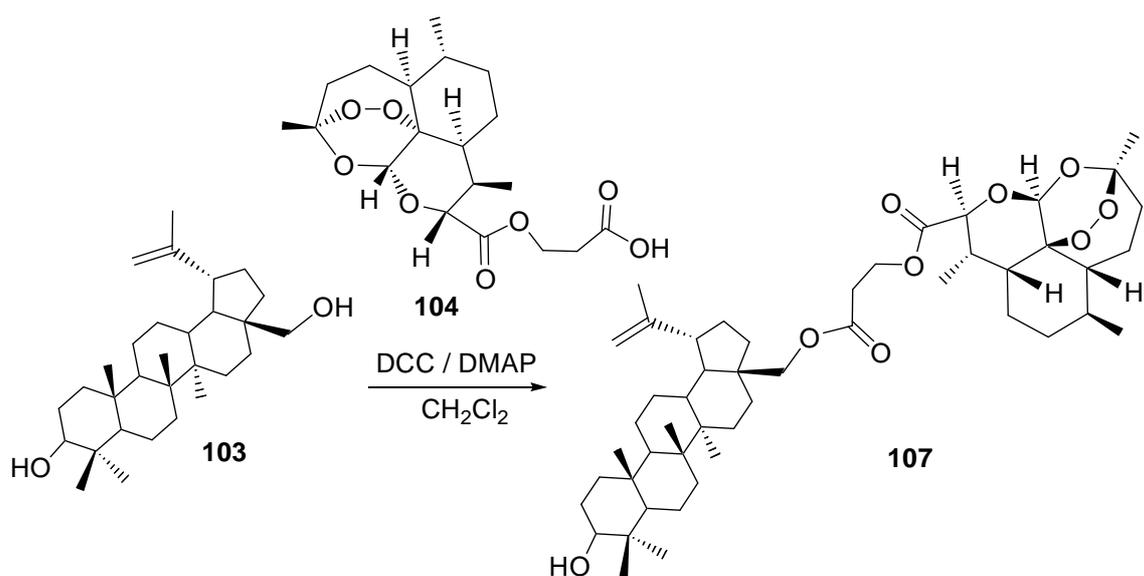
Um die Verbindung **106** erfolgreich darzustellen, ist die Synthese der Verbindung **105** aus der Ausgangssubstanz Betulin (**103** Schema 67) notwendig. Eine selektive Veresterung wird im letzten Schritt der Syntheseroute benötigt, um die Hydroxygruppe des primären Alkohols von Betulin zu schützen, wobei Imidazol als Aktivierungsreagenz bei der nucleophilen Addition von Betulin an Acetanhydrid verwendet wurde.¹⁹⁷ Die Reaktionsmischung wurde in trockenem CHCl_3 unter Rückfluss 2 Stunden gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte die gewünschte Verbindung **104** in 70% Ausbeute isoliert werden. Eine zweifache Acetylierung und auch andere Nebenprodukte waren bei der Synthese nicht vermeidbar, vermutlich fand eine intermolekulare Verknüpfung des Betulin ebenfalls statt. Als Anfärbungsmittel für die DC-Kontrolle wurde Anisaldehyd verwendet. Die nun folgende Veresterung von Verbindung **104** mit **105** wurde durch die klassische Methode¹⁹⁸ mit Aktivierungsmittel DCC und Katalysator DMAP in trockenem CH_2Cl_2 durchgeführt. Verbindung **104** wurde allerdings durch DCC und DMAP zunächst aktiviert dann gab man Betulin-Acetat (**105**) zu. Nachdem 4 Stunden bei RT gerührt wurde, wurde laut DC die Reaktionsmischung aufgearbeitet. Nach der säulenchromatographischen Reinigung an normalem Kieselgel und danach an Sephadex-Gel wurde die gewünschte Verbindung **106** in 45% Ausbeute als weißer Feststoff erhalten.



Schema 67. Darstellung der Hybride **106**

7.3.2 Synthese des Betulin-28-Artesunat-Hybrids **107**

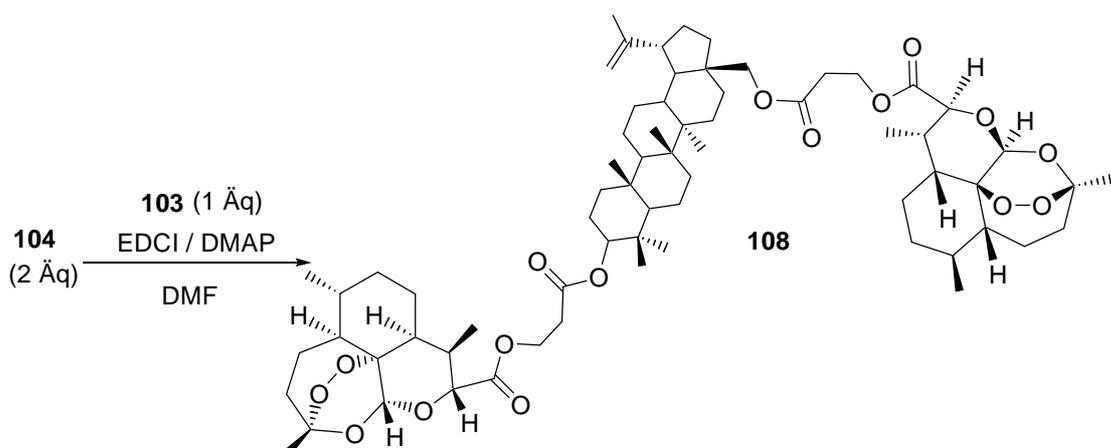
Eine weitere Synthese wurde so durchgeführt (Schema **68**), dass Betulin mit seinen beiden freien Hydroxygruppen mit Artesunat im Verhältnis 1:1 als Reaktionspartner in trockenem Dichlormethan zur Reaktion gebracht wurde. Man aktivierte Artesunat **104** durch DCC und DMAP, dann gab man Betulin zu, nach 3 Tagen wurde die Reaktionsmischung wässrig aufgearbeitet und chromatographisch an Kieselgel und Sephadex-Gel zwei Mal gereinigt, eine Betulin-28-Artesunat Kombination wurde als Titelverbindung erhalten (nur in 30% Ausbeute).



Schema **68**. Darstellung der Verbindung **107**

7.3.3 Synthese des Artesunat-2-Betulin-28-Artesunat-Hybrids **108**

Verbindung **108** als Trimer wurde ebenfalls nach literaturbekannter Methode dargestellt (Schema 69). Man gab EDCI und DMAP als Aktivierungsmittel unter Stickstoff bei 0°C zu

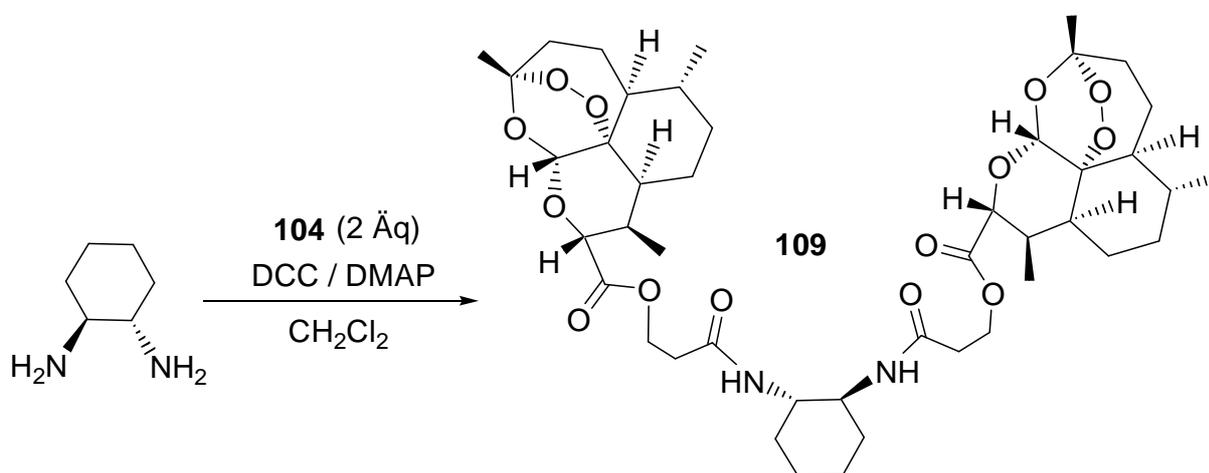


Schema **69**. Darstellung der Verbindung **108**

einer Lösung von Artesunat in DMF, nach einer halben Stunde wurde Betulin zugegeben. Nach 5 Stunden wurde die Reaktionsmischung durch wässrige Säure neutralisiert und chromatographisch an Kieselgel und Sephadex-Gel gereinigt, die Titelverbindung wurde in nur 40% isoliert, eine Kombination von Artesunat und Betulin als Dimer war ebenfalls verwirklicht.

7.3.4 Darstellung des Artesunat-cyclohexyl-Artesunat-Hybrids **109**

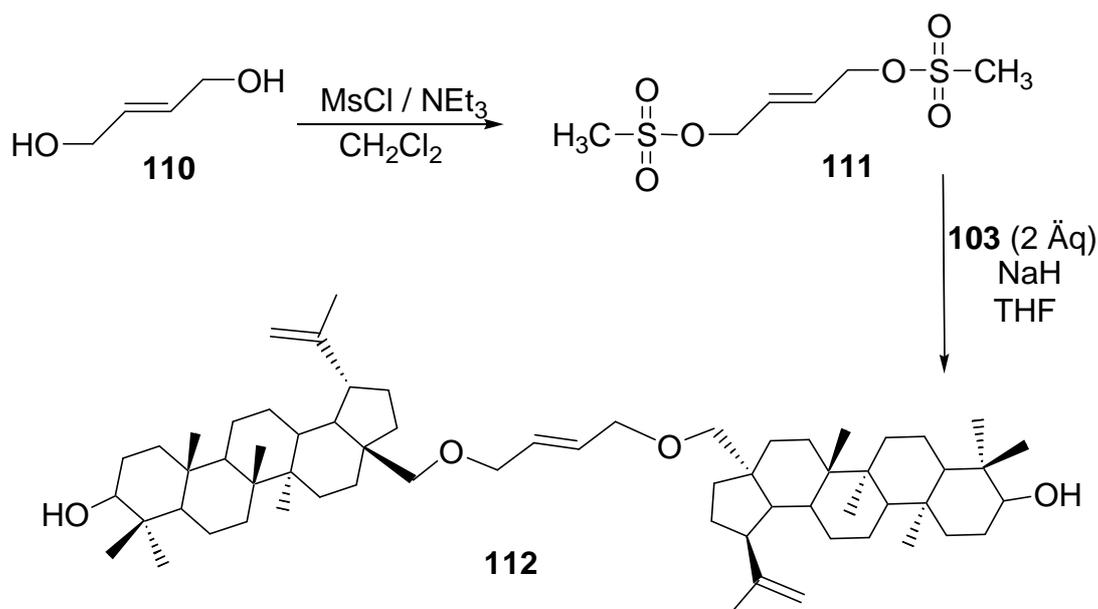
Eine weitere Verbindung **109** wurde so geplant, dass Zwei Artesunat Moleküle durch *S,S*-Diaminocyclohexan als Dimer verknüpft werden sollen (Schema **70**). Bei dieser Peptidsynthese wurde eine literaturbekannte Methode verwendet.¹⁹⁹ Artesunat (2 Äq) wurde durch DCC aktiviert und mithilfe von DMAP doppelt an Diaminocyclohexan gekoppelt, nach der Filtration von Harnstoff wurde die Reaktionsmischung durch wässrige Säure neutralisiert und chromatographisch an Sephadex-Gel gereinigt. Die Titelverbindung wurde nur zu 40% isoliert, die einfache Verknüpfung von Artesunat an Diaminocyclohexan war Nebenprodukt.



Schema 70. Darstellung der Verbindung **109**

7.3.5 Darstellung des Betulin-Dimer-Hybrids **112**

Die Verbindung **111** als benötigtes Edukt für die Synthese der Verbindung **112** wurde zunächst nach einer Patent-Methode²⁰⁰ dargestellt, die Hydroxylgruppen der Verbindung **110** wurden durch Triethylamin deprotoniert und durch die Ms-Gruppe geschützt. Betulin (**103**) wurde in 2 Äq gegenüber der Verbindung **111** in trockenem THF durch die starke Base NaH unter



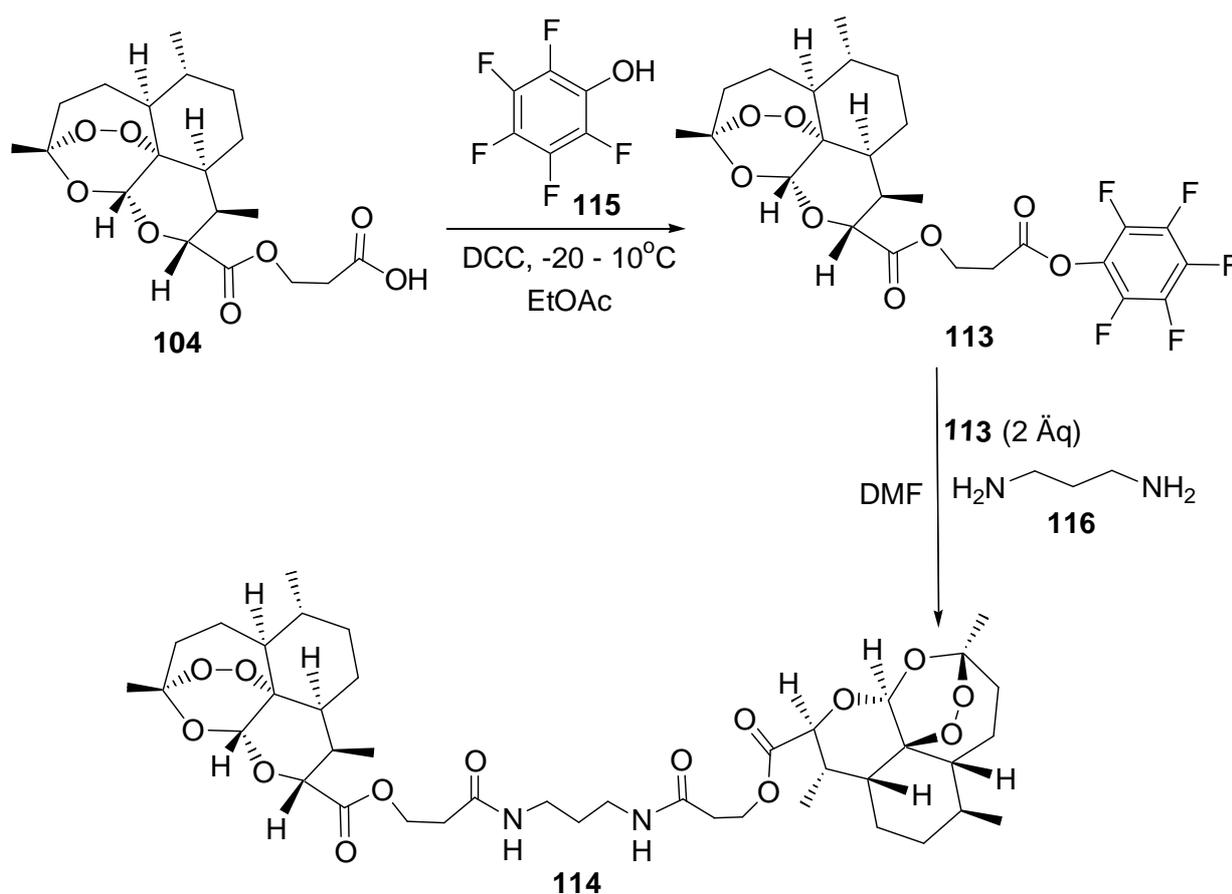
Schema **71**. Darstellung der Verbindung **112**

Stickstoffatmosphäre deprotoniert, wodurch die zweifache nucleophile Substitution an Verbindung **111** ermöglicht wurde. Nach einer halben Stunde wurde Betulin zugegeben, nach 2 Tagen wurde die Reaktionsmischung durch wässrige Säure neutralisiert und chromatographisch an Kieselgel und Sephadex-Gel gereinigt, die Titelverbindung wurde nur 40% erhalten. eine einfache nucleophile Substitution an **111** liefert ein Nebenprodukt.

7.3.6 Darstellung des Artesunat-Propyl-Artesunat-Hybrids **114**

Um die Verknüpfung zwischen **104** und **113** zu erreichen, wurde Artesunat erstmal durch Pentafluorphenol bei -25°C mithilfe von DCC in trockenem Ethylacetat aktiviert, das Produkt wurde in guter Ausbeute von 90% isoliert.

Eine weitere Verknüpfung von **113** (2 Äq) und Diamin **116** (1 Äq) wurde in DMF durchgeführt. Die Mischung wurde unter Stickstoffatmosphäre bei RT 2 Stunden gerührt. Die Reinigung wurde chromatographisch an Kieselgel und Sephadex-Gel angefertigt, die Titelverbindung wurde aber nur in 20% erhalten, eine einseitige Kombination von Artesunat mit **116** war ein Nebenprodukt.



Schema 72. Synthese der Verbindung **114**

8 Zusammenfassung der Arbeit

Es ist eine Tatsache, dass die Enzyme erstaunlich hoch effiziente und selektive Katalysatoren sind. Enzyme, wie sie in der Natur vorkommen, können aber zu instabil oder auf ihr natürliches Substrat begrenzt sein. Chemiker bemühen sich daher seit langem, die Effizienz und Selektivität von Enzymen mit synthetischen Katalysatoren nachzuahmen.

Überraschenderweise basierten die für diesen Zweck entwickelten Katalysatoren bis vor kurzem fast ausschließlich auf Metallkomplexen, während etwa die Hälfte aller Enzyme völlig metallfrei ist.

Robinson-Annelierung mit L-Prolin und Hydrocyanierung mit Diketopiperazinen waren dabei frühe Beweise, dass Selektivitäten und Spezifitäten nicht ausschließlich an hochmolekulare Enzyme oder Organometallkomplexe als Katalysatoren gekoppelt sind.

Obwohl rein organische Verbindungen seit 95 Jahren als Katalysatoren verwendet wurden, konnten sie sich in der enantioselektiven Katalyse erst seit ungefähr dem Jahr 2000 erfolgreich durchsetzen.

Die chirale organische Katalyse konkurriert dabei nicht mit etablierten Methoden wie, Übergangsmetall- und die Enzymkatalyse, sondern stellt eine wichtige Ergänzung für diese dar. Organokatalysatoren sind oftmals sehr robust gegen Luft oder Feuchtigkeit und zeichnen sich dadurch aus, dass eine toxische Verunreinigung des Reaktionsproduktes durch Metallspuren nicht möglich ist. Chirale Organokatalysatoren sind daher attraktiv für den Einsatz bei der Synthese von Arzneimitteln und anderen bioaktiven Verbindungen.

1) Die Verwendung von kurzen Oligopeptiden als peptidartige Enzym-Mimetika, bei deren Entwicklung Scott Miller eine Vorreiter-Rolle gespielt hat, gehört zu den jüngsten Forschungsgebieten, welches von ständig wachsendem Interesse für verschiedene wichtige Transformationen ist.

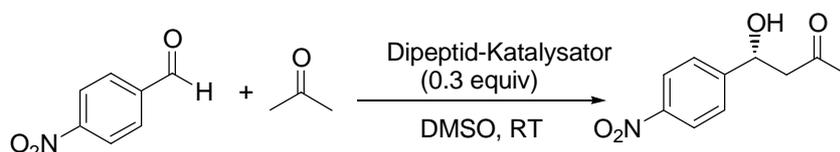
Der „Oligopeptidansatz“ besitzt einige wichtige Vorteile:

Durch Variation der Aminosäuren kann der Katalysator leicht optimiert werden. Ausserdem sind die Strukturen von Oligopeptiden einfacher als die der deutlich komplexeren Enzyme, was sowohl experimentelle als auch theoretische mechanistische Untersuchungen erleichtern kann.

Die strukturelle Vielfalt, die selbst Peptide mit Dipeptid-Sequenzen ermöglichen, macht diese Klasse von Molekülen vielversprechend für die Entwicklung neuer effektiver chiraler Organokatalysatoren. Wir haben daher unsere Untersuchungen mit den kleinstmöglichen unmodifizierten linearen Peptiden begonnen.

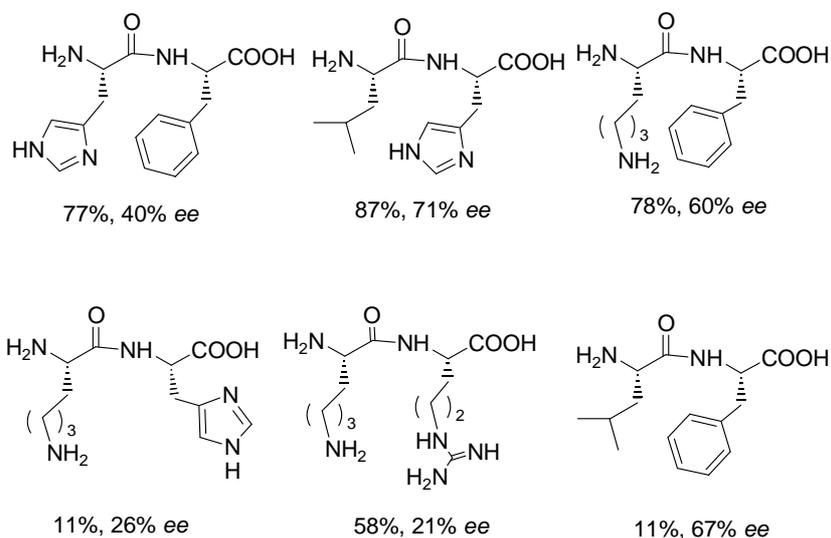
Ein weiterer Grund für unsere Auswahl war die Tatsache, dass in der Mehrheit der literaturbekannten Peptidkatalysatoren, sowohl die Amino- als auch die Säurefunktion verändert oder eliminiert worden ist, und dass nur Prolin-haltige Peptide untersucht wurden. Außerdem sind bis zu diesem Zeitpunkt keine Beispiele der Katalyse mit kurzkettigen unmodifizierten Peptiden mit primärer Aminogruppe bekannt gewesen.

In dieser Arbeit wurde eine größere Anzahl kleinerer Peptide aus natürlichen Aminosäuren mit klassischen Verfahren hergestellt, und als Katalysatoren für die direkte Aldol Reaktion von Nitrobenzaldehyd mit Aceton untersucht.

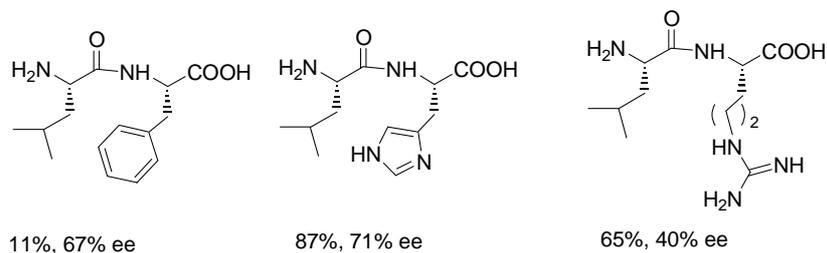


Interessanterweise hat sich unter diesen H-Leu-His-OH (**18**) als der beste Katalysator bezüglich der Enantioselektivität und der Ausbeute erwiesen (87% Ausbeute, 71% *ee*).

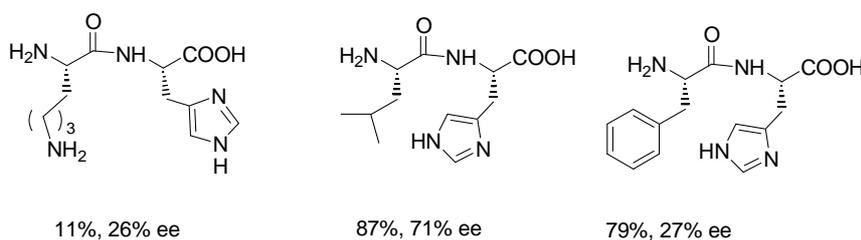
Im Zuge unserer Untersuchungen zu Aldol Reaktionen wurde dabei beispielsweise gefunden, dass Dipeptide mit Aminosäuren (H-His-Phe-OH, H-Leu-His-OH, H-Lys-Phe-OH), welche sowohl einen basischen als auch einen neutralen Rest in den Seitenketten enthalten, im allgemeinen besser geeignet sind, um gute Umsätze und Enantioselektivitäten zu erzeugen, als Dipeptide aus Aminosäuren mit zwei basischen oder zwei neutralen Funktionalitäten in den Seitenketten (H-Lys-His-OH, H-Lys-Arg-OH, H-Leu-Phe-OH):



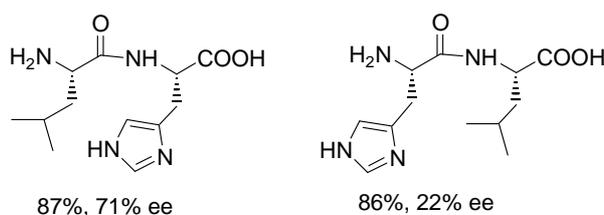
Durch Vergleich der Ergebnisse von den drei unten gezeigten Dipeptiden, erscheint klar, dass der Imidazol-Rest der Seitenkette im Histidin eine wichtige Rolle für den Umsatz und die Enantioselektivität spielt.



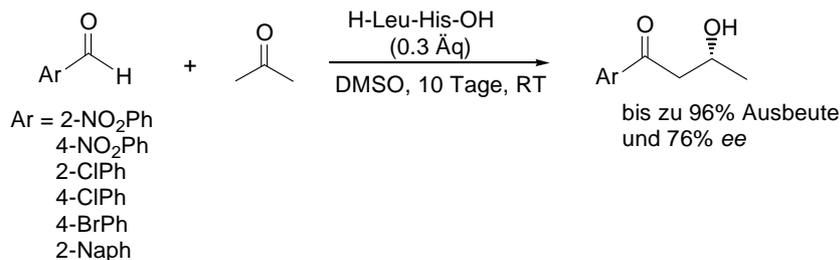
Auch der Leucin-Rest ist wichtig, da dessen Ersetzung, beispielsweise durch Lys oder Phe, zu einem Aldol Produkt mit niedrigeren Enantioselektivitäten bzw. Ausbeuten führt.



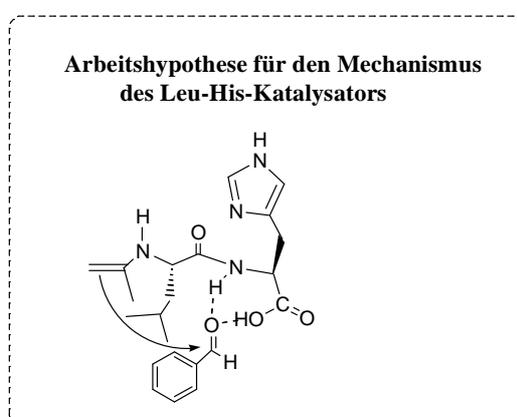
Zusätzlich scheint die Stereoselektivität nicht nur von der Anwesenheit einer passenden Kombination der funktionalen Gruppen der Seitenketten, sondern auch von der passenden Sequenz der Aminosäuren abzuhängen. So ist H-His-Leu-OH viel weniger stereoselektiv (86%, 22% ee) als H-Leu-His-OH (87%, 71% ee), welches die umgekehrte Sequenz von Aminosäureresten besitzt.



Der ausgewählte H-Leu-His-OH Katalysator liefert auch für die anderen untersuchten Substrate gute Ausbeuten bis zu 96% und Enantioselektivitäten bis zu 76% ee:



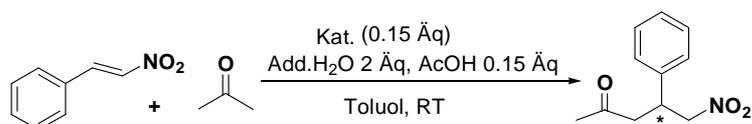
Erwartungsgemäss sind *cyclo*[Leu-His], und sowohl *Z*- als auch Methylester-geschützte Derivate, weniger aktiv und stereoselektiv als das lineare und unmodifizierte H-Leu-His-OH, was die Bedeutung der N-terminalen Aminogruppe und auch der C-terminalen Carboxylgruppe für die Katalyse unterstreicht. Anhand unsere Ergebnisse können wir eine Arbeitshypothese für den Leu-His-Katalysator vorschlagen. Das Benzaldehyd kann über Wasserstoffbrückenbindungen mit der NH-Gruppe der Peptidbindung und der Carboxygruppe des Dipeptides aktiviert und orientiert werden. Das an der N-terminalen Aminogruppe gebildete Enamin greift dann das Benzaldehyd von der *Re*-Seite an. Das kann die bevorzugte Bildung des *R*-Enantiomers erklären.

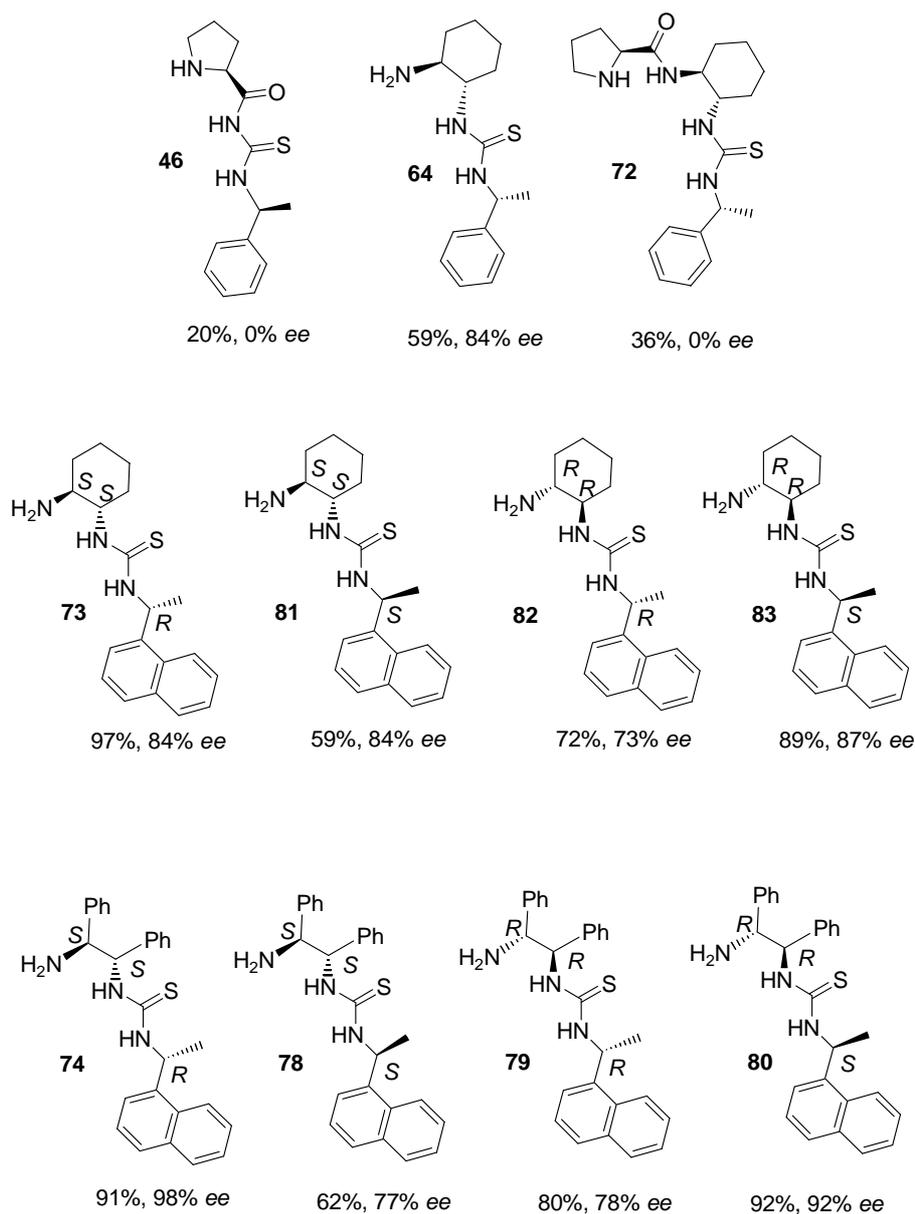


Damit konnten wir zum ersten mal zeigen, dass auch lineare Dipeptide, die eine *primäre Aminogruppe* enthalten, die Aldol Reaktion enantioselektiv katalysieren können.

2) Auf Grundlage der Überlegung, dass der Akzeptor über nicht-kovalente Wechselwirkungen mit der NH-Gruppe und der Carboxygruppe des Dipeptides aktiviert und orientiert wird, scheint klar, dass ein noch besserer Wasserstoffbrücken-Donor vorteilhaft sein könnte.

Wir haben uns dabei für die Thioharnstoff-Einheit aufgrund ihrer bekannten Acidität als guten Wasserstoffbrücken-Donor entschieden und haben uns deshalb im Weiteren mit solchen bifunktionellen Organokatalysatoren beschäftigt, die sowohl eine nukleophile Aminogruppe als auch eine Thioharnstoff-Einheit enthalten:





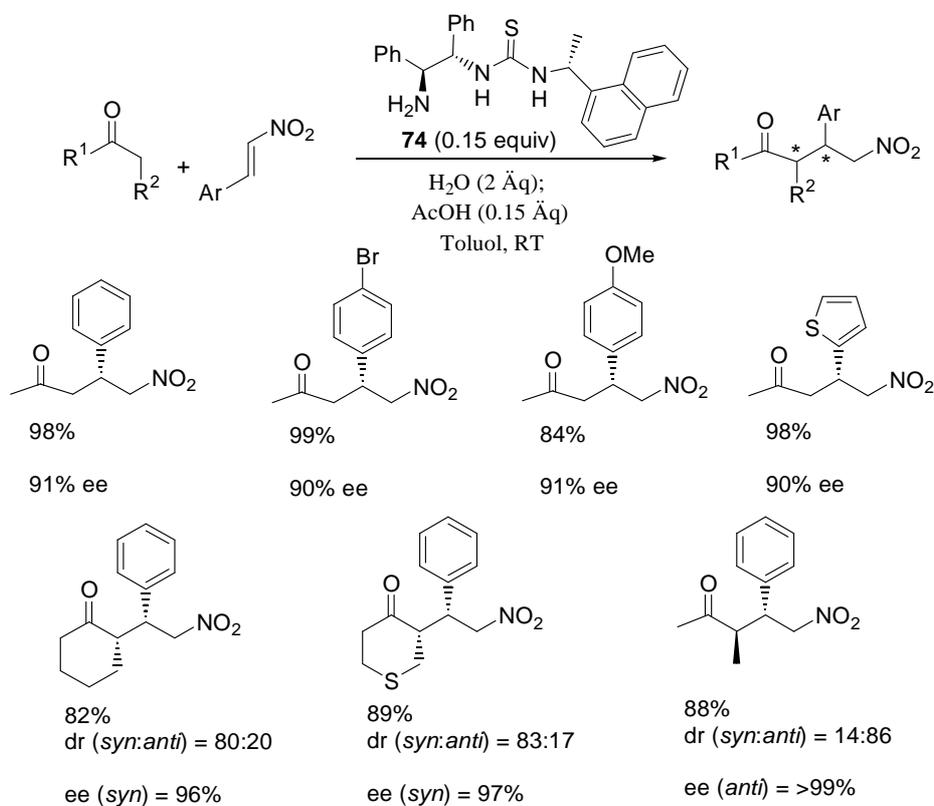
Wir untersuchten das Potential dieser neuen bifunktionellen Verbindung für die Katalyse in der enantioselektiven Addition von Ketonen an Nitroolefine, welche einen bequemen Zugang zu γ -Nitroketonen darstellt. γ -Nitroketone dienen als wertvolle Bausteine in der organischen Synthese.

Eine der zuerst untersuchten Modelreaktionen ist die konjugate Addition von Aceton an *trans*- β -Nitrostyrol. Diese Reaktion wurde zuerst mit L-Prolin als Katalysator untersucht. Das L-Prolin und Prolin-haltige literaturbekannte Katalysatoren liefern aber für diese Reaktion nur bis zu 42% ee.

Unsere katalytischen Ergebnisse mit den neuen Thioharnstoffverbindungen zeigen, dass für die untersuchte Reaktion die primäre Aminogruppe im bifunktionellen Katalysator besser geeignet ist als Pyrrolidin-Einheit.

Die besten Ergebnisse (98% Ausbeute, 91% ee) wurden mit dem primären-Amin-haltigen Katalysator **74**, der sowohl Diphenylethylendiamin als auch Naphthylethylamin Substituenten enthält, erzielt. Damit erreichten wir eine bemerkenswerte Verbesserung im ee Wert und in der Ausbeute im Vergleich zu den literaturbekannten Pyrrolidin-basierenden Katalysatoren für die Addition von Aceton an *trans*- β -Nitrostyrol.

Die Reaktion hat eine gute Anwendungsbreite. Für alle untersuchten Substrate lieferte der ausgewählte Katalysator Enantioselektivitäten von 90 bis 99% und Ausbeuten von 82 bis 99%:



Unsere Ergebnisse bestätigten, dass die Voraussetzung für gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten darin besteht, dass der Katalysator sowohl eine Thioharnstoff- als auch eine Aminfunktionalität besitzt. Beide Funktionalitäten sollten sich direkt angrenzend zu den stereogenen Kohlenstoffzentren des chiralen Linkers befinden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die nukleophile Aminogruppe und die Thioharnstoff-Einheit synergetisch wirken.

Somit haben wir zum ersten Mal gezeigt, dass primäre Amin-haltige chirale Thioharnstoffe Additionen von verschiedenen Ketonen an Nitroolefine effektiv katalysieren können.

Dies stellt ein weiteres Beispiel der Katalyse mittels gleichzeitiger nicht-kovalenter und kovalenter Wechselwirkungen dar.

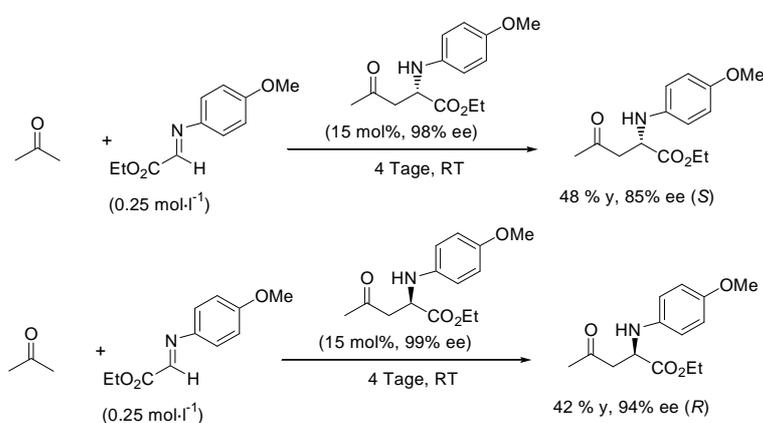
3) Des weiteren waren wir neugierig, was passieren könnte wenn wir einen Organokatalysator durch das Produkt selbst ersetzen würden. Die Reaktionen in welcher das chirale Produkt alleine als ein Induktor von Chiralität wirkt, besitzen eindeutige Vorteile, da das chirale Produkt bei der Aufarbeitung nicht vom Katalysator abgetrennt werden muss und zum zweiten, weil kein anderer chiraler Katalysator als eben das Produkt selbst involviert ist.

Über die ersten homogenen Reaktionen in denen das Produkt seine eigene Bildung katalysiert, berichtete Soai 1990 (K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990, 982).

1995 zeigten Soai und Mitarbeiter weiterhin (K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature*. 1995, 378, 767.), dass in Gegenwart von 20 Mol-% des Pyrimidylalkohols in 94.8% ee in der Reaktion des entsprechenden Aldehyds mit Diisopropylzink in 48% Ausbeute mit 95.7% ee gebildet wird. Das Produkt automultipliziert sich somit ohne wesentliche Veränderung des Enantiomerenüberschusses. Der Mechanismus dieser Reaktion wurde erst 2001 aufgeklärt und es wurde gezeigt, dass die katalytisch aktive Spezies nicht das Produkt selbst ist, sondern ein homochiraler, dimerer Zn-Komplex, der aus zwei Produkt-Molekülen mit zwei Molekülen des Zinkorganyl-Reagens gebildet wird.

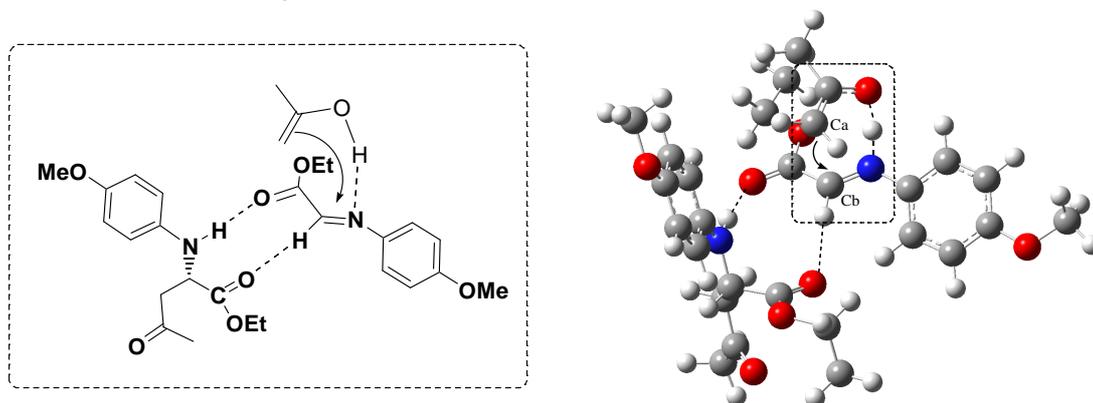
Deshalb haben wir uns gefragt, ob auch das Produkt allein, d.h. ohne Beteiligung von metallischen Spezies, als ein Überträger der Chiralitätsinformation und in einer beliebigen asymmetrischen organischen Reaktion, wie einer Mannich Reaktion, dienen kann.

Wenn zu der Reaktionsmischung 15 mol% von S- bzw. R-Produkt mit 98% und 99% ee, entsprechend, zu Beginn der Reaktion zugesetzt wird, entsteht das neugebildete Produkt in nahezu derselben Enantiomerenreinheit und mit derselben absoluten Konfiguration wie das anfänglich hinzugefügte Mannich Produkt:



Wir konnten damit zum ersten mal demonstrieren, dass in einem metallfreien System nur das dazugefügte Produkt selbst ausreicht, um mittels nicht-kovalenter Wechselwirkungen mit dem

Edukt hohe Enantiomerenüberschüsse zu erreichen, was auch rechnerisch untersucht worden ist. Das heißt: Produkt und Katalysator sind identisch:

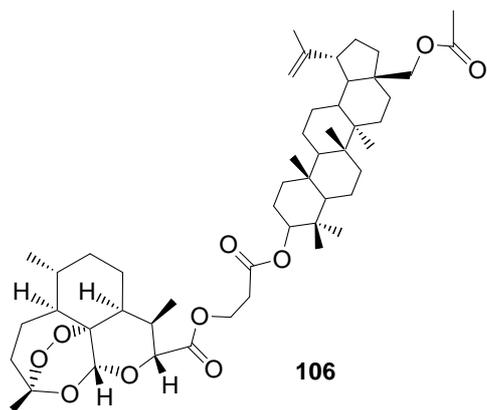


4) Ein bedeutsames Ziel in der organischen Chemie ist die Entwicklung neuer Typen pharmakologisch wirksamer Substanzen. Eine der neuesten Methoden, dieses Ziel zu erreichen, ist die Entwicklung von Hybriden, gebildet aus verschiedenen Naturstoffen (Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42,3996). Da dieser Ansatz ziemlich neu ist, sind nur einige wenige Beispiele in der Literatur bekannt, hauptsächlich für die Entwicklung von neuen Antitumor-Agenzien und Antibiotika.

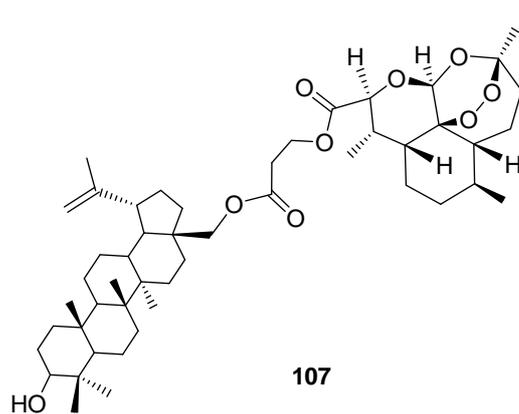
Die Therapie der Malaria ist eine der großen Herausforderungen der modernen Medizin. Ein möglicher und vielversprechender Ansatz, der von uns hier verfolgt wird, ist die Entwicklung von Hybridmolekülen auf Basis von bekannten Naturstoffanaloga *in Zusammenarbeit mit der Universität Heidelberg, Zentrum für Molekulare Biologie*.

Ein bekannter Wirkstoff, der bereits gegen Malaria angewandt wird, und ausserdem auch zytotoxische Aktivität in Krebszellen zeigt, ist Artesunat (semisynthetische Derivat des Artemisinin).

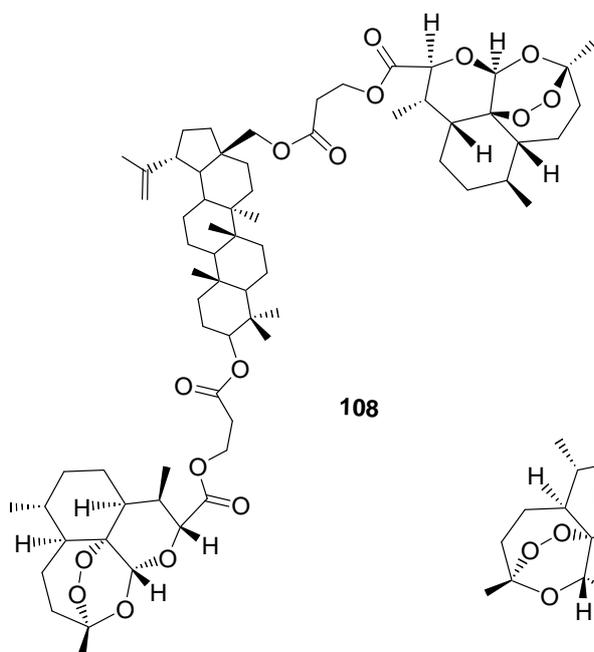
In den letzten Teil der Doktorarbeit wurde daher die Synthese von Artesunat- und Betulinhaltigen biologisch aktiven Hybridmolekülen durchgeführt. Aus sechs von uns hergestellten und hier gezeigten Artesunat-haltigen Hybridnaturstoffen hat sich Verbindung **114** als sehr aktiv gegen den Malariaerreger erwiesen.



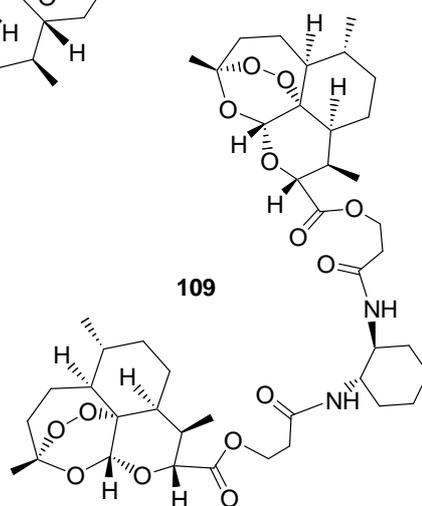
Weißer Feststoff, 55% Ausbeute
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.0^\circ$ ($c = 0.167$, CHCl_3).



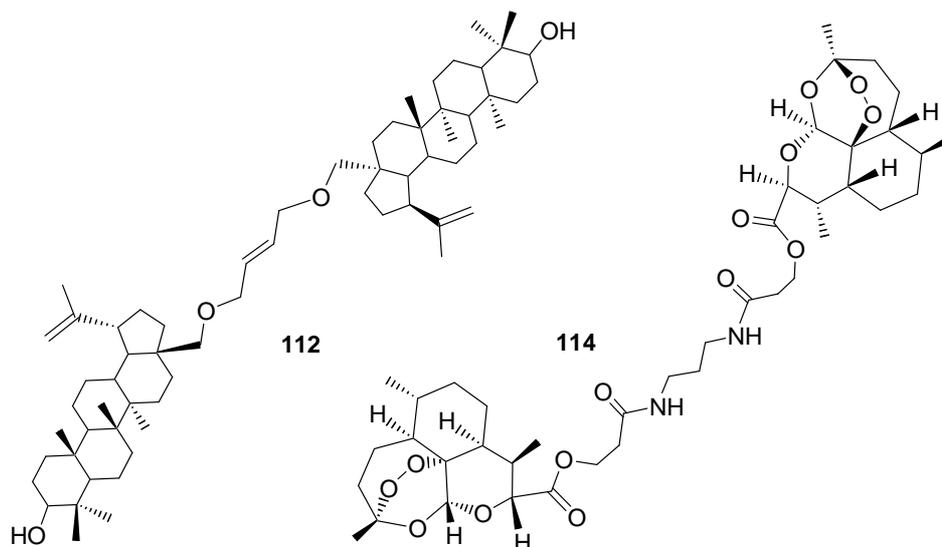
Weißer Feststoff, 54% Ausbeute
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.6^\circ$ ($c = 0.127$, CHCl_3).



Weißer Feststoff, 61% Ausbeute
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.3^\circ$ ($c = 0.109$, CHCl_3).



Weißer Feststoff, 54% Ausbeute
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.3^\circ$ ($c = 1.45$, CHCl_3).



Weißer Feststoff, 54% Ausbeute

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.0^{\circ}$ ($c = 0.1$, CHCl_3).

Weißer Feststoff, 10% Ausbeute

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.6^{\circ}$ ($c = 1.45$, CHCl_3)

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeine Methoden

Alle Umsetzungen wurden, soweit notwendig, in ausgeheizten Glas-Appareturen unter einem leichten Intergasüberdruck (Argon oder Stickstoff) durchgeführt. Die Substanzen wurden von der Firma *Merck*; *Aldrich*; *Acros* und *Fluka* bezogen, falls nötig, wurden diese unter Stickstoff gesetzt und bei 4 °C aufbewahrt. Die käuflichen Substanzen wurden, falls nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Für Reaktionen wurden meistens käuflichen Lösungsmitteln des Reinheitsgrades *p.a.* oder höher verwendet. Falls notwendig wurden diese vor ihrer Verwendung entsprechend den üblichen Methoden getrocknet.²⁰¹ *n*-Hexan und *i*-Propanol wurde in der Qualität für *HPLC* von der Firma *Fluka* oder *Acros* bezogen.

9.2 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte.

Drehwerte: Drehwerte wurden in einem Polarimeter Modell 241 der Firma *Perkin-Elmer* gemessen. Der spezifische Drehwert errechnet sich nach folgender Formel:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$$

Hierbei sind α der gemessene Drehwert bei 20°C und der Wellenlänge 589 nm (Natrium-D-Linie), c die Konzentration in [g/100 mL] und l die Küvettenlänge in [dm].

¹H-NMR-Spektrum: Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury-300 (300 MHz), Unity-300 (300 Hz) und Inova-600 (600 MHz) der Firma *Varian* und dem Modell Amx-300 (300 MHz) der Firma *Brucker* in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan (TMS, $\delta_{\text{TMS}} = 0.00$) oder das verwendete Lösungsmittel. Die Multiplizität der Signale erster Ordnung wurde durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), dd (Dublett von Dublett), dt (Dublett von Triplet) usw. Signale, die durch Überlagerung oder Anteile

höherer Ordnung nicht interpretierbar waren, wurden mit m (Multiplett) bezeichnet und breite Signale durch den Zusatz br. indiziert. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz [Hz] angegeben.

^{13}C -NMR-Spektrum: Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury-200 (50 Hz), VXR-200 (50 Hz), Unity-300 (75 MHz) und Inova-600 (150 MHz) der Firma Varian sowie dem Modell Amx-300 (75 MHz) der Firma *Brucker* aufgenommen. Die chemische Verschiebung sind in der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diente CDCl_3 ($\delta = 77.00$ ppm) bzw. das jeweilig verwendete deuterte Lösungsmittel.

Massenspektren: Die Massenspektren wurden mit den Modellen MAT 95 (EI-MS, EI-HRMS, DCI) der Firma *Finnigan* und Apex IV (ESI-HRMS) der Firma *Brucker Daltonik* aufgenommen. Als Ionisierungsmethoden kamen die Elektronenstoßionisation (EI, 70eV), die direkte chemische Ionisation mit NH_3 (DCI) und die Elektronensprayionisation (ESI) zum Einsatz. In Klammer sind die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) angegeben.

9.2.1 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden DC-Fertigfolien SIL G/UV₂₅₄ der Firma *Macherey-Nagel & Co. KG* mit einer Schichtdicke von 0.25 mm verwendet. Angegeben sind R_f -Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Als Abkürzungen für die verwendete Lösungsmittel dienen: EE (Essigsäureethylester), Hex.(*n*-Hexan). Neben der UV-Detektion dienten Ninhydrin-Lösung (500 mL Ethanol, 3.00 mL Essigsäure, 1.00 g Ninhydrin), KMnO_4 -Lösung (200 mL Wasser, 2.00 g KMnO_4 , 13.3 g K_2CO_3 , 3.30 mL 5% Äq. NaOH) oder Anisaldehyd-Schwefelsäure (0.5 mL Anisaldehyd in 50 mL Eisessig und 1 mL Konz. Schwefel) mit anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön als Färbmethoden. Auch eine 10%ige Molybdato-phosphorsäure-Lösung in Methanol und eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 mL konz. Schwefelsäure, 10 mL Eisessig und 85 mL Methanol) wurden als Anfärbereagenzien verwendet.

Präparative Dünnschichtchromatographie (PDC): Für die Herstellung der mit Kieselgel beschichtete Glasplatte wurde die Fertigmischung P/UV₂₅₄ der Firma *Macherey-Nagel & Co. KG* verwendet. Für 10 Platten (20x20 cm, 1-2 mm Schichtdicke) wurden 200 g Kieselgelmischung mit 460 mL demineralisiertem Wasser aufgeschlemmt. Das Gemisch wurde gleich-

mäßig auf die Glasplatten verteilt, 1 Tag bei Raumtemperatur und 4 h bei 120⁰C getrocknet. In Abhängigkeit vom Trennproblem wurden bis 200 mg Substanz auf einer Platte aufgetragen.

Säulenchromatographie (SC): Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm oder Korngröße 0.063-0.200 mm) der Firma *Macherey-Nagel & Co. KG* durchgeführt.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Für analytische Trennungen wurde eine HPLC-Anlage der Firma *Knauer* (bestehend aus einem AS-2055 Plus Sampler, einer LG-1580-04 Mischkammer, einer PU-2080 Plus Pumpe und einem MD-2010 Plus Multiwellenst Detector) in Kombination mit einer Säule des Typs Daicel Chiralpak AS (AD) verwendet. Angegeben sind die Retentionszeiten R_t in min. Als Laufmittel wurden Isopropanol und *n*-Hexan in HPLC-Qualität verwendet.

9.3 Darstellung der Peptide für Aldol-Reaktion

Alle mit *Z*-, bzw Boc-Gruppe geschützten Peptide wurde durch klassische Methoden⁷⁷ dargestellt. Für die Entfernung der Schutzgruppe wurden folgende Methoden genommen.

Methode A: Zu einer gerührten Lösung von *Z*-dipeptid (514 mg, 1.15 mmol) in trockenem MeOH wurde Pd/C (51.4 mg) zugegeben. Diese Suspension wurde dann unter Wasserstoffatmosphäre bis 20 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mittels DC-Kontrolle verfolgt (MeOH: EE = 1:1, mögliche Anfärbungsmitteln: Nihydrin-, KMnO₄-, Vanillin-, Molybdato-phosphorsäure-Lösung)

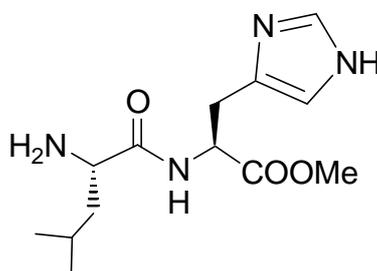
Anschliessend wurde Pd/C durch Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach einer Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (MeOH:EE = 1:1) wurde die jeweilige Titelverbindung als weisser Feststoff erhalten (bis zu 98% Ausbeute).

Methode B: Dowex wurde zu einer gerührter Lösung von (H-Leu-His-OMe)HCl-Salz (100 mg) in Wasser (5.00 mL) portionsweise bis zu einem pH von 7 zugegeben. Das Wasser wurde im Vakuum entfernt. Nach dem Trockenen wurde die Zielverbindung (bis zu 70% von Ausbeute) als weisser Feststoff erhalten.

Methode C: Unter Stickstoff wurde TFA (4-10 Tropfen) zu einer Lösung von H-Leu(Boc)-His-OMe (50 mg) in trockenem CH₂Cl₂ (2 mL) bei 0⁰C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde dann bei RT unter DC-Kontrolle (Anfärbemittel: Anisaldehyd, KMnO₄) bis 1.5 h gerührt.

Anschliessend wurde ungebrauchte THA entfernt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, und das Produkt mit kaltem Ether ausgefällt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und mehrmals mit kaltem Ether gewaschen. Nach weiterem Trocknen wurde die Titelverbindung (bis zu 70% Ausbeute) als weisser Feststoff erhalten.

9.3.1 H-Leu-His-OMe (**19**)



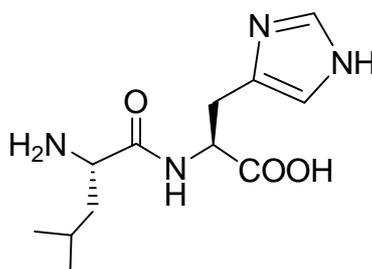
Verbindung **19** wurde nach **Methode C** aus H-Leu(Boc)-His-OMe mit 70% Ausbeute, und nach **Methode A** aus H-Leu(Z)-His-OMe in 95%iger Ausbeute synthetisiert.

$R_f = 0.35$ (MeOH: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H, 2CH_3), 0.91-1.11 (m, 2 H), 1.21-1.41 (m, 1 H), 2.50 (br. s 2H, NH_2), 2.80-3.20 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H, $-\text{COOCH}_3$), 4.10-3.50 (m, 1 H), 4.0-4.4 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.80 (s, 1H), 9.01 (br. s, 1 H, NH), 11.8 (br. s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO): $\delta = 21.60, 22.41, 43.92, 56.1, 31.21, 50.4, 56.80, 123.0, 134.8, 135.9, 174.7, 172.0$.

MS (ESI): m/z (%) = 283.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 564.9 (25) $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 587.0 (35) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$

9.3.2 H-Leu-His-OH (**18**)

Nach der **Methode A** für Verbindung **18** wurde H-Leu(Z)-His-OH (50.0 mg, 0.120 mmol) als Edukt eingesetzt und Produkt (32.3 mg, 0.12 mmol, 97%) als weisser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.35$ (MeOH: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 1.01$ (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H, 2CH_3), 1.21-1.42 (br, s, 2 H), 1.60-1.80 (m, 1 H), 2.00 (br.s, 2 H, NH_2), 2.81-3.02 (m, 2 H), 3.1-3.5 (m, 1 H), 4.01-4.44 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.6 (s, 1 H), 7.91 (br.s, 1H, NH), 8.22 (br. s, 1 H, NH), 11.81 (br. s, 1 H, COOH).

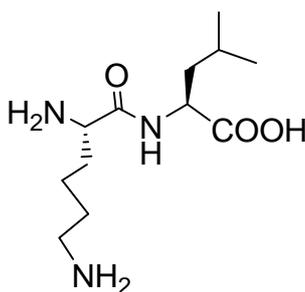
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO): $\delta = 21.60, 22.41, 43.92, 56.1, 31.21, 50.4, 56.80, 123.0, 134.8, 135.9, 174.7, 172.0$.

MS (ESI): m/z (%) = 269.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (268.3124)

ber.: 269.16082 $[\text{M}+\text{H}]^+$

gef.: 269.16085 (ESI-HRMS)

9.3.3 H-Lys-Leu-OH (**30**)

Das Produkt wurde erst nach **Methode C** dargestellt, 100 mg H-Lys(Boc)-Leu-OH wurden eingesetzt und 57.6 mg (80%) H-Lys-Leu-OH wurden erhalten.

Als zweite Darstellungsmethoden der Verbindung **30** wurde **Methode A** angewendet (100 mg) H-Lys(Z)-Leu-OH wurden eingesetzt und die Zielverbindung (63.9 mg, 0.25 mmol, 97%) als weissen Feststoff erhalten.

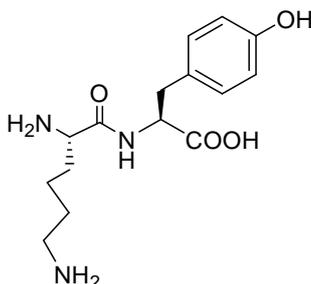
$R_f = 0.33$ (MeOH: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.95$ (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H 2- CH_3), 1.40-1.65 (m, 9 H,), 2.80 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 3.35-3.56 (m, 1 H), 4.28 (dd, $J = 3.0, 5.8$ Hz 1 H), 8.00 (br. s, 1 H, NH), 11.0 (br. s, 1 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD): $\delta = 20.71, 22.90, 22.52, 32.10, 34.31, 40.31, 42.12, 52.32, 54.52, 171.1, 174.9$.

$[\alpha]_D^{20} = -8.1$ (c = 0.32, MeOH)

9.3.4 H-Lys-Tyr-OH (**29**)



Amberlyst A-26 (OH) (ion exchange resin 0.35mm) (5 mg) wurde zuerst in eine Säule gefüllt. Eine Lösung von (H-Lys-Tyr-OH)Ac (80.0 mg) in Wasser (20.0 mL) wurde langsam durch die Säule gespült. Anschliessend wurde mehrmals mit Wasser nachgespült. Das Wasser wurde im Vakuum entfernt, und das Produkt erhalten (55.6 mg, 1.80 mmol, 70%). Als zweiter Versuch wurde das Peptid-Salz zuerst in Wasser gelöst und Amberlyst portionsweise unter Rühren zugegeben, bis ein pH von 8 gemessen wurde. Amberlyst wurde abfiltriert. Nach der Entfernung von Wasser und Trocknen erhielt man ähnliche Ergebnisse wie beim vorherigen Experiment.

$R_f = 0.35$ (MeOH: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): $\delta = 1.20$ -1.28 (m, 2 H), 1.58-1.72 (m, 4 H), 2.00 (br. s, 2 H, NH_2) 2.50 (br. s, 2 H, NH_2), 2.82 (d, $J = 4.5, 2$ H), 2.65-3.01 (m, 2 H), 3.20 (dd, $J = 6.3, 12.3$ Hz, 1

H), 3.44 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 5.0 (s, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 11.0 (br. s, 1 H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, D_2O): $\delta = 21.60, 33.72, 34.53, 36.72, 42.31, 58.90, 59.72, 115.6, 129.3, 132.8, 174.7, 177.0$.

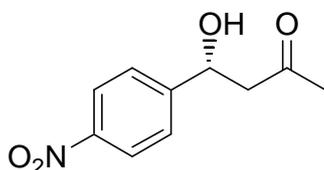
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38.1$ ($c = 0.25$, MeOH)

9.4 Allgemeine Methoden der Durchführung der Aldol-Reaktion

Zu einer Mischung von trockenem DMSO (4.00 mL) und Aceton (1.00 mL) wurde das Dipeptide als Katalysator (30 Mol-%, *Additive: 10 Mol-%*) zugegeben und für 20 Minuten bei RT gerührt. Man gab dann die entsprechenden Aldehyde (0.500 mol) zu. Die Reaktionsmischung wurde 4 h-12 Tagen unter Stickstoffatmosphäre bei RT gerührt.

Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter NH_4Cl -Lösung neutralisiert, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten Extrakte über MgSO_4 getrocknet. Die Rohprodukte wurden mittels Dünneschichtchromatographie (Hexan:Ethylacetat 1:1) gereinigt. Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min) bestimmt, und mit Literatur-Daten verglichen.

9.4.1 (4*R*)-4-(4-Nitrophenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (**3**)

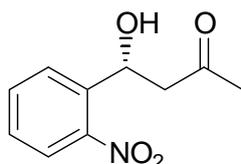


$R_f = 0.45$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.21$ (s, 3 H, CH_3), 2.82-2.84 (m, 2 H), 3.55 (br. s, 1 H, OH), 5.25-5.26 (m, 1 H), 7.50-7.53 (m, 2 H, Ph-H), 8.18-8.21 (m, 2 H, Ph-H).

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1 mL /min); $\lambda = 254\text{nm}$: t_R (major) = 18.84 min, t_R (minor) = 26.58 min. $\lambda = 210\text{ nm}$: t_R (major) = 18.67 min, t_R (minor) = 26.40 min.

9.4.2 (4*R*)-4-(2-Nitrophenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (**11**)

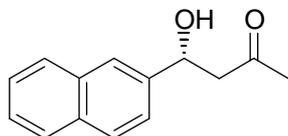


$R_f = 0.45$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.21$ (s, 3 H, CH_3), 2.65-2.75 (m, 1 H), 3.07-3.14 (m, 1 H), 3.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 5.60-5.65 (m, 1 H), 7.41-7.44 (m, 1 H, Ph-*H*), 7.64 (m, 1 H, Ph-*H*), 7.85-7.95 (m, 2 H, Ph-*H*).

HPLC (Daicel Chiralpak AS -Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min); $\lambda = 210\text{ nm}$: t_R (major) = 14.85 min, t_R (minor) = 11.46 min. $\lambda = 254\text{nm}$: t_R (major) = 15.01 min, t_R (minor) = 11.61 min.

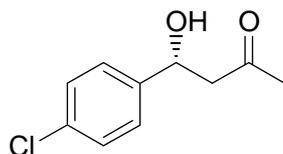
9.4.3 (4*R*)-4-(2-Naphtyl) 4-hydroxyl-2-butanon (**15**)



$R_f = 0.35$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.20$ (s, 3 H, CH_3), 2.91-2.95 (m, 2 H), 5.29-5.34 (m, 1 H), 7.43-7.48 (m, 3 H, Naphtyl-*H*), 7.80-7.83 (m, 4 H, Naphtyl-*H*).

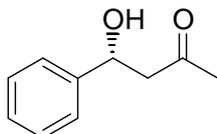
HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*- Propanol 90:10 flow rate 1 mL/min, $\lambda = 254\text{ nm}$): t_R (major) = 21.95 min, t_R (minor) = 24.08 min; $\lambda = 210\text{ nm}$: t_R (major) = 21.84 min, t_R (minor) = 23.98 min.

9.4.4 (4*R*)-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (**13**)

$R_f = 0.45$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 2.11$ (s, 3 H, CH_3), 2.68-2.72 (m, 2 H), 5.00-5.11 (m, 1 H), 5.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, OH), 7.37 (m, 4 H, Ph-H).

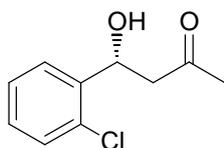
HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1 mL/min); $\lambda = 210$ nm: t_R (major) = 8.82 min, t_R (minor) = 10.86 min.

9.4.5 (4*R*)-4-(Phenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (**16**)

$R_f = 0.35$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.18$ (s, 3 H, CH_3), 2.82-2.87 (m, 2 H), 5.19-5.21 (m, 1 H), 5.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, OH), 7.24-7.34 (m, 5 H, Ph-H).

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 90:10, flow rate 1mL/min); $\lambda = 254$ nm: t_R (major) = 16.64 min, t_R (minor) = 20.76 min; $\lambda = 210$ nm: t_R (major) = 16.51 min, t_R (minor) = 20.66 min.

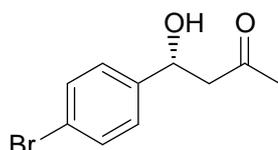
9.4.6 (4*R*)-4-(2-Chlorophenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (**12**)

$R_f = 0.45$ (Hexan: EE = 1:1)

¹H- NMR (300 MHz, DMSO): δ = 2.16 (s, 3 H, CH₃), 2.62-2.65 (m, 2 H), 5.33-5.35 (m, 1 H), 5.52 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, OH), 7.27-7.40 (m, 3 H), 7.59-7.62 (m, 1 H).

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 80:20, flow rate 1 mL/min); λ = 210 nm: t_R (major) = 7.78 min, t_R (minor) = 9.41 min.

9.4.7 (4*R*)-(4-Bromphenyl)-4-hydroxyl-2-butanon (**14**)



R_f = 0.45 (Hexan: EE = 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.19 (s, 3 H, CH₃), 2.80-2.82 (m, 2 H), 5.08-5.12 (m, 1 H), 7.42 (m, 4 H).

HPLC (Daicel Chiralpak AS -Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1 mL/min) λ = 210 nm: t_R (major) = 9.43min, t_R (minor) = 11.67 min.

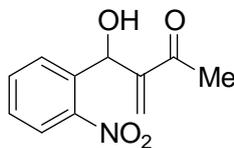
9.5 2-[Hydroxy-(2-nitro-phenyl)-methyl]-acryl säure methyl ester (**67**)

Allgemeine Methoden der Baylis-Hillman Reaktion:

Zu einer Mischung von Dipeptide (30 Mol-%, *Additive 10-20 Mol-%*) trockenem DMSO (1 mMol Aldehyde auf 2 mL DMSO) wurde Vinylketon (10 Äq) bei RT zugetropft. Nach einen halben Stunde Rühren wurde der Aldehyde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann bei RT 6h-5 Tagen gerührt.

Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter NH₄Cl-Lösung neutralisiert, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Die Rohprodukte wurden mittels Präparativ-Dünneschichtchromatographie (Hexan:Ethylacetat 1:1) gereinigt. Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch ein Daicel Chiralpak AS-Säule *n*-Hexan:*i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min) bestimmt und mit Literatur-Daten verglichen.

9.5.1 3-(Hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)but-3-en-2-on

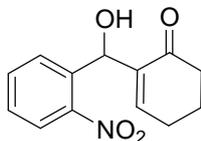


$R_f = 0.45$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.35$ (s, 3 H, CH_3), 3.5 (br. s 1H, OH), 5.68 (s, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 7.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H, Ph- H), 7.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H, Ph- H), 7.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H, Ph- H), 7.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H, Ph- H).

HPLC (Daicel Chiralpak AS -Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1 mL/min) $\lambda = 210$ nm: t_R (major) = 9.43 min, t_R (minor) = 11.67 min.

9.5.2 2-(Hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)cyclohex-2-enon



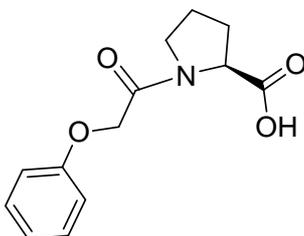
$R_f = 0.35$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (m, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 2.94 (m, 4 H), 5.18 (s, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 7.45 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H, Ph- H), 8.12 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H, Vinyl- H).

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1 mL/min) $\lambda = 210$ nm: t_R (major) = 11.21 min, t_R (minor) = 13.67 min.

9.6 Synthese der Thioharnstoffhaltigen Katalysatoren

9.6.1 (S)-1-(2-Phenoxyacetyl)pyrrolidin-2-carbonsäure

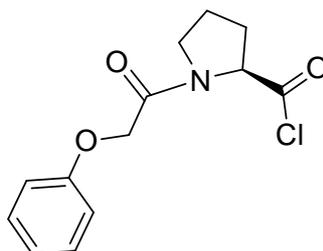


Zu einer Lösung von (*S*)-Prolin (5.75 g, 0.05 mol), Natriumhydrogencarbonat (10.1 g) in Wasser (150 mL) wurde eine Lösung von Benzyloxycarbonylchlorid (11.8 g) in Toluol (23 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Dann wurde Natriumhydrogencarbonat (5.04 g) und Benzyloxycarbonylchlorid (11.8 g, 45% in Toluol) noch ein weiteres Mal hinzugegeben und die Mischung 1.5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit Ether (2 x 30 mL) gewaschen, und die wässrige Phase wurde anschließend mit 6 M HCl bis ein pH von 2-3 erreicht wurde. Die Mischung wurde dann mit Ethylacetat (4 x 100 mL) extrahiert und die organische Phase mit Wasser (30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt (*S*)-N-(benzyl-carbonyl) Prolin (12.0 g, 4.82 mmol, 96%) als Titelverbindung erhalten.

$R_f = 0.5$ (Hex.:EE = 1:4)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ -2.26 (m, 4 H), 3.43-3.61 (m, 2 H), 4.34-4.43 (m, 1 H), 5.11-5.21(m, 2 H), 7.24-7.34 (m, 5 H, Ph-*H*), 9.2 (br, s, 1 H, COOH).

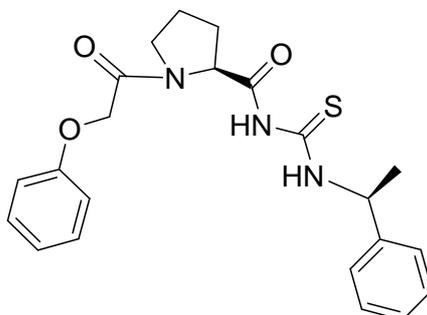
$[\alpha]_D^{20} = -78.0^\circ$ (c = 0.40, CHCl₃).

9.6.2 1-(2-Phenoxy-acetyl)-pyrrolidine-2-carbonylchlorid (**53**)

Zu einer Lösung von (S)-1-(2-phenoxyacetyl)pyrrolidine-2-carbonsäure (1.76 g, 1 Äq, 7.07 mmol) in trockenem Toluol (20 mL) fügt man tropfenweise im Überschuss Thionylchlorid (1.00 mL, 1.64 g, 2 Äq) bei Raumtemperatur hinzu. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 2 h bei 80°C unter N₂-Atmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und 1-(2-Phenoxy-acetyl)-pyrrolidine-2-carbonylchlorid als hellgelbes Öl erhalten. Im ¹H-NMR wurde eine Reinheit von über 96% (1.85 g, 0.69 Mol) gefunden und diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung für weitere Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.60$ (Hex.: EE = 1:1)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1.88-2.26$ (m, 4 H), 3.43-3.61 (m, 2H), 4.34-4.43 (m, 1H), 5.11-5.21 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 5H, Ph-H).

9.6.3 1-[1-(2-Phenoxy-acetyl)-pyrrolidine-2-carbonyl]-3-(1-phenyl-ethyl)-thioharnstoff (**55**)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 1-(2-Phenoxy-acetyl)-pyrrolidine-2-carbonylchlorid (1.89 g, 7.07 mmol, 1Äq) in trockenem Aceton (1 mL) tropfenweise zu einer Lösung von Ammoniumthiocyanat (548 mg, 7.07 mmol, 1 Äq) in trockenem Aceton (3

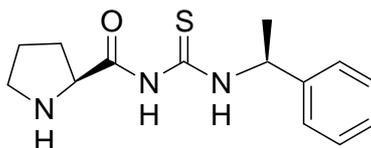
mL) bei 60°C zugetropft. Die Mischung wurde weitere 50 min gerührt. Danach wurde eine Lösung von (*S*)- α -Methylbenzylamine (856 mg, 7.07 mmol, 901 mL, 1 Äq) in Aceton (1.5 mL) tropfenweise hinzugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung für 2 h bei 65°C gerührt wurde, schüttete man es ins Wasser (15 mL) und extrahierte mit Methylenchlorid (3x15 mL). Die kombinierten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hex:EE = 1:1) an Kieselgel gereinigt. Titelverbindung (886 mg, 3.20 mmol, 30%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.55$ (Hex.: EE = 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): $\delta = 1.50-1.53$ (d, $J = 6$ Hz, 3 H), 1.53-1.91 (m, 3 H), 2.21-2.31 (m, 1 H), 3.28-3.45 (m, 2 H), 4.5 (m, 1 H), 4.94-5.07 (m, 2 H), 5.45-5.48 (m, 1 H), 7.10-7.31 (m, 3 H), 7.32-7.37 (m, 7 H), 10.89 (br. s. 1 H), 11.42 (br. s. 1 H).

C₂₂H₂₅N₃O₃S ber. 278.13216 [M+H]⁺
 gef. 278.13218 [ESI-HRMS]

9.6.4 1-(1-Phenyl-ethyl)-3-(pyrrolidin-2-carbonyl)-thioharnstoff (**46**)



Unter Stickstoff wurde HBr/HOAc (200 mL, 33% HBr-HOAc) bei 0°C zu einer Lösung von Verbindung **55** (100 mg, 0.200 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) getropft. Nachdem die Mischung bei 0°C 30 min gerührt wurde, wurde sie weiter bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt. Zu der Reaktionsmischung gab man anschließend trockenen Ether (2 mL). Das Rohprodukt wurde als weißer Niederschlag erhalten. Dieser Niederschlag wurde mit Ether mehrmals gewaschen und dann in Wasser (1 mL) gelöst. Danach wurde die Lösung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung behandelt bis sich ein pH 8-9 eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan: Ethylacetat = 1:1)

gereinigt. Die Titelverbindung wurde als dunkelgelber Feststoff (45.0 mg, 0.12 mmol, 67%) erhalten.

$R_f = 0.65$ (Hex. : EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 1.52$ (d, $J = 6$ Hz 3 H, CH_3), 1.60-1.66 (m, 2 H), 1.75-1.76 (m, 1 H), 1.99-2.02 (m, 1 H), 2.74-2.79 (m, 1 H), 2.87-2.92 (m, 1 H), 3.74-3.79 (m, 1 H), 5.44-5.55 (m, 1 H), 7.29-7.38 (m, 5 H, Ph-H), 10.82 (br, s, 1 H, NH).

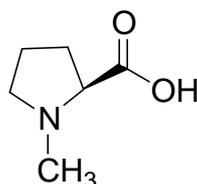
MS (ESI): m/z (%) = 278.0 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ ber. 278.13216 $[\text{M}+\text{H}]^+$

gef. 278.13218 (ESI-HRMS)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.5^\circ$ (c, 0.33, CHCl_3).

9.6.5 1-Methyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (**59**)



Zu einer Lösung von L-Prolin (1.0 g, 8.6 mmol) in destilliertem MeOH wurde wässriges Formaldehyd (0.70 mL, 9.52 mmol) zugegeben. Es wurde Pd/C-Katalysator 250 mg zugegeben. Nach einigen Minuten. unten Rühren wurde die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert, und der Rückstand mehrere Mal mit MeOH gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt bildet sich in Ethanol:Benzol (1:1, 50 mL) als Niederschlag. Das reine Produkt wurde aus Methanol und Ether umkristallisiert. Das reine Produkt (899 mg, 6.95 mmol, 80%) wurde als feine Nadeln erhalten.

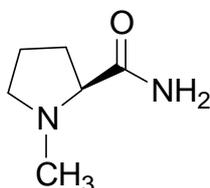
$R_f = 0.35$ (MeOH: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): $\delta = 1.99$ -1.79 (m, 3H), 2.29-2.34 (m, 1H), 2.73 (s, 3H, CH_3), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 2H), 5.45-5.55 (m, 1H), 11.0 (br. s, 1 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.37, 28.34, 40.23, 55.83, 70.18, 173.06$.

MS (ESI) m/z (%) = 130.07(100) $[M+H]^+$.

9.6.6 1-Methyl-pyrrolidine-2-carbonsäuramid (**60**)



Unter Stickstoff wurde Pyridin (1.92 mL) and Boc_2O (11.5 g, 149 mmol) zu einer Lösung von 1-Methyl-pyrrolidine-2-carbonsäure (**59**) (5.00 g, 38.4 mmol) in Dioxan (50 mL) gegeben. Nach ein halben Stunde Rühren wurde Ammoniumhydrogencarbonat (3.84 g, 48.4 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann noch bei Raumtemperatur 2 h gerührt.

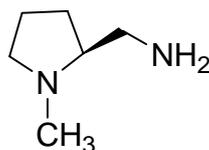
Anschliessend gab man zu dieser Mischung 50 mL Ethylacetat und 20 mL Wasser. Die wässrige Phase wurde mehrere Male mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2% HCl (10 mL), Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das reine Produkt (3.45 g, 2.70 mmol, 70%) wurde aus Aceton umkristallisiert.

$R_f = 0.35$ (MeOH: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 1.63\text{-}1.75$ (m, 3H), 2.0-2.08 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 4H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.73 (s, 3H, CH_3), 2.97-3.03 (m, 1H), 6.95 (br, s 2H, NH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO): $\delta = 23.15, 30.05, 40.99, 55.95, 68.85, 175.4$.

MS (ESI): m/z (%) = 151.0 (75) $[M+ \text{Na}^+]$, 278.9 (48) $[2M+ \text{Na}^+]$.

9.6.7 ((S)-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-methylamin (**61**))

Unter Stickstoff wurde eine Suspension von LiAlH_4 (489 mg, 12.8 mmol) in THF (20 mL) zu (8.00 mL Ether) hinzugefügt. 1-Methyl-pyrrolidine-2-carbonsäureamid (**60**) (548 mg, 4.29 mmol) in THF (23.0 mL) wurde tropfenweise innerhalb von 30 Minuten dazu gegeben. Diese Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 h, anschließend bei reflux über Nacht unter Argon gerührt. Die erhaltene gelbe Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Gemisch vorsichtig durch Zugabe von gesättigter Na_2SO_4 -Lösung (1 mL) hydrolysiert. Anorganische Salze wurden durch Filtration entfernt und mit Et_2O nachgespült. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2% HCl (1 mL), Wasser (3 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Durch Säulenchromatographie an RP-Gel erhielt man die Titelverbindung (250 mg, 2.19 mmol, 51%) als farblose Flüssigkeit.

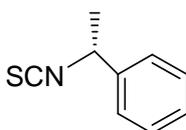
$R_f = 0.3$ (EE: MeOH = 1:1, Anfärbungsmittel: KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57\text{-}1.82$ (m, 4H), $1.93\text{-}2.22$ (m, 2H), 2.32 (s 3H, CH_3), $2.62\text{-}3.0$ (m, 2H), $3.00\text{-}3.06$ (m, 1H), 4.80 (br., 2H, NH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO): $\delta = 23.15, 30.05, 36.99, 45.80, 51.55, 68.85$.

EI (MS): m/z (%) = 84.1 (100), $[\text{M}-\text{CH}_2\text{NH}_2]$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66.1^\circ$ (c, 0.366, MeOH).

9.6.8 (1-Isothiocyanato-ethyl)-benzol (**57**)

Unter Stickstoff wurde DCC (8.10 g, 39.2 mmol, 1 Äq) zu einer Lösung von (*R*)-1-Phenyl-ethylamin (5 mL, 39.2 mmol, 1 Äq) in Trocknem Ether (50 mL) bei -20°C zugegeben. Nach

einigen Minuten Rühren wurde eine Suspension entstehen und es wurde CS₂ (15 mL) in Ether (5 mL) tropfenweise bei gleicher Temperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann langsam bis Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert. Dieser Niederschlag wurde mehrere Male mit Ether gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hex: EE = 95:5) gereinigt. Das Produkt (6.38 g, 3.91 mmol, 99.8%) wurde als farbloses Öl erhalten.

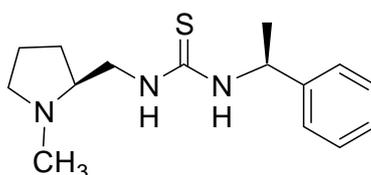
$R_f = 0.65$ (100% Hexan)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): $\delta = 1.60$ (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃), 5.21 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO): $\delta = 24.15, 56.38, 125.59, 128.17, 128.85, 140.18$.

$[\alpha]_D^{20} = -16.4^\circ$ (c, 2.9, CHCl₃).

9.6.9 1-(1-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-3-(1-phenyl-ethyl)-thioharnstoff (**49**)



Unter Stickstoff wurde eine Lösung von (1-Isothiocyanato-ethyl)-benzol (**57**) (258 mg, 1.58 mmol, 1 Äq) in trockener Toluol (6 mL) zu einer Lösung von ((S)-1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-methylamin (**61**) (180 mg, 1.58 mmol, 1 Äq) in trockenem Toluol (6 mL) bei Raumtemperatur tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur unter Argon 4 h gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung (393 mg, 90%) wurde als weisser Feststoff erhalten.

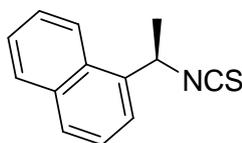
$R_f = 0.33$ (EE: EtOH = 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): $\delta = 1.37\text{-}1.39$ (d, $J = 6$ Hz, 3 H, CH_3), 1.43-1.75 (m, 1 H), 2.14-2.20 (m, 1 H), 2.41-2.51 (m, 2 H), 3.19-3.26 (m, 2 H), 3.41-3.48 (m, 2 H), 5.38 (q, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.97-7.35 (m, 5H, Ph-*H*).

ESI (MS) m/z (%) = 278.1(100), $[\text{M} + \text{H}^+]$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.5^\circ$ (c, 0.337, CHCl_3).

9.6.10 (R)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalen (**77**)



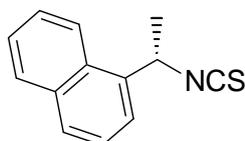
Zu einer Lösung von (R)-1-(1-naphthyl)ethylamine (1.00 g, 5.80 mmol, 1 Äq) in trockenem Ether (5 mL) gab man bei -10°C DCC (1.20 g, 5.80 mmol, 1 Äq) hinzu. Nachdem DCC völlig gelöst war, wurde CS_2 (2.23 mL) innerhalb von 30 Minuten. zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 3 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend wurde für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde in Ether aufgenommen und der Niederschlag wurde noch mal abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatografie an SiO_2 (EE:Hexane 1:9) gereinigt und Verbindung **77** (1.18 g, 5.53 mmol, 95%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.7$ (Hexan 100%)

¹H-NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 1.77$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3), 6.05 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 7.54-7.67 (m, 4 H, Ph-*H*), 7.93-8.01 (m, 2 H, Ph-*H*), 8.10 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, Ph-*H*) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 33.3, 28.7, 28.3, 73.8, 74.6, 76.4, 73.5, 72.9, 72.7, 69.7, 64.2, 82.6$ ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -127.2^\circ$ (c, 0.235, Aceton).

9.6.11 (S)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalene (**77a**)

Die Durchführung der Darstellung der Verbindung **77a** ist gleich für Verbindung **77**.

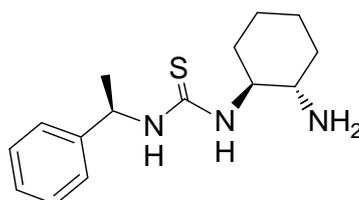
$R_f = 0.7$ (Hexan 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.77$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3), 6.05 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 7.54-7.67 (m, 4 H, Naphtyl-*H*), 7.93-8.01 (m, 2 H, Naphtyl-*H*), 8.10 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, Naphtyl-*H*) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 33.3, 28.7, 28.3, 73.8, 74.6, 76.4, 73.5, 72.9, 72.7, 69.7, 64.2, 82.6$ ppm.

EI (MS) (70 eV): m/z (%) = 213.1 (18) $[\text{M}^+]$, 155.2 (100)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +126.0^\circ$ ($c = 0.592$, Aceton).

9.6.12 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-phenyl-ethyl)-thioharnstoff (**64**)

Unter Stickstoff wurde eine Lösung von 1-Isothiocyanato-ethyl)-benzol (**57**) (1.84 g, 0.01 mol, 1 Äq) in trockenem CH_2Cl_2 (5 mL) zu einer Lösung von kommerzieller (*S, S*)-1,2-Diamino-cyclohexan (1.40 g, 0.01 mol, 1 Äq) in trockenem CH_2Cl_2 (5 mL) innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde dann unter Stickstoff 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EE:EtOH = 1:1) gereinigt. Das Produkt (2.07 g, 7.26 mmol, 61%) wurde als weisser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.3$ (EE: EtOH = 1:1).

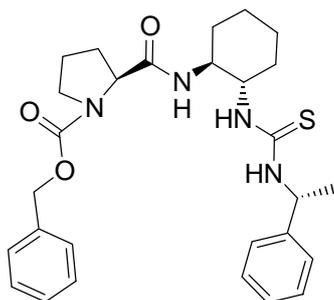
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 1.04\text{-}1.27$ (m, 4 H), $1.39\text{-}1.41$ (d, $J = 6$, 3 H, CH_3), $1.58\text{-}1.66$ (m, 2 H), $1.75\text{-}1.82$ (m, 1 H), $1.94\text{-}1.99$ (m, 1 H), $3.68\text{-}3.72$ (m, 1 H), $5.42\text{-}5.45$ (q, $J = 6$, 1 H), $7.19\text{-}7.35$ (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO): $\delta = 22.3, 24.3, 24.4, 31.3, 34.5, 52.2, 54.2, 59.5, 125.9, 126.0, 126.5, 128.1, 144.4, 181.6$.

ESI (MS): m/z (%) = 278.2 (26) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 300.1 (48) $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 555.0 (100) $[2\text{M}+\text{H}^+]$, 577.0 (96) $[2\text{M}+\text{Na}^+]$.

$[\alpha]_D^{20} = -92.5$ (c, 1.1, CHCl_3).

9.6.13 2-{2-[3-(1-Phenyl-ethyl)-thioureido]-cyclohexylcarbamoyl}-pyrrolidine-1-carbonsäure benzyl ester (**75**)



Zu einer Lösung von (*S*)-1-(2-phenoxyacetyl) pyrrolidine-2-carbonsäure (0.70 g, 2.8 mmol, 1.3 Äq) in trockenem CH_2Cl_2 (2 mL) wurde eine Lösung von DMAP (52.9 mg, 0.43 mmol, 0.2 Äq) und DCC (715 mg, 3.46 mmol, 1.6 Äq) in einer Mischung von CH_2Cl_2 und DMF (2:1, 9 mL) zutropft. Nach 40 Minuten. Rühren wurde die Verbindung 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-phenyl-ethyl)-thiourea (600 mg, 2.16 mmol, 1 Äq) portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde der gebildet Niederschlag abfiltriert und mit CH_2Cl_2 mehr Male gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit gesättigter NH_4Cl (5 mL) Lösung, Wasser (5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Durch eine Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Gradientem (Hex : EE =1:1-1:2-1:3-1:4) wurde die Titelverbindung (795 mg, 1.57 mmol, 72%) als weisser Feststoff erhalten.

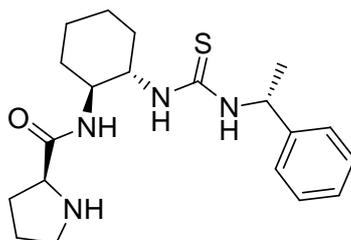
$R_f = 0.5$ (Hex.:EE = 1:4)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.05\text{-}1.31$ (m, 6 H), 1.37 (d, $J = 6$ Hz, 3 H, CH_3), 1.50-1.76 (m, 7 H), 1.89-1.99 (m, 1 H), 3.27-3.34 (m, 1 H), 3.52-3.55 (m, 1 H), 4.00-4.11 (m, 1 H), 4.89-5.05 (m, 2 H), 5.38-5.42 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 7.12-7.54 (m, 10 H, Ph-*H*), 7.83-7.98 (m, 3 H, Ph-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 153.7, 153.8, 137.1, 136.9, 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 126.9, 126.7, 126.1, 65.7, 65.6, 59.6, 59.1, 51.4, 47.1, 46.4, 31.2, 30.2, 24.4, 23.6, 22.9, 22.5$.

ESI(MS): m/z (%) = 531 (100) $[\text{M}^+ + \text{Na}^+]$.

9.6.14 Pyrrolidine-2-carbonsäure{2-[3-(1-phenyl-ethyl)-thioureido]-cyclohexyl}amid (**72**)



Zu einer Mischung aus HBr/HOAc (870 μL , 33% HBr-HOAc) wurde eine Lösung von Verbindung **75** (400 mg, 0.78 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (1 mL) bei 0°C tropfenweise hinzugefügt. Nachdem die Mischung bei 0°C 30 Minuten lang gerührt wurde, wurde sie weitere 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde trockener Ether (8 mL) hinzugegeben, und der entstandene weisse nichtkristallisierte Feststoff mit Ether (3 x 3mL) mehrmals gewaschen. Anschliessend wurde der Niederschlag in bidest. Wasser (1 mL) gelöst and mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung auf pH 8-9 gebracht. Die Mischung wurde mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach weiterer Reinigung mittels Säulenchromatographie (Hex:EE = 1:1) an Kieselgel wurde die Titelverbindung (45.0 mg, 0.01 mmol, 67%) als dunkelgelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.55$ (Hex:EHE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 1.13\text{-}1.24$ (m, 5 H), 1.37 (d, $J = 6$ Hz, 3 H, CH_3), 1.48-1.52 (m, 2 H), 1.56-1.62 (m, 2 H), 1.77-1.79 (m, 2 H), 1.81-1.99 (m, 1 H), 2.51-2.73 (m, 2 H), 3.16-

3.30 (m, 3 H), 3.48-3.54 (m, 1 H), 4.10-4.12 (m, 1 H), 5.35-5.37 (q, $J = 6$ Hz, 1 H), 7.16-7.42 (m, 5 H, Ph-*H*), 7.78-7.90 (m, 1 H, Ph-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO): $\delta = 153.7, 153.8, 137.1, 136.9, 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 126.9, 126.7, 126.1, 65.7, 65.6, 59.6, 59.1, 51.4, 47.1, 46.4, 31.2, 30.2, 24.4, 23.6, 22.9, 22.5$.

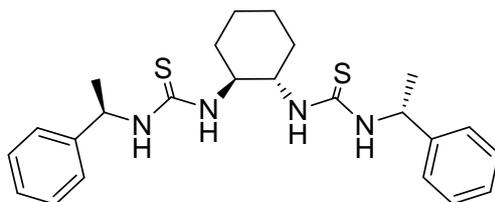
ESI (MS): m/z (%) = 375.2 (100)[$\text{M}+\text{H}^+$], 398.2 (5) [$\text{M}+\text{Na}^+$].

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}$ ber. 375.22131[$\text{M}+\text{H}^+$]

gef. 375.22136, and 376.22467 (ESI-HR-MS)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.0$ (c, 0.42, CHCl_3).

9.6.15 1-(1-Phenyl-ethyl)-3-{2-[3-(1-phenyl-ethyl)-thioureido]-cyclohexyl}-thioharnstoff
(47)



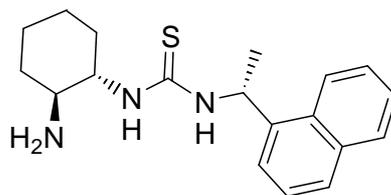
Die Darstellung für Verbindung **47** wurde nach den Synthesemethoden der Verbindung **64** durchgeführt. Das Produkt wurde als heller gelber Feststoff (50% Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.5$ (EE:EtOH = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 0.94-1.23$ (m, 4 H), 1.25 (d, $J = 6$ Hz, 6 H, 2CH_3), 1.55-1.65 (m, 2 H), 1.55-2.05 (m, 1 H), 1.94-1.99 (m, 2 H), 4.00-4.20 (m, 1 H), 5.40 (q, $J = 6$, 2 H), 7.19-7.35 (m, 10 H, Ph-*H*), 7.82 (br. s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO): $\delta = 22.3, 24.4, 28.3, , 56.2, 59.5, 125.9, 126.0, 127.5, 128.3$.

MS (ESI): m/z (%) = 463.2 (100) [$\text{M}+\text{Na}^+$], 902.9 (90) [$2\text{M}+\text{Na}^+$].

9.6.16 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (**73**)

Die Darstellung für Verbindung **73** wurde nach den Synthesemethoden der Verbindung **64** durchgeführt. (*R*)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalen (**77**) wurde als Elektrophil und Diaminocyclohexan als Nucleophil eingesetzt.

Das Produkt wurde als heller gelber Feststoff erhalten (71% Ausbeute).

$R_f = 0.4$ (Hex. : EE = 1:1)

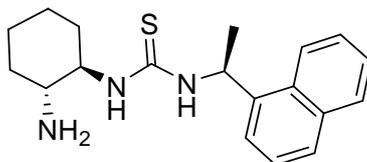
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.12\text{-}1.26$ (m, 5 H), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.77-1.80 (m, 1 H), 1.95-1.99 (m, 1 H), 2.37-2.45 (m, 1 H), 2.81-2.85 (m, 1 H), 3.74-3.75 (m, 1 H), 6.18-6.20 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.20-7.23 (br. s, 1H, NH), 7.48-7.58 (m, 4 H, Naphtyl-*H*), 7.82-7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, Naphtyl-*H*), 7.90-7.95 (m, 1 H, Naphtyl-*H*), 8.12-8.19 (m, 1 H, Naphtyl-*H*) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 21.01, 24.22, 24.39, 31.32, 34.23, 54.31, 59.30, 122.55, 123.47, 125.35, 125.53, 126.03, 127.30, 128.49, 130.59, 133.36, 139.82, 181.5$ ppm.

ESI (MS): m/z (%) = 328.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 654.9 (70) $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$ bre. 328.18419 $[\text{M} + \text{H}]^+$
 gef. 328.18425 (ESI-HRMS)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -124.1^\circ$ ($c = 0.61, \text{CHCl}_3$).

9.6.17 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (**81**)

Die Darstellung für Verbindung **81** wurde nach den Synthesemethoden der Verbindung **64** durchgeführt. (*S*)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalen (**77a**) wurde als Elektrophil Diamino-cyclohexan als Nucleophil eingesetzt.

Das Produkt wurde als heller gelber Feststoff (71% Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.4$ (Hex. : EE = 1:1)

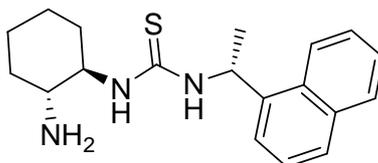
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.12\text{-}1.26$ (m, 5 H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.77-1.80 (m, 1 H), 1.95-1.99 (m, 1 H), 2.37-2.45 (m, 1 H), 2.8-2.85 (m, 1 H), 3.74-3.75 (m, 1 H), 6.24 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.20 (br. s, 1 H, NH), 7.48-7.58 (m, 4 H, Naphtyl-*H*), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, Naphtyl-*H*), 7.90-7.95 (m, 1 H, Naphtyl-*H*), 8.12-8.19 (m, 1 H, Naphtyl-*H*) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 21.01, 24.22, 24.39, 31.32, 34.23, 54.31, 59.30, 122.55, 123.47, 125.35, 125.53, 126.03, 127.30, 128.49, 130.59, 133.36, 139.82, 181.5$ ppm.

ESI (MS): $m/z = 328.0$ (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$ bre. 328.18419 $[\text{M} + \text{H}]^+$
gef. 328.18432 (ESI-HRMS)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +114.3^\circ$ ($c = 0.3, \text{CHCl}_3$).

9.6.18 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (**82**)

Die Darstellung für Verbindung **82** wurde nach den Synthesemethoden der Verbindung **64** durchgeführt. (*R*)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalen (**77**) wurde als Elektrophil und Diaminocyclohexan als Nucleophil eingesetzt.

Das Produkt erscheint als heller gelber Feststoff (70% Ausbeute).

$R_f = 0.4$ (Hex. : EE = 1:1)

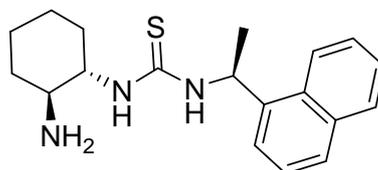
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.12\text{-}1.26$ (m, 5 H), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.77-1.80 (m, 1 H), 1.95-1.99 (m, 1 H), 2.37-2.45 (m, 1 H), 2.8-2.85 (m, 1 H), 3.74-3.75 (m, 1 H), 6.24 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.20-7.23 (br. s, 1 H, NH), 7.48-7.58 (m, 4 H, Naphtyl-*H*), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, Naphtyl-*H*), 7.90-7.95 (m, 1 H, Naphtyl-*H*), 8.12-8.19 (m, 1 H, Naphtyl-*H*) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 21.01, 24.22, 24.39, 31.32, 34.23, 54.31, 59.30, 122.55, 123.47, 125.35, 125.53, 126.03, 127.30, 128.49, 130.59, 133.36, 139.82, 181.5$ ppm.

ESI (MS): m/z (%) = 328.1 (75) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 350.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 655.90 (78) $[2\text{M} + \text{H}]^+$, 677.0 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

$[\alpha]_D^{20} = +41.3^\circ$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

9.6.19 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (**83**)



Die Darstellung für Verbindung **83** wurde nach den Synthesemethoden der Verbindung **64** durchgeführt. (*S*)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalen (**77a**) wurde als Elektrophil und Diaminocyclohexan als Nucleophil eingesetzt.

Das Produkt wurde als heller gelber Feststoff (69% Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.4$ (Hex. : EE = 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.12\text{-}1.26$ (m, 5 H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.77-1.80 (m, 1 H), 1.95-1.99 (m, 1 H), 2.37-2.45 (m, 1 H), 2.8-2.85 (m, 1 H), 3.74-3.75 (m, 1 H), 6.24 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.20-7.23 (br. s, 1 H, NH), 7.48-7.58 (m, 4 H, Naphtyl-*H*), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, Naphtyl-*H*), 7.90-7.95 (m, 1 H, Naphtyl-*H*), 8.12-8.19 (m, 1 H, Naphtyl-*H*) ppm.

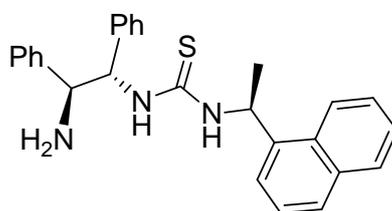
^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 21.01, 24.22, 24.39, 31.32, 34.23, 54.31, 59.30, 122.55, 123.47, 125.35, 125.53, 126.03, 127.30, 128.49, 130.59, 133.36, 139.82, 181.5$ ppm.

ESI (MS): m/z (%) = 328.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 654.9 (70) $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$ bre. 328.18419 $[\text{M} + \text{H}]^+$
 gef. 328.18433 (ESI-HRMS)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.4^\circ$ ($c = 0.25, \text{CHCl}_3$).

9.6.20 1-(2-Amino-1, 2-diphenyl-ethyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (**74**)



Die Darstellung für Verbindung **74** wurde nach den Synthesemethoden der Verbindung **64** durchgeführt. (*S*)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalen (**77a**) wurde als Elektrophil (1*S*, 2*S*)-1,2-Diphenylethane-1,2-diamin als Nucleophil eingesetzt.

Das Produkt wurde als heller gelber Feststoff (80% Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.4$ (Hex. : EE = 1:1)

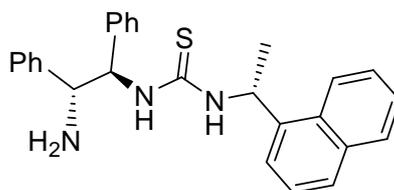
^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.51$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, CH_3), 1.65 (s, br, 2 H, NH_2), 4.25 (m, 1 H, CH), 5.5 (br. s, 1 H, CH), 6.05 (br. s, 1 H, CH), 7.18-7.32 (m, 11 H, Naphtyl-*H*), 7.50-7.54 (m, 4 H, Ph-*H*), 7.81 (s, 1 H, Naphtyl-*H*), 7.91 (s, 1 H, Ph-*H*), 8.12-8.14 (m, 1 H, Naphtyl-*H*), 8.22 (br. s, NH) ppm.

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 21.12, 59.41, 59.61, 122.2, 123.3, 125.3, 125.5, 126.1, 126.5, 126.6, 127.0, 127.2, 127.6, 127.9, 128.4, 130.4, 133.3, 143.1$ ppm.

ESI (MS): m/z (%) = 426.1 (40) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 448.1 (35) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 851.0 (30) $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$ ber. 426.19985 $[\text{M} + \text{H}]^+$
 gef. 426.19981 (ESI-HRMS)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -128.4^\circ$ ($c = 0.162, \text{CHCl}_3$).

9.6.21 1-(2-Amino-1, 2-diphenyl-ethyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (**79**)

Die Darstellung für Verbindung **79** wurde nach den Synthesemethoden der Verbindung **64** durchgeführt. (*R*)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalen (**77**) wurde als Elektrophil (1*R*, 2*R*)-1,2-Diphenylethane-1,2-diamin als Nucleophil eingesetzt. Das Produkt wurde als heller gelber Feststoff (78% Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.4$ (Hex. : EE = 1:1)

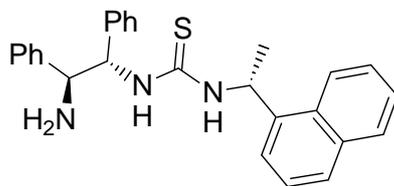
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.51$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.65 (s, br, 2H, NH_2), 4.25 (br. s, 1H), 5.5 (br. s, 1H), 6.05 (br. s, 1H), 7.18-7.32 (m, 11H), 7.50-7.54 (m, 4H), 7.81 (br. s, 1H), 7.91 (br. s, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.22 (br. s, NH) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 21.12, 59.43, 59.61, 122.2, 123.3, 125.3, 125.5, 126.1, 126.5, 126.6, 127.0, 127.2, 127.6, 127.9, 128.4, 130.4, 133.3, 143.1$ ppm.

ESI (MS): m/z (%) = 426.1(40) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 448.1 (35) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 851.0 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$ ber. 426.19985 $[\text{M} + \text{H}]^+$
gef. 426.19981 (ESI-HRMS)

$[\alpha]_D^{20} = +41.3^\circ$ (c = 0.6, CHCl_3).

9.6.22 1-(2-Amino-1, 2-diphenyl-ethyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (**80**)

Die Darstellung für Verbindung **80** wurde nach den Synthesemethoden der Verbindung **64** durchgeführt. (*R*)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalene (**77**) wurde als Elektrophil (1*S*, 2*S*)-

1,2-Diphenylethan-1,2-diamin als Nucleophil eingesetzt. Das Produkt wurde als heller gelber Feststoff (80% Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.4$ (Hex. : EE = 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.51$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, CH_3), 1.65 (s, br, 2 H, NH_2), 4.25 (m, 1 H, CH), 5.5 (br. s, 1 H, CH), 6.05 (br. s, 1 H, CH), 7.18-7.32 (m, 11 H, Naphtyl- H), 7.50-7.54 (m, 4 H, Ph- H), 7.81 (s, 1 H, Naphtyl- H), 7.91 (s, 1 H, Ph- H), 8.12-8.14 (m, 1 H, Naphtyl- H), 8.22 (br. s, NH) ppm.

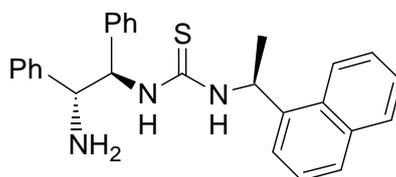
$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 21.12, 59.41, 59.62, 122.2, 123.3, 125.3, 125.5, 126.1, 126.5, 126.6, 127.0, 127.2, 127.6, 127.9, 128.4, 130.4, 133.3, 143.1$ ppm.

ESI (MS): m/z (%) = 426.1(40) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 448.1 (35) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 851.0 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$ ber. 426.19985 $[\text{M} + \text{H}]^+$
gef. 426.19981 (ESI-HRMS)

$[\alpha]_D^{20} = -128.1^\circ$ ($c = 0.61, \text{CHCl}_3$).

9.6.23 1-(2-Amino-1,2-diphenyl-ethyl)-3-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-thiourea (**78**)



Die Darstellung für Verbindung **78** wurde nach den Synthesemethoden der Verbindung **64** durchgeführt. (*S*)-1-(1-Isothiocyanato-ethyl)-naphthalen (**77a**) wurde als Elektrophil (1*R*, 2*R*)-1,2-Diphenylethane-1,2-diamin als Nucleophil eingesetzt.

Das Produkt wurde als heller gelber Feststoff (80% Ausbeute) erhalten.

$R_f = 0.4$ (Hex. : EE = 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.51$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, CH_3), 1.65 (s, br, 2 H, NH_2), 4.25 (m, 1 H, CH), 5.5 (br. s, 1 H, CH), 6.05 (br. s, 1 H, CH), 7.18-7.32 (m, 11 H, Naphtyl- H), 7.50-7.54 (m, 4 H, Ph- H), 7.81 (s, 1 H, Naphtyl- H), 7.91 (s, 1 H, Ph- H), 8.12-8.14 (m, 1 H, Naphtyl- H), 8.22 (br. s, NH) ppm.

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 21.12, 59.42, 59.61, 122.2, 123.3, 125.3, 125.5, 126.1, 126.5, 126.6, 127.0, 127.2, 127.6, 127.9, 128.4, 130.4, 133.3, 143.1$ ppm.

ESI (MS): m/z (%) = 426.1(40) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 448.1 (35) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 851.0 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

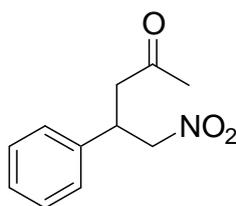
$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$ ber. 426.19985 $[\text{M} + \text{H}]^+$
gef. 426.19981 (ESI-HRMS)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +114.3^\circ$ ($c = 0.4, \text{CHCl}_3$).

9.7 Allgemeine Methoden für Michael-Addition

Zu einer Lösung von Katalysator (0.15 Äq) und Keton (10 Äq) in Toluol (Olefin: 0.27 mol/L) wurde H_2O (2 Äq), AcOH (0.15 Äq) zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren wurde das Nitroolefin (1 Äq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weiter bei Raumtemperatur für 2-3 Tage gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel sowie präparative DC gereinigt (Hex. : EE = 1:1). Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule) bestimmt, das Verhältnis von *syn* und *anti* der Diastereomere wurde mit ^1H -NMR-Spektrum verglichen.

9.7.1 5-Nitro-4-phenyl-pentan-2-on (91)



Weisser Feststoff.

$R_f = 0.35$ (Hexan: EE = 1:1)

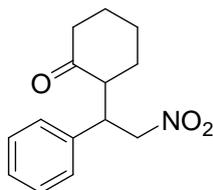
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.09$; (s, 3 H, CH_3); 2.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H); 3.97 (tt, $J = 6.75$ Hz, 1 H), 4.59 (dd, $J = 7.8, 12.6$ Hz; 1 H); 4.69 (dd, $J = 6.3, 12.3$ Hz, 1 H); 7.18-7.34(m, 5 H, Ph-H).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.39, 39.01, 46.10, 79.43, 127.36, 127.90, 129.06, 138.76, 205.38$.

$[\alpha]_D^{20} = -3.0^\circ$ ($c = 0.3$, CHCl_3).

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min, $\lambda = 210\text{nm}$): t_R (major) = 9.43min, t_R (minor) = 11.67 min.

9.7.2 2-(2-Nitro-1-phenyl-ethyl)-cyclohexanon (**88**)



Weisser Feststoff.

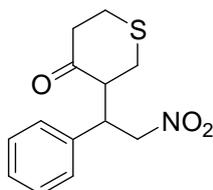
$R_f = 0.5$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99\text{-}1.30$ (m, 2 H); 1.5-1.8 (m, 3 H); 2.02-2.11 (m, 2 H); 2.30-2.62 (m, 2 H); 3.72 (ddd, $J = 4.8$ Hz; 1 H); 4.59 (dd, $J = 9.6, 12.3$ Hz, 1 H); 4.92 (dd, $J = 4.5, 12.3$ Hz, 1 H); 7.12-7.33 (m, 5 H, Ph-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.01, 28.52, 33.20, 42.73, 43.91, 52.50, 78.87, 127.76, 128.14, 128.33, 128.73, 128.92, 137.70, 211.94$.

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min) $\lambda = 210$ nm: t_R (major) = 9.43min, t_R (minor) = 11.67 min.

9.7.3 3-(2-Nitro-1-phenyl-ethyl)-tetrahydro-thiopyran-4-on (**90**)



Heller kaffeearbener Feststoff

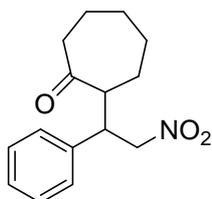
$R_f = 0.45$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.35$ (dd, $J = 9.5; 13.5$ Hz; 1 H); 2.45 (dd, $J = 4.8; 13.5$ Hz; 1 H); 2.87 - 2.95 (m, 1 H); 2.90 - 3.00 (m, 2 H); 3.09 - 3.01 (m, 1 H); 3.92 - 3.99 (m, 2 H); 4.60 (dd, $J = 9.6; 12.6$ Hz, 1 H); 4.80 (dd, $J = 4.8$ Hz; 12 Hz; 1 H). 7.16 - 7.28 (m, 5 H, Ph-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.21, 29.28, 30.22, 42.21, 56.00, 79.21, 126.1, 128.9, 138.7, 211.5$.

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min) $\lambda = 210\text{nm}$:
 t_R (major) = 9.43min, t_R (minor) = 11.67 min.

9.7.4 2-(2-Nitro-1-phenyl-ethyl)-cycloheptanon (**89**)



Weisser Feststoff.

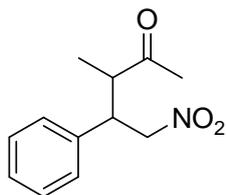
$R_f = 0.5$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.12$ - 1.24 (m, 4 H); 1.86 - 1.88 (m, 4 H), 2.49 - 2.54 (m, 2 H); 2.95 - 2.99 (m, 1 H); 3.65 (dd, $J = 4$ Hz, 2.1 Hz, 1 H); 4.59 - 4.64 (m, 2 H), 7.14 - 7.34 (m, 5H, Ph-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.21, 25.11, 29.62, 30.60, 31.82, 42.41, 51.50, 126.0, 128.1, 128.6, 139.3, 214.8$.

MS (ESI): m/z (%) = 284.0 (32) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 545.2 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min, $\lambda = 210$ nm): t_R (major) = 9.43 min, t_R (minor) = 11.67 min.

9.7.5 3-Methyl-5-nitro-4-phenyl-pentan-2-on (**92**)

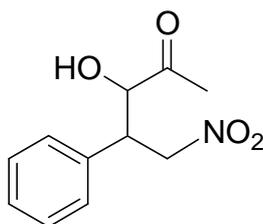
Gelb dickes Öl.

$R_f = 0.35$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $J = 4$ Hz, 3 H, CH_3), 1.87 (s, 3 H, CH_3), 3.15 (q, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 4.75 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.3 Hz, 1 H), 7.15-7.27 (m, 5 H, Ph- H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.20, 28.70, 32.51, 50.81, 79.41, 126.1, 128.2, 128.9, 138.7, 209.6$.

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 90:10, flow rate 1mL/min, $\lambda = 210$ nm): anti: t_R (major) = 18.77 min, t_R (minor) = 15.72 min.

9.7.6 3-Hydroxy-5-nitro-4-phenyl pentan-2-on (**93**)

Gelbe Flüssigkeit.

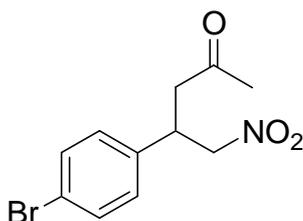
$R_f = 0.35$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.05$ (s, 3 H, CH_3), 3.68-3.70 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1 H), 7.20-7.38 (m, 5 H, Ph- H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.47, 45.68, 46.87, 78.65, 127.9, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 129.3, 133.6, 137.0, 206.0$.

HPLC (Daicel Chiralpak OD-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min, $\lambda = 210$ nm): *syn*: t_R (major) = 9.27 min, t_R (minor) = 17.55 min; *anti*: t_R (major) = 14.18min, t_R (minor) = 28.25 min.

9.7.7 4-(4-Bromo-phenyl)-5-nitro-pentan-2-on (**96**)



Farblosser Feststoff.

$R_f = 0.45$ (Hexan: EE = 1:1)

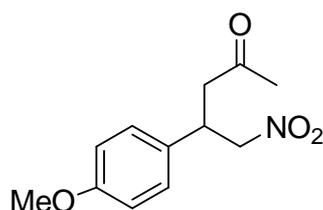
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.11$ (s, 3 H, CH_3); 2.87 (d, $J = 6$ Hz, 2 H); 3.91 (tt, $J = 7.5$ Hz, 1 H); 4.56 (dd, $J = 8.1; 12.3$ Hz; 1 H); 4.65 (dd, $J = 6.3; 12.3$ Hz; 1 H); 7.06-7.10 (m, 2 H, Ph-*H*); 7.41-7.46 (m, 2 H, Ph-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.90, 31.20, 81.92, 120.3, 128.4, 131.4, 147.6, 201.7$.

HPLC (Daicel Chiralpak AS -Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min) $\lambda = 210$ nm: t_R (major) = 9.43 min, t_R (minor) = 11.67 min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.2^\circ$ ($c = 0.225, \text{CHCl}_3$).

9.7.8 4-(4-Methoxy-phenyl)-5-nitro-pentan-2-on (**97**)



Weisser Feststoff.

$R_f = 0.45$ (Hexan: EE = 1:1)

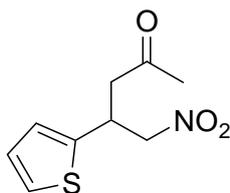
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 2.81$ (s, 3 H, CH_3); 2.87 (d, $J = 9$ Hz, 2 H); 3.76 (s, 3 H, OCH_3); 3.89 (tt, $J = 6.75$ Hz, 1 H); 4.56 (dd, $J = 7.8$; 12.0 Hz; 1 H); 4.65 (dd, $J = 6.9$; 12.0 Hz; 1 H); 6.81-6.86 (m, 2 H, Ph-*H*); 7.09-7.14 (m, 2 H, Ph-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.90, 31.21, 48.10, 55.90, 81.91, 114.0, 127.2, 140.9, 157.9, 201.1$.

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min) $\lambda = 210$ nm: t_R (major) = 9.43 min, t_R (minor) = 11.67 min.

$[\alpha]_D^{20} = -4.9^\circ$ ($c = 0.185, \text{CHCl}_3$).

9.7.9 5-Nitro-4-thiophen-2-yl-pentan-2-one (**98**)



Heller kaffeeabener Feststoff.

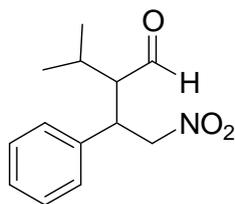
$R_f = 0.45$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 2.14$ (s, 3 H, CH_3); 2.95 (d, $J = 9$ Hz, 2 H); 4.40 (tt, $J = 7.5$ Hz, 1 H); 4.59 (dd, $J = 7.5$; 12.3 Hz; 1 H); 4.69 (dd, $J = 6.3$; 12.3 Hz; 1 H); 6.88-6.93 (m, 2 H); 7.18-7.24 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.69, 31.21, 48.81, 82.67, 123.6, 126.7, 126.9, 138.8, 207.7$.

HPLC (Daicel Chiralpak AS-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 75:25, flow rate 1mL/min) $\lambda = 210$ nm: t_R (major) = 9.43 min, t_R (minor) = 11.67 min.

$[\alpha]_D^{20} = +3.3^\circ$ ($c = 0.3, \text{CHCl}_3$).

9.7.10 2-Isopropyl-4-nitro-3-phenylbutanal (**100**)

Gelbe Flüssigkeit.

$R_f = 0.35$ (Hexan: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (d, $J = 6.95$ Hz, 3H, CH_3), 1.10 (d, $J = 7.14$ Hz, 3H, CH_3), 1.40-1.62 (m, 1 H), 2.78-2.80 (m, 1 H), 3.82-3.85 (m, 2 H), 4.50-4.60 (m, 2 H), 7.17-7.38 (m, 5 H, Ph-H), 9.92 (d, $J = 2.19$ Hz, 1 H, CHO).

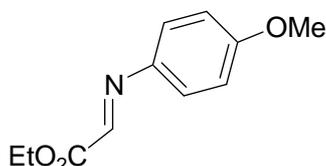
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.99, 19.07, 21.63, 21.91, 40.96, 58.79, 78.98, 127.9, 128.0, 128.3, 129.1, 137.1, 204.3$.

9.8 Allgemeine Methoden für autokatalytische Mannich Reaktionen

Unter Stickstoff wurde Methoxy-phenylimino-essigsäureethylester (**101**, 1 Äq) in entsprechende Lösungsmittel gelöst sodass die jeweilige Konzentration erhalten wurden.

Lösungsmittel	Konzentration (Mol/L)
Aceton	0.02, 0.25, 0.5, 50
DMSO	0.02, 0.25, 0.5, 50
Toluol	0.02, 0.25, 0.5, 50
CH_2Cl_2	0.02, 0.25, 0.5, 50

Danach wurde eine Lösung des Produkt-Katalysators (**102**) in jeweiliges Lösungsmittel zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann unter Stickstoff-atmosphäre 2-4 Tage gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde mittels präparativer DC (Hex:EE: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1:1$) unter Stickstoffatmosphäre isoliert. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC (Daicel Chiralpak AD-Säule, *n*-Hexan: *i*-Propanol 95:5, flow rate 1mL/min) bestimmt.

9.8.1 (4-Methoxy-phenylimino)-essigsäureethylester (**101**)

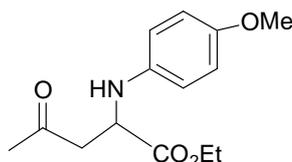
Unter Stickstoff wurde eine Lösung von Anisidin (2.90 g, 24.0 mmol, 1 Äq) in trockenem CH_2Cl_2 (15 mL) zu einer Lösung von Glyoxylat (4.76 mL, 24.0 mmol, 1 Äq, 55% in Toluol) in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) innerhalb 1 h zugetropft. Nachdem die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre 1 h gerührt wurde. Wurde Molekularsieb (4 Å, 5 g) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weiter bei 40°C weiter 2 h gerührt. Anschliessend wurde das Molekularsieb unter Stickstoffatmosphäre abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer chromatographischen Reinigung (CH_2Cl_2) an Kieselgel wurde die Titelverbindung als helles leicht gelbliches Öl (4.72 g, 96%) erhalten.

$R_f = 0.55$ (Hexan: CH_2Cl_2 : EE = 1:1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 4.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 6.85-6.88 (m, 2 H, Ph-H), 7.35-7.38 (m, 2 H, Ph-H), 7.76 (s, 1 H).

MS (ESI): m/z (%) = 208.10 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.14, 55.91, 61.10, 115.6, 141.3, 159.2, 161.2, 163.3$.

9.8.2 2-(4-Methoxy-phenylamino)-4-oxo-pentylsäureethylester (**102**)

Unter Stickstoff wurde das Edukt **101** und Aceton in entsprechendem Lösungsmittel mit verschiedener Menge von Produkt **102** (mit unterschiedlichen Enantiomerenüberschüssen)

gemischt. Die Reaktionsmischung wurde unter Stickstoffatmosphäre bei unterschiedlicher Temperatur weiter 2-4 Tagen gerührt.

Produkt-Kat.102 Menge (<i>ee</i> % Konfig.)	Lösungsmittel	Konzentration (Mol/L)	Temperatur (°C)
1, 15, 25, 30, 50 Mol-%, 98 % <i>ee</i> (<i>S</i>)	Aceton	0.02, 0.25, 0.5, 25, 50	40, 25, 0, -10
15 Mol-%, 98 % <i>ee</i> (<i>S</i>)	DMSO	0.02, 0.25, 0.5, 25, 50	25
15 Mol-%, 98 % <i>ee</i> (<i>S</i>)	Toloul	0.02, 0.25, 0.5, 25, 50	25
15 Mol-%, 98 % <i>ee</i> (<i>S</i>)	Aceton	0.25, 0.5, 25	25

Anschliessend wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder durch präparative DC gereinigt. Der Enantiomerenüberschuss wurde erst mittels HPLC (Daicel Chiralpak AD-Säule, *n*-Hexan : *i*-Propanol 95:5 flow rat 1mL/min) bestimmt. Als zweite Methode wurde durch die Zugabe von [Eu(tfc)₃] (0.6 Äq) in die Produkt-Lösung (CHCl₃) ein Diastomerengemisch erzeugt, welches mittels ¹H-NMR-Spektrum bestimmt wurde.

R_f = 0.65 (Hex:EE:CH₂Cl₂ = 1:1:1)

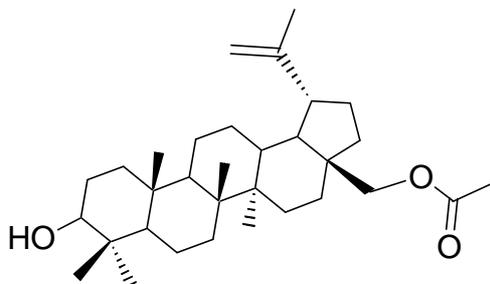
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.16 (s, 3 H, COCH₃), 2.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H, OCH₃) 4.08 (br., s, 1 H, NH), 4.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 4.29 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.61-6.62 (m, 2 H, Ph-*H*), 6.63-6.76 (m, 2 H, Ph-*H*).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 13.61, 24.53, 44.62, 56.21, 57.31, 59.53, 113.3, 114.9, 135.8, 150.4, 172.0, 207.1.

MS (ESI): *m/z* (%) = 288.0 (100) [M+Na]⁺, 553 [2M+Na]⁺.

9.9 Synthese von Hybride-Moleküle aus Naturstoffen.

9.9.1 ((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,11*aR*)-icosahydro-9-hydroxy-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-1*H*-cyclopenta[α]chrysen-3*a*-yl)methylacetat (**105**)



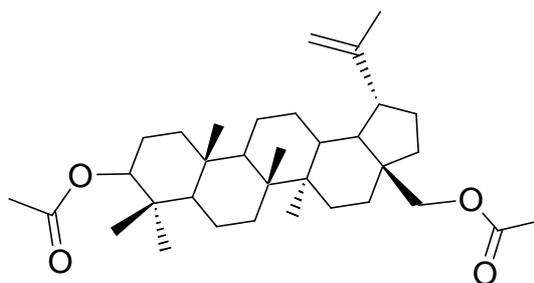
Zu einer Lösung von Betulin (88.0 mg, 0.20 mmol) in CHCl₃ wurde Imidazol (28.0 mg, 0.40 mmol) zugegeben. Nach einer halben Stunde wurde Acetanhydrid (20 μ L, 22 mg, 0.22 mmol, 1.1 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weiter unter Rückfluss mittels DC-Kontrolle (Anfärbungsmittel: Anisaldehyd) bis 2 h gerührt. Nach dem Abkühlen bis 0°C wurde die Reaktionsmischung durch 2% HCl (10 mL) neutralisiert und mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel absorbiert und durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit einem Gradienten (Hexan zu Ethylacetat 5:1 bis 3:1) gereinigt. Die Titelverbindung (53.0 mg, 0.11 mmol, 56%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.45 (Hex: EE = 1:1)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 0.78 (s, 3 H, CH₃), 0.82 (s, 3 H, CH₃), 0.84-0.90 (m, 6 H), 0.95 (s, 3 H, CH₃), 1.00 (s, 3 H, CH₃), 1.01-1.21 (m, 6 H), 1.25 (s, 6 H, 2 CH₃), 1.26-1.52 (m, 4 H), 1.62 (s, 3 H, CH₃), 1.65-2.00 (m, 6 H), 2.08 (s, 2 H), 3.15 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J = 1.5, 12.3 Hz, 1 H), 4.60 (dd, J = 1.2, 2.4 Hz, 2 H).

MS (ESI): m/z (%) = 484.5 (90).

$[\alpha]_D^{20}$ = +10.3° (c = 0.14, CHCl₃).



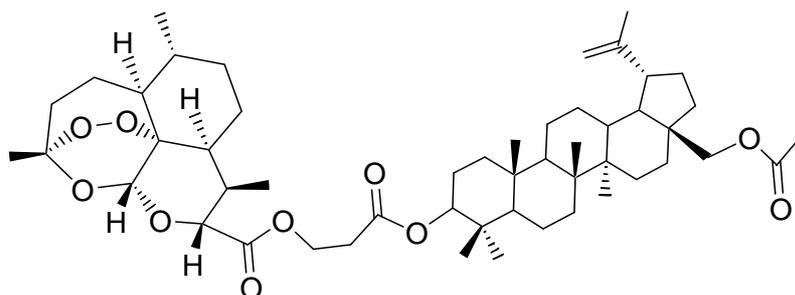
Als Nebenprodukt entstanden (25 mg, 30%). Weißer Feststoff.

$R_f = 0.55$ (Hex: EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (s, 3 H, CH_3), 0.84-0.91 (m, 6 H), 0.92 (s, 3 H, CH_3), 0.95 (s, 3 H, CH_3), 1.0 (s, 3 H, CH_3), 1.01-1.21 (m, 6 H), 1.25 (s, 4 H), 1.26-1.51 (m, 4 H), 1.62 (s, 3 H, CH_3), 1.65-2.00 (m, 6 H), 2.08 (s, 6 H, 2 CH_3), 2.41 (d, $J = 9$ Hz, 4 H), 3.80 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1 H), 4.2 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 4.45 (dd, $J = 1.5, 12.3$ Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J = 1.2, 2.4$ Hz, 2 H).

MS (EI): m/z (%) = 526.5 (30), 466.5 (100) [$\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}_3$].

9.9.2 Verbindung **106** (Artesunat-Betulin-28-Acetet)



Unter Argon wurde Artesunat (34.5 mg, 0.09 mmol, 0.83 Äq) in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst. Eine Aktivierung des Artesunats wurde durch Zugabe von DCC (23.5 mg, 0.11 mmol, 1.20 Äq) und DMAP (6.60 mg, 0.40 Äq) ausgelöst. Nach einer halben Stunde Rühren wurde eine Lösung von Betulin (50.0 mg, 0.10 mmol, 1 Äq) in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde unter Stickstoff über Nacht gerührt. Anschliessend wurde der Niederschlag abfiltriert. Die Mutterlauge wurde mit 10% HCl (10 mL)

bei 0°C neutralisiert und mit CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) extrahiert. Die verreinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde zuerst durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradienten (Hex:EE = 3:1-1:1) und danach an Sephadex-Gel (CHCl₃) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (45.2 mg, 0.05 mmol, 55%) erhalten.

$R_f = 0.65$ (Hex.: EE = 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.71$ -0.79 (m, 6 H), 0.8 (s, 6 H, 2 CH₃), 0.82-0.93 (m, 11 H), 0.95 (s, 3 H, CH₃), 1.0 (s, 3 H, CH₃), 1.2 (s, 3 H, CH₃), 1.4 (s, 3 H, CH₃), 1.42-1.60 (m, 10 H), 1.62 (s, 3 H, CH₃), 1.65-2.00 (m, 7 H), 2.2 (s, 3 H, CH₃), 2.22-2.85 (m, 6 H), 3.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 3 H, CH₃), 3.85 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 4.11 (q, $J = 2.45$ Hz, 1 H), 4.22 (d, $J = 10.8$, 1 H), 4.40-4.55 (m, 1 H), 4.69 (dd, $J = 1.5, 11.4$ Hz, 2 H), 5.40 (s, 1 H, CH), 5.76 (d, $J = 9.9$ Hz, 2 H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 37.24, 37.52, 37.80, 38.31, 40.85, 42.66, 45.21, 46.27, 47.68, 48.73, 50.23, 51.54, 55.34, 60.38, 62.78, 80.09, 81.33, 91.46, 92.07, 104.4, 109.7, 150.1, 171.2, 171.6, 171.8$.

MS (ESI): m/z (%) = 873.4 (20) [M+Na]⁺, 1723.5 (100) [2M+Na]⁺.

C₅₁H₇₈O₁₀

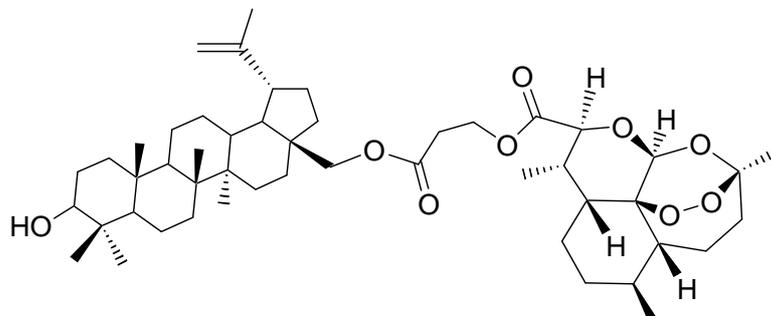
ber. 868.59332 [M+H]⁺

gef. 868.59339, 868.59653, 870.59960 (ESI-HRMS).

$[\alpha]_D^{20} = +15.0^\circ$ (c = 0.167, CHCl₃).

Smp. 130-136°C

9.9.3 Verbindung **107** (Betulin-28-Artesunat)



Unter Stickstoff wurde Artesunat (51.8 mg, 0.13 mmol, 1 Äq) in trockenem CH₂Cl₂ (3 mL) gelöst. Eine Aktivierung des Artesunats wurde durch Zugabe von DCC (23.5 mg, 0.11 mmol,

1.20 Äq) und DMAP (6.60 mg, 0.40 Äq) ausgelöst. Nach halber Stunde Rühren wurde eine Lösung von Betulin (60.0 mg, 0.14 mmol, 1 Äq) in getrocknetem Dichlormethan (3 mL) innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde weiter unter Stickstoffatmosphäre 3 Tage gerührt. Anschliessend wurde der Niederschlag abfiltriert. Die Mutterlauge wurde mit 10% HCl (10 mL) bei 0°C neutralisiert und durch CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde durch gesättigte NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde zuerst durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradienten (Hex:EE = 3:1-1:1) und danach an Sephadex-Gel (CHCl₃) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (45.0 mg, 0.06 mmol, 54%) erhalten.

R_f = 0.5 (Hex.: EE = 1:1)

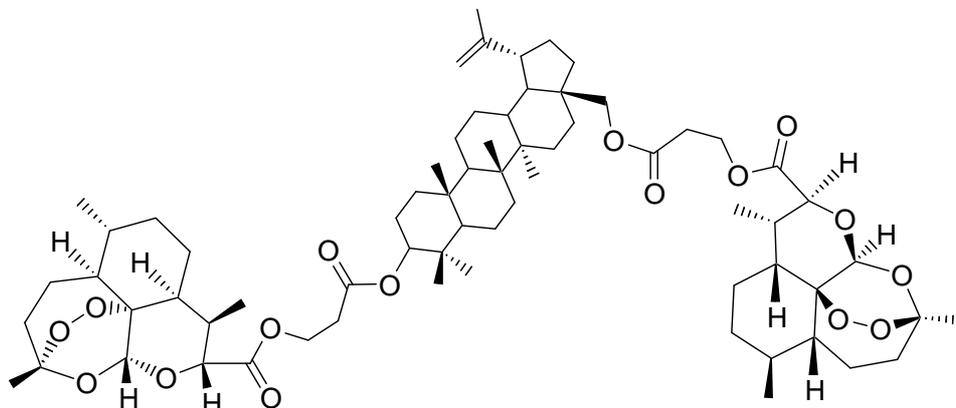
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.71-0.79 (m, 6 H), 0.8 (s, 6 H, CH₃), 0.82-0.93 (m, 11 H), 0.95 (s, 3 H, CH₃), 1.00 (s, 3 H, CH₃), 1.21 (s, 3 H, CH₃), 1.4 (s, 3 H, CH₃), 1.42-1.58 (m, 6 H), 1.62 (s, 3 H, CH₃), 1.70-2.0 (m, 10 H), 2.21 (s, 3 H, CH₃), 2.22-2.85 (m, 10 H), 3.8 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, CH), 4.11 (q, *J* = 2.45 Hz, 1 H, CH), 4.22 (d, *J* = 10.8, 1 H, CH), 4.40-4.55 (m, 1 H), 4.69 (dd, *J* = 1.5, 11.4 Hz, 2 H), 5.4 (s, 1 H, CH₃), 5.76 (d, *J* = 9.9 Hz, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 37.25, 37.55, 38.67, 38.83, 40.84, 42.67, 45.21, 46.36, 47.65, 48.77, 50.33, 51.53, 55.25, 63.06, 78.96, 80.11, 91.49, 92.12, 104.4, 109.8, 150.2, 171.1, 172.5.

MS (ESI): *m/z* (%) = 831.4 (45) [M+Na]⁺, 1639.6 (100) [2M+Na]⁺.

[α]_D²⁰ = +12.6° (c = 0.127, CHCl₃).

Smp. 131.5-145°C

9.9.4 Synthese der Verbindung **108** (Artsunat-Betulin-Artsunat)

Unter Stickstoff wurde Artsunat (42.8 mg, 0.09 mmol, 2.00 Äq) in trockenem DMF (3 mL) gelöst. Dann gab man EDCI (21.4 mg, 0.09 mmol, 2.00 Äq) und DMAP (4.65 mg, 0.04 mmol, 0.41 Äq) in die Lösung hinzu und löste dadurch die Aktivierung von Artsunat aus. Nach 40 Minuten Rühren wurde eine Lösung von Betulin (21.4 mg, 0.05 mmol, 1 Äq) in getrocknetem DMF (3 mL) innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde unter Stickstoff 2 Tage gerührt.

Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit H₂O:EE (1:1) und 5% HCl-Lösung bei 0°C gewaschen. Dann wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 15mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde zuerst durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradienten (Hex:EE = 3:1-1:1) und danach an Sephadex-Gel (CHCl₃) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (25.2 mg, 0.02mmol, 61%) erhalten.

$R_f = 0.5$ (Hex.: EE = 1:1)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0.71-0.79$ (m, 6 H), 0.8 (s, 6 H, CH₃), 0.82-0.93 (m, 11 H), 0.95 (s, 3 H, CH₃), 1.00 (s, 3 H, CH₃), 1.21 (s, 3 H, CH₃), 1.40 (s, 3 H, CH₃), 1.42-1.58 (m, 20 H), 1.62 (s, 3 H, CH₃), 1.70-2.0 (m, 20 H), 2.20 (s, 3 H, CH₃), 2.22-2.85 (m, 10 H), 3.80 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH), 4.21 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, CH), 4.45 (q, $J = 2.45$ Hz, 1 H, CH), 4.67 (dd, $J = 1.5, 11.4$ Hz, 2 H, CH₂), 5.40 (d, 1 Hz, 2 H, CH₂), 5.76 (dd, $J = 2.5, 9.9$ Hz, 2 H, CH₂), 5.98 (dd, $J = 1.2, 9.6$ Hz, 2 H, CH₂).

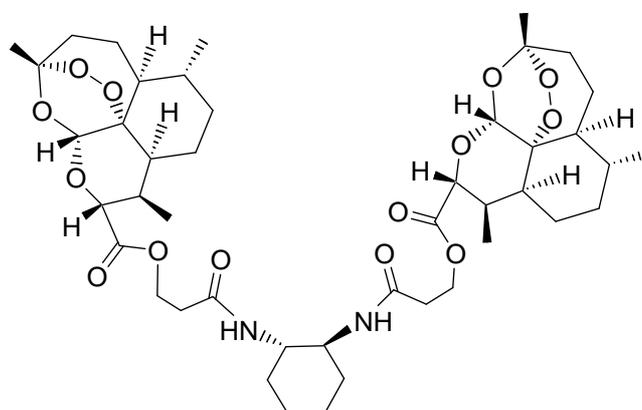
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.5, 37.77, 38.27, 40.81, 42.62, 45.17, 46.32, 47.64, 48.72, 50.19, 51.50, 55.31, 60.34, 63.02, 80.06, 81.30, 91.42, 91.45, 92.03, 92.08, 104.3, 104.4, 109.8, 150.1, 171.1, 171.1, 171.1, 171.7, 172.4$.

MS (ESI): m/z (%) = 1197.6 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$[\alpha]_D^{20} = +18.3^\circ$ ($c = 0.109, \text{CHCl}_3$).

Smp. 180-183 °C

9.9.5 Verbindung 109



Unter Stickstoff wurde Artesunat (342 mg, 0.88 mmol, 2 Äq) in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst. Eine Aktivierung des Artesunats wurde durch Zugabe von DCC (298 mg, 1.40 mmol, 3.2 Äq) und DMAP (21.4 mg, 0.17 mmol 0.40 Äq) ausgelöst. Nach einer halben Stunde Rühren wurde eine Lösung von Betulin (60.0 mg, 0.13 mmol, 1 Äq) in getrocknetem Dichlormethan (3 mL) innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde unter Stickstoff 3 Tage gerührt.

Niederschlag wurde abfiltriert, die Mutterlauge mit verdünnter HCl bei 0°C neutralisiert. Man extrahierte mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), und die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde zuerst durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradienten (Hex:EE = 3:1-1:1) und danach an Sephadex-Gel (CHCl_3) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (45.0 mg, 0.05 mmol, 54%) erhalten.

$R_f = 0.65$ (Hex: EE = 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.80-1.20 (m, 13 H), 1.22-1.23 (m, 7 H), 1.20-1.30 (m, 16 H), 1.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 9 H, 3 CH₃), 1.46-2.04 (m, 11 H), 1.99-2.05 (m, 3 H), 2.58-2.62 (m, 2 H), 2.78-2.80 (m, 1 H), 4.50-4.80 (m, 1 H), 5.27-5.30 (m, 1 H), 5.37 (s, 3 H, CH₃), 5.58 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 12.00, 20.19, 21.98, 24.55, 24.69, 25.32, 25.43, 25.93, 26.18, 29.65, 30.59, 30.84, 31.84, 32.41, 32.57, 34.04, 36.18, 37.26, 45.17, 49.92, 51.51, 80.09, 91.53, 92.29, 104.4, 153.9, 172.1.

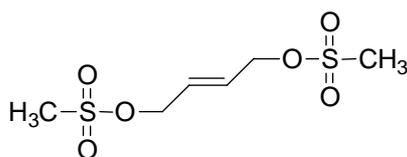
MS (ESI): *m/z* (%) = 869.3 (100) [M+Na]⁺.

C₄₄H₆₆N₂O₁₄ ber. 864.48523 [M+NH₄]⁺.

gef. 864.48559, 865.48905, 866.49153, 869.44055 (ESI-HRMS).

[α]_D²⁰ = +18.3° (c = 1.45, CHCl₃).

9.9.6 (E)-But-2-enyl-1,4-dimethanesulfonat (**111**)



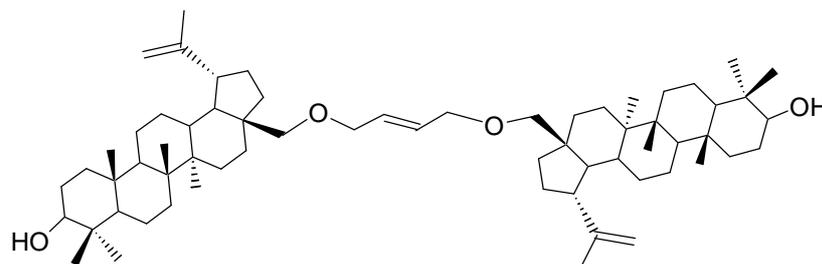
Unter Stickstoff wurde 1,4-Butandiol (8.22 mL, 0.10 mmol, 1 Äq) in trockenem CH₂Cl₂ (38 mL) gelöst. Diese Lösung wurde bis auf 0°C abgekühlt und dann NEt₃ zugegeben. Nach einer halben Stunde Rühren wurde MsCl (17.1 mL, 0.22 mmol, 2.20 Äq) innerhalb 30 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung als Suspension wurde bei 0°C unter DC-Kontrolle (Anfärbungsmittel Anisaldehyd) 3 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe bei 0°C von verdünnter HCl-Lösung beendet. Der Niederschlag wurde abfiltriert und die Mutterlauge mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (100% Ethylacetat) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als kaffeefarbenes Öl (106 g, 0.43 Mol 76%) erhalten.

R_f = 0.65 (100% EE)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.02 (s, 6 H, 2 CH₃), 4.82 (dd, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 4 H, 2 CH₂), 5.76-5.82 (m, 2 H, 2 CH).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 38.02, 65.43, 129.8.

MS (ESI): *m/z* (%) = 267.28 (37) [M+Na]⁺, 511.58 [2M+Na]⁺.

9.9.7 Dibetulin (**112**)

Unter Stickstoff wurde Betulin (100 mg, 0.23 mmol, 2 Äq) in trockenem THF (2 mL) gelöst. Man gab NaH-Suspension (5.10 mg, 80% in Parafineöl, 0.17 mmol, 1.50 Äq) dazu. Nach einer Stunde Rühren wurde Dimesylat (27.5 mg, 0.11 mmol, 1 Äq) in THF (3 mL) innerhalb von einer halben Stunde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde bei 40°C unter DC-Kontrolle (Anfärbungsmittel Anisadhyd) 24 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion bei 0°C durch Zugabe von verdünnter HCl-Lösung beendet, und mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde zuerst durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradienten (Hex:EE = 5:1-5:3) und danach an Sephadex-Gel (CHCl₃: MeOH 9:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (45.0 mg, 0.047 mmol, 54%) erhalten.

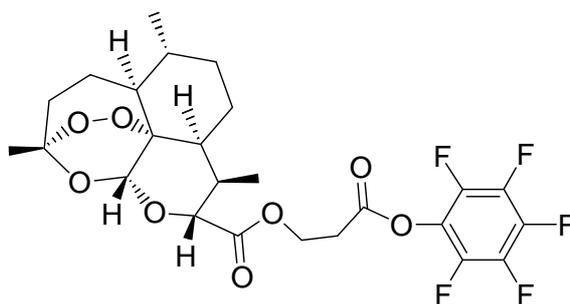
$R_f = 0.65$ (Hex. : EE = 3:1)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0.60$ (s, 3 H, CH₃), 0.70-1.20 (m, 18 H), 1.3 (s, 3 H, CH₃), 1.2-1.7 (m, 50 H), 1.60-2.00 (m, 2 H), 2.52 (s, 6 H, 2 CH₃), 3.15 (dd, $J = 4.8, 10.8$ Hz, 2 H, 2 CH), 3.32 (d, $J = 10.2$ Hz, 2 H, 2 CH), 3.38 (dd, $J = 2.1, 11.7$ Hz, 2 H, 2 CH), 4.55 (dd, $J = 1.8, 2.4$ Hz, 2 H, CH₂), 4.65 (d, 2.4 Hz, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (150MHz, CDCl₃): $\delta = 14.73, 15.30, 16.09, 18.27, 19.05, 20.79, 25.16, 27.00, 27.97, 29.12, 29.70, 33.94, 34.18, 37.12, 38.66, 38.84, 40.87, 42.68, 47.75, 48.70, 50.35, 55.24, 60.51, 78.96, 109.6, 115.8, 131.7, 150.4$.

MS (DCI): m/z (%) = 869.3 (100) [M-C₆H₁₂]⁺.

$[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃).

9.9.8 Artesunatpentafluorphenylester (**113**)

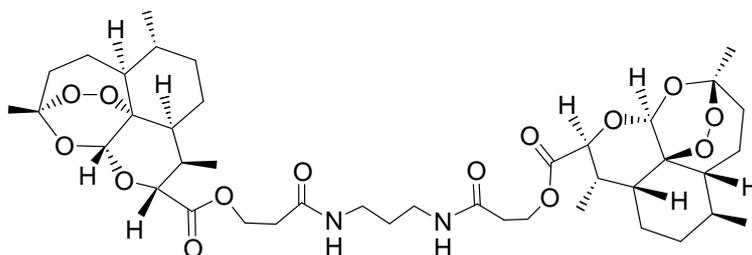
Unter Stickstoff wurde HOPFP (315 mg, 1.71 mmol, 1.16 Äq) mit getrocknetem Ethylacetat (5 mL) gelöst. Artesunat (564 mg, 1.47 mmol, 1 Äq) wurde in trockenem Chloroform gelöst. Man mischt die beiden Lösungen bei -10 bis -20°C. Dann gab man die Lösung (-20°C) von DCC (315 mg, 1.52 mmol, 1.03 Äq) in trockenem Ethylacetat (5 mL) hinzu. Diese Mischung wurde auf 0°C erwärmt und über Nacht bei 0°C stehen gelassen.

Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung wurde das Produkt (717 mg, 1.30 mMol, 90%) erhalten.

$R_f = 0.55$ (Hex. : EE = 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 0.76$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 0.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, CH_3), 1.16-1.19 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H, CH_3), 1.43-1.64 (m, 5 H), 1.78-1.85 (m, 2 H), 2.01-2.02 (m, 2 H), 2.06-2.38 (m, 2 H), 2.84 (dd, $J = 5.1, 7.8$ Hz, 2 H, CH_2), 3.07 (dd, $J = 4.5, 7.2$ Hz, 2 H), 5.57 (s, 1 H, CH), 5.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO): $\delta = 11.5, 11.6, 19.93, 20.91, 24.10, 25.39, 25.42, 27.74, 28.29, 28.41, 28.69, 31.53, 31.57, 33.63, 35.82, 35.88, 38.86, 44.50, 44.53, 51.06, 79.74, 79.76, 90.55, 91.67, 92.01, 103.4, 168.5, 170.3, 170.8, 173.0$.

9.9.9 Artesunat-propyldiamin-Peptid (**114**)

Unter Stickstoff wurde Art-PfP (320 mg, 0.58 mmol, 2.02 Äq) in DMF (1 mL) gelöst. die Lösung von Diaminocyclohexan (32.8 mg, 0.28 mmol, 1 Äq) in DMF (1 mL) innerhalb von halber Stunde zugetropft. Diese Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde zuerst durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CHCl_3 : MeOH = 9:1) und danach an Sephadex-Gel (CHCl_3) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (43.9 mg, 0.55 mmol, 10%) erhalten.

$R_f = 0.33$ (Hex:EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 0.80\text{-}1.12$ (m, 14 H), $1.20\text{-}1.51$ (m, 13 H), $1.58\text{-}1.98$ (m, 14 H), $2.41\text{-}2.60$ (m, 10 H), $2.62\text{-}2.82$ (m, 5 H), 5.40 (s, 2 H, 2 CH), 5.72 (d, $J = 9.9$ Hz; 2 H), 6.43 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO): $\delta = 36.59, 36.85, 37.23, 37.34, 37.45, 44.27, 45.13, 45.39, 51.48, 52.45, 60.48, 80.10, 81.11, 87.77, 91.18, 91.49, 91.54, 92.30, 92.35, 94.62, 96.38, 104.1, 104.5, 105.1, 172.0, 172.4$.

MS (ESI): m/z (%) = 829.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1634.9 (25) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

$[\alpha]_D^{20} = 18.6^\circ$ (c = 1.45, CHCl_3).

10 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Äq	Äquivalente
Ar	Aryl
Art.	Artesunat: (3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aR</i>)-Decahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3- <i>j</i>]1,2-benzodioxepisuccinat
Aus.	Ausbeute
ber.	Berechnet
binap	2-(Diphenylphosphino)-1-(2-(diphenylphosphino)naphthalen-1-yl)naphthalene
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
Betulin	3 <i>a</i> -Hydroxymethyl-1-isopropenyl-5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,8,8,11 <i>a</i> -pentamethyl-icosahydro-cyclopenta[<i>a</i>]chrysen-9-ol
<i>c</i>	Konzentration
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCI	direkte chemische Ionisation
DIBAH	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
DIPAM	(Ethyl)diisopropylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
[D ₆]DMSO	Hexadeuterodimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
EC ₅₀	effektive Wirkstoffkonzentration, siehe ED ₅₀
ED ₅₀	effektive Wirkstoffdosis, bei der 50 % der maximalen Wirkung auftritt oder 50 % der Testpopulation eine bestimmte Wirkung zeigt
EDCI	<i>N</i> -Ethyl- <i>N,N</i> -(dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss

EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
Eu(hfc) ₃	Europium (III)-tris-[3-(heptafluorpropyl-hydroxymethylen)- <i>d</i> - camphorat]
Eu(tfc) ₃	Europium (III)-tris-[3-(trifluormethyl-hydroxymethylen)- <i>d</i> - camphorat]
gef.	gefunden
Hex	Hexan
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR	Hochauflösung
Hz	Hertz
<i>i</i> -Bu	Isobutyl
<i>J</i>	Skalare Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
konz.	Konzentriert
<i>m</i>	meta
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektroskopie
MsCl	Methansulfonsäurechlorid
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	<i>ortho</i>
Piv	2,2-Dimethyl-propylcarbonyl
<i>p</i>	<i>para</i>
pfp	2,3,4,5-pentafluorphenyl
HO-pfp	2,3,4,5-Pentafluorphenol
IC ₅₀	Wirkstoffkonzentration, bei der 50% Inhibierung (z.B. eines Enzyms) auftritt
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
Py.	Pyridin
Red.	Reduzierte Zeit

R_f	Retentionswerte für DC
R_t	Retentionszeit für HPLC
RP	reverse Phase
RT	Raum- bzw. Umgebungstemperatur
s	Singulett
TFA	Trifluoroessigsäure
Tem.	Temperatur
THF	Tetrahydrofuran
t	Triplet
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TMS	Tetramethylsilan
Tr	Triphenylmethyl
Um.	Umsatz
UV	Ultraviolett-Spektroskopie
vgl.	vergleichen
Z	Benzyloxycarbonyl

11 Publikationen

1) Evidence of Asymmetric Autocatalysis in Organocatalytic Reactions. M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, I. M. Martynova, **S.-W. Wie**, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 393; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 397.

2) New highly enantioselective thiourea-based bifunctional organocatalysts for *nitro*-Michael addition. **S.-W. Wei**, D.A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, S. Schmatz, *Catalysis Today.* **2007**, *121*, 151-157.

3) Highly enantioselective addition of ketones to nitroolefins catalyzed by new thiourea-amine bifunctional organocatalysts. S. B. Tsogoeva, **S.-W. Wei**, *Chem. Commun.* **2006**, 1451.

4) S.B. Tsogoeva, **S.-W. Wei**, (S)-Histidine-based Dipeptides as Organic Catalysts for Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2005**, *16*, 1947.

12 Literaturverzeichnis

- ¹ a) Organikum 22. Aufl., **2004**, WILEY-VCH-Verlag GmbH, Weinheim, 173. b) Organikum 22. Aufl., **2004**, WILEY-VCH-Verlag GmbH, Weinheim, 175-176; c) Adam, Sobanski, Roland Schmäder, Fritz Vögtle: *Topologische Stereochemie und Chiralität* Chemie in unserer Zeit, 34(3), S.160-169 (2000), ISSN. 0009-2851, d) Klaus Roth: Eine unendliche chemische Geschichte, Chemie in unserer Zeit, **2005**, 3, 212-218; W.H.de Camo, *Chirality* **1989**, 322, 499.
- ² a) Neue Übersichtartikel: a) S. C. Stinson, „Chira Drug“, *Chem. Eng. News.* **1992**, 28, Sept., S. 46; b) R. Crossley, *Tetrahedron* **1992**, 48 (38), 8155. c) Hutt, AJ, TanSc: Drug chirality and clinical significance. *Drugs* 1996; 52(Suppl 5) 1-12.
- ³ D. Enders, „Forming asymmetric C-C bonds“ *Chemtech* **1981**, August, S. 504.
- ⁴ a) J. Crosby, „Synthesis of Optically Active Compounds: A Large Scale Perspective“, *Tetrahedron* **1991**, 47, (27), 4789.
- ⁵ R.S Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.*, 1966, 78, 413.
- ⁶ a). Adam Sobanski, Roland Schmäder, Fritz Vögtle: Topologische Stereochemie und Chiralität. *Chemie in unserer Zeit* 34(3), S. 160-169 (2000), ISSN.0009-2851; b). Klaus Roth: Eine unendliche chemische Geschichte, *Chemie in unserer Zeit* **2005**, 3, 212-218 ;W. c). H. de Camp, *Chirality* **1989**, 322, 499; d) D. A. Evans, *Studies in Asymmetric Synthesis - The Development of Practical Chiral Enolate Synthons* In: *Aldrichimica Acta*. Bd. 15, 1982, S. 23; e) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Elsevier, Heidelberg 2004, ISBN 978-382741590.
- ⁷ Vollhardt, K. P. C., Schore, N.E.: *Organische chemie*; 3, Aufl., Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2000**.
- ⁸ Hans-Jürgen Federsel *Chemie in unserer Zeit* 27. Jahrg, 1993. Nr.21.R.S Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.*, 1966, 78, 413.
- ⁹ Atkinson, P.S. *Stereoselective Synthesis*, Wiley & Sons, London, **1995**.
- ¹⁰ Spion, C.; Beaulieu, C. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2006.
- ¹¹ a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396; b) T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6951-6954.
- ¹² P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3840-3864; Peter I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int.Ed.* **2001**, 40, 3726-3748.
- ¹³ a) P. Langer, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3177-3188; *Angew. Chem.Int. Ed.* **2000**, 39, 3049-3052; b) E. Ciganek, *Org. React.* **1997**, 51, 201-350.

-
- ¹⁴ Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatekeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.
- ¹⁵ F. Ameer, S. E. Drewes, S. Freese, P. T. Kaye, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 495-500.
- ¹⁶ William S. Knowles *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096-2107 (Asymmetrische Hydrierungen (Nobel-Vertrag))
- ¹⁷ R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- ¹⁸ K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
- ¹⁹ Peter I. Dalko und Lionel Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840-3864.
- ²⁰ R. Greslow, *Science* **1982**, *218*, 532-537.
- ²¹ B. Funini, L. O. Arèan, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 373-382.
- ²² a) M. Yamaguchi, T. Shiraischi, M. Hirama, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3520-3530; b) M. Yamaguchi, Y. Igaraschi, R. S. Reddy, T. Schiraschi, M. Hirama, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11223-11226; c) M. Yamaguchi, T. Shiraischi, Y. Igaraschi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8233-8236.
- ²³ J. Seayad; B. List, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 719-724.
- ²⁴ a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K. -T. Wong, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 918-919; b) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K. -T. Wong, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10389-10402; c) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K. -T. Wong, x. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982-4991; d) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432-440; e) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8837-8847.
- ²⁵ a) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett and S. Wu, *J. A. C. S.* **1989**, *111*, 2353-2355; b) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506-517.
- ²⁶ K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181-185.
- ²⁷ a). M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902; b). M. S. Sigman, P. Vacha, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336-1338.
- ²⁸ A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.
- ²⁹ G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102-4103.
- ³⁰ M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558-10559.
- ³¹ Jun-an Ma; Dominique Cahard, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 4666-4683.
- ³² a) Msawamura, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 857-871. b) H. Steinhagen, G. Helmechen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2489-2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2339-2342. c) M. Shibasaki; H. Sasa, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290-1301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2339-1236-1256. d) E. K. van den Beuken, B. L. Ferina, *Tetrahedron* **2001**, *57*,

- 12985-13011; e) G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1865-18821; f). H. Gröger, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5246-5251; g). M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187-2209.
- ³³ L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128-4160; L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028.
- ³⁴ Oku, J.; Ito, N. ; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1982**, *183*, 579-586.
- ³⁵ Tannaka, K.; Mori, A.; Inoue, S., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181-185.
- ³⁶ Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Mandv, N. D.; Lipton, M. , *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.
- ³⁷ R. Wiechert, *Nachricht aus der Chemie*, **2003**, *51*, Juli-August.
- ³⁸ Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336-1338, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279-1281.
- ³⁹ Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014.
- ⁴⁰ Review: Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481-2495.
- ⁴¹ Review: Groeger, H.; Wilken, J.; Berkessel, A. *In simple Amino Acide and Short-chain Peptides as Efficient Metalfree Catalysts in Asymmetric Synthesis*; Schmalz, H.-G., Wirth, T., Eds.; Organic Synthesis highlights V.; WILEY-VCH: Weinheim, 2003, pp 178-186.
- ⁴² Review: Tsogoeva, S. B. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 208-213.
- ⁴³ Horstmann, T. E.; Guerin; D. J.; Miller, S. J. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3781-3784, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3635-3638.
- ⁴⁴ Guerin; D. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2134-2136.
- ⁴⁵ Tsogoeva, S. B.; Jagtap, S. B.; Ardemasova, Z. A., Kalikhevich, V. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4014-4019.
- ⁴⁶ Sculimbrene, B. R.; Morgan, A. J.; Müller, S. J. *Chem. Commun.* **2003**, 1781-1785.
- ⁴⁷ Sculimbrene, B. R.; Müller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10125-10126.
- ⁴⁸ G.T.Copeland and S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4306-4307.
- ⁴⁹ N. Papaioannou, C. A. Evans, J. T. Blank, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2879-2882.
- ⁵⁰ a). Berrige, M. J.; Irvine, R. F. *Nature* **1989**, *341*, 197-205; b) Potter, B. V. L. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 1-24.
- ⁵¹ a). B. R. Sculimbrene, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10125-10126, b) B. R. Sculimbrene, A. J. Morgen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11653-11656.
- ⁵² For a Reviw: Billington, D. C. *The Inositol Phosphates: Chemical Syntheses und Biological Significance*; VCH: New York, 1993.

- 53 Imbriglio, J. E.; Vasbinder, M. M.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2003**, *121*, 4306-4307.
- 54 Vogel, E. M. Groger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570-1577.
- 55 Basavaiah, D.; rao, A. J., Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
- 56 Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049-3052.
- 57 Walsch, L. M.; Winn, C. L.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8219-8222.
- 58 Oishi, T.; Hirma, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1241-1244.
- 59 Harry, J., B. List *Synlett*, **2003**, *12*, 1901-1902.
- 60 D. F. Cauble, V. Lynch, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 15-21.
- 61 T. Bach, B. Grosch, T. strassner, E. Herdtweck, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1107-1116.
- 62 P. R. Bently, W. Kroutil, J. A. Littelchild, S. M. Roberts, *chirality*, **1997**, *9*, 198.
- 63 R. W. Flood, T. P. Geller, S. A. Petty, S. M. Roberts, J. Skidmore, M. Volk, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 683.
- 64 P.E. Coffey, K. -H. Drauz, S. M. Roberts, J. Skidmore, J. A. Smith, *Chem. Commun.* **2001**, 2330.
- 65 T. D. Machajewski; H. Wang, C.H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352.
- 66 T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5590.
- 67 a) Yamada, Y. M. A.; Yoshikava, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871; b) Yamada, Y. M. A.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5561; c) Yoshikava, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168.
- 68 a) Torst, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003. b) Torst, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367.
- 69 a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. b) Skachivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260. c) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- 70 Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y. -D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262-5263.
- 71 Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901-902.
- 72 Kofoed, J.; Nielsen, J.; Reymond, J.-L. *Boorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2445-2447.
- 73 Shi, L.-X.; Sun, Q.; Ge, Z.-M.; Zhu, Y.-Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Synlett* **2004**, 2215-2217.
- 74 Szöllösi, G.; London, G.; Balàspiri, L.; Somlai, C.; Bartók, M. *Chirality* **2003**, *15*, 90-96.

-
- ⁷⁵ a) Tannaka, K.; Mori, A.; Inoue, S., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181-185. b) Mori, A.; Ikeda, Y.; Kinoshita, K.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1989**, 2119-2122. c) Ito, N; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1982**, *183*, 579-586.
- ⁷⁶ R. Brückner; *Reaktionsmechanismen*, 3. Aufl., ISBN, 3-8274-1579-9, Spain, 296-299.
- ⁷⁷ S. Kazuki, A. Hayao, K. Tesuo, I. Nobuo, *Bulletin of Chemical Society of Japan*, **1977**, *50* (8), 1999-2004. b) O. Hideo, I. Ken, J. Yoshiko, *Bulletin of Chemical Society of Japan*, **1964**, *37* (10), 1471-7.
- ⁷⁸ Skthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F.; III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267.
- ⁷⁹ B. List, *Synlett*, **2001**, No. *11*, 1675-1686, ISSN 0936-5214, Thieme Stuttgart New York.
- ⁸⁰ K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181-185.
- ⁸¹ Begoña, Aguilera, L.B. Wolf; P. Niezypor, F. P. J. T. Rutjes, H. S. Overkleeft, J. C. M. van Hest, H. E. Schoemaker, B. Wang, J. C. Mol, A. Fürster, M. Overhand, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *J. Org. Chem.* **2001**, 3584-3589.
- ⁸² a) Vogel, E. M.; Gröger, H., Shibasaki, M. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1672-1680. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570-1577; b) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N., Sayo, H., Kumobayaschi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 629-631.
- ⁸³ S. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *112*, 4897-4950.
- ⁸⁴ a) T. Artatani, Y. Yoneyoschi, T. Nagasa, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2599-2602; b) T. Artatani, Y. Yoneyoschi, T. Nagasa, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 685-688.
- ⁸⁵ a) T. Kasuki, K. B. Scharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976. b) E. N. Jacobsen in *Comprehensive organometallic Chemistry II*, vol. *12* (Eds.: E. W. Abel, F. G. Stone, E. Wilkinson), Pergamon, New York, **1995**, p. 1097.
- ⁸⁶ H. -U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. *2* (Eds. B. Cornlis, W. A. Herrmann), CCH, Weinheim, **1996**, p. 1097.
- ⁸⁷ Vogel, E. M.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1672-1680. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570-1577.
- ⁸⁸ Hanessian, S.; Pham; *V. Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975-2978.
- ⁸⁹ P. Diedizic, W-B. Zhao, J. Hägren, A. Córdova, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 38-40.
- ⁹⁰ Imbriglio, J. E.; Vasbinder, M. M.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2003**, *121*, 4306-4307.

-
- ⁹¹ Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hschimoto, K. Nagasawa, *Tetradedron Lett*, **2004**, *45*, 5589-5592.
- ⁹² Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hschimoto, K. Nagasawa, *Tetradedron Lett.*, **2004**, *45*, 5589-5592.
- ⁹³ C. R. Woods, N.Faucher, B. Eschgfaller, K. W. Bair, D. L. Boger, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2002**, *12*, 2674.
- ⁹⁴ Von Jean-Marie, C, A, Fürst, W. Meier, *Helv. Chim. Acta*, **1976**, *59*, 6, Nr.197.
- ⁹⁵ J. E. Macor, J. Blake, C. B. Fox, C. John, B. K.Koe, *J. M. C.* **1992**, *35*, No, 23, 4503-4505.
- ⁹⁶ *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, *10*, 713-719.
- ⁹⁷ V. F. Pozdnev, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, No. 39, 7115-7118.
- ⁹⁸ L. Aureli, J. S. Box, R. T. C. Brownlee, A. B. Hughes, M. M. Sleebs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2652-2667.
- ⁹⁹ V. F. Pozdnev, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, No. 39, 7115-7118.
- ¹⁰⁰ M. B. Sassaman, J. Giowanelli, V. K. Sood, W. C. Eckelman, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1759-1766.
- ¹⁰¹ D. H. R. Barton, C. Tachdjian, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, No. 35, 7091-7108.
- ¹⁰² Hassan, H. Y. Ei-kussi, N. A. Farghary Z. S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, *46*, 865-866.
- ¹⁰³ V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692-700.
- ¹⁰⁴ a). S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki, *Perkin, Trans. I*, **1983**, 1673-1676; b). S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* , **1983**, 469-470.
- ¹⁰⁵ E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092-2118. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.
- ¹⁰⁶ M. P. Sibi, G. R. Cook, P. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2477-2480.
- ¹⁰⁷ J. M. Brunel, O. pardigon, B. Faure, G. Buono, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 287-288.
- ¹⁰⁸ a) G. Buono, O. Chiodi, M. Wills, *Synlett*, **1999**, 377-388, b) M. Wills, M. Gamble, M. Palmer, A. Smith, J. Studley, J. Kenny, *J. Mol. Catal. A. Chem.* **1999**, *146*, 139-148.
- ¹⁰⁹ Für ein Beispiel intramolekulare prolinkatalysierte Aldol-Reaktion siehe: a) Z. G. Hajos, D. R. Parrisch, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621; b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *112*, 7386-7387. c) K. Sakthivel; W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *113*, 5260-5271; C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2891-2894. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2785-2788.

-
- ¹¹⁰ a) L. Hong, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479.
- ¹¹¹ Z. Tang, F. jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A. Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D.-Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262-5263.
- ¹¹² T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627.
- ¹¹³ J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293-4296.
- ¹¹⁴ G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102-4103.
- ¹¹⁵ R. F. Pratt, *Science* **1989**, *246*, 917.
- ¹¹⁶ L. Maier, Diel, P. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1991**, *57*, 57.
- ¹¹⁷ Kolodiaznyi, O. I. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 1279.
- ¹¹⁸ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.
- ¹¹⁹ M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279.
- ¹²⁰ J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 197.
- ¹²¹ P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867.
- ¹²² P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.
- ¹²³ A. G. Wenzel, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Synlett*, **2003**, 1919.
- ¹²⁴ M.S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558.
- ¹²⁵ M. S. Taylor, N. Torunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700.
- ¹²⁶ O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877.
- ¹²⁷ K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5240.
- ¹²⁸ B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423.
- ¹²⁹ D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26.
- ¹³⁰ J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas, III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441
- ¹³¹ a) H. J. Martin, B. List, *Synlett* **2003**, 1901; b) O. Andrey, A. Aleyakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1147; c) D. Terakado, M. Takano, T. Oriyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 962; d) W. Wang, J. Wang, T. Li, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1393, *Angew Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369.
- ¹³² a) A. J. A. Cobb, D. A. Longbotton, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2004**, 1808; b) C. E. T. Mitchell, A. J. A. Cobb, S. V. Ley, *Synlett* **2005**, 611; c) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbotton, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84.

- ¹³³ T. Ishii, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9958.
- ¹³⁴ a) J. –A, Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 4666, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4556, b) M. Shibaski, N. Yishikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187; c) H. Gröger, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 5246; d) M. Shibaski, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.*, **1997**, 1290, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 1236.
- ¹³⁵ a) P.I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 5248, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; b) P. M. Pihko; *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 2110, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062; c) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.
- ¹³⁶ Referenz 13 bei: S. B. Tsogoeva, S.-W, Wei, *Chem. Commun.* **2006**, 1451.
- ¹³⁷ S. B. Tsogoeva, D. A. Yalalov, M. J. Hateley, C. Weckbecker, K. Huthmacher, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4995.
- ¹³⁸ a) A. Córdova, W. Zou, I. Ibrahim, E. Reyes, M. Engqvist, W. –W, Liao, *Chem. Commun.* **2005**, 3586, b) B. List, *Synlett*, **2001**, 1675.
- ¹³⁹ a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett*, **2002**, *4*, 217; b) Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 4100, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032; c) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 407; d) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.
- ¹⁴⁰ D. Ma, K. Cheng *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 713-719.
- ¹⁴¹ S.-W. Wei, D. A. Yalalov; S. B. Tsogoeva, S. Schmatz, *Catalysis Today* **2007**, *121*, 151-157.
- ¹⁴² a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119; b) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672; c) Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4100, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032.
- ¹⁴³ B. List, P. Pojarliv, H. J. Martin, *Org. Lett*, **2001**, *3*, 2423.
- ¹⁴⁴ A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett*, **2002**, *4*, 3611.
- ¹⁴⁵ Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 460.
- ¹⁴⁶ K. Soai, T. Schibata, I. Sato, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 382.
- ¹⁴⁷ C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1767, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1657.
- ¹⁴⁸ a) H. Wynberg *Chimia*, **1989**, *43*, 156; b) H. Wynberg, *J. Macromol. Sci. Chem. A*, **1989**, *26*, 1033.
- ¹⁴⁹ F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459.

-
- ¹⁵⁰ B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418-3439.
- ¹⁵¹ A. Moradpour, J. F. Nicoud, G. Balavoine, H. Kagen, G. Tsoucaris, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2353-2354.
- ¹⁵² M. Klussmann, H. iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells, U. Pandya, A. armstrong, D. G. Blackmond, *Nature*, **2006**, *441*, 621-623.
- ¹⁵³ P. Gerike, *Naturwissenschaft*, **1975**, *62*, 38-39.
- ¹⁵⁴ D. Seebach, R. Amstutz, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 2622.
- ¹⁵⁵ D. Seebach, P. Robert, *Angew. Chem.*, **1988**, *100*, 1685, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1624.
- ¹⁵⁶ A. H. Aberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7265-7266.
- ¹⁵⁷ K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 982-983.
- ¹⁵⁸ K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 789.
- ¹⁵⁹ I. Sato, H. Urabe, S. Ischiguro, T. Schibara, K. Soai, *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 329, *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 315.
- ¹⁶⁰ M. Szlosek, B. Figadère, *Angew. Chem.*, **2000**, *115*, 1869, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1799.
- ¹⁶¹ H. Fujisawa, T. Nakagawa, T. Mukaiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1241.
- ¹⁶² D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Nature*, **1994**, *369*, 221.
- ¹⁶³ a) C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem.*, **1996**, *108*, 1767, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1657. b) H. Danda, H. Nischikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6740.
- ¹⁶⁴ K. Soai, T. Shibata, T. Morika, K. Choji, *Nature*, **1995**, *378*, 767-768.
- ¹⁶⁵ D. A. Singleton, L. K. Vo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10010-10011.
- ¹⁶⁶ K. Tennakone, L. P. M. P. *Orig. of Life and Evol. Ofthe Biosph.* **1993**, *23*, 137-143.
- ¹⁶⁷ P. Decker, *Origins of Optical Activity in Nature* (D. C. ed. Walker, Elsevier, Amsterdam, **1979**).
- ¹⁶⁸ Y. Saito, H. Hyuga, *J. Phys. Soc. Japan*, **2004**, *73*, 33-35.
- ¹⁶⁹ R. Plasson, H. Bersini, A. Commeyras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16733-16738.
- ¹⁷⁰ A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *114*, 1842-1843.
- ¹⁷¹ M. Mauksch, S. B. Tsogoeave, I. M, Martynova, S.-W. Wei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1-5; *Angew. Chem.*, **2007**, *119*, 397-400.
- ¹⁷² B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819.

-
- ¹⁷³ M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, I.M. Martynova, S.-W. Wei, *Angew. Chem.*, **2007**, *119*, 397-400, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 393-396.
- ¹⁷⁴ T. D. Lee, C. N. Yang, *Phys. Rev.* **1956**, *102*, 290-291.
- ¹⁷⁵ D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Nature* **1985**, *314*, 438-441.
- ¹⁷⁶ C. Girard, H. B. Kagen, *Angew Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922-2959.
- ¹⁷⁷ M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036.
- ¹⁷⁸ D. G. Blackmond, C. R. Mcmillan, S. Ramdeehul, S. Scorm, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10103-10104.
- ¹⁷⁹ H. Wynberg, B. Feringa, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 2831-2834.
- ¹⁸⁰ L. F. Tietz, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128-4160; L. F. Tietz, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028.
- ¹⁸¹ a) G. M. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snadr, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-62; b) A. Zeeck, G. Bach, H. Terlau, *Internist* **2001**, *42*, 1422-1427, c) L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128-4160; L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028.
- ¹⁸² G. R. Robertson, J. Field, B. Goodwin, S. Bierach, M. tran, A. Lehnert, C. Liddle, *Molecular Pharmacology*, **2003**, *64*, 42-50.
- ¹⁸³ W. A. Ray, K. T. Murray, S. Meredith, S. S. narasimhulu, K. hall, C. M. Stein, *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 1089-1096.
- ¹⁸⁴ J. Setter, F. Lieb, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1792-1812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1724-1744.
- ¹⁸⁵ P. Arya. M. Back, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 292-301.
- ¹⁸⁶ S. L. Schreiber, *Science*, **2000**, *287*, 1964-1969.
- ¹⁸⁷ H. Shiozawa, A. Shimada, S. Takahashi, *J. Antibiotics* **1997**, *50*, 449-452.
- ¹⁸⁸ H. Shiozawa, T. Kagasaki, T. Kinoshita, H. Haruyama, H. Domon, Y. Utsui, K. Kodama, S. Takahashi, *J. Antibiotics* **1993**, *46*, 1834-1842.
- ¹⁸⁹ Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, M. Schäffer, G. Bringmann, G. Francois, M. R. Boyd, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1729-1734.
- ¹⁹⁰ a) C. J. Tsoi, C. Khosla, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 355-362, b) L. Katz, R. McDaniel, *Med. res. Rev.* **1999**, *19*, 543-558, c) R. McDaniel, S. Ebert-Khosla, D. A. Hopwood, C. Khosla, *Science* **1993**, *262*, 1546.
- ¹⁹¹ M. M. O'connel, M. D. Bentely, C. S. Campbell, B. J. W. Cole, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 2175-2176.

-
- ¹⁹² Y. Gong, K. M. Raj, C.A. Luscombe, I. Gadawski, T. Tam, J. Chu, D. Gibson, R. Carlson, S. L. Sacks, *Antiviral Res.* **2004**, *64*, 127-130.
- ¹⁹³ K. W. Cheng, P. J. Lahad, w.-I. Kuo, A. Lapuk, K.Yamada, *Nature medicine* **2004**, *10*, 1251-1256.
- ¹⁹⁴ T. Effert, A. Sauerbarey, A. Olbrich, E. Gebhart, P. Rauch, H. O. Weber, J. G. Hengstler, M.-E. Halatsch, M. volm, K.-D. tew, *Mol. Pharmacol.* **2003**, *64*, 382-394.
- ¹⁹⁵ C. Lügendorf, C. Rojanawatsirivet, G. Wernsdorfer, J. Sirichaisinthop, H. Kollaritsch, W. H. Wernsdorfer, *The Mid.Eur.J. of Med.* **2006**, *118*, 70-76.
- ¹⁹⁶ Zitat aus *Report of a WHO Technical Consultation on Antimalarial Combination Therapy*, WHO, 4-5 April, **2001**.
- ¹⁹⁷ a) L.F. Tietze, H. Heinzin, P. Moyna, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1245-1249; b) Y. H. Deng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2864-2873.
- ¹⁹⁸ G. B. jones, G. Hynd, M. Wright, A. Purohit, G. W. Plourde II R. S. Hiber, J. E. Mathews, A. Li, M. W. Kilgore, G. J. Bublely, M. Yancisin, M. A. Brown, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3688-3695.
- ¹⁹⁹ R. Boulch, A. Scheuer, P. Mosset, R. W. Saalfrank, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1023-1026.
- ²⁰⁰ Christnsen, et al, *United States Patent*, **1979**, No. 13.
- ²⁰¹ *Organikum*, **22. Auflag**, 742-776.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen bedanken, die auf unterschiedlichste Art und Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die stets wohlwollende Unterstützung danke ich allen Mitarbeitern der Analytikabteilung unsers Instituts, insbesondere der NMR-Abteilung. Martin Weitemeyer, Ulrich Leohardt, Christiane Siebert, Carola Zolke und natürlich Reinhard Machinek danke ich für die Messung der NMR-Spektren sowie Frau Györgyi Udvarnoki und Herrn Dr. Holm Frauendorf für die Aufnahme von Massenspektren.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe danke ich für Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit während der gesamten Zeit.

Für das gründliche Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich besonders Sabine Hermann, Matthias Freund, Martin Burthardt, Michael Mauksch und Florian Seidel.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann, der mich in aller stressigen Situationen unterstützt hat und nie die Geduld verloren. Ich danke meinen Eltern und meiner Tochter für moralische Unterstützung